



IMMUNSUPPRESSIVA

Von Elke Engels

Aut idem oder Pharmazeutische Bedenken bei Immunsuppressiva	1
Herausforderungen von Arzt und Patient bei der Transplantation	2
Therapiestandard Immunsuppression bei Nierentransplantation 2011(8)	3
Austauschbarkeit von Immunsuppressiva	3
Problematik Compliance	5
Fazit – Keine Substitution bei Critical Dose Drugs	5

Aut idem oder Pharmazeutische Bedenken bei Immunsuppressiva

Bei einigen Arzneimittelgruppen kann die Substitution durch ein rabattbegünstigtes wirkstoffgleiches Medikament Therapieprobleme auslösen. Diese Arzneimittelgruppen werden unter dem Begriff Kritische Indikationen zusammengefasst.

Arzneimittelgruppen, bei denen eine Substitution kritisch sein kann:

Antiarrhythmika	Herzwirksame Glykoside
Antiasthmatica	Hormonale Kontrazeptiva
Antidementiva	Immunsuppressiva
Antidepressiva	Interferone
Antidiabetika	Neuroleptika
Antiepileptika	Opioid-Analgetika
Antikoagulantien	Thrombozytenfunktionshemmer
Antiparkinsonmittel	Zytostatika

Quelle: [Gute Substitutionspraxis - Leitlinie der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft e. V.](#) (2)

Immunsuppressiva werden bei unterschiedlichen Indikationen eingesetzt. Bei einer Organtransplantation sind sie beispielsweise lebenserhaltend, weil sie das Implantat vor Abstoßungsreaktionen schützen. Sie werden aber auch zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie rheumatoider Arthritis oder bei schweren Entzündungsreaktionen, etwa bei schwerem allergischem Asthma, angewandt. Je nach Indikation werden verschiedene Wirkstoffgruppen eingesetzt, zum Beispiel Glukokortikoide, Antimetabolite wie Methotrexat, Alkylantien wie Cyclophosphamid oder Calcineurininhibitoren wie Tacrolimus oder Ciclosporin.



Entsprechend des Wirkstoffes und der Indikation muss der Apotheker den Austausch eines Präparates gegen ein rabattbegünstigtes kritisch prüfen, ganz besonders wenn eine lange und komplizierte Einstellungsphase vorausgegangen ist, Komedikation bzw. Multimorbidität vorliegt oder Critical Dose Drugs verabreicht werden.

- Stimmen die Qualität und die biopharmazeutischen Eigenschaften des zu substituierenden Arzneimittels?
- Ist die therapeutische Breite groß genug, so dass ein Präparatewechsel vertretbar ist?
- War die Einstellung problematisch?
- Kann die Umstellung auf ein anderes Medikament mit gleichem Wirkstoff die Therapie gefährden?
- Ist der Patient in der Lage, eine Umstellung zu verkraften?

Viele Patienten, die Immunsuppressiva einnehmen, haben eine lange und intensive Leidensgeschichte hinter sich. Allein schon aus psychischen Gründen sollte keine Umstellung erfolgen, um unnötigen Ängsten vorzubeugen bzw. um die Compliance nicht zu gefährden. Darüber hinaus zählen viele Immunsuppressiva, insbesondere die, die nach einer Organtransplantation eingesetzt werden, zu den Critical Dose Drugs (enges therapeutisches Fenster). Ein Austausch würde die Therapie in Frage stellen. So können Blutspiegelwerte, die unterhalb der therapeutischen Wirksamkeit liegen, die Abstoßung des Transplantats begünstigen.

Herausforderungen von Arzt und Patient bei einer Transplantation

Eine Organtransplantation ist mit vielen Ängsten und häufig auch Komplikationen verbunden. Zunächst muss der Patient überhaupt für die Transplantation in Frage kommen. Ist dies der Fall, muss er auf ein geeignetes Spenderorgan warten. So kann beispielsweise bei einer terminalen Niereninsuffizienz, die bei Diabetes, Bluthochdruck oder erblich bedingten Krankheiten auftreten kann, die Transplantation verglichen mit der Dialyse nicht nur die Lebensqualität, sondern auch die Überlebenschance steigern (3). Nach der Transplantation muss der Patient allerdings lebenslang mit Immunsuppressiva behandelt werden. Hier sind die medizinischen und pharmazeutischen Möglichkeiten in den letzten Jahren deutlich verbessert worden. Durch eine immunsuppressive Behandlung nach einer Transplantation kann ein frühzeitiges Versagen des Transplantats erfolgreich reduziert werden. Die momentane Überlebensrate des Transplantats und des Patienten liegt bei ca. 90 % innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation (4). Voraussetzung dafür ist eine konsequente Therapie mit guter Einstellung und ein hohes Ausmaß an Disziplin seitens des Patienten (Compliance).

