

Zerkleinern von Tabletten

Warum es gefährlich sein kann und was in der Praxis zu beachten ist

Renate Quinzler, Walter E. Haefeli

Das Zerkleinern von Tabletten kann sinnvoll sein, birgt jedoch auch einige Risiken und kann im schlimmsten Fall zu schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder zu Wirkverlust führen. Um zu beurteilen, ob das Zerkleinern problemlos möglich ist, müssen die Eigenschaften des Wirkstoffs und die galenische Formulierung des Präparates beachtet werden. Besonders bei Retardpräparaten und bei magensaftresistenten Formulierungen ist das Zerkleinern problematisch. Darüber hinaus sollte der Arzt vor der Verordnung darauf achten, ob der Patient tatsächlich bereit und in der Lage ist, seine Tabletten zu teilen, damit die Compliance nicht gefährdet wird.



Dr. R. Quinzler



Prof. W. Haefeli

Das Zerkleinern von Tabletten ist eine gängige Praxis (1, 2) und bietet viele Vorzüge. So erspart das Teilen von Tabletten den Wechsel zwischen verschiedenen Dosisstärken bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite, bei welchen häufige intraindividuelle Dosisanpassungen erforderlich sind, wie zum Beispiel bei Phenprocoumon (Marcoumar®). Teilen hat auch Vorteile bei Arzneimitteln, die zu Therapiebeginn eine langsame Dosissteigerung erfordern beziehungsweise zu Therapieende nicht abrupt abgesetzt werden dürfen (z.B. Glukokortikoide, Benzodiazepine) oder bei Therapieschemata mit alternierenden Dosierungen. Schliesslich kann Teilen auch dann notwendig werden, wenn die benötigten Einzeldosen kleiner als die kleinste zugelassene Dosisstärke sind und keine flüssige Darreichungsform verfügbar ist. Dies ist besonders wichtig bei der Behandlung von Kindern, älteren Patienten, Patienten mit einer Organinsuf-

fizienz, Patienten mit genetischen Polymorphismen des Arzneistoffabbaus (poor metabolizer) und bei Patienten, die aufgrund von Arzneimittelinteraktionen eine geringere Dosierung benötigen. So ist zum Beispiel bei einer Kombination von Simvastatin mit Verapamil eine Simvastatindosis von maximal 20 mg zulässig (3). Wenn Theophyllinpatienten mit Ciprofloxacin behandelt werden, muss die Theophyllindosis auf maximal 60 Prozent der ursprünglichen Dosis reduziert werden (4). Bei Kombination von Sartanen oder ACE-Inhibitoren mit Spironolacton sollte eine tägliche Dosis von 25 mg Spironolacton nicht überschritten werden, da sonst das Risiko einer Hyperkaliämie stark erhöht ist (5). Diese Dosierung kann mit den meisten verfügbaren Präparaten nur durch Teilung erzielt werden.

Ausser zur Dosisanpassung werden Tabletten oft auch von Patienten mit Schluckbeschwerden (Dysphagie) geteilt oder zermörsert, um so die Einnahme zu erleichtern. Bei Patienten, die über eine Magen- oder Duodenalsonde ernährt werden, ist das Mörsern von Tabletten meist unerlässlich.

In den wenigen Studien, die den Einfluss des Teilens auf die Wirksamkeit untersuchten (6, 7), wurde keine Änderung der Wirksamkeit beobachtet. Allerdings birgt das Zerkleinern von Tabletten auch einige Risiken. Unsachgemässes Zerkleinern kann im schlimmsten Fall zu schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder zu Wirkverlust führen (8, 9). In den folgenden Abschnitten wird auf wesentliche Aspekte eingegangen, die beachtet werden sollten, um zu verhindern, dass das Zerkleinern von festen oralen Darreichungsformen die Therapiesicherheit gefährdet.

