

Webinar

Immunsuppressiva

Therapieoptimierung am Beispiel eines Lungentransplantierten Patienten

Dr. Gesine Picksak
Zentralapotheke der Medizinischen Hochschule Hannover

Kontakt: Picksak.Gesine@mh-hannover.de

Ziele des Webinars

- Kenntnisse zu Immunsuppressiva auffrischen
- Umgang mit Immunsuppressiva-spezifischen Interaktionen
- Kenntnisse zu Wirkstoff-Spiegelbestimmungen erweitern
- ...Fingerspitzengefühl, denn jede immunsuppressive Therapie zur Unterdrückung von Abstoßungsreaktionen erfolgt individuell und ist anfällig für Interaktionen

Aktuelle Situation

- Lasse, 16 Jahre
- aktuell: Atemwegsinfekt
 - Neuverordnung: Amoxicillin/ Clavulansäure
- weitere Diagnosen:
 - Mukoviszidose (Cystische Fibrose, CF)
 - Lungentransplantation vor 18 Monaten

Aktuelle Situation

- Mutter berichtet, dass die Immunsuppressiva-Spiegel seit 7 Wochen stark schwanken, sie mache sich Sorgen...
 - z.B.: Tacrolimus:

Datum	morgens	abends	Spiegel (ng/ ml)
17.06.	6 mg	6 mg	13,8
01.07.	6 mg	6 mg	14,0
17.07.	7 mg	7 mg	4,0
29.07.	8 mg	8 mg	5,9
13.08.	8 mg	8 mg	6,7
01.09.	10 mg	10 mg	5,2
10.09.	6 mg	6 mg	14,1

Gewünschte Tacrolimus-Spiegel:
10–15 ng/ml [1.-2. Jahr nach Lu-Tx
bei Kindern und Jugendlichen]

➔ **Entschluss zur erweiterten Medikationsanalyse bei Polymedikation**

Patientenangaben I

Diagnosen

Vom Patienten / Mutter

Vom Arzt

Vom _____

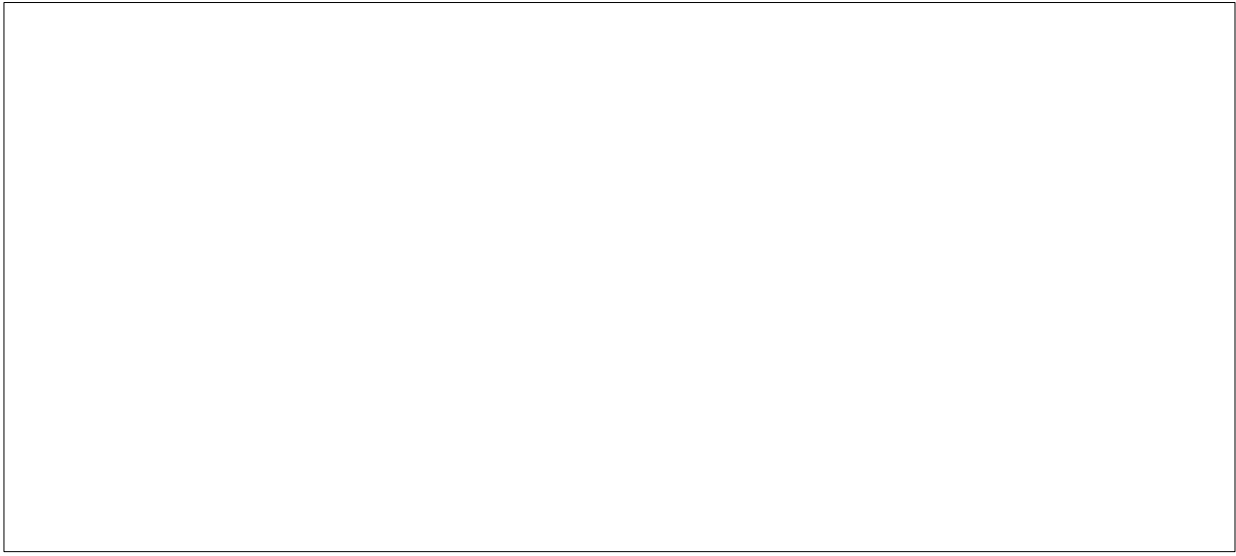
Cystische Fibrose (CF)
Lungen-Transplantation 12/2020
akut: Atemwegsinfekt

*1 Diagnose pro Zeile, liegen keine Diagnosen vor,
bitte in die erste Zeile "keine" eintragen!*

Patientenangaben II

Auffälligkeiten/Beschwerden (letzte 4 Wochen)	
Appetitlosigkeit/Schluckbeschwerden	<input type="checkbox"/>
Atemprobleme	<input checked="" type="checkbox"/>
Blaue Flecken	<input type="checkbox"/>
Durchfall	<input type="checkbox"/>
Gangstörungen	<input type="checkbox"/>
Gedächtnisstörungen	<input type="checkbox"/>
geschwollene Beine	<input type="checkbox"/>
Herzbeschwerden	<input type="checkbox"/>
Juckreiz/Hautausschlag	<input type="checkbox"/>
Magenbeschwerden/Sodbrennen	<input type="checkbox"/>
Müdigkeit/Sedierung	<input type="checkbox"/>
Muskelkrämpfe	<input checked="" type="checkbox"/>
Nasenbluten/Zahnfleischbluten	<input checked="" type="checkbox"/>
Schlafstörungen	<input checked="" type="checkbox"/>
Schmerz	<input type="checkbox"/>
Schwindel	<input type="checkbox"/>
Sexualstörung	<input type="checkbox"/>
Sturz	<input type="checkbox"/>
Übelkeit/Erbrechen	<input type="checkbox"/>
Verstopfung	<input type="checkbox"/>
Sonstiges (hier Symptom eintragen):	<input type="checkbox"/>

Patientenangaben III



Ggf. beobachtete Auffälligkeiten, Beschwerden im Zusammenhang mit der Medikation

Mutter bejaht stark, dass alle AM nach Plan eingenommen, alle Nachsorgetermine/ Arztbesuche wahrgenommen werden. Sie versteht nicht, warum die Spiegel so stark schwanken und erhofft sich eine Aufklärung im Rahmen der Medikationsanalyse. Lasse verhält sich während des Gesprächs sehr ruhig und beobachtet aufmerksam das Treiben auf der Straße.

