

# Eine systematische Untersuchung zur Ermittlung der Compliance und arzneistoffbezogener Probleme von Kindern und Jugendlichen mit akuter lymphatischer Leukämie

O Orban<sup>1</sup>, C Jürgens<sup>1</sup>, K Kremeike<sup>2</sup>, K Welter<sup>2</sup>, D Reinhardt<sup>2</sup>, H Alz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentralapotheke, Medizinische Hochschule Hannover

<sup>2</sup>Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Medizinische Hochschule Hannover

## Hintergrund

Über die Therapietreue von Kindern und Jugendlichen in der Erhaltungstherapie der akuten lymphatischen Leukämie ist derzeit wenig bekannt. Um ein Rezidiv zu vermeiden, ist es wichtig die verordneten Zytostatika (Methotrexat, 6-Mercaptopurin) regelmäßig und zum richtigen Zeitpunkt einzunehmen. Zudem muss, zweimal wöchentlich Cotrimoxazol appliziert werden, um eine *Pneumocystis jirovecii*-Pneumonie prophylaktisch zu therapieren. Ziel der Studie ist daher die Identifikation von Verbesserungspotentialen bei der Erhaltungstherapie und die Optimierung der Compliance.

## Methode

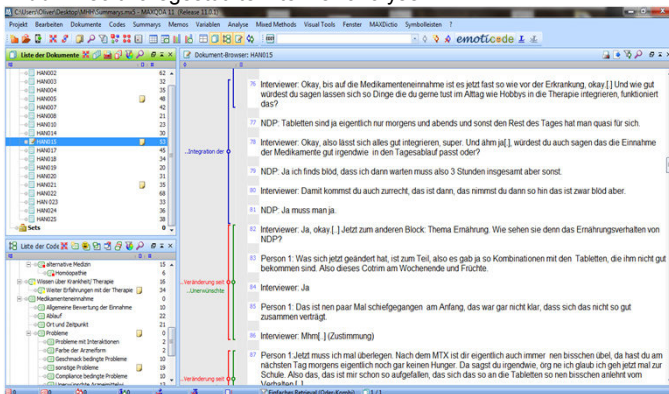
Die Datenerhebung und -auswertung erfolgt triangulativ: Neben der quantitativen Auswertung von Fragebögen und Blutproben liefert die softwaregestützte qualitative Auswertung von Interviews tiefer gehende Daten zur Einschätzung der Compliance und zur Ermittlung arzneistoffbezogener Probleme.

## Ergebnisse und Diskussion

### Interviews und Fragebögen

Bisher wurden 25 Fragebögen ausgefüllt und 19 Leitfadeninterviews geführt, die wichtige Informationen über die Therapietreue und auftretende arzneistoffbezogene Probleme liefern. Nach der Transkription werden die Interviews mit Hilfe einer Software (MAXQDA) durch eine Kategorisierung analysiert.

### Abb. 1: softwaregestützte Interviewanalyse



Wichtige Faktoren, die die Therapietreue beeinflussen, sowie arzneistoff- und arzneiformbezogene Probleme, die durch die Auswertung der Fragebögen bestätigt wurden, sind:

- Ein normalisierter Tagesablauf, eine altersgerechte Selbstständigkeit und eine Einnahme ohne Zwang fördern eine sicherere und einfachere Applikation.
- Die tägliche Medikation (6-Mercaptopurin) erfolgt häufig unregelmäßig und essensabhängig, was zu einer Schwankung der Plasmakonzentration führt. Die wöchentliche Medikation (Methotrexat und Cotrimoxazol) wird teilweise vergessen.
- Die Arzneiform Tablette ist für Kinder ungeeignet. Die Tabletten müssen zerteilt, gelöst oder suspendiert werden. Einige Kinder zerkauen die Tabletten auch. Als direkte Folge kann es zu Dosierungsungenauigkeiten kommen.
- Ein Großteil der pädiatrischen Patienten nimmt weitere Medikamente ein, wobei Interaktionen mit der Standardmedikation nachgewiesen wurden.
- Es besteht Beratungsbedarf was die Themen Ernährung, Nahrungsergänzung, Nachsorge, ergänzende Therapien und den Umgang mit Zytostatika im häuslichen Bereich betrifft („Ich habe NIE Handschuhe an. Irgendwann nach einem halben Jahr Therapie wurde mir gesagt, dass man die gar nicht anfassen soll und da habe ich gedacht jetzt ist auch egal.“).

