



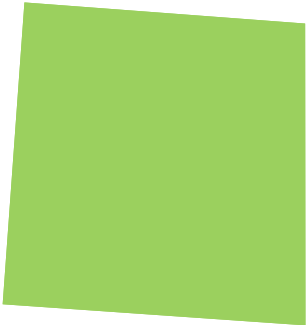
**KLINIKUM**  
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

CAMPUS GROSSHADERN  
CAMPUS INNENSTADT  
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PALLIATIVMEDIZIN



# Palliative Care – Schnittstellen zur Arzneimittelinformation

Constanze Rémi MSc & PD Dr. Dr. Berend Feddersen  
Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin  
Klinikum der Universität München



# Palliativmedizin in Deutschland

## ambulant

### AAPV

(Allgemeine ambulante Palliativversorgung)

- Hospiz- und Palliativdienste
- Qualifizierte Ärzte

### SAPV

(Spezialisierte ambulante Palliativversorgung)

## stationär

Palliativstation

Konsildienst

Hospiz



# Unsere tägliche Arbeit



Versorgung Schwerstkranker Patienten zu Hause

Symptomkontrolle steht im Vordergrund

Medikation (Basis und Bedarf) bei Bedarf Pumpenversorgung

Punktion (Aszites, Pleura)

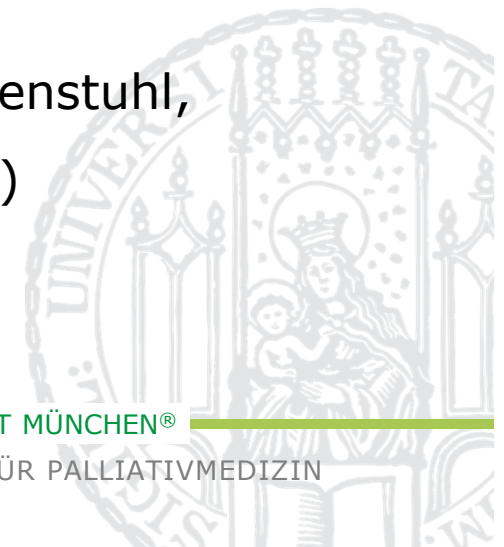
Erstellen von Notfallplänen

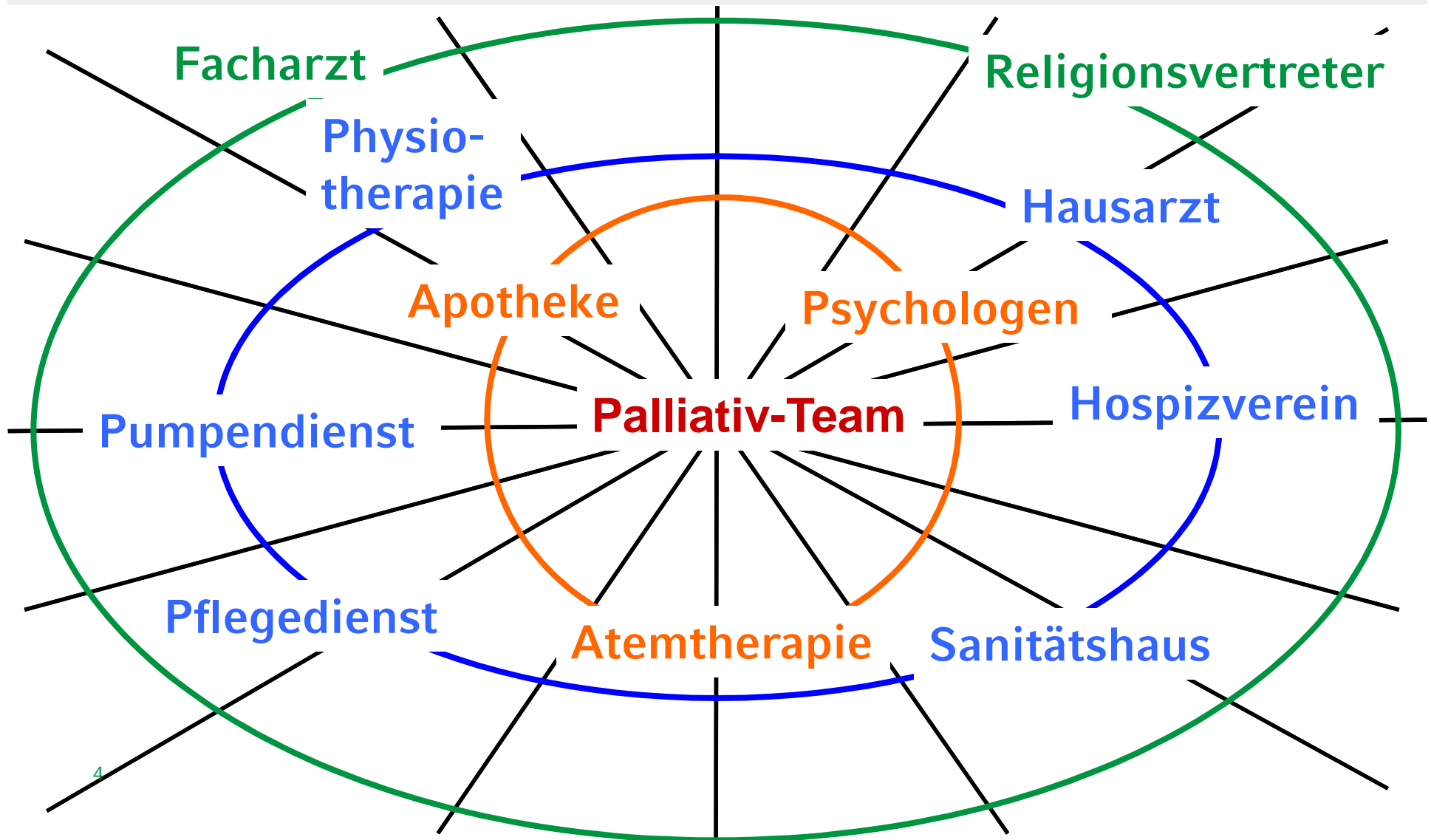
Verhinderung von Notarzteinsätzen und Krankenhauseinweisungen

