

**„Optimierung der  
Phenprocoumon-Dosierung  
durch intensivierete  
medizinisch-pharmazeutische Betreuung“**

**Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
„Doktor der Naturwissenschaften“**

**vorgelegt der  
Johannes Gutenberg Universität Mainz  
Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften  
Institut für Pharmazie und Biochemie**

**von Bettina Zeiter  
geboren am 28.04.1981 in Annweiler**

**Mainz, Oktober 2010**

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 10. November 2010

Für meine Eltern

---

<b>INHALTSVERZEICHNIS.....</b>	<b>IV</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>VIII</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>10</b>
1.1 Orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten.....	11
1.1.1 Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten .....	11
1.1.2 Pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften .....	14
1.2 Prinzipien der Versorgungsforschung .....	19
1.2.1 Compliance.....	19
1.2.1.1 Compliance der Arzneimitteltherapie.....	19
1.2.1.2 Formen der Non-Compliance .....	22
1.2.1.3 Methoden der Compliance-Messung.....	25
1.2.1.4 Bedeutung der Compliance für die Therapie mit Vitamin-K Antagonisten .....	27
1.2.2 Pharmazeutische Betreuung.....	29
1.2.2.1 Pharmazeutische Betreuung von Patienten mit VKA-Therapie .....	30
1.2.3 Telemedizin .....	31
1.2.3.1 Pharmazeutische Betreuung mit telemedizinischer Unterstützung .	33
1.2.3.2 Thrombosedienst Mainz.....	34
<b>2 FRAGESTELLUNGEN UND ZIELE .....</b>	<b>37</b>
<b>3 MATERIAL UND METHODEN .....</b>	<b>40</b>
3.1 Studienprotokoll.....	40
3.1.1 Studiendesign .....	40
3.1.1.1 Rekrutierung.....	40
3.1.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	44
3.1.2 Studiendurchführung.....	44
3.1.2.1 Strukturierte Erfassung von Patientendaten.....	44
3.1.2.2 Pharmazeutische Betreuung von Patienten mit Phenprocoumon- Therapie .....	45
3.1.2.2.1 Beratungsgespräch zur Phenprocoumon-Therapie .....	45

---

3.1.2.2.2	Schriftliches Informationsmaterial .....	45
3.1.2.2.3	Ambulante pharmazeutische Betreuungsgespräche.....	46
3.1.2.2.4	Dokumentation der Pharmazeutischen Betreuung.....	46
3.2	Outcome-Messung der medizinisch-pharmazeutischen Betreuung von Patienten mit Phenprocoumon-Therapie .....	48
3.2.1	Bestimmung der Einhaltung der therapeutischen Zielspiegelbereiche ..	48
3.2.2	Zeit bis zum Erreichen des INR-Zielspiegelbereichs .....	51
3.2.3	Untersuchung der Compliance .....	51
3.2.3.1	Compliance-Messung mit OtCM-Blistern .....	52
3.2.3.2	Compliance gemäß Pill Count.....	56
3.2.4	Häufigkeit von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen .....	56
3.2.4.1	Zahl der Arztbesuche/Krankenhausaufenthalte aufgrund von UAW .....	57
3.2.5	Patientenzufriedenheit mit dem Betreuungsservice .....	57
3.2.6	Korrelation der Time in Therapeutic Range und Auftreten von UAW/Arztbesuchen/Krankenhausaufenthalten.....	57
3.2.7	Korrelation der Compliance und der Time in Therapeutic Range/ UAW/Arztbesuche/Krankenhausaufenthalte.....	58
3.3	Funktionalität und Machbarkeit der telemedizinischen Betreuung mittels OtCM.....	58
3.3.1	Funktionalität der OtCM-Bliester und der Lesegeräte.....	58
3.3.2	Praktikabilität des Telemonitorings mit dem OtCM-System .....	59
3.4	Statistik und Auswertung.....	59
3.4.1	Primärer Zielparameter .....	59
3.4.2	Sekundäre Zielparameter .....	60
<b>4</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>62</b>
4.1	Studiendaten .....	62
4.1.1	Demographie der Studienteilnehmer .....	62
4.1.2	Pharmazeutische Betreuungsgespräche .....	66