Bei den chronischen Abstoßungsreaktionen können nicht so gute Ergebnisse durch die gängigen Immunsuppressiva erreicht werden. Zahlreiche Faktoren, wie beispielsweise die unkontrollierte Vermehrung glatter Muskelzellen in den Blutgefäßen des Transplantats, können die Abstoßung begünstigen. So sind



chronische Abstoßungsreaktionen ein Hauptgrund, warum circa 20 Prozent der Patienten innerhalb der ersten fünf Jahre ihre transplantierte Niere verlieren.

Etwa die Hälfte der transplantierten Nieren arbeiten nach zehn Jahren nicht mehr (4, 5, 6,7). Die Erfahrungen bei anderen Organtransplantationen sind ähnlich. Vor dem Hintergrund solcher Prognosen, sollte bei gut eingestellten Patienten und bei erfolgreicher Therapie die Medikation auf keinen Fall verändert werden.

Auf einen Blick:

Therapiestandard Immunsuppression bei Nierentransplantation 2011 (8)

- Alle Transplantatempfänger brauchen eine lebenslange immunsuppressive Therapie, ausgenommen es besteht eine hohe HLA-Übereinstimmung von Spender und Empfängerorgan, was bei verwandten Spendern beispielsweise möglich ist.
- Ziel der Immunsuppression ist die Vorbeugung der akuten Abstoßung des transplantierten Organs und dessen dauerhafte Akzeptanz. Bislang gibt es noch keine medikamentösen Möglichkeiten, um eine spezifische Akzeptanz gegenüber dem transplantierten Organ herzustellen.
- Die Kombination verschiedener immunsuppressiver Medikamente soll die für die Abstoßung verantwortlichen verschiedenen Schritte der Lymphozytenaktivierung gezielt blockieren und ihre Wirkung synergistisch addieren.
- Keine Monotherapie mit Einzelsubstanzen: zu hohe Dosierung führt zu unerwünschten Nebenwirkungen (Toxizität, Infektionen, Tumore).
- Frühphase: bis zu 3 Monaten nach der Transplantation besteht ein hohes Abstoßungsrisiko; initial werden hoch dosierte Immunsuppressiva gegeben.
- Spätphase: 3 - 6 Monate nach der Transplantation kann die Dosis reduziert werden.
- Immunsuppressiva zählen zu den "critical dose drugs" mit engem therapeutischen Fenster zwischen Abstoßungsrisiko und Toxizitätsrisiko.
- Calcineurin-Inhibitoren und viele andere Medikamente werden in der Leber durch das Cytochrom-P-450 3A4-Isoenzym (CYP3A4) metabolisiert. Bei multimorbiden Patienten oder bei einer Kombinationstherapie kann es deshalb zu zahlreichen Interaktionen kommen, die bei der Dosierung berücksichtigt werden müssen. Spiegelkontrollen sind erforderlich!

Austauschbarkeit von Immunsuppressiva

Wie bei allen Arzneimitteln müssen bei einer Substitution von immunsuppressiven Präparaten sowohl die Qualität und die biopharmazeutischen Eigenschaften des Arzneimittels als auch die Besonderheiten des Krankheitsbildes und der Zustand des Patienten berücksichtigt werden. Da die meisten Immunsuppressiva zu den Critical Dose Drugs zählen, kann eine Veränderung der Therapie negative Folgen haben. Critical-Dose-Drugs wie Tacrolimus oder Ciclosporin, die als



