LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

CAMPUS GROSSHADERN

APOTHEKE - ARZNEIMITTELHERSTELLUNG

Drug Utilization Review – antimykotische Aerosoltherapie mit Amphotericin-B-haltigen Lösungen im Klinikum der Universität München

A. Paulitschke, V. Möhn, S. Schwägerl, M-C. Li, M. Andraschko, C. Vetter-Kerkhoff

Apotheke, Klinikum der Universität München - Großhadern

Hintergrund

Amphotericin B wird hinsichtlich der Anwendungsart und Dosierung off-label zur Aerosoltherapie bei Mykosen der Atemwege, nach Lungentransplantation als Standardtherapeutikum und zur Prophylaxe verordnet [1]. Ein applikationsfertiges Präparat ist international nicht verfügbar. Aus hygienischen und ökonomischen Gründen sowie zur Erleichterung in der Anwendung auf Station erfolgt die Zubereitung der Amphotericin-B-haltigen Lösung zur Inhalation im aseptischen Herstellungsbereich der Apotheke [Abb. 1]. 2013 stellte die Apotheke des Klinikums der Universität München 10.730 applikationsfertige Amphotericin-B-haltige Lösungen (5mg/ml) zur Inhalation her [Abb. 2]. Regelmäßige Anfragen von Pflegekräften der anfordernden Stationen und öffentlichen Apotheken zur sachgerechten Anwendung und Herstellung der Lösung zeigen den Bedarf für evidenzbasierte Information um eine für Patienten und Pflegepersonal sichere Anwendung zu gewährleisten.