---

4.2 Outcome der medizinisch-pharmazeutischen Betreuung von Patienten mit Phenprocoumon-Therapie.....	70
4.2.1 Einhaltung der therapeutischen Zielspiegelbereiche .....	71
4.2.2 Zeit bis zum Erreichen des INR-Zielspiegelbereichs .....	85
4.2.3 Compliance mit OtCM-Blister.....	87
4.2.3.1 Dosing Compliance .....	91
4.2.3.2 Taking Compliance.....	97
4.2.3.3 Timing Compliance.....	98
4.2.3.4 Drug Holidays.....	100
4.2.4 Compliance gemäß Pill Count .....	102
4.2.5 Häufigkeit von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen .....	103
4.2.5.1 Zahl der Arztbesuche/Krankenhausaufenthalte aufgrund von UAW .....	104
4.2.6 Patientenzufriedenheit mit dem Betreuungsservice.....	105
4.2.7 Korrelation der Compliance und der Time in Therapeutic Range/ UAW/Arztbesuche/Krankenhausaufenthalte.....	109
4.3 Funktionalität und Machbarkeit der telemedizinischen Betreuung mittels OtCM.....	111
4.3.1 Funktionalität der OtCM-Blister und der Lesegeräte.....	111
4.3.2 Praktikabilität des Telemonitorings mit dem OtCM-System .....	114
<b>5 DISKUSSION.....</b>	<b>119</b>
5.1 Studienprotokoll.....	119
5.1.1 Studiendesign .....	119
5.1.2 Pharmazeutische Betreuungsgespräche .....	121
5.1.2.1 Beratungsgespräch zur Phenprocoumon-Therapie.....	121
5.1.2.2 Ambulante pharmazeutische Betreuungsgespräche.....	122
5.1.2.3 Arzneimittelbezogene Probleme.....	123
5.1.2.4 Dokumentation der Pharmazeutischen Betreuung.....	124
5.2 Outcome der medizinisch-pharmazeutischen Betreuung von Patienten mit Phenprocoumon-Therapie.....	124
5.2.1 Einhaltung der therapeutischen Zielspiegelbereiche .....	124

---

5.2.2	Compliance mit OtCM-Blistern.....	130
5.2.2.1	Dosing-, Taking-, Timing Compliance und Drug Holidays.....	131
5.2.2.2	Determinanten der Compliance.....	134
5.2.3	Compliance gemäß Pill Count .....	135
5.2.4	Häufigkeit von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen .....	136
5.2.5	Patientenzufriedenheit mit dem Betreuungsservice.....	138
5.2.6	Korrelation der Time in Therapeutic Range und Auftreten von UAW/Arztbesuchen/Krankenhausaufenthalten .....	139
5.2.7	Korrelation der Compliance und der Time in Therapeutic Range/ UAW/Arztbesuche/Krankenhausaufenthalte .....	139
5.3	Funktionalität und Machbarkeit der telemedizinischen Betreuung mittels OtCM.....	141
5.3.1	Funktionalität der OtCM-Bliester und der Lesegeräte.....	141
5.3.2	Praktikabilität des Telemonitorings mit dem OtCM-System.....	144
5.4	Ausblick.....	146
5.4.1	Weiterentwicklung der Methoden zur Compliance-Messung .....	146
5.4.2	Weiterentwicklung der telemedizinischen Betreuung.. .....	148
5.4.3	Weiterentwicklung des Thrombosedienstes.....	149
<b>6</b>	<b>ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>151</b>
<b>7</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>154</b>
<b>8</b>	<b>ANLAGE.....</b>	<b>164</b>

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

Abb.	Abbildung
AbP	arzneimittelbezogene Probleme
AC	anticoagulation clinic
AKE	Aortenklappenersatz
AM	Arzneimittel
CYP	Cytochrom P
DC	Dosing Compliance
FP	family physicans
KG	Kontrollgruppe
IG	Interventionsgruppe
INR	International Normalized Ratio
ISI	International Sensitivity Index
LE	Lungenembolie
Max	Maximum
MEMS	Medication Event Monitoring System
Min	Minimum
min	Minuten
MKE	Mitralklappenersatz
MS	Multiple Sklerose
NFC	Near Field Communication
NMH	niedermolekulares Heparin
OtCM	Objektive therapy Compliance Measurement
RFID	Radio Frequence Identification
SNP	Single nucleotid Polymorphismus
Tab.	Tabelle
TC	Taking Compliance
TCG	The Compliers Group
TE	thromboembolisch
thB	therapeutischer Bereich
TiC	Timing Compliance
TPZ	Thromboplastinzeit
TTR	Time in Therapeutic Range
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UC	usual care
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonist



vs.	versus
VT	Venenthrombose
VTE	venöse Thromboembolie
WHO	World Health Organization
ZSB	Zielspiegelbereich

### Vorbemerkung

Zur Vereinfachung der Lesbarkeit werden in der vorliegenden Arbeit nur männliche Endungen verwendet. Dies schließt aber in jedem Fall die weibliche Form mit ein.