Patientencharakteristika beachten, damit das Teilen nicht die Compliance gefährdet

Die Akzeptanz des Tablettenteilens ist bei ambulanten Patienten relativ hoch (7, 10). Jedoch berichteten 7 Prozent der Patienten, die ihre Risperidontabletten teilen mussten, dass durch das Teilen ihre Bereitschaft für die Medikamenteneinnahme gesunken sei (6). Auch bei Hypertonikern (11) und Warfarinpatienten (12) war die Compliance deutlich verringert, wenn die Tabletten aufgrund ärztlicher Anweisung

geteilt werden mussten. Zudem gaben 6 Prozent der Patienten unter Lovastatin an, dass sie lieber mehr für ihre Medikamente bezahlen, als die Tabletten mit einem Tablettenteiler zu teilen (15). Des Weiteren ist zu beachten, dass vor allem ältere Patienten und Patienten mit eingeschränkter Fingerfertigkeit nicht in der Lage sind, Tabletten zu teilen. Tatsächlich konnten über 70 Prozent der hospitalisierten betagten Patienten (Durchschnittsalter 82 Jahre) Tabletten nicht teilen (14), und je nach Präparat und Teilungsmethode waren bis zu 47 Prozent der Diabetiker (Durchschnittsalter 79 Jahre) nicht in der Lage, orale Antidiabetika zu teilen (15).

Gelegentlich sind Tabletten mit einem Film überzogen, um dadurch einen unangenehmen, bitteren Geschmack des Wirkstoffs zu überdecken. Wenn solche Tabletten zerkleinert werden, wird die Einnahme für die Patienten weniger komfortabel und kann sich so negativ auf die Einnahmefähigkeit auswirken, was besonders pädiatrische Therapien erschweren kann (16, 17).

Physiko-chemische Werkstoffeigenschaften beachten, damit das Zerkleinern nicht zum Abbau des Wirkstoffs führt

Manche Tabletten sind mit einem Film überzogen, um die Wirkstoffe vor Inaktivierung durch Luftsauerstoff, Feuchtigkeit oder Licht zu schützen. Furosemid, Johanniskraut-trockenextrakt, Molsidomin, Nifedipin und Terbinafin sind lichtempfindliche Substanzen und zersetzen sich, wenn sie dem Sonnen- oder Raumlicht ausgesetzt werden (18–22). Ausmass und Geschwindigkeit der Fotodegradation sind bei festen Darreichungsformen natürlich geringer als bei flüssigen Darreichungsformen. Es wurden aber auch bei Tabletten, die ausserhalb der Originalverpackung gelagert wurden, therapie-relevante Wirkstoffverluste beobachtet. Durch Exposition mit intensivem Tageslicht über einen Zeitraum von 12 Stunden betrug die Wirkstoffabnahme bei überzogenen Nifedipin-tabletten über 50 Prozent. Bei Molsidomin-tabletten wurde in Abhängigkeit von der Formulierung ein Wirkstoffverlust von bis zu 50 Prozent beobachtet (20). Feste orale Darreichungsformen mit solchen Werkstoffeigenschaften sollten daher erst unmittelbar vor der Einnahme aus der Originalverpackung entnommen werden. Auch ist bei diesen Arzneimitteln das Teilen kritisch, vor allem wenn Bruchstücke längere Zeit ausserhalb der Originalverpackung gelagert werden, zum Beispiel bei Teilung im Voraus und Lagerung in einem transparenten Wochendis-penser.

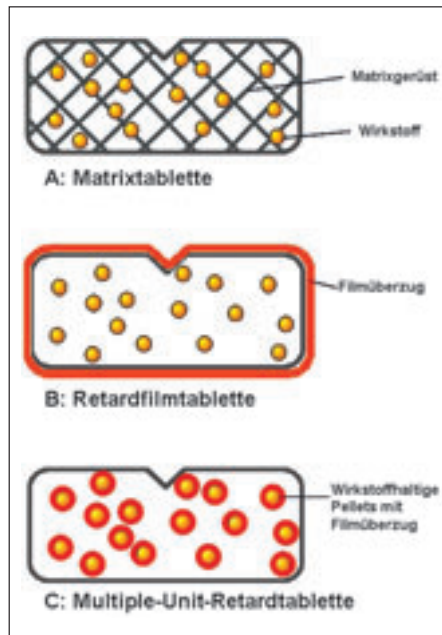


Abbildung 1: Schematische Darstellung dreier verschiedener galenischer Formulierungen von Retardpräparaten. A: Matrixtablette (Wirkstoff in Gerüst eingebettet), B: Retardfilmtablette (Freisetzung durch Überzug auf der Tablettenoberfläche verzögert), C: Multiple-Unit-Retardtablette (Freisetzung durch Überzug einzelner Wirkstoffpellets verzögert)