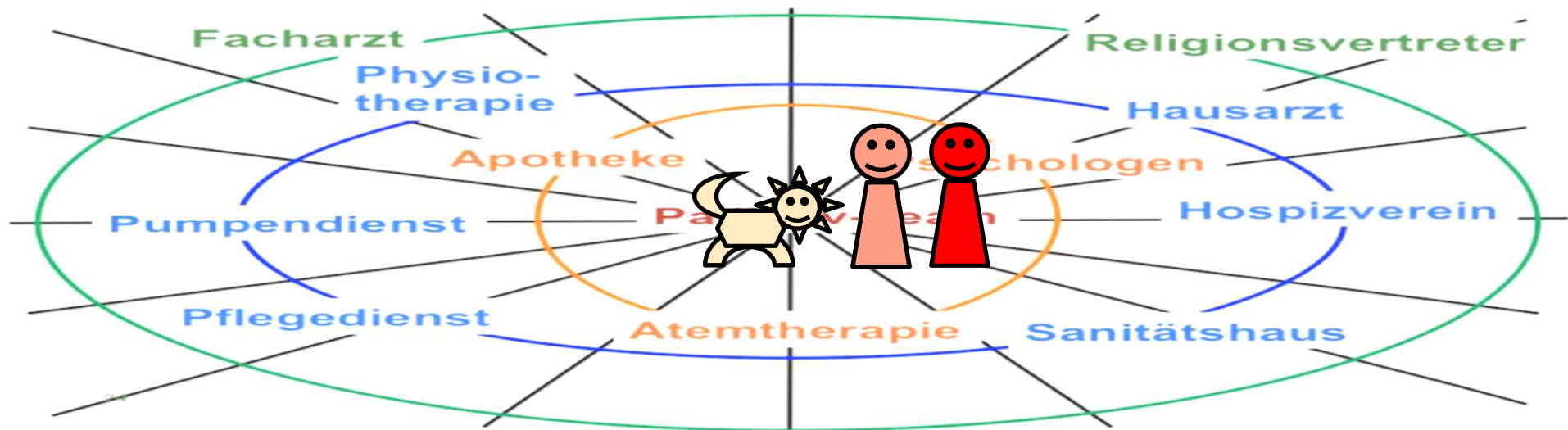
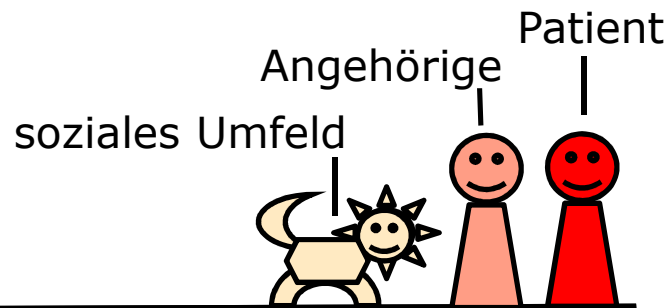
Koordination

Organisation von Hilfsmittel (Rollstuhl, Toilettenstuhl,  
Pflegebett,....)

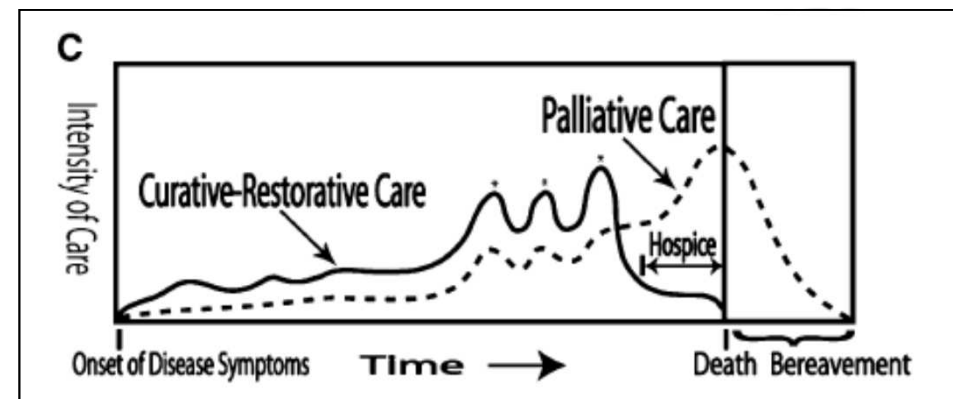
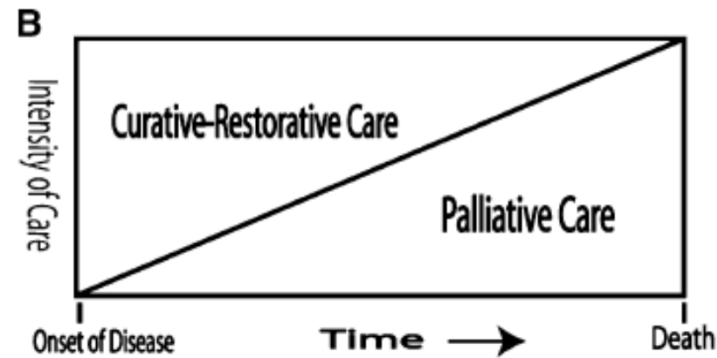
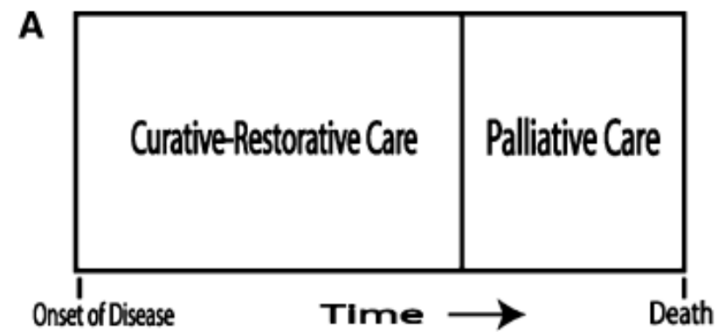
Organisation Pflegedienst



