

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 - EIN STOFF UNTER DER LUPE : METAMIZOL

Stoffgruppe: Nichtopioid-Analgetika

Einsatzgebiete in der Palliativmedizin: (Tumor-)Schmerz, postoperativer Schmerz, Koliken, Fieber

Zugelassene Applikation: Oral ✓ Rektal ✓ Intravenös ✓ Intramuskulär ✓

Off-Label Applikation: Subkutan ✓ Dauerinfusion ✓

Metamizol ist ein Nichtopioid-Analgetikum, das neben seinen analgetischen Effekten inkl. gegen Koliken auch fiebersenkend wirkt. Anders als NSAR (z.B. Ibuprofen, Diclofenac) ist es nicht im relevanten Ausmaß antiphlogistisch wirksam.

Gut zu wissen: Kann in hohen Dosierungen eine Rotfärbung des Urins bewirken (Rubazonsäure)

VORTEILE

- Kaum Nephrotoxizität
- Synergistische Wirkung mit Opioiden: weniger Opioid-nebenwirkungen
- Tropfen in verschiedenen Aromen, Tabletten, Brausetabletten, Suppositorien, Ampullen (iv., im., off label: s.c.)
- Zugelassen für Tumorschmerzen, Koliken

NACHTEILE

- Hypotension -> Nephrotoxizität
- Hepatotoxizität -> Vermeidung hoher Dosierungen bei Leberfunktionsstörungen, Leberzirrhose; Monitoring der Leberwerte bei Lebergesunden
- Knochenmarkschädigung (Myelotoxizität): Agranulozytose, Thrombozytopenie, Panzytopenie - v.a. bei Patient*innen mit Vorbelastungen (Hämatologische Erkrankungen) und als Wechselwirkung in Kombination mit Carbamazepin, Clozapin, Neuroleptika, MTX
- Vermindert die Wirkung u.a. von Sertralin, Cyclosporin (Transplantationspatient:innen)
- Hemmt die Thrombozytenaggregations-Hemmung von ASS, bei Patient*innen unter ASS mit Vorsicht anwenden – betrifft: kardiovaskuläre Erkrankungen, aber auch wichtige Begleittherapie z.B. bei hämato-onkologischen Erkrankungen

WAS IST NEU?

FALLBERICHT

Ein 45-jähriger Patient leidet an einem hepatisch metastasierten Kolonkarzinom. Nach Resektion sowie erfolgter Antikörpertherapie und Chemotherapie wird der Patient bei ausgeprägten abdominellen Schmerzen auf einer numerischen Ratingskala (NRS) 8/10 auf die Palliativstation aufgenommen. Im niedergelassenen Bereich hatte er bereits bei ausgeprägter Schmerzsymptomatik (NRS 6/10) Hydromorphon retard Tabletten 8 mg zwei Mal täglich, eine Bedarfsmedikation von Hydromorphon 2,6 mg, 20 Tropfen (7,5 mg) Natriumpicosulfat abends zur Obstipationsprophylaxe sowie bei viszeraler Schmerzkomponente 40 Tropfen (1 Gramm) Metamizol vier Mal täglich erhalten.

VERLAUF

Die Hydromorphon-Therapie wurde bei unzureichender Wirksamkeit nach dem Erfassen einer neuropathischen Schmerzkomponente mittels painDetect™ Fragebogen durch eine Therapie mit Pregabalin 50 mg zwei Mal täglich ergänzt. Die Obstipationsprophylaxe wurde beibehalten, der Patient gab an, unter Natriumpicosulfat-Tropfen regelmäßigen Stuhlgang zu haben. Stationär fiel ein deutlicher Anstieg der Transaminasen (verdreifacht) sowie des Bilirubins von 3 mg/dl auf 6 mg/dl auf, wobei sich in einer Computertomographie kein Tumorprogress sondern ein stable disease (stabile Erkrankung) zeigte.



LOTTI STUDIERT - UNTER DER LUPE



Im Rahmen eines Rote-Hand-Briefes 12/2020 wurden Fälle eines arzneimittelbedingten Leberschadens (drug-induced liver injury, DILI) unter der Behandlung mit Metamizol berichtet (1). Patient*innen sollen darüber unterrichtet werden, wie sie Frühsymptome erkennen, die auf einen arzneimittelbedingten Leberschaden hinweisen. Im Fall von Symptomen wie z.B. Ikterus, Hautausschlag sollte die Einnahme/Anwendung von Metamizol beendet werden und die Leberfunktion ärztlich überprüft und überwacht werden. Metamizol sollte bei Patient*innen, bei denen unter der Behandlung ein Leberschaden aufgetreten ist, für den keine andere Ursache gefunden werden konnte, nicht wieder angewendet werden.

LOTTI RESÜMIERT - SCHON MAL GEHÖRT?

Die WHO Guidelines 2019 on the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain (2) adaptierten das 1986 für durch Krebserkrankungen bedingte Schmerzen etablierte WHO-Stufenschema wie folgt: "By The Mouth; By The Clock; For The Individual; With Attention to Detail". Das unterstreicht, wie wesentlich die Berücksichtigung der Schmerzkomponente (nozizeptiv, neuropathisch oder mixed pain) ist. Metamizol wird in den WHO-Guidelines nicht erwähnt, da es in den USA und Großbritannien nicht erhältlich ist. Es gibt aber Evidenz, um Metamizol bei entsprechender Indikation zum Beginn und zur Fortführung einer adäquaten Tumorschmerztherapie zu verwenden (3). Auf ein DILI ist zu achten.