Erwartungen an die Medikationsberatung/im Vordergrund stehende Probleme:

schwankende Tacrolimus-Spiegel seit mehreren Wochen, Ursache nicht erklärbar

Vitalwerte, Laborwerte (falls bekannt/für die Prüfung relevant)

Gewicht [kg]:	68,0 kg
Größe [m]:	1,74 m
BMI:	22,5
Blutdruck/Puls:	128/ 78
Serumkreatinin:	99 µmol/l
HbA1c:	nicht gemessen
LDL:	106 mg/dl
Sonstige:	

Wirkstoff	morgens	mittags	abends	Bemerkung
Tacrolimus Tab.				nach Plan
Mycophenolatmofetil Tab.	750 mg		750 mg	
Prednisolon Tab.	5 mg			
Cotrimoxazol Tab.	960 mg			Mo, Mi, Sa
Posaconazol Tab.	300 mg			
Tobramycin Inh.	80 mg		80 mg	
Mometason NS	1 Hub/ Nasenloch		1 Hub/ Nasenloch	
NaCl 3% Inh.	1x		1x	
Dexpanthenol NS				5x pro Tag bei Nasenbluten
Calcium/ Vit. D Kautab.	600 mg/ 400 IE			
Magnesium Tab.	40 mg	40 mg	40 mg	
Pankrease Kps.				nach Bedarf
Pantoprazol Tab.	20 mg			
Ursodeoxycholsäure Tab.	250 mg		500 mg	
NEU: Amoxicillin/ Clavulansäure mg Tab.	875/125 mg		875/125 mg	

Fragen an den Patienten/ Angehörigen I

- Wofür wenden Sie jedes einzelne Medikament an?
 - **Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Prednisolon** sind die Immunsuppressiva nach der Transplantation
 - Die Mutter äußert wiederholt verzweifelt, dass seit ein paar Wochen die Spiegel nun nur so schwanken. Die neue Dosis lässt sich nur schwer einstellen, man findet einfach nicht die richtige Dosis. Sie versteht es nicht, bis dato war doch alles gut. Ob wir nicht wüssten, woran es liegen könnte?
 - Sie passe doch gut auf ihren Sohn auf, sie stellt ihm die Medikamente zu den vorgesehenen Uhrzeiten. Ein Einnahmefehler sei somit ausgeschlossen!
 - **Auffällig ist, dass Lasse zu diesem Punkt schweigt, er meidet den Blickkontakt und schaut betreten auf seine gefalteten Hände**

Fragen an den Patienten/ Angehörigen II

- Wofür wenden Sie jedes einzelne Medikament an?
 - **Cotrimoxazol** ist ein Antibiotikum, was so eine häufige Lungenentzündung bei Lungentransplantierten verhindern soll, deshalb auch die komischen Einnahmetage
 - PJP – Pneumocystis jirovecii Pneumonie
 - **Posaconazol** ist zunächst die Pilzprophylaxe, die auch alle Lungentransplantierten einnehmen müssen
 - **Tobramycin** wird inhaliert, weil seine „alte“ Lunge mit Pseudomonaden infiziert war → Minimierung der Gefahr der Neubesiedelung der „neuen“ Lunge

Fragen an den Patienten/ Angehörigen III

- Wofür wenden Sie jedes einzelne Medikament an?
 - Die **NaCl**-Inhalation dient die „Lungen-Toilette“ bzw. Pflege, zudem lässt sich für Lasse der Schleim leichter abhusten
 - Das **Mometason- und Dexpanthenol**-Nasenspray sind zur Behandlung der Polypen und das Nasenbluten, die vor kurzem neu aufgetreten sind
 - **Calcium/ Vitamin D3** sei die Osteoporose-Prophylaxe, Lasse sei ja noch im Wachstum...

Fragen an den Patienten/ Angehörigen IV

- Wofür wenden Sie jedes einzelne Medikament an?
 - **Pankrease und Ursodeoxycholsäure** wirken der CF-bedingten Pankreasinsuffizienz entgegen → Pankrease dosieren wir nach Lasses Gewicht (68 kg KG x 500 E = 34.000 E)
 - **Amoxi/ Clavulansäure** sei jetzt neu, weil Lasse einen Schnupfen habe. Sie äußert ängstlich, dass dieser bei Transplantierten ja schnell gravierendes Ausmaß annehmen kann...

Fragen an den Patienten/ Angehörigen V

- Wofür wenden Sie jedes einzelne Medikament an?
 - auf aktive Nachfrage kann die Mutter den Anwendungsgrund von **Magnesium** und **Pantoprazol** nicht erläutern. Es wird bekräftigt, dass die beiden Tabletten mehr jetzt nicht weiter schlimm wären...
- **Fazit: Grundsätzlich kennen sich Mutter und Sohn mit der Medikation aus, sind gut informiert und eingewiesen!**

Fragen an den Patienten/ Angehörigen VI

- Wie kommen Sie mit Ihrer Medikation zurecht?
 - Gut, wir sind einfach nur froh, dass wir die Transplantation und das lange Warten auf ein Organ hinter uns haben. Es war für die gesamte Familie eine nervenaufreibende Zeit.
 - Lasse wird auf einmal aktiver und nickt. Er bestätigt lächelnd, dass er sich jetzt viel *freier* bewegen kann. Er verbringe viel Zeit draußen, habe nun sogar ein paar Freunde gefunden und genieße es, sich zu bewegen (spielt Fußball). Er sei ja lange ans Bett *gefesselt* gewesen...
- Vertragen Sie Ihre Medikamente gut?
 - Mutter und Sohn bestätigen nickend, dass die jetzige Situation so viel besser sei als vor der Transplantation, damit sein alles machbar und akzeptabel

→ → → **Anamnesegespräch wird an dieser Stelle beendet**

...beim Hinausgehen...

- Als seine Mutter den Raum bereits verlassen hat, fängt Lasse leise mit gesenktem Kopf kleinlaut an zu erzählen, dass er die Einnahmezeiten seit einiger Zeit vor allem am Abend nicht immer eingehalten hat. Er wäre jetzt viel mit seinen Freunden unterwegs und käme nicht immer zu einer festen Uhrzeit nach Hause. Manchmal hätte er dann sogar ganz vergessen, die Medis einzunehmen...
- Auffällig war ja, dass die Mutter beteuerte, dass sie jede Medikamentengabe „überwacht“, ein Einnahmefehler somit ausgeschlossen sei!
→ **übermäßige elterliche Sorge und Überprotektion?!??**

Background – Hintergrund

Was ist Mukoviszidose/ Cystische Fibrose (CF)?