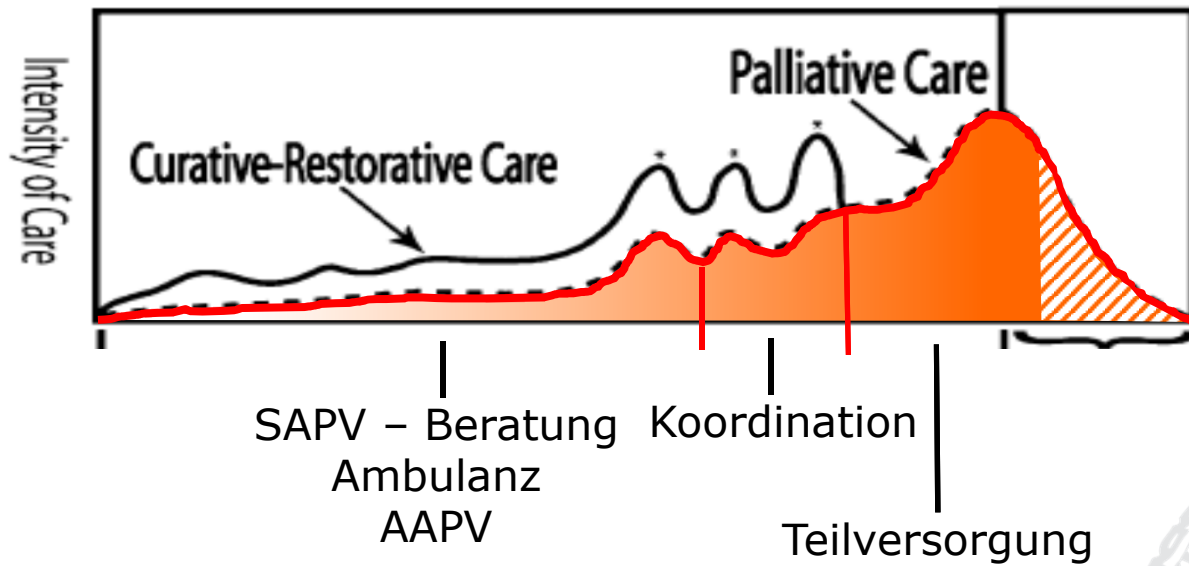




# Palliative Care Konzepte



American Thoracic Society 2008



Häuslicher  
Bereich

Hospiz

Palliativstation



Normalstation

Alten- und  
Pflegeheim



# Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin



**Eine** tragende Säule



**Einbetten** in das  
Gesamtkonzept

# Wer braucht Informationen?

- Patienten bzw. Angehörige
- Unmittelbar Versorgende
- Weitere Beteiligte



# Informationen und Besonderheiten

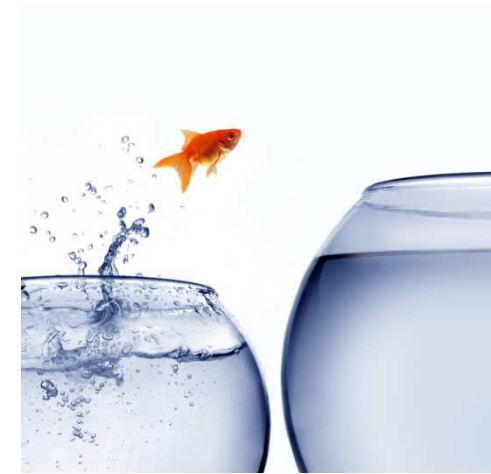
- „normale“ Informationen rund um das Arzneimittel, insbesondere:
  - UAW, WW
  - Darreichungsformen
  - Hinweise zur Applikation
- Besondere Informationen (in Abhängigkeit von der Erkrankungsphase)
  - Off-Label Use
  - Andere Nutzen-Risiko Beurteilung
  - Andere Therapiekonzepte (akut belastende Symptome) und Therapieorte (z.B. zuhause)



**Bundesminister Hermann Gröhe MdB,  
Parlamentarische Staatssekretärin Annette Widmann-Mauz MdB**

**und**

**gesundheitspolitischer Sprecher der CDU/CSU-Fraktion Jens Spahn MdB,  
Mitglied der AG Gesundheit der CDU/CSU-Fraktion Emmi Zeulner MdB,  
stv. Vorsitzender der Fraktion der SPD Prof. Dr. Karl Lauterbach MdB,  
gesundheitspolitische Sprecherin der SPD-Fraktion Hilde Mattheis MdB**

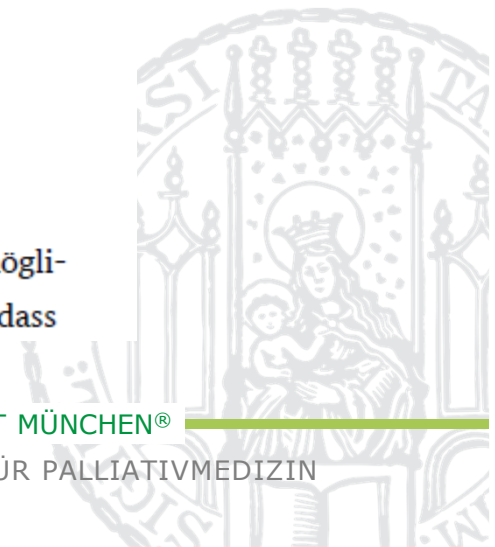


**10. November 2014**

## **Verbesserung der Hospiz- und Palliativversorgung in Deutschland**

### **1. Einleitung**

Schwerkranke und sterbende Menschen müssen in ihrer letzten Lebensphase die bestmögliche menschliche Zuwendung, Versorgung, Pflege und Betreuung erhalten. Wir wollen, dass



