

**Frage des Monats Januar 2022****Transmukosale Resorption von Antipsychotika**

Antipsychotika setzen wir in der Palliativversorgung häufig außerhalb ihrer Zulassung ein, beispielsweise gegen Übelkeit. Die Applikation kann schwierig sein, vor allem dann, wenn Patient*innen Arzneimittel nicht mehr oral einnehmen können. Auch die parenterale (intravenöse oder subkutane) Gabe ist aus verschiedenen Gründen nicht immer möglich. Einen alternativen Applikationsweg bietet in solchen Fällen die direkte Resorption des Arzneistoffs über die Nasen- oder Mundschleimhaut. Wir haben deshalb für Sie die Evidenz für die transmukosale Resorption ausgewählter Antipsychotika gesichtet.

Risperidon

Zwar ist eine Risperidon-Schmelztablette zur oralen Einnahme auf dem deutschen Markt erhältlich; allerdings soll diese Darreichungsform lediglich das Einnehmen bei Schluckbeschwerden erleichtern [1]. Die Daten zur transmukosalen Resorption von Risperidon sind – unabhängig von der Darreichungsform – widersprüchlich: Laut einer Studie nehmen Hunde Risperidon über die Mundschleimhaut kaum auf [2]. Andere Studien dagegen zeigten eine durchaus relevante Resorption von Risperidon über Nasen- und Mundschleimhäute (*in vitro* und *in vivo* am Tier) [3-6].

Olanzapin

Auch die Datenlage für Olanzapin ist noch recht dünn. Nach aktueller Evidenz können wir intranasal und sublingual von einer gewissen transmukosalen Resorption ausgehen. Eine Pharmakokinetik-Studie (n=10) untersuchte die Bioäquivalenz von 5mg Olanzapin in verschiedenen Darreichungsformen: als Tablette, als geschluckte Schmelztablette oder als sublingual applizierte Schmelztablette (ohne Schlucken 15min unter der Zunge). Alle drei Applikationswege erwiesen sich als bioäquivalent, wobei sich ein Plasmaspiegel bei der Schmelztablette (egal ob sublingual oder geschluckt) etwas früher nachweisen ließ als bei der festen Tablette. [7].

Aktuell läuft in den USA eine Studie zur intranasalen Applikation von Olanzapin. Bereits abgeschlossen wurde eine Studie zur Sicherheit bei gesunden Probanden: Die Probanden vertrugen Olanzapin in intranasalen Einzeldosen von 5–15mg gut und nahmen den Arzneistoff rasch auf. Mit einer besonderen Applikationstechnik ließ sich Olanzapin dabei im gut durchbluteten oberen Nasenraum einbringen [8, 9].

Haloperidol

Auch Haloperidol-Lösung lässt sich wohl erfolgreich sublingual applizieren [10].

Eine Studie verglich die Pharmakokinetik und Verträglichkeit von Haloperidol nach intranasaler, intravenöser und intramuskulärer Anwendung an vier gesunden Probanden. Die intranasale Gabe erwies sich dabei als gut verträglich. Im Vergleich zur i.m.-Anwendung flutet der Arzneistoff dabei jedoch schneller an und führt zu höheren Spitzenspiegeln. Zwei Probanden klagten nach der Applikation über eine leichte nasale Reizung [11]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Pilotstudie zur Sicherheit und Wirksamkeit von intranasalem Haloperidol in der Akutpsychiatrie. 16 Probanden erhielten die handelsübliche 5mg/ml Injektionslösung. Auch hier flutete der Arzneistoff nach intranasaler Gabe rasch an (innerhalb von 10min) und wurde gut vertragen [12].

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 Zender,
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.

Quetiapin

Für Quetiapin ließen sich keine Daten zur sublingualen/bukkalen oder intranasalen Anwendung ermitteln.