- angeborene Stoffwechselerkrankung, gehört zu den seltenen Erkrankungen
- verursacht durch verändertes Mukoviszidose-Gen
 - Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator-CFTR-Gen
- CFTR-Gen = Regulator-Protein, das auf Zelloberflächen sitzt und wie ein Kanal wirkt
- Mutation im CFTR-Gen führt zu defekten Kanälen in der Zelloberfläche

Was ist Mukoviszidose/ Cystische Fibrose (CF)?

- durch die defekten Kanäle kann kein Salz und Wasser aus der Zelle ein- und ausströmen
 - Ungleichgewicht im Salz-Wasser-Haushalt der Zelle
 - zähe Verschleimung, weil zu wenig Wasser enthalten ist
 - Verstopfung lebenswichtiger Organe
 - Lunge: Husten, Atemnot, wiederkehrende Entzündungen
 - Bauchspeicheldrüse: Unterernährung, Gedeihstörung, Diabetes
 - Galle: verstopfte Gallengänge
 - Leber
 - Darm: chronische Verstopfung, möglicher Darmverschluss

Symptomatische Therapie-Möglichkeiten der CF I

- Inhalationstherapie (= zielgenaue Applikation) → schleimlösende und/oder bronchienerweiternde Substanzen → Schleim mobilisieren → leichteres Abhusten
- intensive Atemphysiotherapie mit Atemgymnastik
- individuell abgestimmtes körperliches Training → Steigerung der allgemeinen Leistungsfähigkeit von vor allem Herz und Lunge

Symptomatische Therapie-Möglichkeiten der CF II

- Bauchspeicheldrüsenenzyme → Mangelausgleich der Pankreasinsuffizienz → Optimierung der Verdauung
 - Enzymdosierung richtet sich nach Fettgehalt der Nahrung, d.h., je fetter die Mahlzeit, desto mehr Enzyme werden benötigt
- Antibiotika, um immer wiederkehrende Entzündungen im Griff zu behalten
 - cave: Resistenzen bakterieller Erreger (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*)
- spezielle Ernährung (mit vielen Vitaminen, Mineralstoffen und Energie) → Kompensation der Verdauungsstörungen

Symptomatische Therapie-Möglichkeiten der CF III

- fortgeschrittenes Krankheitsstadium → Verabreichung von Sauerstoff, Therapie des chronisch überlasteten Herzens
- Lungen-, Leber- oder Bauchspeicheldrüsen-Transplantation
 - durch Transplantation erhält der Patient ein gesundes Organ, das auch keine Mukoviszidose mehr entwickelt, da sich die genetische Ausstattung des Spenderorgans nicht verändert → im restlichen Körper bleibt der Mukoviszidose-Defekt allerdings unverändert bestehen und muss ggf. therapiert werden

Background – Hintergrund

- Gefahr der Transplantatabstoßung ist in den ersten Tagen und Wochen nach der Operation am größten

Zeitleiste der Infektionskomplikationen nach Transplantation

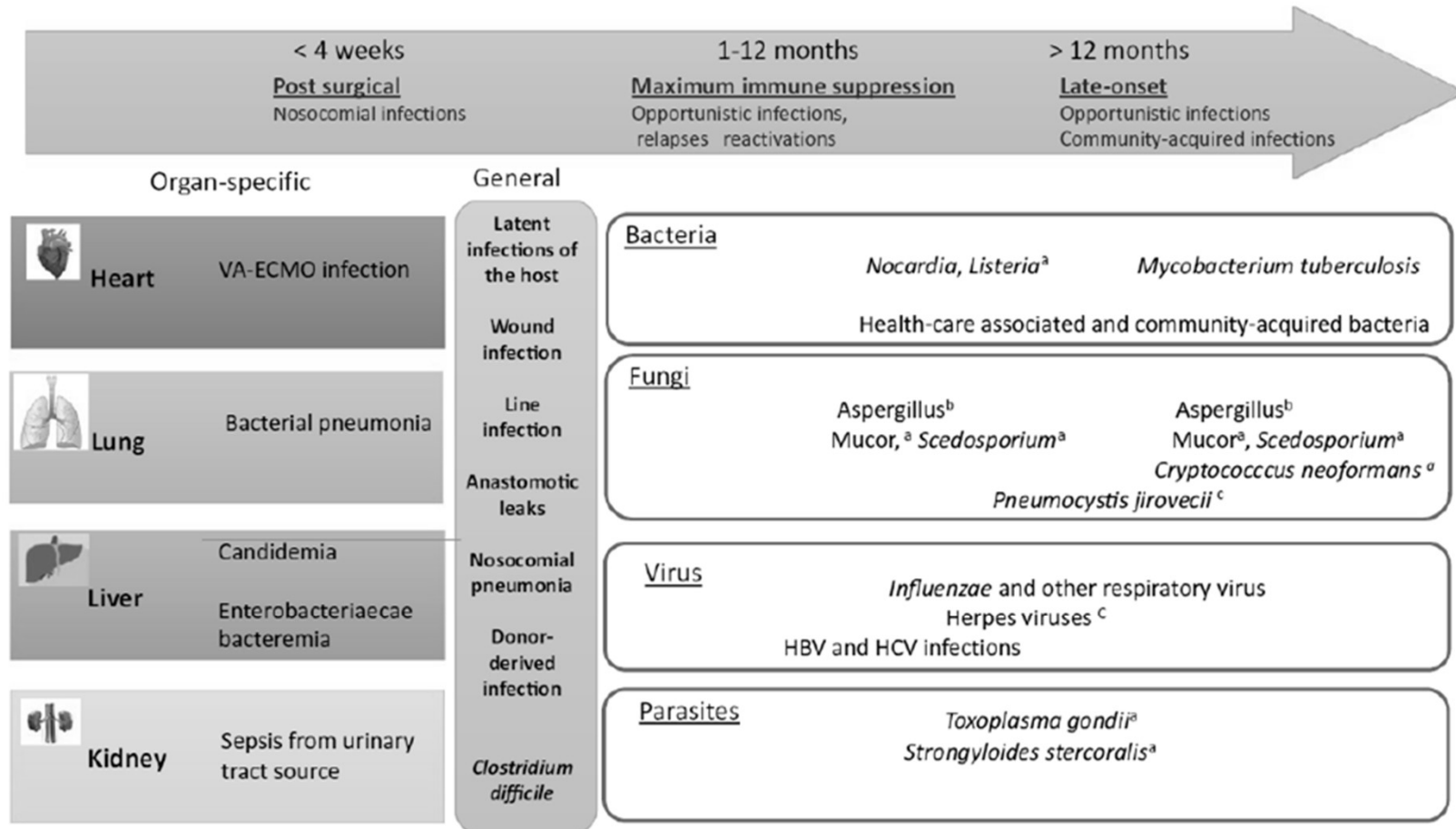


Fig. 1 Timeline of the main severe infections after solid-organ transplantation. **a** Low incidence in SOT recipients; **b** highest incidence in transplant recipients; **c** mostly in patients without effective prophylaxis

