



► Intranasale Applikation von Arzneimitteln

- Erstellungsdatum: ► **02.12.2011**
Aktualisierung ► **27.04.2012**
Literatur: ► <http://www.intranasal.net>
► Koch J. Nasale Applikation: auf direktem Weg zum Wirkort. Pharmazeut Zeitung 2006; 50: 2-7
► Good P, Jackson K, Ashby M. Intranasal sufentanil for cancer-associated breakthrough pain. Palliat Med 2009 23:54
► Miller J, Ashford J, Archer S, Rudy A, Wermeling D. Comparison of Intranasal Administration of Haloperidol with Intravenous and Intramuscular Administration: A Pilot Pharmacokinetic Study. Pharmacotherapy 2008; 28: 875-882.
► Wermeling D. Opioid Harm Reduction Strategies: Focus on Expanded Access to Intranasal Naloxone. Pharmacotherapy 2010; 30: 627-631.

Intranasale Applikation von Arzneimitteln – ein alternativer Applikationsweg

Anatomisch – physiologische Grundlagen

Der Blutz- und -abfluss in der Nase wird durch die Vasa (V.) ethmoidales anterior und posterior (Nasendach), V. sphenopalatina (Hinterwand, Septum), V. infraorbitalia (Vorderwand), V. nasopalatina und palatina (Nasenboden) sichergestellt, wobei sich anterior ein Venenplexus (Locus Kiesselbachii) ausbildet. Wichtig, auch im Hinblick auf den venösen Abfluss ist, dass in der Nasenschleimhaut Äste der Arteria carotis externa und interna miteinander verbunden sind. Obwohl den Primaten ein Rete mirabile der Karotis-Arterie (»Gefäß-Wundernetz« mit Verbindung zum Sinus cavernosus) fehlt, wurde ein direkter venös-arterieller Bluttransfer in Labortieren ohne Rete mirabilis nachgewiesen.

Die systemische Absorption eines Arzneistoffs über die Nasenschleimhaut erfolgt sowohl aus wässrigen als auch lipophilen Systemen, wobei die entzündlich beeinträchtigte Nasenschleimhaut generell schlechter resorbiert. Die biophysikalischen Eigenschaften des Wirkstoffs (Molekülgröße, Lipophilie) bestimmen letztlich die Absorptionsrate.

Wie bei einer sublingualen, rektalen, pulmonalen oder parenteralen Anwendung wird auch bei der nasalen Applikation der primäre Lebermetabolismus (first pass metabolism) weitgehend umgangen. Ebenso entfällt der Metabolismus in der Darmwand und die spaltende Aktivität der Verdauungsenzyme. Daher eignet beispielsweise der nasale Applikationsweg für Peptide und Hormone, die enteral bereits bei der Absorption inaktiviert würden.

Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass es sich bei jeglicher intranasalen Applikation von Medikamentenrezepturen, die zur Injektion (i.m.; i.v.; s.c.) zubereitet wurden, um einen **Off-label-use** handelt!

Alle in diesem Dokument und der Dosierungstabelle aufgeführten Dosierungen sind aus Studien und Fallberichten bzw. Expertenmeinungen mit zum Teil sehr niedrigem Evidenzgrad zur intranasalen Applikation des entsprechenden Wirkstoffs abgeleitet. Da es sich dabei nicht um Zulassungsstudien handelt, können die Angaben zur Dosierung lediglich als Richtwerte verstanden werden.



► Intrasale Applikation von Arzneimitteln

Intrasale Medikamente zur Schmerztherapie

Opioide

Bei den Opiaten liegen für **Sufentanyl**, **Fentanyl**, sowie im angloamerikanischen Raum auch für das **Diamorphin** Studienergebnisse für die intrasale Applikation vor. Ebenso für die intrasale Gabe von **Naloxon** als Opiatantagonist. Nicht zur nasalen Applikation geeignet ist hingegen das ausgesprochen hydrophile **Morphin**. Hier liegt die Bioverfügbarkeit lediglich bei 10%.

Wegen seiner hohen Lipophilie scheint das Sufentanyl bei der nasalen Gabe bezüglich Absorption und Steuerbarkeit die beste analgetische Wirkung zu besitzen. Allerdings treten auch die für Opiate typischen Nebenwirkungen wie eine Atemdepression auf. Die Dosierung ist aus diesem Grund genau zu wählen und wird mit 0,1 bis 0,2 µg/kg KG angegeben und eignet sich zur Therapie stärkster Schmerzzustände, wie sie bei Palliativpatienten vorkommen. Da sich bereits bei Erstkontakt des Sufentanyls mit der Mucosa erhöhte Plasmaspiegel nachweisen lassen wird das Wirkmaximum bereits nach 15 bis 20 Minuten erreicht. Jedoch kommt es schon bei Dosierungen ab 4µg/kg KG zu einer Atemdepression.