## 7. Off-Label-Use in der Palliativ- und Hospizversorgung

Ziel der Palliativversorgung ist es, Schmerzen und andere Krankheitsbeschwerden zu lindern. Dabei steht nicht die Verlängerung der Lebenszeit im Mittelpunkt, sondern die Verbesserung der Lebensqualität von schwerstkranken und sterbenden Menschen.

**Bereits derzeit können Palliativpatienten Arzneimittel außerhalb ihrer Zulassung erhalten. Dies setzt ein entsprechendes Votum des Medizinischen Dienstes der Krankenversicherung voraus.**

Des Weiteren kann für generelle Fragestellungen der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) die Expertengruppen zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln, sog.

Off-Label-Use, beim **Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte mit der Bewertung eines zugelassenen Arzneimittels in einer Off-Label-Indikation beauftragen.**

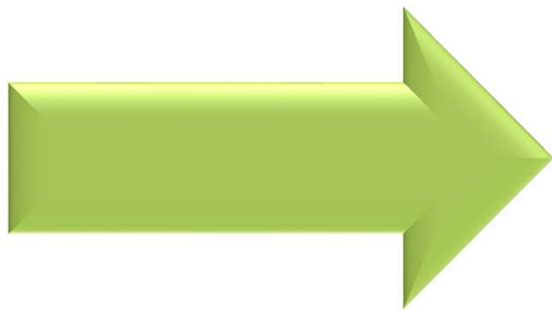
So können Palliativmediziner z. B. bei Atemnot die aus ihrer Sicht notwendige Off-Label-Anwendung von Opioiden über die Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) zur Prüfung beim G-BA beantragen.

**Es soll geprüft werden, bei welchen Indikationen in der Palliativmedizin ein Off-Label-Use notwendig ist, und ob dazu die bestehenden Instrumente ausreichen bzw. ob sie ausreichend genutzt werden. Darüber hinaus soll in Gesprächen mit Palliativmedizinern geklärt werden, welche weiteren Verbesserungen bei der Versorgung mit Arzneimitteln notwendig sind.**

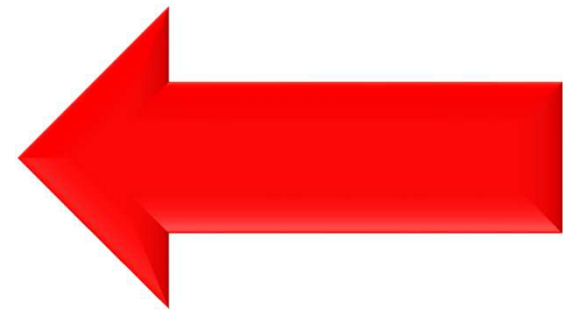
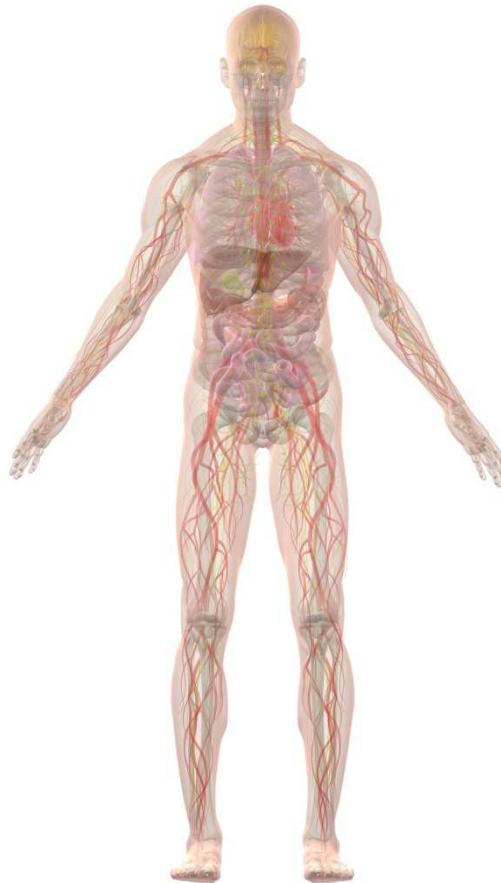
# Erstens: nicht schaden („primum non nocere“)



KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®  
KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PALLIATIVMEDIZIN