Timsit, Intensive Care Med (2019) 45: 573-591

Immunsuppressiva, die zur Dauertherapie bei Tx-Patienten angewendet werden I

Stoffgruppe (Abkürzung im Text) und Vertreter	Wirkmechanismus	Eigenschaften
Kortikoide (K) Prednisolon (MHH-Standard) Methylprednisolon (Hydrocortison)	u. a. Transkriptionshemmung der Gene proinflammatorischer Zytokine (Interleukin-1 und Interleukin-2)	Geeignet zur i.v. Initialtherapie nach OP; p.o. Erhaltungstherapie in niedriger Dosis; i.v. Hochdosistherapie der akuten Abstoßung; Große therapeutische Breite
Calcineurininhibitoren (CNI) Ciclosporin (CsA) Tacrolimus (Tac)	Selektive Hemmung der Interleukin-2-Synthese und der Expansion von antigenspezifischen T-Lymphozyten	Nephro- und Neurotox. (Tac > CsA); Interaktionen durch CYP3A4-abhängige Biotransformation; Spiegelkontrollen (TDM)

Immunsuppressiva, die zur Dauertherapie bei Tx-Patienten angewendet werden II

Stoffgruppe (Abkürzung im Text) und Vertreter	Wirkmechanismus	Eigenschaften
<p>Antiproliferativa (AP)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Azathioprin (Antimetabolit) • Mycophenolatmofetil (MMF)/Mycophenolsäure (MPA) • Inhibitoren des <i>mechanistic Target Of Rapamycin</i> (mTOR-I): <ul style="list-style-type: none"> ✓ Sirolimus (syn. Rapamycin, Rapamune®) ✓ Everolimus [42-O-(2-Hydroxyethyl)-rapamycin, Certican®] 	<p>Inhibition der Interleukin-2-induzierten T-Zellproliferation (Wachstum und Zellteilung) durch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Purinsynthesehemmung (Azathioprin - unselektiv; MMF/MPA selektiv auf T- und B-Lymphozyten) • Inhibition der Serin/Threoninkinase mTOR hemmt Signaltransduktion durch Interleukin-2-Rezeptor 	<p>Azathioprin: heute Reservemittel wegen Hämatotox.</p> <p>MMF wird im Magen zu MPA hydrolysiert, 1 g MMF entspricht 0,72 g MPA.</p> <p>Sirolimus und Everolimus alleine nicht nephrotox., aber Interaktionen durch CYP3A4-abhängige Biotransformation Spiegelkontrollen (TDM), Anti-Tumor-Eigenschaften.</p>

Wirkmechanismen der Immunsuppressiva

Häufige UAW der Immunsuppressiva
 → Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen, u.a. Hypomagnesiämie, -calciämie, -kaliämie, -phosphatämie und weitere

