

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.



Für diese Ausgabe haben wir ein breit anwendbares, doch in der Bevölkerung häufig gefürchtetes Medikament gewählt: Dexamethason. Weiters war es uns ein Anliegen über den Off-Label-Use, der im Palliative Care Bereich unseren Alltag begleitet, zu informieren.

PHARMACOLOGIE - EIN STOFF UNTER DER LUPE: DEXAMETHASON

Stoffgruppe: Glucocorticoid

Einsatzgebiete in der Palliativmedizin: Atemnot, Anorexie und Kachexie, Fatigue, Hirndruck, Leberkapselschmerz, Lymphangiosis carcinomatosa, Maligne Intestinale Obstruktion, Maligne Querschnittslähmung, Meningeosis carcinomatosa, (Tumor-)Schmerz, Obere/Untere Einflusstauung

Andere Einsatzgebiete: Immunsuppressivum, Antiallergikum, Antiphlogistikum

Applikation: Oral Sublingual Transdermal Intravenös Intramuskulär Subkutan Dauerinfusion

OFF-LABEL-USE

Dexamethason wird in der Palliativmedizin aufgrund der langen biologischen Halbwertszeit (HWZ 1/2: >36 Stunden), der vielfältigen Verabreichungsmöglichkeiten, der fehlenden mineralokortikoiden Wirkung und damit der geringeren Wahrscheinlichkeit einer Flüssigkeitsretention bevorzugt eingesetzt. Sofern es sich nicht um einen Notfall handelt, kann es einmal täglich am Morgen oder zweimal täglich mit der letzten Dosis vor 14 Uhr verabreicht werden. Dieses Dosierungsschema reduziert das Risiko von Schlafstörungen.

UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN (AUSWAHL)

Bei Tumorpatient:innen sollten die behandelnden Onkolog:innen vor einer Therapie mit Kortikosteroiden konsultiert werden, da Kortikosteroide die Wirksamkeit von immunbasierten systemischen Krebstherapien beeinträchtigen können.

FRÜHE UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN (INNERHALB VON TAGEN)

Hyperglykämie, Flüssigkeitsretention, Schlaflosigkeit, Unruhe, Euphorie, Paranoia.

SPÄTE UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN (WOCHEN BIS MONATE)

Myopathie, die zu Muskelschwäche der proximalen Gliedmaßen und verminderter Atemkraft führt, Infektionsrisiko (insbesondere Pilzinfektionen wie Mundsoor), zusätzliches Risiko von Magen-Darm-Blutungen in Kombination mit Nichtsteroidalen Antirheumatika.

LOTTI RESÜMIERT - SCHON MAL GEHÖRT?

Kortikosteroide hemmen COX-2, aber nicht COX-1. Entgegen der gängigen Praxis sind Protonenpumpenhemmer und/oder H2-Antagonisten daher nur bei anamnestischem Ulcus sowie gleichzeitiger Einnahme von Nichtsteroidalen Antirheumatika und/oder Antikoagulantien erforderlich [1].

 BEACHTEN 	 NACHTEILE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="checkbox"/> Bei unzureichendem klinischen Ansprechen sollten die Kortikosteroide innerhalb weniger Tage abgesetzt werden <input checked="" type="checkbox"/> Nach Therapie > 3 Wochen muss die Dosis schrittweise reduziert werden (Tapering) <input checked="" type="checkbox"/> Die niedrigste Dosis sollte angestrebt werden, um Nebenwirkungen zu vermeiden 	<ul style="list-style-type: none">  Akne  Delir  Flüssigkeitsretention  Hyperglykämie  Infektionsrisiko, Pilzinfektionen  Myopathie  Sarkopenie  Schlaflosigkeit, Unruhe

INDIKATIONEN (AUSWAHL)

Dexamethason stellt oftmals eine Therapieoption dar, wenn durch eine tumorbedingte Kompression von Strukturen Symptome entstehen, beispielsweise bei einer malignen intestinalen Obstruktion, Leberkapselschmerz oder Hirndruck-Symptomatik.

Maligne Intestinale Obstruktion (MIO): Dexamethason 8-16 mg kann als Therapieversuch zur Passagewiedereröffnung für 5-10 Tage bei Patient:innen eingesetzt werden [7].

Übelkeit und Erbrechen: Dosis in Abhängigkeit von der Ursache. In Zusammenhang mit einer antineoplastischen Therapie i.d.R. 4-8 mg pro Tag [3].

Anorexie und Kachexie: Dexamethason kann zur kurzfristigen Appetitsteigerung eingesetzt werden. Nach einer Woche wurde kein signifikanter Unterschied in der Appetitverbesserung im Vergleich zu Placebo festgestellt [4]. Gewichtszunahmen sind allerdings nur auf Flüssigkeitsretention und Zunahme von Körperfett zurückzuführen. Aufgrund der Nebenwirkungen sollte max. eine kurzfristige Therapie mit Dexamethason 2-8 mg erfolgen.

Dyspnoe: Eine 2022 veröffentlichte randomisiert-kontrollierte Studie ergab, dass hochdosiertes Dexamethason Dyspnoe bei Patient:innen mit Krebserkrankungen nicht wirksamer als Placebo lindert und mit einer höheren Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen verbunden war [5]. Dexamethason sollte nicht routinemäßig zur Linderung von Dyspnoe verabreicht werden.

Schmerzen: Dexamethason 8 mg pro Tag wird häufig bei krebisbedingten Knochenschmerzen, neuropathischen Schmerzen, Leberkapselschmerzen und strahleninduzierten Schmerzen verschrieben. Die Evidenz dafür ist schwach [6].

