

Artikel im Newsletter der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie 2013

Sichere Arzneimittel für Kinder

Seit November 2011 findet in der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie und der Zentralapotheke der Medizinischen Hochschule Hannover eine systematische Untersuchung zur Verbesserung der Compliance und Reduzierung arzneistoffbezogener Probleme bei schwerkranken Kindern im häuslichen Umfeld statt.

Die Untersuchung wird durch einen Pharmazeuten im Praktikum koordiniert. Er wird durch die PharmHuman Stiftung aus Braunschweig, treuhänderisch verwaltet durch die Bürgerstiftung Braunschweig, und die Kroschke Stiftung für Kinder unterstützt und gefördert. Das gemeinsame Ziel ist die Compliance junger Patienten und ihrer Familien zu ermitteln. Zunächst werden Faktoren identifiziert, die die Therapietreue beeinflussen. In der ersten Phase sollen die Durchführbarkeit und der mögliche Nutzen der Untersuchung nachgewiesen werden, um in einer späteren Phase Beratungsstandards abzuleiten. Diese Standards sollen die Sicherheit und Wirksamkeit der Arzneimittelanwendung im häuslichen Bereich und schließlich die Compliance der Patienten und ihrer Familien erhöhen.

Bisher wurden 26 Patienten im Alter von drei bis 17 Jahren in die Studie eingeschlossen. Bei allen wurde eine akute lymphoblastische Leukämie diagnostiziert. Die Patienten befinden sich in der 18monatigen Erhaltungstherapie, die sich der stationären Intensivtherapie anschließt. In der Erhaltungstherapie werden zwei Zytostatika eingenommen. Es wird täglich abends, nüchtern 6-Mercaptopurin¹ und einmal wöchentlich Methotrexat² eingenommen. Zur Prophylaxe einer Pneumocystis jiruveci-Pneumonie wird zweimal wöchentlich Cotrimoxazol als Tablette oder Saft appliziert. Auf Grund der Länge der Therapie und der in der Regel ohne klinische Aufsicht erfolgenden Medikamenteneinnahme zu Hause, ist mit einer Verschlechterung der Compliance während der Erhaltungsphase zu rechnen. Eine korrekte und regelmäßige Medikamenteneinnahme ist aber essentiell für den Therapieerfolg.

Die Datenerhebung setzt sich aus Fragebögen, standardisierten Interviews und Blutentnahmen, zur Bestimmung der Arzneistoffkonzentration und weiterer Blutparameter, zusammen. Alle drei Erhebungsinstrumente liefern gleichwertige Daten, die sich ergänzen und eine Aussage über die Therapietreue erlauben.

Im Folgenden wird eine Auswahl der bisherigen Ergebnisse aus allen drei Erhebungsverfahren zusammengetragen.

Die Auswertung von 25 Fragebögen zeigt, dass es zu Unregelmäßigkeiten bei der Medikamenteneinnahme kommt. Der Einnahmezeitpunkt des 6MP wird am schlechtesten bewertet. Die nüchterne Einnahme am Abend, bei der zudem auf Milchprodukte verzichtet werden muss, fällt einigen Kindern und Eltern sehr schwer. Des Weiteren wurden Angaben zum Thema weiterführende Informationen und ergänzende Therapien gemacht. Viele der jungen Patienten nehmen neben der Erhaltungsmedikation weitere Arzneimittel ein. Interaktionen konnten zwar nachgewiesen werden, klinische Relevanz besteht jedoch selten. Als Beispiele seien Vitaminpräparate und Nahrungsergänzungsmittel, die Folsäure enthalten (sog. „Over Rescue“ bei MTX-Therapie), und eine Schmerzmedikation mit NSAR³, zum Beispiel Ibuprofen (Hemmung der tubulären MTX-Sekretion), genannt.

Die Analyse von 19 Interviews bestätigt Probleme bei der Tabletteneinnahme. Die Medikation wird häufig zu keinem festen Zeitpunkt eingenommen oder sogar ganz vergessen. Die Tablette stellt sich in einigen Fällen als kinderunfreundliche Arzneiform heraus. Sie muss gelöst bzw. suspendiert werden oder wird zerkaut, wobei es zu Dosierungenauigkeiten kommen kann. Die Tabletten sind häufig entweder zu groß und schlecht schmeckend (Cotrimoxazol) oder ihre Färbung wird mit Übelkeit assoziiert (MTX). Weiterhin wird oft der Wunsch nach Informationsveranstaltungen zu den Themen Ernährung, Nachsorge und ergänzende Therapien geäußert, nicht zuletzt um bestehende Unsicherheiten zu beseitigen.