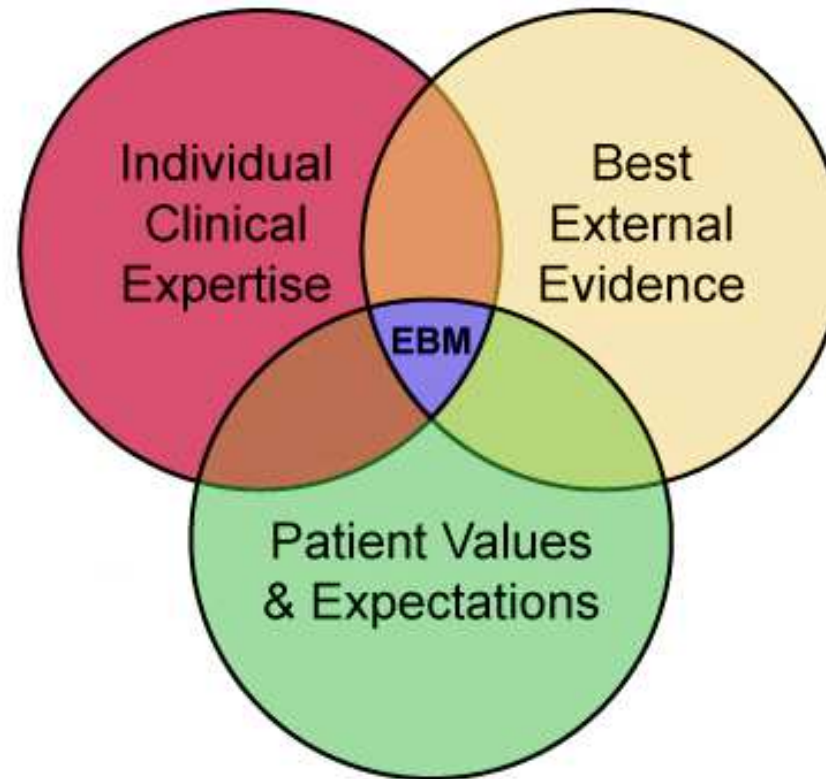


Bestmögliche Therapie



Potentielle Gefährdung  
durch ungeprüftes bzw.  
nicht ausreichend  
geprüftes Arzneimittel

# Was ist evidenzbasierte Medizin?



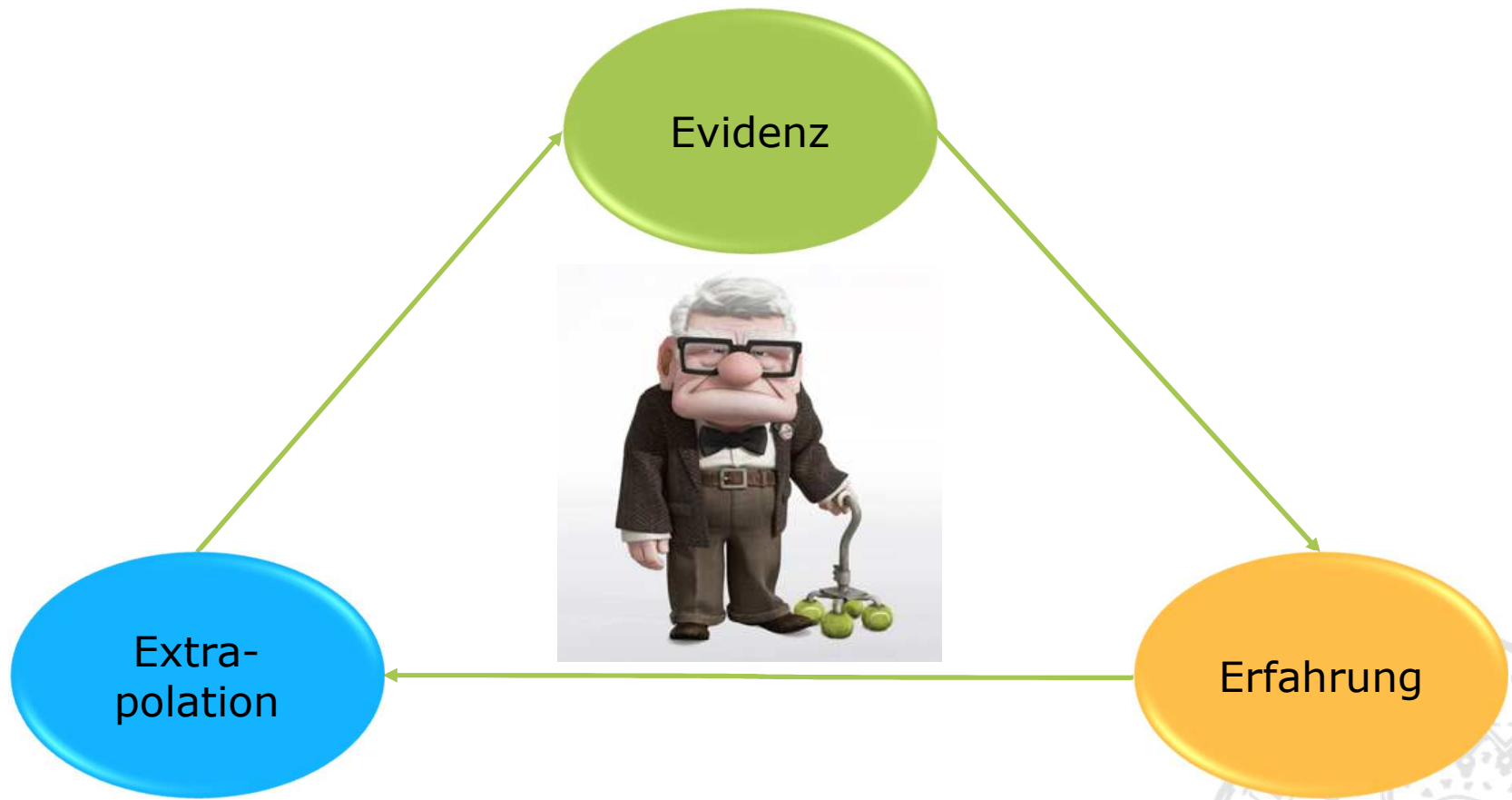
Source: Florida State University, College of Medicine.  
Retrieved 29.08.14

---

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PALLIATIVMEDIZIN





# Informationsbeschaffung - Informationsweitergabe

- Woher bekommt man Informationen?
  - Leitfaden Palliative Care
  - PCF
  - Website [www.arzneimittel-palliativ.de](http://www.arzneimittel-palliativ.de)
  - S3-Leitlinie Palliativmedizin für Tumorpatienten
  - ...
- Wie geht man mit fehlenden Informationen um?