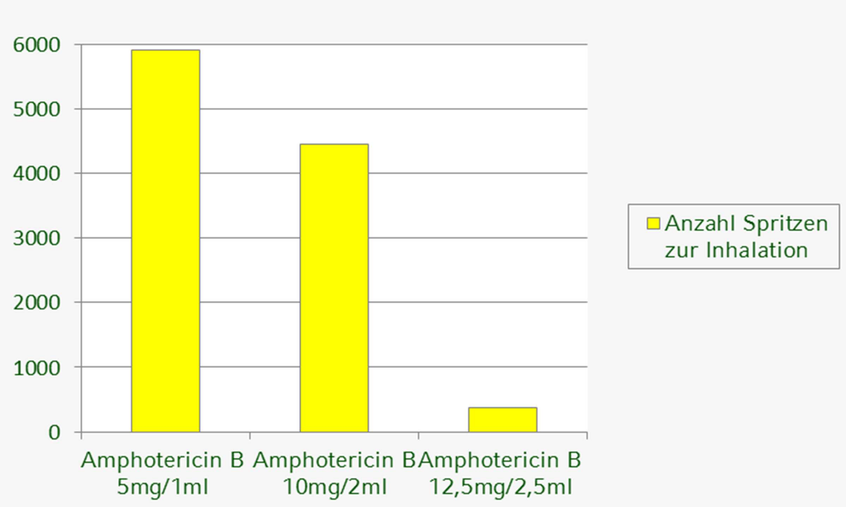


Abb. 2: Verbrauchszahlen der Amphotericin B Spritzen zur Inhalation im Jahr 2013

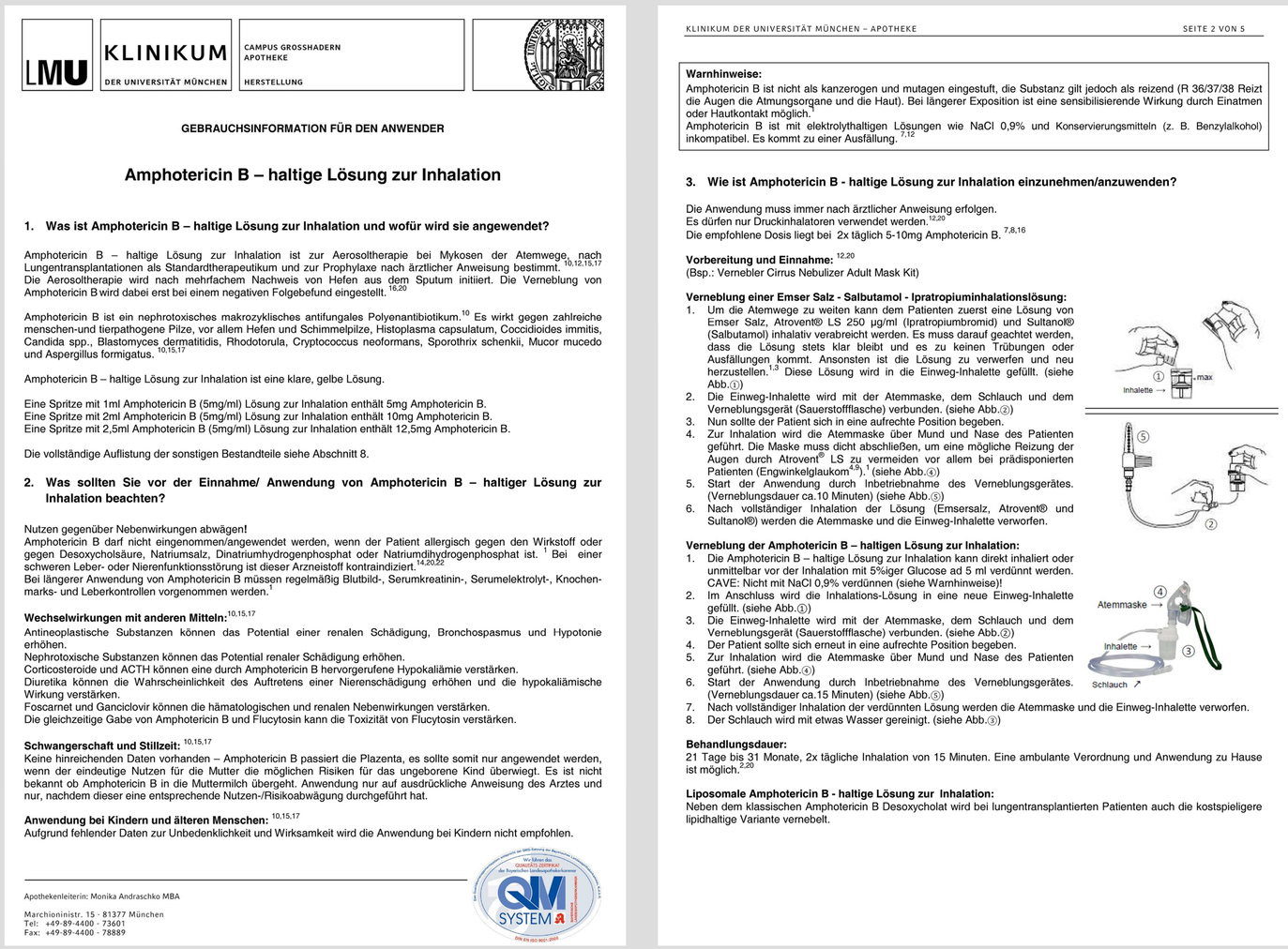
Methode

Im Rahmen eines Wahlpflicht-Projekts Klinische Pharmazie wurden in der ADKA Arzneimittel-Info-Datenbank dokumentierte Anfragen zu inhalativem Amphotericin B ausgewertet. Die Ist-Situation betreffs Indikation, Applikation und Dosierung wurde vor Ort auf den Stationen erfasst und mittels einer Datenbankrecherche und pharmazeutischem Sachverstand evaluiert. Nach Vorgaben der EMA (European Medicines Agency) wurde eine anwendergerechte Gebrauchsinformation erstellt sowie die bisherige Herstellungsanweisung optimiert.

Ergebnisse

Die Verneblung von Amphotericin B bei Mykosen der Atemwege, nach Lungentransplantation als Standardtherapeutikum und zur Prophylaxe hat sich in der Praxis bewährt (Therapiedauer 1-31 Monate) [2]. Amphotericin B erreicht das Lungenendothel, die Aktivität am Wirkort ist unklar [3]. Aufgrund der geringeren Kosten, der vergleichbaren Wirksamkeit und dem höheren Erfahrungswert wird das konventionelle dem liposomalen Amphotericin B zur Aerosoltherapie vorgezogen. Verordnet werden auf Normal- und Intensivstationen Dosierungen von 5mg, 10mg oder 12,5mg zur zweimal täglichen Applikation mithilfe von verschiedenen Verneblersystemen. Nebenwirkungen wie Hustenreiz und Atemnot werden berichtet. Über das Arzneimittelportal AiDKlinik ist die neue anwenderorientierte Gebrauchs-information online für das Klinikum abrufbar [Abb. 3]. Die Gebrauchsinformation richtet sich an das pflegerische und ärztliche Personal sowie an den Patienten. Die überarbeitete Herstellungsanweisung wird auf Anfrage an öffentliche Apotheken kommuniziert.