Das ebenfalls lipophile **Fentanyl** scheint das geeignete Opiat zur Therapie starker bis stärkster Schmerzen, wie sie häufig in Notfallsituationen vorkommen zu sein. Hier reichen die Dosierungsempfehlungen von 1 - 5 µg/kg KG, in deren Rahmen es wohl zu keiner ausgeprägten Atemdepression kommt.

Werden Anxiolyse und Analgesie benötigt, bietet sich die Kombination mit Midazolam an. Die Überwachung des Patienten ist dann aber noch strenger durchzuführen.

Ketamin zur Analgesie

Ketamin ist ein Anästhetikum, das einen dissoziativen, katatonischen Zustand hervorruft, in dem Patienten scheinbar wach sind, atmen, aber auf schmerzhafte Reize kaum oder gar nicht reagieren. In dieser Dosierung kann es bei sehr schmerzhaften Eingriffen wie z.B. Gelenk- und Knochenrepositionen und anderen orthopädischen und chirurgischen Eingriffen verwendet werden. Allerdings ist Ketamin auch ein Analgetikum und zeigt in niedrigen Dosierungen sehr gute analgetische Eigenschaften. Während dieser analgetischen Wirkung bei niedrigen Dosen, bleiben die Patienten oft völlig wach und aufmerksam bei gleichzeitig erheblicher Linderung ihrer Schmerzen. In dieser Form ist Ketamin oder S-Ketamin, der linksdrehenden Form des Razemats, in der Notfallmedizin ein gebräuchliches Medikament.

Nachdem vor allem das US-amerikanische Militär großes Interesse an einem nicht intravenös zu applizierenden, hochpotenten Analgetikum hatte, ist die Studienlage zu intrasalem Ketamin verhältnismäßig hoch und die intrasale Applikation entsprechend gut untersucht. Es spielt dabei keine Rolle ob Ketamin oder S-Ketamin verwendet wird. Genau wie bei der intravenösen Applikation lässt sich mit S-Ketamin die Dosis (1mg/kg KG) halbieren und damit auch die Halbwertszeit entsprechend verkürzen, was eine bessere Steuerbarkeit nach sich zieht.



► Intranasale Applikation von Arzneimitteln

Sedierung/Krampftherapie

Als intranasal applizierbares Sedativum steht das **Midazolam** mit der größten Zahl an Studien und Casereports im Vordergrund. Es gehört in die Gruppe der Benzodiazepine und hat eine kurze Halbwertszeit, woraus eine sehr gute Steuerbarkeit resultiert. Da das Medikament auch zur intranasalen Therapie von zerebralen Krampfanfällen verwendet werden kann ist es wichtig zwei Dosierungen zu differenzieren:

Sedierungs-dosis: 0,2 – 0,5mg/kg KG (max. 15mg/3ml) (auch in Kombination mit Ketamin)

Krampf-dosis: 0,2 mg/kg KG (max. 15mg/3ml)

Da das Midazolam als Midazolam-HCL gelöst ist muss beachtet werden, dass es zu schmerzhaften Irritationen der Nasen-Mucosa kommen kann. Vor allem beim Einsatz bei Kindern kann man mit einem Lidocain-Stoß in jedes Nasenloch (1ml) vor der Midazolamapplikation vorbeugen.

Ebenso liegen Daten einer Studie aus dem Jahr 2008 zu intranasal appliziertem **Haloperidol** vor, die eine sehr gute intranasale Wirksamkeit zeigten. Bereits nach 15 Minuten wurde ein maximaler Plasmaspiegel erreicht und damit schneller als bei intramuskulärer Gabe bei gleichzeitig höherer Sicherheit vor akzidenteller Nadelstichverletzungen. Die Dosierung für Haloperidol lag dabei wie bei der i.v.-Applikation bei 2,5 – 5mg.

Opiat- und Benzodiazepinantagonisten

Zur Antagonisierung einer Überdosierung mit einem Opiat oder Benzodiazepin können die beiden verfügbaren Antidote **Naloxon** und **Flumazenil** auch intranasal appliziert werden.

Da es sich in beiden Fällen um Substanzen mit einer sehr hohen nasalen Bioverfügbarkeit handelt, können als Dosierung die i.v. Dosierungen auch intranasal verwendet werden.

Das heißt für Naloxon die Initialdosis von 0,4 – 2 mg. Somit würde sich anbieten mit 0,4mg/ml für jedes Nasenloch zu beginnen. Im amerikanischen Raum werden spezielle 2ml-Fertigspritzen mit 1mg/ml vorgehalten, die jedoch so in Deutschland nicht verfügbar sind.

Beim Flumazenil gilt i.v. wie intranasal beim Erwachsenen eine Initialdosis von 0,2mg, was in der verfügbaren Ampulle von 0,5mg/5ml einer Menge von 2ml entspricht.

Danach sollte nach Wirkung in 0,1mg Schritten weiterdosiert werden.

Für Kinder unter 10 kg gilt die Dosisempfehlung 40µg/kg KG.