Toxizität des Wirkstoffs beachten, damit Pflegepersonal und Familienangehörige nicht gefährdet werden

Beim Teilen und Zermörsern von Tabletten entstehen Stäube, die ein inhalierfähiges Aerosol bilden können. Dies ist besonders bei Präparaten kritisch, die Wirkstoffe mit einem kanzerogenen, mutagenen oder reproduktionstoxischen Potenzial (CMR-Substanzen) enthalten und so bereits in geringen Mengen schwerwiegende Nebenwirkungen entfalten können. Hierzu gehören unter anderem Zytostatika, wie zum Beispiel Puri-Nethol® (Mercaptopurin), Retinoide und Virustatika (23, 24). Vorsicht ist auch bei zerkleinerten Finasterid-tabletten geboten. Diese sollten nicht von Frauen im gebärfähigen Alter gehandhabt werden, da dieser Wirkstoff bei männlichen Feten Missbildungen des äusseren Genitales verursachen kann (25).

Falls bei solchen toxischen Wirkstoffen das Zerkleinern unvermeidbar ist, ist auf geeignete Schutzmassnahmen zu achten (z.B. Handschuhe, Mundschutz, keine Zubereitung durch Schwangere, flüssige Arzneiformen bevorzugen), gegebenenfalls kann das Teilen und Verkapseln der Bruchstücke auch in einer Apotheke vorgenommen werden (23, 24).

Galenische Formulierung beachten, damit das Zerkleinern nicht die Therapiesicherheit gefährdet

Retardtabletten setzen den Wirkstoff relativ langsam frei. Dadurch kann insbesondere bei Wirkstoffen mit einer kurzen Halbwertszeit und enger therapeutischer Breite die Einnahmehäufigkeit vermindert und trotzdem ein relativ konstantes Konzentrations-Zeitprofil erreicht werden. Die Retardierung wird meist über spezielle Filmüberzüge oder durch Einbettung des Wirkstoffs in eine Matrix erreicht. Die Tabelle zeigt die Teilbarkeit und Mörserbarkeit fester oraler Darreichungsformen in Abhängigkeit der galenischen Formulierung.

Matrixtablette

Hier wird die Retardierung durch Einbettung des Wirkstoffs in einen Hilfsstoff erreicht, der eine Matrix oder ein Gerüst bildet (26). Nach der Verabreichung diffundiert der Wirkstoff langsam heraus. Die Freisetzung ist unter anderem von der Oberfläche und der Diffusionsstrecke abhängig. Durch Zerkleinern wird die Freisetzungskinetik verändert, und der Retardeffekt geht verloren. Manche Matrixformulierungen sind halbierbar, ohne dass die Freisetzungskinetik beeinflusst wird, sie dürfen aber nicht weiter zerkleinert und nicht zermörsert werden (Abbildung 1A). Des Weiteren ist zu beachten, dass bei manchen Matrixsystemen das Gerüst auch nach der Wirkstofffreisetzung erhalten bleibt und die leere Tablettenhülle mit dem Stuhl ausgeschieden wird. Patienten sollten vor der Einnahme darauf hingewiesen werden, da dies häufig zur Verunsicherung führt (27, 28).

Retardfilmtablette (Single Unit)

Hier ist die Tablette mit einem Retardfilm überzogen. Durch Zerkleinerung wird der Retardfilm zerstört, und die Retardeigenschaften gehen verloren. Dies hat die Freisetzung einer relativ grossen Wirkstoffmenge in kurzer Zeit zur Folge (dose dumping [9]), wodurch das Risiko für dosisabhängige unerwünschte Arzneimittelwirkungen erhöht ist (Abbildung 1B).

