LMU KLINIKUM
Klinik und Poliklinik für Palliativmedizin

Arzneimittelinformation Palliativmedizin
Kompetenzzentrum Palliativpharmazie

Arzneimittel-information

ARZNEIMITTEL-PALLIATIV.DE

Frage des Monats April 2022

Antiepileptika bei Dysphagie

Alternative Applikationswege

Die richtige Arzneimittelauswahl bei Patienten mit Dysphagie ist immer eine Herausforderung. Gerade bei Pat. mit einer Epilepsie, z. B. in Folge eines Hirntumors, gilt es häufig, alternative Applikationswege für Antiepileptika zu finden. Für die gängigsten Substanzen stellen wir im Folgenden einige alternative Formen und Wege der Applikation vor – fast alle stellen einen Off-Label-Use dar.

Levetiracetam

Zur *rektalen Gabe* von Levetiracetam gibt es nur wenige Erfahrungsberichte, wobei die Daten zur Resorption in der Literatur nicht ganz eindeutig sind. Auch die direkte Umstellung von Levetiracetam peroral auf die rektale Gabe am Lebensende ist in der Literatur nicht beschrieben (1-3). Dennoch bietet die rektale Anwendung eine Therapieoption, falls sich aufgrund patientenindividueller Umstände eine orale Einnahme oder intravenöse Applikation von Levetiracetam schwer umsetzen lässt.
Ein Handelspräparat zur rektalen Gabe steht nicht zur Verfügung. Es besteht jedoch die Möglichkeit, Suppositorien in einer Apotheke herzustellen. Überbrückend lassen sich auch die Tabletten rektal anwenden; dafür empfiehlt es sich allerdings, sie vorher in Wasser zu suspendieren, z. B. in einer Oralspritze. Für die Applikation lässt sich die Spritze dann mit einem entsprechenden Applikatoraufsatz kombinieren.
Die *subkutane Anwendung* von Levetiracetam ist in der Literatur beschrieben und scheint gut verträglich zu sein. In der Literatur sind verschiedene Praktiken der s.c.-Gabe beschrieben (Umstellung vor p.o. 1:1):

- subkutane Kurzinfusion: Infusionslösung (1000 mg Levetiracetam) wie für die i.v. Gabe auf 100 ml mit NaCl 0,9% verdünnen und über 30 min infundieren (4).
- kontinuierliche subkutane Infusion: Levetiracetam, unabhängig von der Dosis, mit NaCl 0,9% auf 50 ml verdünnen und über 24h infundieren(5).

CAVE: die unverdünnte Levetiracetam-Lösung besitzt eine hohe Osmolarität von ca. 3610 mOsmol/l(5).
Die publizierten Erfahrungen zeigen, dass die Verträglichkeit auch bei nur geringer Verdünnung gegeben ist. Erhöhte Aufmerksamkeit und regelmäßige Kontrollen der Einstichstelle sind notwendig, um mögliche Komplikationen frühzeitig zu erkennen.

Lacosamid

Die erfolgreiche *subkutane* Anwendung von Lacosamid ist in der Literatur in einem Fallbericht beschrieben. Die Anwendung erfolgte analog zur intravenösen Gabe 2-mal täglich als Kurzinfusion (5, 6).

Valproat

Die *rektale Gabe* von Valproat bietet eine interessante therapeutische Alternative, wenn die orale oder parenterale Anwendung nicht oder nur schwer umsetzbar sind(7, 8). Wie bei Levetiracetam sollten Tabletten allerdings suspendiert oder Suppositorien hergestellt werden. Beim Umstellen von Retardtabletten auf die rektale Anwendung ist darauf zu achten, dass man ggf. ein kürzeres Applikationsintervall wählt (3-4x tgl.), weil die Retardierung wegfällt. Der Einsatz von im Handel

Direktorin der Klinik: Prof. Dr. med. Claudia Bausewein PhD MSc
Leitung Kompetenzzentrum Palliativpharmazie: Dr. rer. biol. hum. Constanze Rémi MSc

Vorstand: Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Markus Lerch (Vorsitz), Kaufmännischer Direktor: Markus Zendler,
Pflegedirektor (komm.): Alfred Holderied, Vertreter der Medizinischen Fakultät: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann (Dekan),
Institutionskennzeichen: 260 914 050, Umsatzsteuer-Identifikationsnummer gemäß §27a Umsatzsteuergesetz: DE813536017

Das Klinikum der Universität München ist eine Anstalt des Öffentlichen Rechts

Gemeinsam. Fürsorglich. Wegweisend.

verfügbaren flüssigen Darreichungsformen (wie Säften) wird durch die enthaltenen Zusatzstoffe eingeschränkt (z.B. Sorbitol).
Die *subkutane Gabe* von Valproat ist in der Literatur ebenfalls beschrieben. Um Reaktionen an der Einstichstelle zu vermeiden, sollte man die Lösung so stark wie möglich verdünnen (geringere Konzentration)(5).