► Intranasale Applikation von Arzneimitteln

Applikatoren

MAD 300 oder LMA MAD Nasal™

Das MAD 300 oder nach der neuen Herstellerbezeichnung LMA MAD Nasal™ wird auf eine Standard-Spritze aufgesetzt und zerstäubt das Medikament beim Spritzen durch die feinen Düsen an der Spitze. Das Medikament legt sich wie ein feiner Nebel auf die Schleimhaut und kann optimal resorbiert werden.

Dadurch werden flüssige Substanzen deutlich besser resorbiert als würden sie direkt mit einer Spritze in die Nase oder den Rachen gespritzt, wodurch ein großer Teil der Flüssigkeit an der Rachenhinterwand hinunterlaufen würde. Im ungünstigsten Fall kann es zu einer Aspiration des Medikaments kommen oder ein Großteil des Medikaments würde nicht oder unkontrolliert und zeitverzögert entereal absorbiert.

Das LMA MAD Nasal™ ist ein bewährtes und geprüftes Produkt, das eine zuverlässige Anwendung an nasalen und oropharyngealen Schleimhäuten gewährleistet.

Die Anwendung ist denkbar einfach. Der Luer-Lock Anschluss ermöglicht eine Kombination mit allen Luer und Luer-Lock Spritzen.





► Intranasale Applikation von Arzneimitteln

Dosierungstabelle zur nasalen Medikamentenapplikation

CAVE: eine nasale Medikamentenapplikation stellt bis dato einen **Off-Label-Use** dar.

Derzeit ist kein Medikament für die nasale Applikation durch die Hersteller zugelassen!

Alle Dosierungen wurden nach bestem Wissen und Gewissen sorgfältig recherchiert und hier aufgeführt, entbinden jedoch den Anwender nicht davon, die Dosierungen vor der Anwendung zu überprüfen bzw. an den Zustand des Patienten anzupassen. Es kann keine Gewähr für die Richtigkeit übernommen werden!

Es sollten möglichst nur 0,5 (bis 1) ml je Nasenloch appliziert werden.

0,1 ml sollten immer als Totraumvolumen im Applikator hinzugerechnet werden!

	Kinder							Erwachsene							
Körpergewicht	10	15	20	25	30	35	40	50	60	70	80	90	100	kg	
Fentanyl 0,1mg = 100µg/2ml 1µg/kgKG (max. 5µg/kgKG)	0,2 (10)	0,3 (15)	0,4 (20)	0,5 (25)	0,6 (30)	0,7 (35)	0,8 (40)	1,0 (50)	1,2 (60)	1,4 (70)	1,6 (80)	1,8 (90)	2,0 (100)	ml (µg)	
Eine einmalige Wiederholung ist nach 5-10 Minuten einmal möglich															
Sufentanil 10µg/2ml oder 50µg/10ml 0,1µg/kgKG (max. 0,4 µg/kgKG)	0,2 (1,0)	0,3 (1,5)	0,4 (2,0)	0,5 (2,5)	0,6 (3,0)	0,7 (3,5)	0,8 (4,0)	1,0 (5)	1,2 (6)	1,4 (7)	1,6 (8)	1,8 (9)	2,0 (10)	ml (µg)	
Naloxon 0,4mg/1ml	- / - - / -							1 (-5) 0,4 (-2)							ml (mg)
Ketamin 100mg/2ml 1mg/kgKG	0,2 (10)	0,3 (15)	0,4 (20)	0,5 (25)	0,6 (30)	0,7 (35)	0,8 (40)	1,0 (50)	1,2 (60)	1,4 (70)	1,6 (80)	1,8 (90)	2,0 (100)	ml (mg)	
S-Ketamin 50mg/2ml 0,5mg/kgKG	0,2 (5)	0,3 (7,5)	0,4 (10)	0,5 (12,5)	0,6 (15)	0,7 (17,5)	0,8 (20)	1,0 (25)	1,2 (30)	1,4 (35)	1,6 (40)	1,8 (45)	2,0 (50)	ml (mg)	
Midazolam 15mg/3ml 0,2-0,5mg/kgKG (max. 15mg)	Sedierung														
	1,0 (5)	1,5 (7,5)	2,0 (10)	2,5 (12,5)	3,0 (15)	3,0 (15)	3,0 (15)	3,0 (15)							ml (mg)
Midazolam 15mg/3ml 0,2mg/kgKG (max. 15mg)	Fieberkrampf/Krampfanfall														
	0,4 (2)	0,6 (3)	0,8 (4)	1,0 (5)	1,2 (6)	1,4 (7)	1,6 (8)	2,0 (10)	2,4 (12)	2,8 (14)	3,0 (15)	3,0 (15)	3,0 (15)	ml (mg)	
Flumazenil 0,5mg/5ml	2,0ml (0,2mg) Wiederholung bis Wirkung														
Haloperidol 5mg/1ml	- / - - / -							0,5 - 1 (2,5 - 5)							ml (mg)

Stand: 26.4.2012