Multiple-Unit-Retardtablette

Diese Tabletten setzen sich aus vielen kleinen Pellets oder Granulatkörnern zusammen, die einzeln jeweils mit einem Retardfilm überzogen sind (Abbildung 1C). Diese Tabletten dürfen geteilt werden, da dadurch der Retardfilm der Pellets nicht zerstört wird, Mörsern ist allerdings nicht möglich. Trotzdem eignen sich diese Präparate häufig zur Gabe über eine Sonde, da die kleinen Pellets suspendiert werden können und so über die Sonde appliziert wer-

den dürfen. Jedoch sollte die Partikelgrösse beachtet werden, um ein Verstopfen der Sonde zu verhindern. Patienten, die Schwierigkeiten beim Schlucken haben, können diese Tabletten in Wasser suspendieren. Allerdings ist zu beachten, dass die Pellets weder zerkaut noch zerdrückt werden dürfen.

Magensaftresistente Überzüge verhindern, dass ein Wirkstoff bereits im Magen freigesetzt wird. Dadurch werden säureempfindliche Wirkstoffe vor einer vorzeitigen Zerstörung durch die Magensäure geschützt beziehungsweise Irritationen des Magens durch den Wirkstoff verhindert. Protonenpumpenhemmer werden zum Beispiel durch die Magensäure zerstört. Diese Tabletten dürfen nur dann geteilt werden, wenn es sich, wie im Falle von Nexium®-MUPS®-Tabletten (Esomeprazol), um Multiple-Unit-Formulierungen handelt, die aus magensaftresistent überzogenen Pellets bestehen. Auch können diese Tabletten

suspendiert werden, ein Mörsern oder Zerkauen ist aber in jedem Fall zu vermeiden, da es durch Zerstörung des Überzugs sonst zum Wirkverlust kommen kann (8, 29).

Handlungsempfehlungen

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass das Zerkleinern von Tabletten viele Vorteile bietet und teilweise unerlässlich ist. Jedoch umfasst (nicht sachgerechtes) Zerkleinern auch einige Risiken und kann im ungünstigsten Fall schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder Wirkverlust zur Folge haben. Daher sollten nur Tabletten geteilt beziehungsweise zermörsert werden, wenn das Präparat dafür vorgesehen ist. Das Teilen ist verboten, wenn in der Fach- oder Patienteninformation steht, dass die Tabletten «nicht zur Dosierung der halben Dosis durch Teilen geeignet» sind, oder dass «die Tabletten nicht ge-

teilt werden sollen» (30). Falls Hinweise in der Fachinformation fehlen, sollte im Zweifelsfall der Hersteller direkt befragt werden.

In der Praxis werden häufig Tabletten geteilt oder zermörsert, die gar nicht zerkleinert werden dürfen (z.B. Retardpräparate). Überwiegend kann dies vermieden werden, da besser geeignete Darreichungsformen verfügbar sind (1, 2). Hier liegt es in der Verantwortung des verordnenden Arztes, genau zu prüfen, ob die entsprechenden Präparate zerkleinert werden dürfen beziehungsweise ob das Zerkleinern durch die Auswahl geeigneter Präparate vermeidbar ist. Dabei sollte beachtet werden, dass sich generische Präparate häufig in ihren Teilbarkeitseigenschaften unterscheiden und nicht beliebig ausgetauscht werden dürfen (1).

Bei Medikamentengabe über eine Sonde sollten flüssige Darreichungsformen bevorzugt werden. Auch bei Patienten mit Schluckbeschwerden kann die Einnahme durch Verordnung von flüssigen Darreichungsformen erleichtert werden. Ausserdem kommen in diesen Fällen auch Brause-, Buccal- oder Sublingualtabletten als Alternativen in Betracht. Falls vorhanden, können transdermale therapeutische Systeme verordnet werden (31). Falls Tabletten mit modifizierter Freisetzung verordnet werden, sind solche galenischen Formulierungen zu bevorzugen, die geteilt werden können, ohne dass sich die Freisetzungskinetik verändert (z.B. Multiple-Unit-Systeme).