# Fall 1

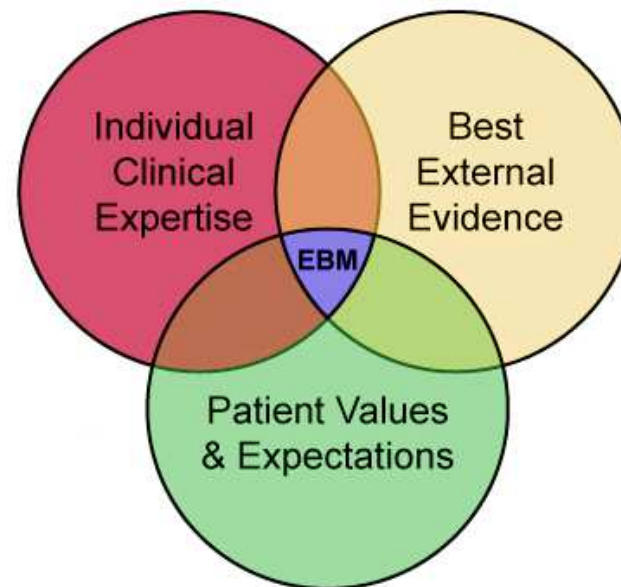
- 52 jährige Frau, zuhause versorgt
- Ileus bei Tumorerkrankung
- Keine orale Medikamenteneinnahme mehr möglich
- Geplagt von starkem Reflux
- Nur subkutaner Zugang
- verträgt H<sub>2</sub>-Antagonisten nicht (z.B. Ranitidin)
- **Omeprazol (?)**
- **Applikationsweg (?)**



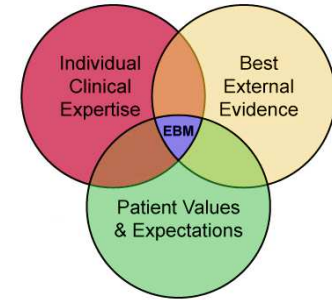
# Fall 1

## ■ Omeprazol

- Verfügbare Darreichungsformen: p.o. und i.v.
- Alternative Applikationswege



# Von der Theorie zur Praxis



Eigene Erfahrungen mit verschiedenen Applikationswegen

- i.A.
- Für PPI

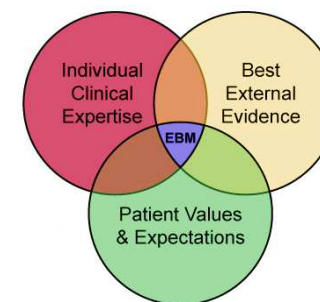
Identifikation & Bewertung verfügbarer Daten

Wünschen und Präferenzen des Patienten:

- Applikationswege
- Ort der Versorgung



# Beste externe Evidenz



Vol. 28 No. 6 December 2004

Journal of Pain and Symptom Management 529

## Letters

---

### *The Use of Subcutaneous Omeprazole in the Treatment of Dyspepsia in Palliative Care Patients*

To the Editor:

We would like to report three cases illustrating the effective use and tolerability of subcutaneous omeprazole in patients with difficult symptom management.

#### *Case 1*

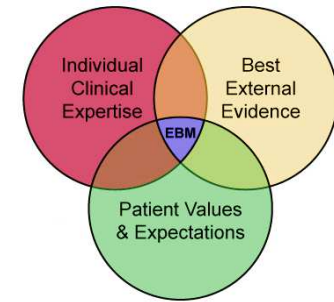
A 64-year-old woman with metastatic esophageal carcinoma (with local extension and metastases to liver and celiac lymph nodes), who initially was treated with combined chemo-ra-

#### *Case 2*

A 58-year-old woman with gastric carcinoma, initially treated one year earlier with chemotherapy, presented with linitus plastica and peritoneal metastases, and was admitted for management of partial small bowel obstruction. Large volume vomiting occurred due to gastroparesis and partial gastric outlet obstruction. She complained of severe retrosternal chest pain. Maximal medical management for a clinical gastric outlet and multilevel bowel obstruction was initiated. Medications included hyoscine butylbromide 240 mg over 24 hours, haloperidol 3 mg over 24 hours, octreotide 800 µg over 24 hours and cyclizine 50 mg three times a day. The vomiting persisted. Analgesia was obtained using methadone 5 mg four times a day subcutaneously and hydromorphone 25



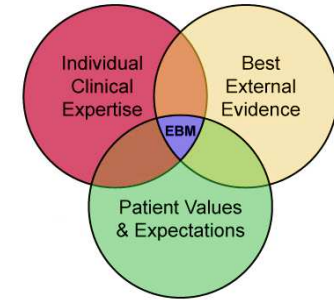
# Wünschen und Präferenzen des Patienten



- Symptomlast
- Bevorzugter Applikationsweg
- Wirkeintritt
- Bevorzugter Versorgungsort
- ...



# Eigene klinische Erfahrungen



- Erfahrungen mit der rektalen/subkutanen Anwendung
- „Pharmafacts“
  - Pharmakokinetische & pharmakologische Aspekte
  - Charakteristika verfügbarer Darreichungsformen (veränderte Wirkstofffreisetzung, pH, Osmolarität)
- Die großen Unbekannten?
  - Lokale Verträglichkeit
  - Bioverfügbarkeit
- Was kann schlimmstenfalls passieren?