¹ Purinbasen-analoger Antimetabolit

² Folsäure-analoger Antimetabolit

³ nicht steroidale Antirheumatika

Bei 17 Patienten wurden Blutentnahmen durchgeführt und das 6MP als Surrogat-Parameter der Compliance analysiert. Weil das 6MP eine geringe Halbwertszeit aufweist, wurden zur Quantifizierung die aktiven Metabolite 6-Thioguanin-Nukleotide (6TGN) und der inaktive Metabolit 6-Methylmercaptapurin (6MeMP) herangezogen. Für 6TGN ist ein Referenzbereich zwischen 300-550 pmol/0,2ml angegeben. Nur 29% der ermittelten Konzentrationen liegen im Referenzbereich. Ab 5700 pmol/0,2ml ist 6MeMP als Risikofaktor für eine Hepatotoxizität zu bewerten. Bei 43% der Patienten wurde eine lebertoxische Konzentration des Metaboliten erreicht. Bei vier Patienten wurden die Metaboliten ein weiteres Mal quantifiziert, wobei sich teilweise herausstellte dass es zu erheblichen intraindividuellen Schwankungen der Plasmakonzentrationen kommt. Neben der Analyse des 6MP wurden auch Leberparameter analysiert. Dabei wurde nachgewiesen, dass die Alanin- und Aspartat-Amino-Transferase-Aktivitäten bei 67% beziehungsweise bei 54% der Patienten erhöht bis stark erhöht sind. ALT und AST sind Enzyme, die vor allem in Leberzellen vorkommen und eine erhöhte Aktivität im Blut aufweisen, wenn Leberzellen geschädigt werden.

Durch die Untersuchung konnten Risikofaktoren identifiziert werden, die die Compliance negativ beeinflussen. Es kommt zu Unsicherheiten und Unregelmäßigkeiten. Durch intensive, detaillierte und vor allem laienverständliche Beratungsstandards können Unsicherheiten genommen und Therapiefehlern vorgebeugt werden. Es ist Aufgabe der pharmazeutischen Technologie, besser akzeptierte Arzneiformen zu entwickeln, die einen schlechten Geschmack oder eine markante Färbung effizient verdecken und die Applizierbarkeit erleichtern.

Die schwankenden und zum Teil hepatotoxischen Konzentrationen der Metaboliten des 6MP haben unterschiedliche Ursachen. Zum einen zeichnet sich 6MP durch eine interindividuell schwankende Bioverfügbarkeit aus, zum anderen ist ein genetischer Polymorphismus der Thiopurin-S-Methyl-Transferase nachgewiesen. Die TPMT ist an der Metabolisierung des 6MP beteiligt. Weiterhin sind für eine gleichmäßige Resorption die nüchterne Einnahme und der Verzicht auf Milchprodukte, welche Xanthinoxidase enthalten, die das 6MP abbaut, bei der Einnahme wichtig. Die Dosierung des 6MP erfolgt über die Körperoberfläche und Leukozytenzahl der Patienten. Die Arzneistoffkonzentration im Blut lässt sich somit nicht als objektiver Parameter der Compliance heranziehen. Es steht allerdings zur Diskussion, ob die Dosierung des 6MP überdacht werden sollte, beziehungsweise ob ein Therapeutisches Drug Monitoring zur besseren Einstellung der Patienten angewandt werden sollte.

Da die kritische Masse mit den bisher erhobenen Daten nicht erfüllt wird, wird zur Erhöhung der Fallzahl eine Ausweitung auf weitere Kliniken in Niedersachsen und Norddeutschland vorbereitet.

Ein Pharmazeut wird in der Klinik als Fachperson für Arzneimittel von Seiten der Patienten und Familien aber auch der Ärzte akzeptiert. Durch Beratung im Krankenhaus können Pharmazeuten einen wichtigen Beitrag für mehr Sicherheit im Umgang mit Arzneimitteln leisten.

Franziska Grunert