Krebsbedingte Müdigkeit, Cancer Related Fatigue (CRF): 4-8 mg pro Tag. Es gibt keine ausreichenden Belege, die den Einsatz systemischer Kortikosteroide bei Erwachsenen mit Krebs und CRF unterstützen oder widerlegen [2].



Lotti Pharmazott
© Lilit

DAS SCHAF IM WOLFSPELZ: OFF-LABEL-USE IN DER PALLIATIVMEDIZIN

Als **zulassungsüberschreitender Einsatz** oder Off-Label-Use wird die Anwendung eines Arzneimittels abweichend von der behördlichen Zulassung verstanden. Neben dem Einsatz für eine andere **Indikation** zählen hierzu beispielsweise auch Abweichungen vom **Applikationsweg**, von der **Anwendungsdauer**, der **Dosis** oder der zugelassenen **Altersgruppe**.

Die Einstufung „Off-Label-Use“ sagt dabei allerdings nichts über die Qualität einer Therapie aus, sondern ist zunächst eine bloße Feststellung.

Die Zulassung eines Arzneimittels muss vom pharmazeutischen Hersteller beantragt werden, bevor ein Arzneimittel in den Handel gebracht werden darf. Sie belegt mit wissenschaftlichen Daten die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit – soll also dem Schutz der Patient:innen dienen. Gleichzeitig kann eine Erweiterung der Zulassung nur vom pharmazeutischen Hersteller beantragt werden. Da ein Zulassungsverfahren ein aufwändiger und kostspieliger Prozess ist, darf davon ausgegangen werden, dass wirtschaftliche Nutzen-Risiko-Abwägungen wesentlich beeinflussen, ob ein pharmazeutischer Hersteller diesen Weg einschlägt.

Gleichzeitig beschränkt die Zulassung jedoch nicht, wann und wie ein Medikament eingesetzt werden kann. Für medizinischen Fortschritt sind Off-Label-Anwendungen also integraler Bestandteil.

Das Schaf darf allerdings nicht doch zum Wolf werden: die Entscheidung für oder gegen einen Off-Label-Use muss immer unter strenger Bewertung der potentiellen Risiken und des erhofften Nutzens erfolgen. Berücksichtigt werden sollte hier die bestverfügbare Evidenz. Ein „Das haben wir immer schon so gemacht!“ wird idealerweise durch gute Studiendaten ersetzt. Existieren diese nicht, ist dafür Sorge zu tragen, dass Patient:innen nicht unnötig durch eine Therapie mit fraglichem Nutzen bzw. unklarem Risikoprofil belastet werden.

Besonders zu beachten ist in diesem Zusammenhang, dass unspezifische Erkrankungssymptome wie Sedierung, Übelkeit, Verwirrtheit, Myoklonien etc. mitunter schwer von Arzneimittelnebenwirkungen zu unterscheiden sind (siehe Tabelle).

Arzneimittelwirkung/-nebenwirkung vs. Symptomkontext	
Levetiracetam: häufige (1-<10%) Nebenwirkungen Aggressivität und Depression	Aggressivität und/oder Depression aufgrund eines Hirntumors
Benzodiazepine: paradoxe Reaktion mit Agitiertheit und Aggressivität	Unruhe in den letzten Lebenstagen
Übelkeit durch verschiedene Medikamente	Übelkeit bei gastrointestinalen Tumoren oder maligner intestinaler Obstruktion
Myoklonien durch Opioide oder Pregabalin	Epileptische Anfälle bei Gehirntumoren

Um also das Schaf wirklich vom Wolfspelz zu befreien, sollten folgende Schritte erfolgen:

- Überprüfung der Behandlungsoptionen:** Gibt es zugelassene Therapiealternativen oder besser belegte Off-Label Alternativen? Wenn ja: warum können diese nicht angewendet werden?
- Evidenz:** Was ist die bestverfügbare Evidenz? Besteht eine begründbare Aussicht auf den gewünschten Therapieeffekt?
- Nutzen vs. Risiko:** Welches Therapieziel soll erreicht werden? Auf welche Nebenwirkungen und Probleme ist zu achten?
- Therapieüberwachung:** Wie kann die Therapie überwacht werden? Von wem?

Als Informationsquelle und Diskussionsgrundlage kann beispielsweise die Datenbank <https://pall-olu.de> dienen.



LITERATUR

- Kumar SS, Arvind S, Umpierrez AP (2023) Things We Do for No Reason™: Routine use of proton pump inhibitors for peptic ulcer prophylaxis in adults on high-dose corticosteroids. *J Hosp Med* 18:630–632. <https://doi.org/10.1002/jhm.13095>
- Sandford A, Haywood A, Rickett K, et al (2023) Corticosteroids for the management of cancer-related fatigue in adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD013782. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013782.pub2>
- Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al (2020) Antiemetics: ASCO Guideline Update. *JCO* 38:2782–2797. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01296>
- Currow DC, Glare P, Louw S, et al (2021) A randomised, double blind, placebo-controlled trial of megestrol acetate or dexamethasone in treating symptomatic anorexia in people with advanced cancer. *Sci Rep* 11:2421. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-82120-8>
- Hui D, Puac V, Shelal Z, et al (2022) Effect of dexamethasone on dyspnoea in patients with cancer (ABCD): a parallel-group, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 23:1321–1331. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00508-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00508-3)
- Bergerot CD, Philip EJ, Bergerot PG, Pal SK (2020) Distress and Quality of Life Among Patients with Advanced Genitourinary Cancers. *Eur Urol Focus* 6:1150–1154. <https://doi.org/10.1016/j.euf.2019.10.014>
- Feuer DJ, Broadley KE (2000) Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001219. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001219>
- (2023) Evidence reviews for corticosteroids: Spinal metastases and metastatic spinal cord compression: Evidence review J. National Institute for Health and Care Excellence (NICE), London