## 1 EINLEITUNG

Um 1920 verendeten in den USA und in Kanada viele Kühe an starken inneren Blutungen, nachdem sie verfaulten Süßklee (*Hedysarum*) gefressen hatten. Nachforschungen ergaben, dass Dicoumarol, welches in großen Mengen im verdorbenen Süßklee vorkommt, Ursache für die Blutungen war [1]. In der Folge fand man viele verwandte chemische Substanzen, welche die Blutgerinnung hemmten. 1948 ließ sich eine amerikanische Firma, die sich mit Ungezieferbekämpfung beschäftigte (Wisconsin Alumni Research Foundation) einen dieser Wirkstoffe patentieren. Aus dem Firmennamen wurde auch die bis heute gebräuchliche Bezeichnung des Wirkstoffs „Warfarin“ abgeleitet. Coumarine werden neben dem Einsatz in der Medizin, auch als Rodentizide, insbesondere zur Rattenbekämpfung genutzt. Von den Patienten werden sie heute noch häufig als „Rattengift“ bezeichnet. In den 50er Jahren wurde die Wirkung der Substanz am Menschen erforscht. 1954 wurde die Substanz Warfarin als Arzneimittel zugelassen. Der Durchbruch von Warfarin gelang 1955, als man dem amerikanischen Präsidenten Dwight D. Eisenhower aufgrund eines Herzfehlers mit dem Einsatz von Warfarin helfen konnte. *„Was gut für einen Kriegshelden und Präsidenten der Vereinigten Staaten ist, muss gut für alle sein, obwohl es Rattengift ist.“* (Duxbury & Poller). Die Bestimmung der Gerinnungshemmung war zu jener Zeit noch aufwändig. Anfang der 80er Jahre entwickelte die WHO einen standardisierten Prothrombin-Test, der einen bedeuteten Fortschritt im sicheren Umgang mit Gerinnungshemmern darstellte. Seit dieser Zeit müssen alle Prothrombine dem „International Normalized Ratio“ entsprechen.

Seit über einem halben Jahrhundert sind Warfarin und verwandte Gerinnungshemmer im Einsatz. Heute gehören Gerinnungshemmer aus der Gruppe der Vitamin-K-Antagonisten zu den am häufigsten verschriebenen Arzneimitteln. Sie sind der Goldstandard für die Therapie und Prophylaxe von thromboembolischen Ereignissen. 2006 wurde in Davos/Schweiz die Substanz Phenprocoumon als „Meilenstein in der Antikoagulation“ und als unverzichtbarer Klassiker ausgezeichnet.

## 1.1 Orale Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten

### 1.1.1 Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten

In Deutschland sind ca. 900.000 Patienten, ca. 1,1% der Bevölkerung, mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oral antikoaguliert. In den Niederlanden werden derzeit ca. 2,2% der Bevölkerung und in den USA sogar etwa 3,6% mit VKA behandelt [28]. Ein weiteres geschätztes Prozent der deutschen Bevölkerung benötigt eine Behandlung mit VKA, bleibt jedoch unbehandelt. So ist anzunehmen, dass bei 1,8 Millionen Patienten eine Indikation für VKA besteht. Allein eine Million Menschen leiden an VHF mit steigender Tendenz. Über die Hälfte der VHF-Patienten erhalten aus unterschiedlichen Gründen keine adäquate Therapie [63]. Glazer et al. berichten, dass 75% der Patienten, bei denen VHF neu diagnostiziert wurde, keine VKA-Therapie erhielten, obwohl die Indikation dazu bestand [35]. In der Literatur ist belegt, dass Patienten mit VHF ohne Kontraindikation gegenüber Warfarin-Therapie nur zu 15% - 44% Warfarin verordnet bekommen [14]. Weltweit findet vor allem Warfarin (Coumadin<sup>®</sup>), besonders in angelsächsischen Ländern, seinen Einsatz. Phenprocoumon (Marcumar<sup>®</sup>, Falithrom<sup>®</sup>, Marcuphen<sup>®</sup>-CT, Phenpro<sup>®</sup>AbZ, Phenprogamma<sup>®</sup>, Phenpro-ratiopharm<sup>®</sup>) ist der in Deutschland am häufigsten eingesetzte VKA. Acenocoumarol (Sintrom<sup>®</sup>) wird häufig in der Schweiz und in französisch sprechenden Ländern verwendet [7]. Der wesentliche Unterschied der verschiedenen VKA besteht in den unterschiedlichen Halbwertszeiten (s. Tab. 1.1-5; S. 18). Da in Deutschland vor allem Phenprocoumon verordnet wird, gelten alle weiteren Ausführungen für diese Substanz, sofern nicht anders angegeben. Anwendung finden die Vitamin-K-Antagonisten bei Patienten, die ein erhöhtes Thromboserisiko haben. Die Ursachen einer starken Blutgerinnung sind als Virchow-Trias bekannt (s. Tab. 1.1-1).