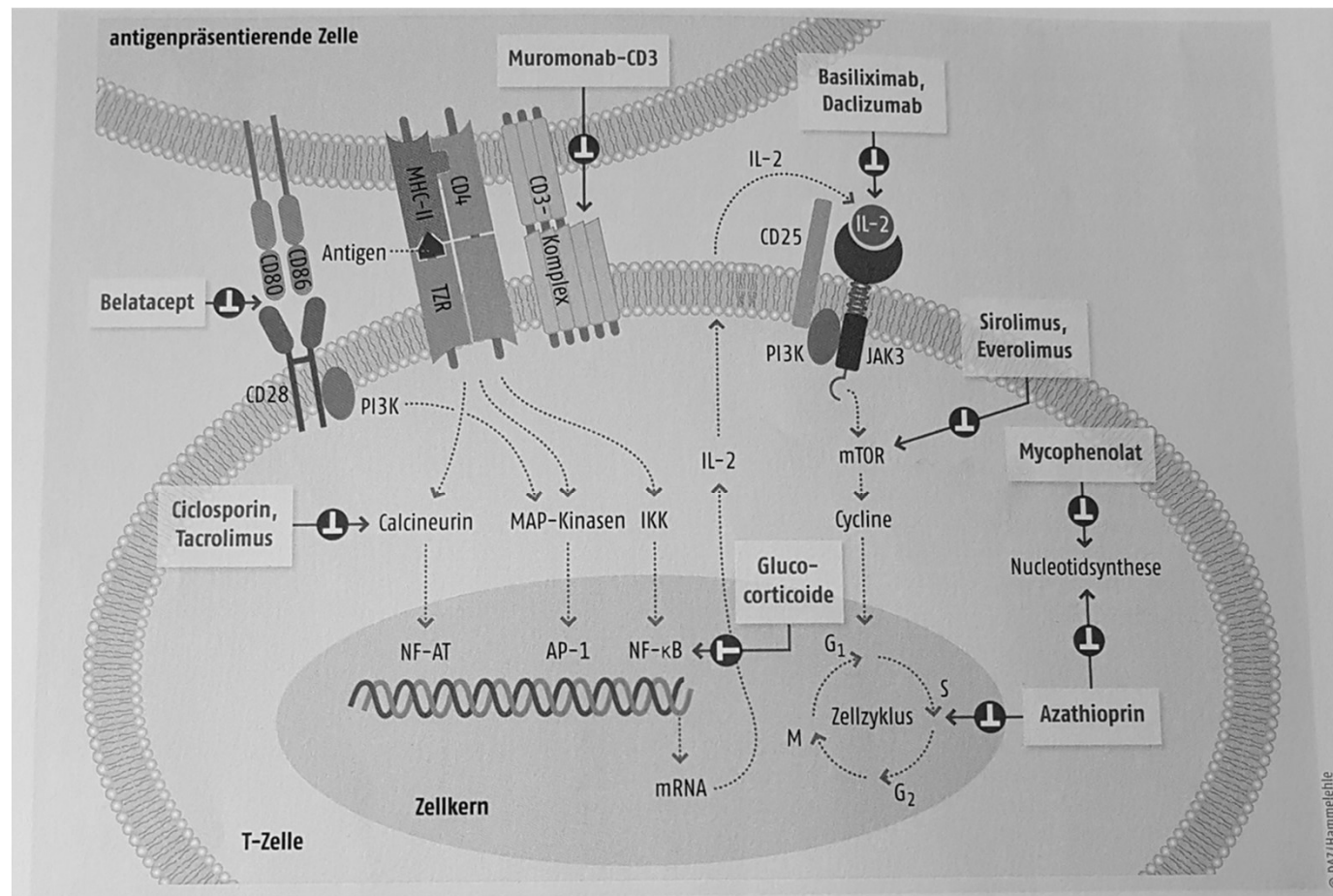


Abb. **Wirkungsmechanismen der Immunsuppressiva** Erkennt die T-Zelle ein Antigen durch den T-Zell-Rezeptor (TCR), so leitet das ihre Aktivierung ein. Die verschiedenen Immunsuppressiva greifen an unterschiedlichen Stellen in diesen Prozess ein. Der in Deutschland nicht erhältliche therapeutische Antikörper Muromonab ist gegen das CD-3-Protein der menschlichen T-Zellen gerichtet und hemmt die T-Zell-Rezeptor-vermittelte Signaltransduktion. Das Fusionsprotein Belatacept bindet an die Oberflächenproteine CD80 und CD86 der antigenpräsentierenden Zellen und verhindert die Kostimulation der T-Lymphozyten. Interleukin-2 (IL-2) wirkt als das zentrale Zytokin der Immunabwehr und trägt zur Proliferation von T-Zellen bei. Verschiedene Pharmaka greifen in dessen Expressierung und Signaltransduktion ein: Cyclosporin und Tacrolimus hemmen die Aktivität der Calcineurin-Phosphatase und damit die durch den Transkriptionsfaktor NF-AT vermittelte Transkription des IL-2-Gens. Basiliximab und das vom Markt genommene Daclizumab verhindern, dass IL-2 an seinen Rezeptor binden kann. Sirolimus und Everolimus hemmen die für einen geregelten Zellzyklus bedeutsamen mTOR-Proteine. Mycophenolsäure hemmt die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase und damit die De-Novo-Purinsynthese in den T-Zellen, die Purine nicht wiederverwerten können. Der aktive Metabolit von Azathioprin, 6-Mercaptopurin, inhibiert ebenfalls die Purinnucleotidsynthese und wird als falscher Baustein auch in die DNA und RNA eingebaut. Glucocorticoide binden an den zellulären Glucocorticoid-Rezeptor, der daraufhin in den Kern transloziert und den Transkriptionsfaktor NF-κB inhibiert. (modifiziert nach [23])
 TCR: T-Zell-Rezeptor; NF-AT: nuclear factor of activated T cells; AP-1: Aktivatorprotein-1; NF-κB: nuclear factor kappa B; MAP: mitogen-activated protein; IKK: IκB-Kinase; JAK3: Janus-Kinase 3, PI-3K: Phosphoinositid-3-Kinase; mTOR: mammalian target of rapamycine

Perorale Immunsuppressiva-Regime nach Tx

- Vorteil der Kombination verschiedener Wirkstoffe mit unterschiedlichen Angriffspunkten
 - Verhinderung der Schädigung bzw. Abstoßung des transplantierten Organs durch das Immunsystem effektiv zu verhindern
 - Senkung der Dosierungen der einzelnen Wirkstoffe → Risiko für UAWs sinkt

Perorale Immunsuppressiva-Regime nach Tx

AP, Antiproliferativum; BOS, Bronchiolitis obliterans Syndrom; CNI, Calcineurin-Inhibitor; CsA, Ciclosporin A; K, Kortikoid; MMF/MPA, Mycophenolat-Mofetil/Mycophenolsäure; mTOR-I, Inhibitoren des *mechanistic Target Of Rapamycin*; Tac, Tacrolimus.

Organ	Regime	Besonderheiten
Leber („immunologisch privilegiert“)	CNI + K (+/- MMF/MPA oder Everolimus)	Tac wirksamer als CsA; K im Verlauf von 6-12 Monaten ausschleichen
Niere (+/-Pankreas)	CNI + AP + K	Zulassung: CsA + Sirolimus oder Everolimus oder MMF/MPA + K, CsA bei Kombination mit mTOR-I im Verlauf reduzieren, um Nephrotox. zu vermeiden. CNI-freie Kombi bei gesicherter Nephrotox: mTOR-I + MMF + K ; K im Verlauf möglichst reduzieren.
Herz	CNI + AP + K	AP: MMF/MPA besser als Azathioprin; K im Verlauf von 12 Monaten ausschleichen
Lunge („immunologisch benachteiligt“)	CNI + AP + K	BOS-Prophylaxe: Azithromycin 250 mg Mo-Mi-Fr

BOS = Bronchiolitis obliterans Syndrom
→ Entzündung → Abstoßungsgefahr

Intensität der pharmakologischen Immunsuppression

Spiegelbestimmung bei Immunsuppressiva

- Referenzwerte meist als Talspiegel angegeben, d.h., Blutentnahme findet direkt VOR der nächsten Einnahme/ Applikation statt
- Zielwerte abhängig von transplantiertem Organ, Patientenalter, Zeit nach Tx und immunsuppressiver Co-Medikation
- patientenindividueller Spiegelverlauf und klinische, **ärztliche** Beurteilung sind beim Vergleich mit Tabellenwerten unerlässlich
- cave: veränderte Pharmakokinetik bei kritisch Kranken → Lasse hat einen Atemwegsinfekt

Tacrolimus :

2–10 mg/Tag p.o.

Spiegel: 10–15 ng/ml [1.-2. Jahr bei Kindern und Jugendlichen]

→ aktuell: 4,0-14,0 ng/ml

Mycophenolatmofetil:

2–3 g/Tag p.o.