Basistherapeutika am häufigsten zur Immunsuppression bei Organtransplantationen eingesetzt werden, eignen sich nicht zur Substitution, ein Austausch muss generell als problematisch angesehen werden (1,2). Bereits geringe Abweichungen von dem jeweils angestrebten Blutspiegel können den Therapieerfolg gefährden – eine Abstoßung des Transplantats kann provoziert werden oder es kommt zu schwerwiegenden Nebenwirkungen, weil der Grat zwischen Wirksamkeit und Toxizität sehr schmal ist. Wird die Abwehr des Körpers zu stark gebremst, haben Viren und Krebszellen ein leichtes Spiel. So kann es bei immunsuppressiven Patienten beispielsweise zu einer Cytomegalie-Virusinfektionen (CMV) mit schweren Beeinträchtigungen kommen. Bei Erwachsenen mit geschwächtem Immunsystem sind häufig Lunge, Leber, Auge und Magen-Darm-Trakt betroffen. Bei hochgradiger Abwehrschwäche nach einer Organtransplantation sind lebensbedrohliche Verläufe der Zytomegalie möglich. Bei gesunden Erwachsenen sind solche Infektionen dagegen harmlos; sie laufen meist unbemerkt ab. Ziel der immunsuppressiven Therapie ist es deshalb, das Nebenwirkungsrisiko so gering wie möglich zu halten, weshalb eine individuelle Dosisanpassung erforderlich ist. Durch Wirkstoffkombinationen kann das Nebenwirkungsrisiko darüber hinaus reduziert werden.

Wichtige Fakten zu Critical-Dose-Drugs

- enger therapeutischer Wirkungsbereich
- Blutspiegel-Monitoring erforderlich
- hohe individuelle Schwankungen bei der Wirkstoffaufnahme, Wirkungseintritt und -dauer
- niedrige und leicht beeinflussbare Wirkstoffaufnahme
- Dosierung nach Körpergewicht oder Körperoberfläche
- Folgen einer Unter- oder Überdosierung sind schwerwiegend, unter Umständen lebensbedrohlich

Nach aktuellem medizinischem Standard wird ein Patient nach einer Organtransplantation unter anderem mit Calcineurinhemmern wie Ciclosporin und Tacrolimus (beides Critical Dose Drugs) behandelt. Die Einstellung muss individuell erfolgen und genau auf den Patienten abgestimmt werden. Ist der Medikamentenblutspiegel zu niedrig, wird die Abstoßungsreaktion nicht ausreichend unterdrückt, das transplantierte Organ ist gefährdet. Ist der Blutspiegel zu hoch, steigt das Nebenwirkungsrisiko und damit das Infektionsrisiko. Deshalb wird von den Ärzten des Transplantationszentrums individuell für jeden Patienten ein Therapieschema mit exakten Dosierungsangaben festgelegt. Außerdem werden die Blutspiegel regelmäßig kontrolliert. Ziel der Nachsorge ist es, die therapeutischen Blutspiegel aufrecht zu erhalten, um auch langfristig Abstoßungsreaktionen zu verhindern. Der Wechsel zu einem Generikum wird damit zum Risiko. In der Transplantationsmedizin darf eine Umstellung der Medikation nur mit Zustimmung und unter Aufsicht des behandelnden Transplantationsmediziners erfolgen. Ist diese wirklich erwünscht, ist eine engmaschige Kontrolle der Blutspiegel erforderlich. Ist sie dagegen nicht erwünscht, und wurde auf dem Rezept vergessen, das Aut-idem Kreuz zu setzen, kann das fatale Folgen haben.



Der Patient kommt in die Apotheke und der Apotheker müsste ihm nun das Generikum abgeben. Was ist zu tun? Bei der Verordnung von Immunsuppressiva sollte der Apotheker im Falle einer Substitution immer vorher Rücksprache mit dem behandelnden Arzt bzw. mit dem Transplantationszentrum halten und gegebenenfalls auf die Risiken der Substitution hinweisen. So gelten zwei Medikamente als bioäquivalent, wenn sie

- denselben Wirkstoff in derselben Dosis enthalten
- die gleiche Darreichungsform besitzen
- die gleichen Qualitätsstandards erfüllen
- und die gleiche Bioverfügbarkeit aufweisen.