*Tabelle 1.1-1 Virchow Trias – Ursachen einer starken Blutgerinnung*

VIRCHOW-TRIAS		
Erhöhte Gerinnungsbereitschaft	Verlangsamte Blutströmung	Verletzte Gefäßwand
Entzündliche Erkrankungen	Bettruhe	Entzündung der Gefäßwand
Krebs	Lähmungen	Größere Verletzungen
Systemerkrankungen	Gipsverbände	Operationen
Hormontherapie	Langes Sitzen	Venenkatheter
Schwangerschaft	Beinödeme	
Thrombophilie	Tumor (Einengung der Venen)	
Leukozytose, Thrombozytose		

Die Hauptindikationen der VKA sind Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern (ca. 45%), technische Herzklappen (ca. 20%) und Sekundärprophylaxe nach venösen und arteriellen Thromboembolien. Weitere Indikationen sind periphere knieübergreifende Bypässe bei peripherer arterieller Verschlusskrankheit (pAVK), Kardiomyopathie oder Herzwandaneurysma mit schlechter Ejektionsfraktion (EF) und Z.n. arteriellen Thromboembolien. Durch den Einsatz der VKA wird das Risiko für das Auftreten von Thromboembolien reduziert (s. Tab. 1.1-2).

*Tabelle 1.1-2 Risikoreduktion unter Oraler Antikoagulation mit VKA nach Douketis et al. [22]*

<b>Indikation</b>	<b>TE-Rate ohne Therapie</b>	<b>Risikoreduktion durch VKA</b>
Mechanische Herzklappe	8% /Jahr	75%
Mitralklappenerstaz	22% /Jahr	85%
Akute venöse TE		
1. Monat	40% /Monat	80%
2. und 3. Monat	10%/Monat	
Rezidivierende venöse TE	15% /Jahr	80%
Vorhofflimmern	4,5% /Jahr	66%
VHF mit früherer TE	12% /Jahr	66%
Akute arterielle TE, 1. Monat	15% /Monat	66%

TE = Thromboembolie; VKA = Vitamin-K-Antagonisten

Mit zunehmender Alterung der Bevölkerung nimmt die Zahl der Patienten mit Vorhofflimmern und damit die Notwendigkeit einer VKA-Therapie exponentiell zu. Vor diesem Hintergrund ist die Optimierung der Versorgung von oral antikoagulierten Patienten angezeigt, um einerseits Thromboembolien und andererseits Blutungen zu vermeiden. Die VKA-Therapie ist eine Arzneimitteltherapie mit geringer therapeutischer Breite, die ein engmaschiges Monitoring der Gerinnung mittels des International Normalized Ratio (INR) erfordert. Je nach Indikation sind die Therapiedauer und der INR-Zielspiegel einer oralen Antikoagulation mit VKA unterschiedlich. Abb. 1.1-1 zeigt eine Übersicht der INR-ZSB (Deutschland) je nach Indikation. In Anlage 29 sind indikationsbezogen Dauer der VKA-Therapie und den in Deutschland üblichen INR-ZSB angegeben [89].