Abb. 1: Amphotericin B 10mg (5mg/ml) 2ml zur Inhalation in 5ml Spritze



LMU KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN | CAMPUS GROSSHADERN APOTHEKE HERSTELLUNG

GEBRAUCHSINFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Amphotericin B – haltige Lösung zur Inhalation

1. Was ist Amphotericin B – haltige Lösung zur Inhalation und wofür wird sie angewendet?

Amphotericin B – haltige Lösung zur Inhalation ist zur Aerosoltherapie bei Mykosen der Atemwege, nach Lungentransplantationen als Standardtherapeutikum und zur Prophylaxe nach ärztlicher Anweisung bestimmt.[10,12,15,17] Die Aerosoltherapie wird nach mehrfachem Nachweis von Hefen aus dem Sputum initiiert. Die Verneblung von Amphotericin B wird dabei erst bei einem negativen Folgebefund eingestellt.[16,20]

Amphotericin B ist ein nephrotoxisches makrozyklisches antifungales Polyenantibiotikum.[10] Es wirkt gegen zahlreiche menschen-und tierpathogene Pilze, vor allem Hefen und Schimmelpilze, Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis, Candida spp., Blastomyces dermatitidis, Rhodotorula, Cryptococcus neoformans, Sporothrix schenkii, Mucor mucedo und Aspergillus formigatus.[10,15,17]

Amphotericin B – haltige Lösung zur Inhalation ist eine klare, gelbe Lösung.

Eine Spritze mit 1ml Amphotericin B (5mg/ml) Lösung zur Inhalation enthält 5mg Amphotericin B.
Eine Spritze mit 2ml Amphotericin B (5mg/ml) Lösung zur Inhalation enthält 10mg Amphotericin B.
Eine Spritze mit 2,5ml Amphotericin B (5mg/ml) Lösung zur Inhalation enthält 12,5mg Amphotericin B.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 8.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme/ Anwendung von Amphotericin B – haltiger Lösung zur Inhalation beachten?

Nutzen gegenüber Nebenwirkungen abwägen!
Amphotericin B darf nicht eingenommen/angewendet werden, wenn der Patient allergisch gegen den Wirkstoff oder gegen Desoxycholsäure, Natriumsalz, Dinatriumhydrogenphosphat oder Natriumdihydrogenphosphat ist.[1] Bei einer schweren Leber- oder Nierenfunktionsstörung ist dieser Arzneistoff kontraindiziert.[14,20,22]
Bei längerer Anwendung von Amphotericin B müssen regelmäßig Blutbild-, Serumkreatinin-, Serumelektrolyt-, Knochenmarks- und Leberkontrollen vorgenommen werden.[1]

Wechselwirkungen mit anderen Mitteln:[10,15,17]
Antineoplastische Substanzen können das Potential einer renalen Schädigung, Bronchospasmus und Hypotonie erhöhen.
Nephrotoxische Substanzen können das Potential renaler Schädigung erhöhen.
Corticosteroide und ACTH können eine durch Amphotericin B hervorgerufene Hypokaliämie verstärken.
Diuretika können die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Nierenschädigung erhöhen und die hypokaliämische Wirkung verstärken.
Foscarnet und Ganciclovir können die hämatologischen und renalen Nebenwirkungen verstärken.
Die gleichzeitige Gabe von Amphotericin B und Flucytosin kann die Toxizität von Flucytosin verstärken.

Schwangerschaft und Stillzeit:[10,15,17]
Keine hinreichenden Daten vorhanden – Amphotericin B passiert die Plazenta, es sollte somit nur angewendet werden, wenn der eindeutige Nutzen für die Mutter die möglichen Risiken für das ungeborene Kind überwiegt. Es ist nicht bekannt ob Amphotericin B in die Muttermilch übergeht. Anwendung nur auf ausdrückliche Anweisung des Arztes und nur, nachdem dieser eine entsprechende Nutzen-/Risikoabwägung durchgeführt hat.

Anwendung bei Kindern und älteren Menschen:[10,15,17]
Aufgrund fehlender Daten zur Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wird die Anwendung bei Kindern nicht empfohlen.

Apothekenleiterin: Monika Andraschko MBA

Marchioninistr. 15 · 81377 München
Tel: +49-89-4400 - 73601
Fax: +49-89-4400 - 78889

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN – APOTHEKE SEITE 2 VON 5

Warnhinweise:
Amphotericin B ist nicht als kanzerogen und mutagen eingestuft, die Substanz gilt jedoch als reizend (R 36/37/38 Reizt die Augen die Atmungsorgane und die Haut). Bei längerer Exposition ist eine sensibilisierende Wirkung durch Einatmen oder Hautkontakt möglich.[1]
Amphotericin B ist mit elektrolythaltigen Lösungen wie NaCl 0,9% und Konservierungsmitteln (z. B. Benzylalkohol) inkompatibel. Es kommt zu einer Ausfällung.[7,12]

3. Wie ist Amphotericin B - haltige Lösung zur Inhalation einzunehmen/anzuwenden?

Die Anwendung muss immer nach ärztlicher Anweisung erfolgen.
Es dürfen nur Druckinhalatoren verwendet werden.[12,20]
Die empfohlene Dosis liegt bei 2x täglich 5-10mg Amphotericin B.[7,8,16]