Doch der tolerierte Spielraum für die Bioverfügbarkeit kann bei Critical Dose Drugs problematisch werden. So sind zwei Arzneimittel bioäquivalent, wenn innerhalb eines 90 % Konfidenzintervalls die Bioverfügbarkeit 80 bis 125 % entspricht. Messparameter sind das Ausmaß und die Geschwindigkeit der Arzneistoffresorption. Bei einer Verordnung von Immunsuppressiva ist diese Schwankungsbreite zu groß, um eine Therapieverschlechterung mit Sicherheit auszuschließen zu können.

Problematik Compliance

Patienten, die mit Immunsuppressiva behandelt werden, müssen über einen langen Zeitraum oder sogar das ganze Leben lang feste Therapiepläne einhalten und in der Regel eine Vielzahl von Medikamenten einnehmen. Der richtige Einnahmezeitpunkt, die korrekte Einnahme der Medikamente, beispielsweise mit Wasser und zum oder nach dem Essen, der Einnahmeabstand zu anderen Medikamenten, die gefürchteten Nebenwirkungen – all das sind tägliche Herausforderungen, die es zu bewältigen gilt. Viele Patienten sind damit überfordert und brauchen die Unterstützung von Arzt und Apotheker. Sie müssen informiert werden, dass die Therapie mit Immunsuppressiva nur mit konstanten Blutzuckerspiegeln im therapeutischen Bereich optimal wirken kann. Wird ein Medikament ausgetauscht, kann das zu großen Verunsicherungen führen. Nicht nur das Aussehen des substituierten Mittels kann verändert sein, auch die Einnahmeintervalle oder die Einnahmemodalitäten können anders sein. Da die Patienten ohnehin an der Belastungsgrenze sind, sollten auch Überlegungen zur Compliance vor einer Substitution bedacht werden.

Fazit: Keine Substitution bei Critical Dose Drugs

Die Therapie mit Immunsuppressiva muss immer kritisch bewertet werden, da diese Wirkstoffe zu den Critical Dose Drugs mit enger therapeutischer Breite zählen. Insbesondere nach Organtransplantationen kann ein Präparatewechsel gefährlich werden. Blutspiegelschwankungen können nicht ausgeschlossen werden, so dass sowohl das Abstoßungsrisiko als auch das Nebenwirkungsrisiko steigen kann. Bei einer zu stark unterdrückten Immunabwehr können harmlose Infektionen lebensbedrohlich werden, sind die Wirkstoffspiegel zu niedrig, ist das transplantierte



Organ gefährdet. Der Apotheker sollte im Falle einer möglichen Substitution immer Rücksprache mit dem behandelnden Arzt halten, häufig wurde nur vergessen, das Aut-idem Kreuz zu setzen. Der Apotheker kann dann das Sonderkennzeichen für Pharmazeutische Bedenken auf das Rezept drucken und handschriftlich „Therapiegefährdung“ einfügen.



Literatur

- (1) Peterson, K.-U. et al. (2002). Postulate zum Umgang mit Pharmaka kritischer Dosierung: ein Konsensus. MedCom, Bonn
- (2) [Gute Substitutionspraxis: Leitlinie der Dt. Pharm. Gesellschaft e.V.](#)
- (3) Wolfe RA *et al.* 1999. Comparison of mortality of all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting. N Engl J Med. 1999 Dec 2; 341(23): 1725-1730.
- (4) The European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association (ERAEDTA). Annual Report 2008.
- (5) United States Renal Data System 2008 Annual Report. Bethesda, MD: National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (NIDDK), National Institutes of Health (NIH), US Department of Health and Human Services.
- (6) Nankivell BJ *et al.* 2003. The natural history of chronic allograft nephropathy. New Engl J Med. 2003; 349: 2326-2333.
- (7) Yates PJ and Nicholson ML 2006. The aetiology and pathogenesis of chronic allograft nephropathy. Transpl Immunol. 2006; 16: 148-157.
- (8) B. Suwelack, Universitätsklinik Münster: Therapiestandard Immunsuppression nach Nierentransplantation 2011; http://www.klinikum.uni-muenster.de/fileadmin/ukminternet/daten/kliniken/medd/Standards/Standards_neu_2011/Immunsuppression_nach_Nierentransplantation_2011.pdf