Um Medikationsfehler zu vermeiden und die Compliance nicht zu beeinträchtigen, sollte der verordnende Arzt prüfen, ob der Patient in der Lage und gewillt ist, seine Medikamente zu teilen. Dabei kann eine kurze Erklärung der geeigneten Teilungstechnik hilfreich sein (32).

Schlussfolgerungen

- Das Zerkleinern von Tabletten birgt einige Risiken und kann im schlimmsten Fall zu schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen oder zu Wirkverlust führen.
- Um die Compliance nicht zu gefährden, sollte im Vorfeld geprüft werden, ob der Patient in der Lage ist, Tabletten zu teilen.
- Tabletten mit Wirkstoffen, die gegenüber Umwelteinflüssen wie Licht, Sauerstoff oder Feuchtigkeit empfindlich sind, sollten nach Möglichkeit nicht zerkleinert werden. Deren Bruchstücke sollten nicht unangemessen lange ausserhalb der Originalverpackung gelagert werden.
- Tabletten mit CMR-Wirkstoffen (kanzerogen, mutagen oder reproduktionstoxisch)

Tabelle: Teilbarkeit und Mörserbarkeit von unterschiedlichen festen Arzneiformen (modifiziert nach 20)

	teilbar	mörserbar	Sondengabe möglich	Anmerkung
Tablette, rasch zerfallend	Ja	Ja	Ja	Wirkstoffeigenschaften beachten
Filmtablette, wasserlöslich	Ja	Ja	Ja	Wirkstoffeigenschaften beachten
Filmtablette, magensaftresistent	Nein	Nein	Nein	Gabe über Duodenal-Sonde ist evtl. möglich
Filmtablette, retard	Nein	Nein	Nein	
Retardtablette (Matrix)	Teilweise	Nein	Nein	Angaben in der Fachinformation/Kompendium beachten
Retardtablette (Multiple Unit)	Ja	Nein	Ja	Sondengabe nach Suspension in Wasser möglich (Partikelgrösse beachten). Partikel nicht zerkauen, mörsern oder zerdrücken.
magensaftresistente Tablette (Multiple Unit)	Ja	Nein	Ja	Sondengabe nach Suspension in Wasser möglich (Partikelgrösse beachten). Partikel nicht zerkauen, mörsern oder zerdrücken.
Manteltablette	Nein	Nein	Nein	
Zuckerdragee	Nein	Ja	Ja	Wirkstoffeigenschaften beachten
Hartkapsel (Pulverfüllung)	Nein	–	Ja	Kapsel kann entleert werden; Vorsicht bei Kapseln mit modifizierter Wirkstofffreisetzung
Hartkapsel (Granulatfüllung)	Nein	Nein	Ja	Kapsel kann entleert werden (Sondengabe: Partikelgrösse beachten); Vorsicht bei Kapseln mit modifizierter Wirkstofffreisetzung
Weichkapsel	Nein	–	Teilweise	Kapsel kann entleert werden

sollten nach Möglichkeit nicht zerkleinert werden.

- Die Teilbarkeit von Tabletten mit modifizierter Wirkstofffreisetzung (z.B. Retardpräparate) hängt von der galenischen Formulierung ab.
- Retardtabletten sollten nur dann geteilt werden, wenn dies ausdrücklich erlaubt ist, da sonst durch «dose dumping» die Wirkdauer verkürzt und das Risiko für schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen erhöht ist.
- Häufig kann das Zerkleinern durch Wahl eines Präparates mit einer geringeren Stärke oder einer anderen Darreichungsform vermieden werden. ◆

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Walter E. Haefeli
Abteilung Innere Medizin VI
Klinische Pharmakologie & Pharmakoepidemiologie
Im Neuenheimer Feld 410
D-69120 Heidelberg
Tel. 0049-6221 568722
Fax 0049-6221 564642
E-Mail: Walter.Emil.Haefeli@med.uni-heidelberg.de