Spiegelbestimmung nur bei Verdacht auf Über- oder Unterdosierung, nicht

routinemäßig: 1,5–4 µg/ml

→ aktuell: nicht gemessen

Pubertät: Biosoziale Entwicklung und Krankheitsverständnis

- Frage: „Bin ich normal?“
- Vergleich mit anderen (gesunden) Jugendlichen
- Frage der Normalität/ ein normales Leben zu führen/ führen zu können

Verändertes Krankheitsverständnis aufgrund

→ kognitiver Entwicklung

- Fähigkeit zum abstrakten Denken → veränderte Erfassung zeitlicher Dimensionen → Konsequenzen einer lebenslangen Therapie

→ emotionaler Entwicklung

- emotionale Schwankungen

→ sozialer Entwicklung

- zunehmende Autonomie

Pubertät: Biosoziale Entwicklung und Krankheitsverständnis

Häufige Folge:

- offensichtliche/ versteckte Therapieverweigerung
- fiktive Protokollierung von Werten zur Beruhigung der Eltern

➤ **waghalsige Mutprobe durch vorübergehende Ablehnung der Abhängigkeit von einer Therapie?**

Wirkstoff	morgens	mittags	abends	Bemerkung
Tacrolimus Tab.				nach Plan
Mycophenolatmofetil Tab.	750 mg		750 mg	
Prednisolon Tab.	5 mg			
Cotrimoxazol Tab.	960 mg			Mo, Mi, Sa
Posaconazol Tab.	300 mg			
Tobramycin Inh.	80 mg		80 mg	
Mometason NS	1 Hub/ Nasenloch		1 Hub/ Nasenloch	
NaCl 3% Inh.	1x		1x	
Dexpanthenol NS				5x pro Tag bei Nasenbluten
Calcium/ Vit. D Kautab.	600 mg/ 400 IE			
Magnesium Tab.	40 mg	40 mg	40 mg	
Pankrease Kps.				nach Bedarf
Pantoprazol Tab.	20 mg			
Ursodeoxycholsäure Tab.	250 mg		500 mg	
NEU: Amoxicillin/ Clavulansäure mg Tab.	875/125 mg		875/125 mg	

Interaktionscheck I – klinisch schwerwiegende Interaktionen

- **Amoxicillin (neu) + Clavulansäure + Mycophenolatmofetil**
 - Amoxicillin reduziert die AUC des aktiven Metaboliten von Mycophenolsäure bis zu 30% und C_{min} um ca. 50%
 - nach Absetzen des Antibiotikums bildet sich die Interaktion in wenigen Tagen zurück
 - Monitoring der Transplantatfunktion und der Mycophenolsäure-Konzentration bei An- und Absetzen der Antibiose
 - Dosisanpassung von Mycophenolsäure nicht notwendig, solange keine klinische Evidenz einer Dysfunktion des transplantierten Organs vorliegt

→ CAVE: aktuell stark schwankende Spiegel

Interaktionscheck II – klinisch schwerwiegende Interaktionen

- **Tacrolimus + Posaconazol**

- Posaconazol erhöht die Tacrolimus-AUC um ca. 360% und C_{max} um ca. 120%
- gleichzeitig erhöht sich das Risiko für Nephrotoxizität, Parästhesien und Kopfschmerzen
- zu Beginn der Posaconazol-Anwendung sollte die Tacrolimus-Dosis auf ca. 30% der üblichen Dosis reduziert werden → anschließend intensiviertes TDM der Tacrolimus-Spiegel und ggf. Anpassung der Tacrolimus-Dosis
- bei Absetzen von Posaconazol sollte erneut ein engmaschiges Monitoring der Tacrolimus-Spiegel durchgeführt und die Tacrolimus-Dosis ggf. erhöht werden
- Tacrolimus hat keinen Einfluss auf die Kinetik von Posaconazol

By the way...

→ Die Darreichungsform von Posaconazol in Tablettenform steigert die Bioverfügbarkeit gegenüber Suspension und erhöht damit auch das Ausmaß der Interaktion mit Tacrolimus

Interaktionscheck IV – potentiell klinisch relevante Interaktionen

- **Magnesium + Mycophenolatmofetil**
 - Magnesium-(Aluminium)-hydroxid reduziert die AUC von Mycophenolsäure auf 90% und C_{max} auf 73% → zeitlicher Abstand zwischen Gabe von Mycophenolsäure und **Antazidum** von mindestens 2 Stunden. Eine längerfristige Anwendung von **Mg-haltigen Antazida** mit Mycophenolsäure sollte vermieden werden.

Interaktionscheck V – potentiell klinisch relevante Interaktionen

- **Prednisolon + Posaconazol**

- in Analogie zu Prednison ist auch unter Prednisolon eine Reduktion von C_{min} von Posaconazol auf etwa 50% zu erwarten
- in Abhängigkeit gemessener Posaconazol-Konzentrationen kann eine Dosisanpassung erwogen werden, was insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von Protonenpumpeninhibitoren relevant erscheint

Interaktionscheck VI – potentiell klinisch relevante Interaktionen

- **Prednisolon + Tacrolimus**

- Prednisolon induziert den Metabolismus von Tacrolimus (insbesondere bei CYP3A5-Non-Expressoren) → erhöhter Dosisbedarf von Tacrolimus möglich
- intensiviertes Monitoring der Tacrolimuskonzentration in den ersten Wochen nach An- und Absetzen dieser Kombination

Interaktionscheck VII – potentiell klinisch relevante Interaktionen

- **Pantoprazol + Mycophenolatmofetil**

- Pantoprazol (und Lansoprazol) verringert die Mycophenolsäure-AUC auf 75% (insbesondere bei nicht magensaftresistenter Formulierung von Mycophenolsäure (CellCept®)), so dass z.T. klinisch relevante Dosissteigerungen notwendig werden
- Konzentration von Mycophenolsäure engmaschig überwachen → evtl. auf anderen, nicht-interagierenden Protonenpumpeninhibitor (Rabeprazol (in Fachinfo nicht genannt)) umstellen

Besonderheiten der Immunsuppressiva I

- Tacrolimus
 - ist hygroskopisch → ausblistern und direkt schlucken
- Mycophenolatmofetil
 - cave bei Kombination mit Antazida
 - erhöhter gastrischer pH-Wert reduziert die Auflösung und damit Absorption von Mycophenolatmofetil
 - für magensaftresistent formulierte Mycophenolsäure (Myfortic®) besteht dieser Zusammenhang nicht
 - Wirkstoffe, die in den enterohepatischen Kreislauf eingreifen, mindern die Wirkstoffspiegel