## 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



# Subcutaneous furosemide in advanced heart failure: has clinical practice run ahead of the evidence base?

James M Beattie,<sup>1</sup> Miriam J Johr

given by SC bolus (n=5) or continuous infusion (n=3).<sup>5</sup> In a retrospective analysis of 43 episodes of decompensation in 32 advanced heart failure patients treated in hospital, community or hospice settings by a palliative care-heart failure collaborative, the continuous SC infusion of a dose of furosemide empirically

*Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*. 2014;Early Online:1-7.  
Copyright © 2014 Informa Healthcare USA, Inc.  
ISSN: 1536-0288 print / 1536-0539 online  
DOI: 10.3109/15360288.2014.959234

**informa**  
healthcare



EDITOR'S  
CHOICE

Over the past 20 years, progress in our understanding of the nature and treatment of congestive heart failure due to left ventricular systolic dysfunction has significantly improved the outlook of those diagnosed with this condition

admirable progress in our understanding of the nature and treatment of congestive heart failure due to left ventricular systolic dysfunction has significantly improved the outlook of those diagnosed with this condition

## REPORT

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

Christoph Bause, Gert J. Verhaegh, D. Prashant Vyhalek, Karin Rastorfer, and Berend Feddersen

*Journal of Pain and Symptom Management* e1

Vol. 48 No. 2 August 2014

### Letters

#### *Subcutaneous Use of Baclofen*

To the Editor:

Painful spasticity is an often debilitating

epileptic seizures; therefore, treatment with sodium valproate 2 × 600 mg was initiated. Retrospectively, we judged the epileptic seizures to be most likely attributable to the abrupt cessation of baclofen during the time of enteral fast-

1 DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®  
UND POLIKLINIK FÜR PALLIATIVMEDIZIN



# Keine Evidenz....was nun?

## Therapeutisches Vorgehen

1. Ausschöpfen „besserer“ Alternativen
2. Therapieauswahl nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung
3. Festlegen von Überwachungsparametern
4. Dokumentation des Therapieversuchs...  
...und idealerweise Publikation



## s.c.-Gabe: ja oder nein?

- Zulassung
- Alternative Applikationswege
- Publikationen
- pH
- Osmolarität
- Gewebetoxisches Potential
- Löslichkeit



## Fall 2

- 72-jähriger Patient
- ALS
- Pseudohypersalivation
- Soll wässrige Scopolamin-Mundspüllösung versuchen
  - Scopolamin-HBr
  - Parabene
  - Aqua
- Es findet sich keine Apotheke, die die Rezeptur herstellt
- **Wie können Sie unterstützen?**



# 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

017/075 – Hypersalivation

aktueller Stand: 01/2013



<b>AWMF-Register Nr.</b>	<b>017/075</b>	<b>Klasse:</b>	<b>S2k</b>
--------------------------	----------------	----------------	------------

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

## **Hypersalivation**

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PALLIATIVMEDIZIN



# Sekretionsmanagement (bei ALS)

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

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



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

---

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PALLIATIVMEDIZIN



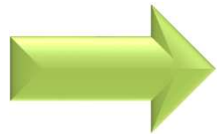
# Sekretionsmanagement bei ALS nicht-medikamentös

- 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)
- Bestrahlung:
  - wahrscheinlich > 8 Gy (einmalig) kein zusätzlicher Nutzen



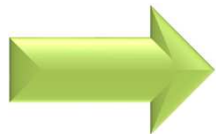
# Sekretionsmanagement bei ALS medikamentös

- 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)



# Alt bewährtes neu belebt...



**ENROLL TODAY**  
**CUVPOSA™**  
**60 DAY FREE TRIAL OFFER†**

### TO ORDER CUVPOSA:

Choose from these two convenient options to help your patients receive Cuvposa™

1. Call Diplomat Specialty Pharmacy toll-free at 1-877-830-3797  
OR
2. Fax enrollment form, including prescription, and patient insurance information to Diplomat Specialty Pharmacy at 1-866-376-1448

Cuvposa is shipped directly to the patient.

†[Click here](#) for eligibility requirements



### Important Safety Information

Contraindicated in conditions that preclude anticholinergic therapy (e.g., glaucoma, paralytic ileus, unstable cardiovascular status in acute hemorrhage, severe ulcerative colitis, toxic megacolon complicating ulcerative colitis, myasthenia gravis)

[CLICK HERE FOR FULL IMPORTANT SAFETY INFORMATION](#)

Healthcare Providers [click here](#) to request more information

- [Prescribing Information](#)
- [Caregivers Brochure](#)

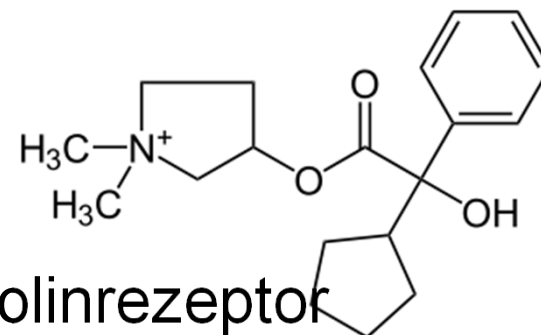


### \*Indication

Cuvposa is indicated to reduce chronic severe drooling in patients aged 3 to 16 years with neurologic conditions associated with problem drooling (e.g. cerebral palsy).



# Glycopyrrolat



- Antagonist am muskarinischen Acetylcholinrezeptor
- Quartärnerer Stickstock → schlechte Membranpenetration
  - Bioverfügbarkeit p.o. <5%
- In D bisher verfügbar: Robinul® Injektionslösung
  - Intraoperative Minderung Speichelfluss
  - Schutz vor cholinergen Nebenwirkungen
- Wirkung:
  - Sekretionshemmung gastrointestinal, respiratorisch
  - Muskelrelaxierend auf glatte Muskulatur



# Derzeitige Optionen

---

## Neues Rezeptur-Formularium

ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände

**Pharmazeutisches Laboratorium • Govi-Verlag Pharmazeutischer Verlag GmbH**

Carl-Mannich-Straße 20  
65760 Eschborn

Postfach 5360  
65728 Eschborn

Telefax: 06196/928-330  
E-Mail: [nrf@govi.de](mailto:nrf@govi.de)  
[www.dac-nrf.de](http://www.dac-nrf.de)