Allgemein

Insgesamt ist die Datenlage zur trans mukosalen Resorption von Antipsychotika sehr begrenzt. Gerade bei Patient*innen mit Dysphagie oder eingeschränkter gastrointestinaler Resorption lässt sich ein Therapieversuch unternehmen, bei dem man Schmelztablette oder Lösung sublingual oder bukkal verabreicht. Für Haloperidol und Olanzapin lässt sich die intranasale Applikation vor allem dann diskutieren, wenn keine alternativen Arzneimittel zur Verfügung stehen (ggf. in Form der auf dem deutschen Markt erhältlichen Injektionslösung, verdünnt oder unverdünnt). Die anwendbare Dosis ist allerdings limitiert, weil man zur Resorption nur eine begrenzte Menge in die Nase sprühen kann (0,2-0,5ml/Nasenloch). **Diese Anwendungsweise stellt einen Off-Label-Use dar.**

Bei allen genannten Anwendungen gilt:

1. Benennen Sie vor der Applikation klar das Therapieziel und teilen Sie mit, wie schnell ein entsprechender Effekt zu erwarten ist.
2. Identifizieren Sie geeignete Möglichkeiten, um die Therapie zu überwachen (Wirkung und Nebenwirkungen) und kommunizieren Sie diese.

Literatur

1. Fachinformation Risperidon-ratiopharm® 0,5 mg Schmelztableten, Stand 11/2017
2. Chen F, Liu H, Wang B, et al. Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling to Understand the Absorption of Risperidone Orodispersible Film. *Front Pharmacol.* 2020;10:1692. Published 2020 Feb 3. doi:10.3389/fphar.2019.01692
3. Çelik B. Risperidone mucoadhesive buccal tablets: formulation design, optimization and evaluation. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:3355-3365. Published 2017 Nov 27. doi:10.2147/DDDT.S150774
4. Kumar M, Misra A, Babbar AK, Mishra AK, Mishra P, Pathak K. Intranasal nanoemulsion based brain targeting drug delivery system of risperidone. *Int J Pharm.* 2008;358(1-2):285-291.
5. Pawar SV, Junagade MS. Formulation and evaluation of mouth dissolving film of risperidone. *Int J PharmTech Res.* 2015;8(6):218-230.
6. Heemstra LB, Finnin BC, Nicolazzo JA. The buccal mucosa as an alternative route for the systemic delivery of risperidone. *J Pharm Sci.* 2010 Nov;99(11):4584-92. doi: 10.1002/jps.22175. PMID: 20845457.
7. Markowitz JS, DeVane CL, Malcolm RJ, Gefroh HA, Wang JS, Zhu HJ, Donovan JL. Pharmacokinetics of olanzapine after single-dose oral administration of standard tablet versus normal and sublingual administration of an orally disintegrating tablet in normal volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2006 Feb;46(2):164-71.
8. Shrewsbury SB, Hocesvar-Trnka J, Satterly KH, Craig KL, Lickliter JD, Hoekman J. The SNAP 101 Double-Blind, Placebo/Active-Controlled, Safety, Pharmacokinetic, and Pharmacodynamic Study of INP105 (Nasal Olanzapine) in Healthy Adults. *J Clin Psychiatry.* 2020 Jun 30;81(4):19m13086. doi: 10.4088/JCP.19m13086. PMID: 32609960.
9. www.clinicaltrials.gov, aufgerufen 31.01.2022
10. Albert RH. End-of-Life Care: Managing Common Symptoms. *Am Fam Physician.* 2017 Mar 15;95(6):356-361. PMID: 28318209.
11. Miller JL, Ashford JW, Archer SM, Rudy AC, Wermeling DP. Comparison of intranasal administration of haloperidol with intravenous and intramuscular administration: a pilot pharmacokinetic study. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy.* 2008;28(7):875-82.
12. Duñó Ambrós R, Oliva Morera JC, Iglesias-Lepine ML, Palao Vidal D, Monreal Ortiz J, Labad Arias J. Efficacy and safety of intranasal haloperidol in an acute Psychiatry Unit: a pilot study on schizophrenic patients with mild-to-moderate agitation. *Actas Esp Psiquiatr.* 2021;49(5):205-9.