Besonderheiten der Immunsuppressiva II

- Glucocorticoide
 - wirken nicht nur antiphlogistisch, sondern supprimieren auch das Immunsystem, indem sie vor allem in die Transkription von Zytokinen eingreifen
 - wirken diabetogen und erhöhen außerdem die Blutlipide, Osteoporose, Muskelschwäche, Hypertonie, steigern den Augeninnendruck und erhöhen zudem die Kalium-Ausscheidung
 - bei langfristiger Anwendung von Glucocorticoiden und nachgewiesenen Knochendichteveränderungen ist zudem eine Osteoporoseprophylaxe bestehend auch Calcium (500-1000 mg tgl) und Vitamin D3 (400-1000 IE tgl) indiziert

Weiteres zur Therapie eines Organtransplantierten

- aufgrund der engen therapeutischen Breite sollten Tabletten (außer Glucocorticoide) nie geteilt werden
- Effektivität und Sicherheit der Therapie steht und fällt mit der Therapietreue des Patienten → Anweisungen zu den Einnahmezeitpunkten und -modalitäten müssen deshalb unbedingt eingehalten werden

...Sie verändern bitte beim Tx- Patienten keine Therapie/ Dosierung OHNE Arzt-Rücksprache

- (zu) komplizierte Therapieregime können ggf. nur durch die Tx-Ärzte optimiert werden
- generell dürfen Änderungen am Medikationsplan nur durch die behandelnden Ärzte vorgenommen werden

Der weitere Plan für den Hausarzt

- Austausch von Amoxi/Clavulansäure wegen Interaktion mit Dauermedikation abklären
 - Alternative Cefpodoxim? → neues Rp
 - gute orale Wirksamkeit gegen *anspruchsvolle* Mikroorganismen wie *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* und *Moraxella catarrhalis* sowie gegen Oxacillin-empfindliche Staphylokokken
 - ggf. Rücksprache mit Lungen-Tx-Facharzt halten?

Der weitere Plan für den Lungen-Tx-Facharzt

- Erfragen, warum eine Ein- bzw. Umstellung auf Myfortic® (magen-saftresistente Mycophenolsäure) bei diesem Patienten bisher (noch) nicht erfolgt ist? → Interaktionsrisiko sinkt
- Pantoprazol-Indikation abklären → ggf. Switch auf Rabeprazol sinnvoll?
- Werden regelmäßig die Elektrolyte bestimmt? → Anpassen der Magnesiumdosis
- Erfahrungsaustausch zur immunsupprimierten Therapie und dem Spiegelverhalten von oralen Immunsuppressiva

Der weitere Plan für den Patienten

- Erläuterung von Anwendungshinweisen zu den Immunsuppressiva und Impfungen
- Erläuterung des Internets als gezielte Informations- und Schulungsplattform
 - Empfehlungen für geeignete Websites/ Apps mit Hinweisen auf Ungenauigkeiten/ Fehler und Verallgemeinerungen → z.B.:
<https://transplantiert.info/leben-nach-transplantation/medikamente>
 - Empfehlung geeigneter Broschüren/ pdfs

Der weitere Plan zur Optimierung der Therapietreue

Empathie zeigen...

- den Wunsch, den Bedarf, das Bedürfnis des Patienten verstehen
- dem Patienten deutlich machen, dass man ihn versteht
 - „Das kann ich gut verstehen!“
- Lösungen anbieten...

Der weitere Plan zur Optimierung der Therapietreue

- Therapietreue im Strudel der hormonellen Umstellung gegeben?
- Jugendliche wollen „normal“ sein und vernachlässigen deshalb zuweilen ihre Therapie
 - ...viele Unternehmungen mit Freunden, was jahrelang nicht möglich war
 - Übernahme der Eigenverantwortung als therapeutische Herausforderung
 - Eigenverantwortung fördern/ unterstützen (als therapeutische Herausforderung sehen)
 - vorübergehender Misserfolg ist Teil des normalen Lernprozesses für alle Beteiligten (Kind/ Jugendlicher, Eltern, Arzt, Apotheke)

Der weitere Plan zur Optimierung der Therapietreue

- kurz- und mittelfristige Motivationsanreize setzen (z.B. nächste Spiegelbestimmung), ggf. **nach Rücksprache mit dem Tx-Facharzt** therapeutische Kompromisse eingehen
 - ggf. Jugendlichen bestimmen lassen, wann in seinem Alltag die Medikamenteneinnahme erfolgen soll
 - ...Wahl des Getränkes (oder der Lokalität der s.c.-Injektion)
 - beschränktes Mitspracherecht ist psychologisch sinnvoll (besser als das Gefühl der Ohnmacht)
- weiterhin Therapieunterstützung durch die Eltern in ihrer sich verändernden Rolle befürworten → Informationen über (neue/ andere) Behandlungsschritte)

Der weitere Plan zur Optimierung der Therapietreue

Weitere konstruktive Lösungsansätze:

- direkter Draht zum Arzt/ zur Apotheke → Emailadresse/ Telefonnummer des Arztes/ der Apotheke für „*private*“ Verständnisfragen
- SMS-Remiderservice einrichten

Lasses individuelle Lösung:

- **Medikamentendosette für die abendliche Einnahme auf den Nachttisch stellen statt in die Küche**
- **Mutter muss ihrem Sohn vertrauen...**
- **ständige Beratung, Motivation des Patienten!!!**