Potenzielle Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Quinzler R. et al. The frequency of inappropriate tablet splitting in primary care. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62: 1065–7105.
2. Stubbs J. et al.: Dose form modification – a common but potentially hazardous practice. A literature review and study of medication administration to older psychiatric inpatients. *Int Psychogeriatr* 2007; 22: 1–12.
3. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, www.docu-med.ch, Simcora® 20/30/40/60/80 vom Januar 2005; Stand: 8.1.2008.
4. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, www.docu-med.ch, Euphyllin® retard N vom Mai 2001.
5. Wrenger E. et al.: Interaction of spironolactone with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers: analysis of 44 cases. *BMJ* 2003; 327: 147–149.
6. Weissman E.M., Dellenbaugh C.: Impact of splitting risperidone tablets on medication adherence and on clinical outcomes for patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2007; 58: 201–206.
7. Gee M. et al.: Effects of a tablet-splitting program in patients taking HMG-CoA reductase inhibitors: analysis of clinical effects, patient satisfaction, compliance, and cost avoidance. *J Manag Care Pharm* 2002; 8: 455–458.
8. Cornish P.: Avoid the crush: hazards of medication administration in patients with dysphagia or a feeding tube. *CMAJ* 2005; 172: 871–872.
9. Schier J.G. et al.: Fatality from administration of labetalol and crushed extended-release nifedipin. *Ann Pharmacother* 2005; 37: 1420–1425.
10. Quinzler R. et al.: Tablet splitting: patients and physicians need better support. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 65: 1205–1204.
11. Kressin N.R. et al.: Hypertensive patients' race, health beliefs, process of care, and medication adherence. *J Gen Intern Med* 2007; 22: 768–774.
12. Hixson-Wallace J.A. et al.: Effect of regimen complexity on patient satisfaction and compliance with warfarin therapy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2001; 7: 35–37.
13. Carr-Lopez S.M. et al.: The tablet splitter: barrier to compliance or cost-saving instrument? *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52: 2707–2708.
14. Atkin P.A. et al.: Functional ability of patients to manage medication packaging: a survey of geriatric inpatients. *Age Ageing* 1994; 23: 115–116.
15. Wilson M.G. et al.: Tablet-breaking ability of older persons with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Educ* 2001; 27: 550–540.
16. Nunn T., Williams J.: Formulation of medicines for children. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 674–676.
17. Breitkreutz J., Boos J.: Paediatric and geriatric drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv* 2007; 4: 37–45.
18. Riedel K.D. et al.: Simultaneous determination of hypericin and hyperforin in human plasma with liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B* 2004; 815: 27–35.
19. Bilia A.R. et al.: Evaluation of chemical stability of St. John's wort commercial extract and some preparations. *Int J Pharm* 2001; 215: 199–208.
20. Aman W., Thoma K.: Particular features of photolabile substances in tablets. *Pharmazie* 2005; 58: 645–650.
21. Daniels R.: Arzneiformen in der Hand des Hypertonikers. *Pharm Ztg* 1999; 144: 2791–2795.
22. Fachinformation Amiada® vom Februar 2005; verfügbar unter www.fachinfo.de; Stand: 8.1.2008.
23. Kircher W.: Arzneiformen richtig anwenden. Deutscher Apothekerverlag Stuttgart 2000.
24. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, www.docu-med.ch, Puri-Nethol® vom September 2005.
25. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, www.docu-med.ch, Propecia® vom Dezember 2005.
26. Bauer K.H. et al.: Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie. 8. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2006.
27. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, www.docu-med.ch, Cardipin® 40 CR vom Juni 2006.
28. Schuerch L.V. et al.: Tabletten im Stuhl? Ein alltägliches Problem! *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129: 670–673.
29. Arzneimittel-Kompendium der Schweiz, www.docu-med.ch, Nexium® 20/40 MUPS®-Tabletten vom November 2006.
30. Anonymous: Teilbarkeit von Tabletten und Filmtabletten. Verfügbar unter: www.swissmedic.ch/files/pdf/Merkblatt_Teilbarkeit_von_Tabletten.pdf. Stand: 4.1.2008.
31. Beckwith M.C. et al.: A Guide to drug therapy in patients with enteral feeding tubes: dosage form selection and administration methods. *Hosp Pharm* 2004; 39: 225–237.
32. Quinzler R., Haefeli W.E.: Tabletten teilen. *Ther Umsch* 2006; 63: 441–447.