SCHON GEHÖRT? - REKTALE ARZNEIMITTELAPPLIKATION

MERKE

- Rektum: Die Resorption wird beeinflusst durch die vergleichsweise geringe Resorptionsfläche, passive Resorptionsprozesse, Füllzustand und Defäkation
- Arzneistoff: In Abhängigkeit von der Resorptionshöhe gelangen Arzneistoffe direkt oder indirekt in die Leber, wo sie je nach Arzneistoffeigenschaft aktiviert oder metabolisiert werden
- Trägerstoff: Schnelle Resorption in flüssigem Medium, gleichmäßigere Resorption in Suppositorien und Suspensionen, leichtere Resorption bei höherem pH

Das Rektum ist normalerweise weitgehend leer und enthält 1-3 ml Schleim (pH 7,3). Durch die gute Durchblutung ist die Rektumschleimhaut grundsätzlich als Resorptionsorgan geeignet. Allerdings sind die Bedingungen zur Resorption aus dem Rektum relativ schlecht und teilweise schwer kontrollierbar:

Die Oberfläche ist mit 0,04-0,07 m² etwa 10.000 mal geringer als im Dünndarm, wo die meisten Medikamente aufgenommen werden, d.h. die geringe Oberfläche kann zum geschwindigkeitsbegrenzenden Faktor werden. Zudem hängt die Resorption von weiteren Faktoren, wie Füllungsstatus und Defäkation ab. Im Gegensatz zu den verschiedenen aktiven Transportsystemen in den oberen Abschnitten des GI-Traktes, geschieht die Resorption im Rektum über passive Transportmechanismen.

Je nach Grundmasse schmilzt oder löst sich ein eingeführtes Suppositorium im Rektum. Durch Spreitung kann ein Teil der halbfesten oder flüssigen Suppositorienmasse in höhere Bereiche der Rektumampulle gelangen. Eine ausreichende und reproduzierbare Resorption ist am ehesten bei lipophilen Pharmaka in geeigneter galenischer Zubereitung zu erwarten.

Arzneistoffresorption aus dem Rektum

Nur ein gelöster Stoff kann letztendlich auch resorbiert werden. Es ist daher auch als problematisch einzustufen, wenn Tabletten zur oralen Einnahme rektal appliziert werden, da diese zum Zerfallen/Auflösen ausreichend Flüssigkeit benötigen. Muss ein Arzneimittel aufgrund des Fehlens anderer Applikationsmöglichkeiten rektal appliziert werden, sollten Tabletten zuvor in einem kleinen Volumen gelöst bzw.

suspendiert werden. Volumina von 10-25 ml können i.d.R. vom Patient*innen ohne Schwierigkeiten im Rektum gehalten werden.

Die Gefäße des untersten Rektumabschnittes münden direkt in die Hohlvene, in höheren Teilen des Rektums (ca. 15 -20 cm) resorbierte Stoffe gelangen in die Pfortader und darüber direkt in die Leber. Dadurch kann es in Abhängigkeit von der Umwandlung eines Arzneistoffes im Körper (Biotransformation) zu Veränderung der Pharmakokinetik (Effekte des Organismus auf den Arzneistoff) kommen. Liegt ein Arzneistoff beispielsweise als Prodrug (Vorstufe) vor und muss durch die Leberpassage erst in die aktive Form überführt werden, kann es bei der rektalen Applikation zu einem verzögerten Wirkeintritt kommen. Umgekehrt kann es bei der Applikation von Arzneistoffen, die bei oraler Applikation einem hohen First-Pass-Effekt (Metabolisierung bei der ersten Leberpassage), unterliegen, zu einem vergleichsweise schnelleren Wirkeintritt bzw. zu einer - zumindest initial - stärkeren Wirkung kommen als bei oraler Gabe. Je weiter die Resorption im oberen Ampullenbereich erfolgt, desto mehr Wirkstoff wird über die obere Rektalvene direkt der Leber zugeführt.

Der schwankende Füllungsstatus des Rektums kann zu starken Schwankungen in der Arzneistoffresorption führen. Leicht alkalische Lösungen werden i.d.R. schneller resorbiert als saure. Ebenfalls schneller resorbiert werden wässrige oder alkoholische Lösungen im Vergleich zu Suspensionen und Suppositorien. Vorteil von Suppositorien und Suspension ist dagegen die Resorption über einen längeren Zeitraum (4-6).

QUELLEN

1. BfArM. Rote-Hand-Brief zu Metamizol: Risiko für arzneimittelbedingten Leberschaden 2020 [cited 2022. Available from: <https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RHB/2020/rhb-metamizol.html>
2. Organisation WH. WHO guidelines for the pharmacological and radiotherapeutic management of cancer pain in adults and adolescents. Geneva 2019. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241550390>.
3. Gaertner J, Stamer UM, Remi C, Voltz R, Bausewein C, Sabatowski R, et al. Metamizole/dipyrone for the relief of cancer pain: A systematic review and evidence-based recommendations for clinical practice. *Palliative Medicine*. 2017;31(1):26-34.
4. Warren DE. Practical use of rectal medications in palliative care. *Journal of pain and symptom management*. 1996;11(6):378-87.
5. Bauer KH, Frömlich K-H, Führer C. Pharmazeutische Technologie: Mit Einführung in Biopharmazie und Biotechnologie. 10. ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2017. 27.10.2016.
6. Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K, Forth W. Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie : für Studenten der Medizin, Veterinärmedizin, Pharmazie, Chemie und Biologie sowie für Ärzte, Tierärzte und Apotheker. 12 ed. München: Elsevier; 2017. 1113 p.