Vorbereitung und Einnahme:[12,20]
(Bsp.: Vernebler Cirrus Nebulizer Adult Mask Kit)

Verneblung einer Emser Salz - Salbutamol - Ipratropiuminhalationslösung:
1. Um die Atemwege zu weiten kann dem Patienten zuerst eine Lösung von Emser Salz, Atrovent® LS 250 µg/ml (Ipratropiumbromid) und Sultanol® (Salbutamol) inhalativ verabreicht werden. Es muss darauf geachtet werden, dass die Lösung stets klar bleibt und es zu keinen Trübungen oder Ausfällungen kommt. Ansonsten ist die Lösung zu verwerfen und neu herzustellen.[1,3] Diese Lösung wird in die Einweg-Inhalette gefüllt. (siehe Abb.①)
2. Die Einweg-Inhalette wird mit der Atemmaske, dem Schlauch und dem Verneblungsgerät (Sauerstoffflasche) verbunden. (siehe Abb.②)
3. Nun sollte der Patient sich in eine aufrechte Position begeben.
4. Zur Inhalation wird die Atemmaske über Mund und Nase des Patienten geführt. Die Maske muss dicht abschließen, um eine mögliche Reizung der Augen durch Atrovent® LS zu vermeiden vor allem bei prädisponierten Patienten (Engwinkelglaukom[4,8]).[1] (siehe Abb.④)
5. Start der Anwendung durch Inbetriebnahme des Verneblungsgerätes. (Verneblungsdauer ca.10 Minuten) (siehe Abb.⑤)
6. Nach vollständiger Inhalation der Lösung (Emsersalz, Atrovent® und Sultanol®) werden die Atemmaske und die Einweg-Inhalette verworfen.

Verneblung der Amphotericin B – haltigen Lösung zur Inhalation:
1. Die Amphotericin B – haltige Lösung zur Inhalation kann direkt inhaliert oder unmittelbar vor der Inhalation mit 5%iger Glucose ad 5 ml verdünnt werden. CAVE: Nicht mit NaCl 0,9% verdünnen (siehe Warnhinweise)!
2. Im Anschluss wird die Inhalations-Lösung in eine neue Einweg-Inhalette gefüllt. (siehe Abb.①)
3. Die Einweg-Inhalette wird mit der Atemmaske, dem Schlauch und dem Verneblungsgerät (Sauerstoffflasche) verbunden. (siehe Abb.②)
4. Der Patient sollte sich erneut in eine aufrechte Position begeben.
5. Zur Inhalation wird die Atemmaske über Mund und Nase des Patienten geführt. (siehe Abb.④)
6. Start der Anwendung durch Inbetriebnahme des Verneblungsgerätes. (Verneblungsdauer ca.15 Minuten) (siehe Abb.⑤)
7. Nach vollständiger Inhalation der verdünnten Lösung werden die Atemmaske und die Einweg-Inhalette verworfen.
8. Der Schlauch wird mit etwas Wasser gereinigt. (siehe Abb.③)

Behandlungsdauer:
21 Tage bis 31 Monate, 2x tägliche Inhalation von 15 Minuten. Eine ambulante Verordnung und Anwendung zu Hause ist möglich.[2,20]

Liposomale Amphotericin B - haltige Lösung zur Inhalation:
Neben dem klassischen Amphotericin B Desoxycholat wird bei lungentransplantierten Patienten auch die kostspieligere lipidhaltige Variante vernebelt.

Abb. 3: Gebrauchsinformation für den Anwender Amphotericin-B-haltige Lösung zur Inhalation

Diskussion

Die off-label Aerosoltherapie mit Amphotericin B erfolgt im Klinikum der Universität München gemäß aktueller Studienlage. Die für inhalatives Amphotericin B erstellte neue Gebrauchsinformation mit Details zur Applikation, zur Dosierung, zum Nebenwirkungsrisiko und zum Personalschutz sowie die aktualisierte Herstellungsanweisung könnten einen sektorübergreifenden Beitrag zur Arzneimitteltherapiesicherheit leisten.

Literatur

[1] Monforte V, Roman A, Gavalda J, et al. Nebulized amphotericin B prophylaxis for Aspergillus infection in lung transplantation: study of risk factors. J Heart Lung Transplant 2001;20:1274-81.
[2] Drugdex ®, Micromedex 2.0, Thomas Reuters
[3] Monforte V, Roman A, Gavalda J, et al. Nebulized amphotericin B concentration and distribution in the respiratory tract of lung- transplanted patients. Transplantation 2003;75:1571-4.

Kontakt: Andrea_Maria.Paulitschke@med.uni-muenchen.de