Midazolam

Die *intranasale Anwendung* von Midazolam – vor allem als Bedarfsmedikation – ist ein einfache Therapiealternative. Es gibt dafür kein Handelspräparat, doch verschiedene Rezepturen sind verfügbar. Die Applikation kann sowohl durch den Patienten selbst als auch durch Angehörige erfolgen. Ein Nasenspray mit einer Konzentration von mehr als 0,2% Midazolam oder einer Gesamtdosis von mehr als 15 mg ist ein Betäubungsmittel und muss deshalb auf einem Betäubungsmittelrezept verordnet werden.
Für die *rektale Anwendung* sind einige Midazolam-Präparate (Ampullen) sogar zugelassen. Laut Fachinformation wird Midazolam nach rektaler Applikation rasch resorbiert. Die maximale Plasmakonzentration wird nach etwa 30 Minuten erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit liegt bei etwa 50 % (9).
Auch die *bukkale Applikation* von Midazolam kommt ebenfalls infrage. Das Fertigarzneimittel BUCCOLAM® und dessen Generika sind für Kinder und Jugendliche bis 18 Jahre zugelassen. Eine Anwendung beim Erwachsenen stellt einen Off-Label-Use dar und sollte aufgrund der hohen Therapiekosten vorher von der Krankenkasse genehmigt worden sein.
Die *subkutane Anwendung* von Midazolam stellt zwar einen Off-Label-Use dar, wird jedoch sehr häufig praktiziert – sowohl als Injektion als auch als Dauerinfusion (5).

Pregabalin

Die *rektale Applikation* kann in Einzelfällen eine Alternative darstellen (10, 11). Aufgrund der relativ schlechten rektalen Bioverfügbarkeit empfiehlt sich eine Umstellung im Verhältnis 1:1,5 – trotzdem sollte man den Blutspiegel kontrollieren oder direkt auf eine alternative Substanz wechseln.

Literatur

1. Slikkerveer M, Van Rossum L, Krings AWH. Pharmacokinetics of levetiracetam after rectal administration in healthy volunteers. Pharmaceutisch Weekblad. 2010;145 (37):151-3.
2. Gallentine WB, Hunnicutt AS, Husain AM. Levetiracetam in children with refractory status epilepticus. Epilepsy & behavior : E&B. 2009;14(1):215-8.
3. Dunteman ED. Levetiracetam as an adjunctive analgesic in neoplastic plexopathies: case series and commentary. Journal of Pain and Palliative Care Pharmacotherapy. 2005;19(1):35-43.
4. Lopez-Saca JM, Vaquero J, Larumbe A, Urdiroz J, Centeno C. Repeated use of subcutaneous levetiracetam in a palliative care patient. J Pain Symptom Manage. 2013;45(5):e7-8.
5. Rémi C, Bausewein C, Charlesworth S, Wilcock A, Howard P, editors. Arzneimitteltherapie in der Palliativmedizin. 4 ed. München: Elsevier Urban & Fischer; 2022.
6. Remi C, Zwanzig V, Feddersen B. Subcutaneous Use of Lacosamide. J Pain Symptom Manage. 2016;51(2):e2-4.
7. Vajda FJE, Mihaly GW, Miles JL, Donnan GA, Bladin PF. Rectal administration of sodium valproate in status epilepticus. Neurology. 1978;28(9):897-.
8. Holmes GB, Rosenfeld WE, Graves NM, Remmel RP, Carlson GH, Kriel RD. Absorption of valproic acid suppositories in human volunteers. Arch Neurol. 1989;46(8):906-9.
9. hameln. Fachinformation Midazolam-hameln: Rote Liste Service GmbH; 2020 [updated April 2020. Available from: http://www.fachinfo.de.
10. Yajima R, Matsumoto K, Yokono K, Watabe Y, Enoki Y, Taguchi K, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of pregabalin suppositories based on pharmacological research. J Pharm Pharmacol. 2019;71(5):746-52.
11. Doddrell C, Tripathi SS. Successful use of pregabalin by the rectal route to treat chronic neuropathic pain in a patient with complete intestinal failure. BMJ Case Rep. 2015;2015.