---

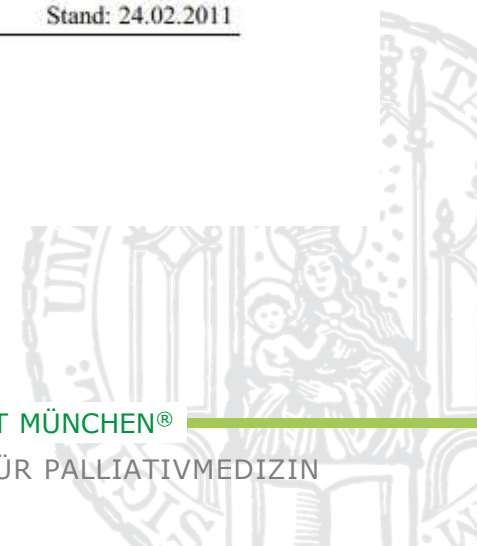
Nennung von Lieferanten und Warenzeichen entspricht Kenntnisstand bei Redaktion und schließt andere Bezugsquellen und Produkte nicht aus. Informationen werden ohne Rücksicht auf eventuellen Patentschutz angegeben. Trotz größter Sorgfalt bei der Erstellung der Texte können Fehler nicht vollständig ausgeschlossen werden. Aus der Angabe von Arzneistoffen und Rezepturen darf nicht geschlossen werden, dass diese pharmazeutisch oder medizinisch unumstritten wären. Verlag und NRF-Redaktion können deshalb weder eine juristische Verantwortung noch eine Gewährleistung oder irgendeine Haftung übernehmen.

© 2006 GOVI

Stand: 24.02.2011

**Rezepturhinweise:**

**Glycopyrroniumbromid zum Einnehmen**



# Derzeitige Optionen

- Dosierung p.o. bei Sialorrhö:
  - 200-400 µg dreimal tägl.
  - Cave: bitterer Geschmack
- Dosierung bei COPD:
  - 50 µg einmal tägl inhalativ
  - Cave: Dosis gilt nur für spezielle Darreichungsform
- Hybrid?
  - Injektionslösung inhalativ über Vernebler?
  - Cave: keine Belege!



# 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



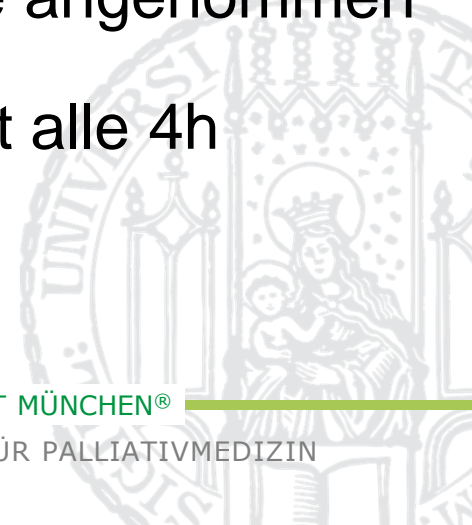
# Scopoderm®

- Scopolamin transdermales Pflaster
- „Zur Vorbeugung gegen die Symptome der Reise- bzw. Seekrankheit wie Schwindel, Übelkeit und Erbrechen“
- Kostenübernahme klären!
- 6 €/Pflaster
- Cave: Membranpflaster → nicht zerschneiden
- Wirkstoffreservoir kann beim Zerschneiden des Pflasters zerstört werden und die gesamte Scopolamin-Menge könnte austreten.



## Fall 3

- 65-jährige ehemalige Kaffehausbesitzerin
- Diagnosen: COPD Endstadium, Herzinsuffizienz
- Symptome: massive Atemnot, Gewichtsverlust 30kg,  
Schwäche
- Psychosozial: alleinlebend, 1 Sohn, wenig Hilfe angenommen
- Therapie: Bronchodilatoren, Morphin 2% 3 gtt alle 4h



## Fall 3

- Anruf nach Sturz, Sohn anwesend, Oberschenkelhalsfraktur rechts
- Möchte auf keinen Fall ins Krankenhaus, Symptomkontrolle zu Hause, „....ich weiß dann schon was zu tun ist....“
- Versorgung soll mit s.c. Pumpe erfolgen:
  - Morphin 30 mg
  - Metamizol 3 g
  - Midazolam 15 mg
  - Haloperidol 5 mg
- **Wie beurteilen Sie das Regime?**



# Mischinfusionen

## Probleme – Risiken - Herausforderungen

Kompatibilität/Stabilität

Bolusfunktion

Off-Label Use

Arzneimittelherstellung



© He2 - Fotolia.com

KLINIKUM DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN®

KLINIK UND POLIKLINIK FÜR PALLIATIVMEDIZIN

**Bolusgabe & Kompatibilität:**

# **Was muss in die Pumpe?**

- Indikation?
- Applikationsweg?
- Wirkdauer?
- Alternativen?



# Was muss in die Pumpe?

- Stationär?
- Ambulant?



# Vorgehen bei unbekannten Mischungen

- Gibt es Kompatibilitätsdaten?

*Wenn nein:*

- Gibt es Erfahrungen/Daten mit Alternative? (cave: „bloßes“ Mischen zählt nicht!!!)

*Wenn nein:*

- pH, Löslichkeit, therapeutische Breite, Wirkdauer
- Applikationsintervall
- Anwendung über Y-Stück



# Vorgehen bei unbekanntem Mischungen

- Mischung unumgänglich:
  - Möglichst kurze Kontaktzeit
  - Regelmäßige visuelle Kontrollen (beim Mischen, bei Infusion)
  - Besonders aufmerksame Überprüfung von Infusionsstelle
  - Besonders aufmerksame Beurteilung von Wirkung (bis Ende der Laufzeit konstant?) und Nebenwirkungen