## Schlussfolgerung

Durch eine intensive pharmazeutische Betreuung können wichtige Risikofaktoren, die als Einflussfaktoren auf die Therapietreue identifiziert wurden, minimiert werden. So können Pharmazeuten durch eine Beratung, zum Beispiel zum Thema Nahrungsergänzung oder Umgang mit Zytostatika im häuslichen Umfeld, die Therapiesicherheit erhöhen. Es ist wichtig alternative und an die pädiatrischen Patienten angepasste Arzneiformen zu entwickeln, die von den Kindern und Jugendlichen besser akzeptiert werden.

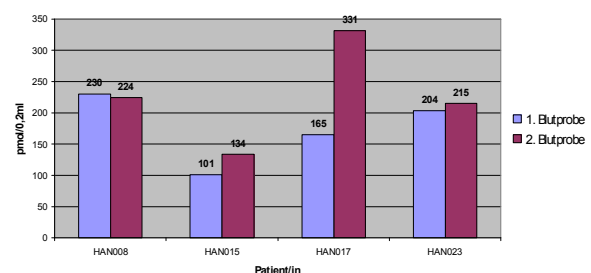
Zudem sollte die Dosierung des 6-Mercaptopurins diskutiert und gegebenenfalls ein Therapeutisches Drug Monitoring in Betracht gezogen werden.

### Blutentnahmen

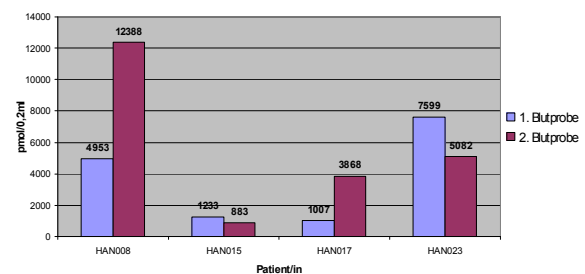
Bei 17 Patienten war eine Blutentnahme möglich, in der das 6-Mercaptopurin als länger nachweisbares 6-Methylmercaptapurin und Thioguanin-Nukleotide quantifiziert wurde. Für den aktiven Metaboliten Thioguanin-Nukleotide liegt der Referenzbereich zwischen 300 und 550 pmol/0,2ml und für den inaktiven Metaboliten 6-Methylmercaptapurin ist eine Hepatotoxizität ab 5700 pmol/0,2ml nachgewiesen.

Bei 71% der Patienten liegen die Konzentrationen des Thioguanin-Nukleotids außerhalb des Referenzbereichs, bei 41% der Patienten werden hepatotoxische Konzentrationen des 6-Methylmercaptapurins erreicht. Zudem weisen 67% der Patienten erhöhte bis stark erhöhte AST-Aktivitäten und 54% der Patienten erhöhte bis stark erhöhte ALT-Aktivitäten auf. Die Auswertung der Metabolitenkonzentrationen bei vier Patienten zeigt, dass es neben interindividuellen Schwankungen zum Teil zu erheblichen intraindividuellen Schwankungen der Konzentrationen kommt (siehe Abb. 2 und Abb. 3).

### Abb. 2: Zweipunktmessung: Thioguanin-Nukleotide



### Abb. 3: Zweipunktmessung: 6-Methylmercaptapurin



Verschieden Parameter beeinflussen die Metabolitenkonzentrationen:

- interindividuell schwankende Bioverfügbarkeit und ein relevanter genetischer Polymorphismus der Thiopurin-S-Methyl-Transferase
- Dosierung des Zytostatikums nach Körperoberfläche und Leukozytenzahl, keine Durchführung eines Therapeutischen Drug Monitorings
- unregelmäßige und nicht korrekte Einnahme