Medikationsplan

ATHINA
Arzneimittel-Therapiesicherheit
in Apotheken

für: _____ geb. am: _____

ausgedruckt von: _____

ausgedruckt am: _____

Apothekenlogo
oder Stempel

HINA
Therapiesicherheit
in Apotheken

Medik

Wirkstoff	Handelsname	Stärke	Form	Wochentag				Einheit	Hinweise	Behandlungsgrund
				Montag	Mittwoch	Samstag	Sonntag			
Tacrolimus	Prograf 5 mg Hartkapseln	5 mg	Kps					Stück	nach Plan	Lungen-Tx
Tacrolimus	Prograf 1 mg Hartkapseln	1 mg	Kps					Stück	nach Plan	Lungen-Tx
Mycophenolatmofetil	CellCept 500 mg Filmtabletten	500 mg	Tab	1		1		Stück		Lungen-Tx
Mycophenolatmofetil	CellCept 250 mg Filmtabletten	250 mg	Tab	1		1		Stück		Lungen-Tx
Prednisolon	Prednisolon 5 mg JENAPHARM Tabletten	5 mg	Tab	1				Stück		Lungen-Tx
Cotrimoxazol	Cotrimoxazol AL forte Tablette	960 mg	Tab	1				Stück	Montag, Mittwoch, Samstag	PJP-Prophylaxe
Posaconazol	Posaconazol Zentiva 100 mg magensaftresistente Tablette	100 mg	Tab	3				Stück		Pilz-Prophylaxe
Tobramycin	Bramitrop 300 mg/ 4 ml Lösung für einen Vernebler	300 mg	Inh	1		1		Stück		Lungen-Tx
Natriumchlorid	MucoClear 3% Inhalationslösung Amp.	3%	Inh	1		1		Stück	nach Tobramycin-Inhalation	Lungen-Pflege
Mometason	Momekort 50 µg/Sprühstoß Nasenspray	50 µg	Hub	1		1		Hub	1 Hub pro Nasenloch bis zu 5x pro Tag bei Nasenbluten	Polypen
Dexpanthenol	Nasenspray PUR PLUS		Hub					Hub		Polypen
Calcium • Colecalciferol	Calcium-Sandoz D Osteo 500 mg/ 400 IE Kautabletten	500 mg/ 400 IE	Tab	1				Stück		CF
Magnesium	Magnesium Verla Dragee	40 mg	Tab	1	1	1		Stück		CF
Pankrease	Kreon 25.000 Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets	25.000 E	Tab					Stück	bei Bedarf bis zu 35.000 E	CF
Pankrease	Kreon 10.000 Hartkapseln mit magensaftresistenten Pellets	10.000 E	Tab					Stück	bei Bedarf bis zu 35.000 E	CF
Ursodesoxycholsäure	Ursofalk 250 mg Kapseln	250 mg	Tab	1		2		Stück		CF
Pantoprazol	Pantoprazol PUREN 20 mg magensaftresistente	20 mg	Tab	1				Stück	mind. 30 Minuten vor dem Frühstück	Magenschutz
Cefpodoxim	Cefpodoxim 200 mg Ratiopharm	200 mg	Tab	1		1		Stück	für 10 Tage	Atemwegsinfekt

ggf. Stoppdatum nennen

Wichtige Angaben:
Einnahmezeitpunkte einhalten, Arzttermine zuverlässig wahrnehmen :-)



Alle Angaben stammen aus den uns von Ihnen zur Verfügung gestellten Informationen.
Wir bitten Sie, diesen Medikationsplan zu Ihrer eigenen Sicherheit auch mit Ihrer Hausärztin/Ihrem Hausarzt zu besprechen.
Bitte lassen Sie uns wissen, wenn sie/er Änderungen vorgenommen hat.



Ergebnisse der Medikationsanalyse

Ergebnisse Medikationsanalyse

Patient	, Lasse			
	Name, Vorname			
	19.06.2007			
				Gespräch mit Patient am
Geprüft auf:		Auffälligkeiten	Durch Apotheke gelöst	Mit Bitte um
1. Allgemein	1.1 Abweichungen Medikationsplan/ Gespräch mit Patient*in	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
2. Informationsbedarf	2.1 Behandlungsgrund unbekannt	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2.2 Anwendung, Darreichungsform (z.B. Teilbarkeit)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	2.3 ungeeignete(s) Dosierung/Dosierungsintervall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Auffälligkeiten der Medikation	3.1 (Pseudo-)Doppelmedikation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3.2 Relevante Interaktionen	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	3.3 Ungeeigneter Anwendungszeitpunkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3.4 Mögliche Nebenwirkungen / UAW	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	3.5 Mangelnde Therapietreue	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
	3.6 Probleme Selbstmedikation (Dosierung, Indikation, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3.7 Mögliche Kontraindikationen (z.B. Alter, GFR, Geschlecht)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	3.8 Ungeeignete Lagerung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Sonstiges		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Rücksprache mit Arzt / Ärztin	<input checked="" type="checkbox"/> zur Kenntnis <input type="checkbox"/> Bitte um Rückruf <input type="checkbox"/> Ich melde mich bei Ihnen			
	<input type="checkbox"/> Für evtl. Rückfragen erreichen Sie mich unter Tel. 0511 532xxxx.			
		Name der Apotheker		Datum, Unterschrift

Footnote: Die Prüfung der Medikation erfolgte auf Basis der vorliegenden Informationen

Erläuterungen und Empfehlungen

Sehr geehrter Herr Tx-Dr.,

auf Wunsch der Mutter des Patienten habe ich eine Medikationsberatung durchgeführt.

Die Ergebnisse sind nach unserem Telefonat zu Ihrer Information in diesem Bericht noch einmal dokumentiert:

Im Anamnesegespräch stellte sich heraus, dass Lasse seit einiger Zeit soziale Kontakte pflegt und in den Sommerferien viel Zeit außerhalb der Familie verbracht hat. Die abendliche Einnahme seiner Medikation hat nicht immer stattgefunden. Vermutlich lassen sich so die stark schwankenden Immunsuppressiva-Spiegel erklären

Wie telefonisch besprochen haben wir versucht, positiv auf Lasse einzuwirken und Kompromisse für die abendliche Medikamenteneinnahme für Sohn und Mutter gefunden. Wir sind sehr optimistisch, dass die Medikamenteneinnahme nun wieder kontinuierlich statt findet.

Die aufgedeckten Interaktionen sind Ihrerseits durch ein engmaschiges Monitoring berücksichtigt und bedürfen keiner weiteren Maßnahme.

Wenige Anwendungsgründe einzelner Wirkstoffe waren Mutter und Sohn nicht richtig geläufig, diese haben wir im Gespräch mit beiden eingehend erläutert.

Nach Rücksprache mit dem behandelnden Hausarzt konnte das mit der Dauermedikation interagierende Antibiotikum Amoxicillin/ Clavulansäure für den akuten Atemwegsinfekt (auch wegen derzeitiger Lieferschwierigkeiten) auf Cefpodoxim gewechselt werden. Die Einnahmezeit wurde auf 10 Tage begrenzt.

Ein aktueller Medikationsplan wurde wie besprochen erstellt, erläutert und Mutter und Sohn jeweils ausgehändigt.

Vielen Dank noch einmal für das offene Gespräch und den Erfahrungsaustausch!

Mit freundlichen Grüßen