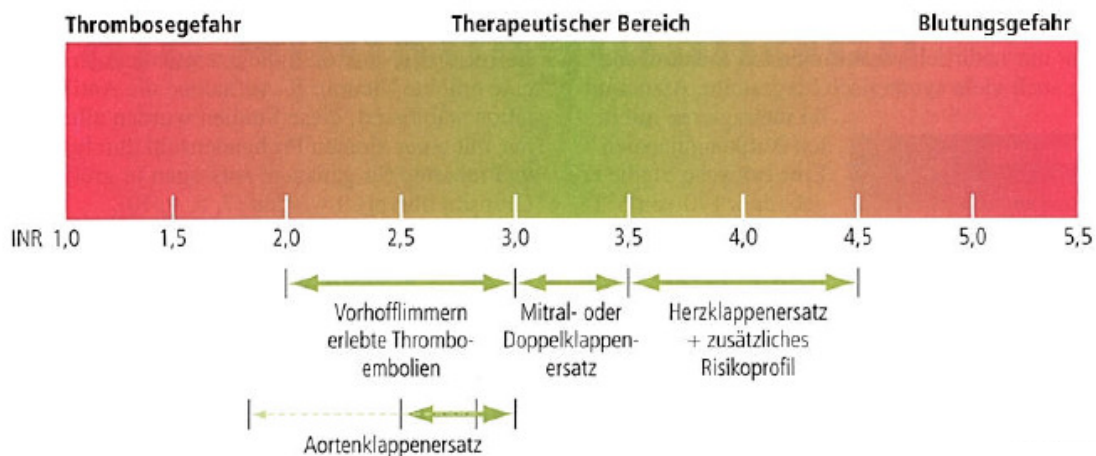


Abbildung 1.1-1 Therapeutische Bereiche der VKA je nach Indikation nach Körtke (Bad Oeynhausen)

VKA müssen individuell dosiert werden, da das interindividuelle Ansprechen, sehr unterschiedlich ist. Patienten welche VKA langsam metabolisieren, brauchen niedrigere Dosen. Patienten welche VKA schnell metabolisieren, benötigen höhere Dosen (CYP 2C9 Polymorphismus). Manche Patienten sprechen nicht (Warfarin-Resistenz) oder sehr unterschiedlich auf VKA an. Bei diesen Patienten wurden Mutationen (SNP) in dem Gen des Vitamin-K-epoxid-reductase-complex-untereinheit-1 (VKORC1), dem Schlüsselenzym des Vitamin-K-Cyclus gefunden [75;83].

Die Bestimmung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes mittels INR-Kontrolle, muss anfangs häufiger (ca. dreimal pro Woche, später 1-2mal pro Monat) durchgeführt werden, um herauszufinden wie der Patient auf den VKA reagiert. Eine Therapiesteuerung nach der Thromboplastinzeit (Quickwert) ist abzulehnen, da die Verwendung von unterschiedlichen Thromboplastinen (je nach Herkunft und Aufarbeitung) im Labor, bei gleicher Probe, zu verschiedenen Quickwerten führt. Der INR-Wert ist hingegen durch Einbeziehung des jeweiligen ISI (International Sensivity Index) testunabhängig normiert ( $INR = \frac{TPZ\text{-Patientenplasma}}{TPZ\text{-Normalplasma}}^{ISI}$ ). Die Hersteller ermitteln für ihre jeweilige Thromboplastincharge den Empfindlichkeitsfaktor ISI. Bei Verwendung von empfindlichen Thromboplastinen (geringere ISI-Werte) kann es zu einer VKA-Unterdosierung mit dem Risiko von thromboembolischen Komplikationen, und umgekehrt kann der Einsatz von weniger empfindlichen Thromboplastinen (höherer ISI-Werte) zu einer VKA-Überdosierung mit Blutungsrisiko führen.

Die Betreuung der Patienten mit einer VKA-Therapie übernimmt in Deutschland in der Regel der Hausarzt, selten auch ein Facharzt (Angiologe, Kardiologe). In anderen Ländern erhalten die Patienten eine Betreuung in speziell eingerichteten Zentren (Antikoagulationsklinik: USA; Thrombosedienst: Niederlande). In diesen Ländern erfahren die Patienten eine effektivere, komplikationsärmere VKA-Therapie. In Deutschland wurde Ende 2008 in

der Universitätsmedizin in Mainz der erste Thrombosedienst nach holländischem Vorbild eröffnet, um die VKA-Therapie der Patienten zu optimieren.

### 1.1.2 Pharmakodynamische und pharmakokinetische Eigenschaften von VKA

#### Wirkungsmechanismus von VKA

Die Substanzen Phenprocoumon, Warfarin und Acenocoumarol sind Coumarinderivate, welche chemisch mit dem Vitamin K verwandt sind (s. Abb. 1.1-2).

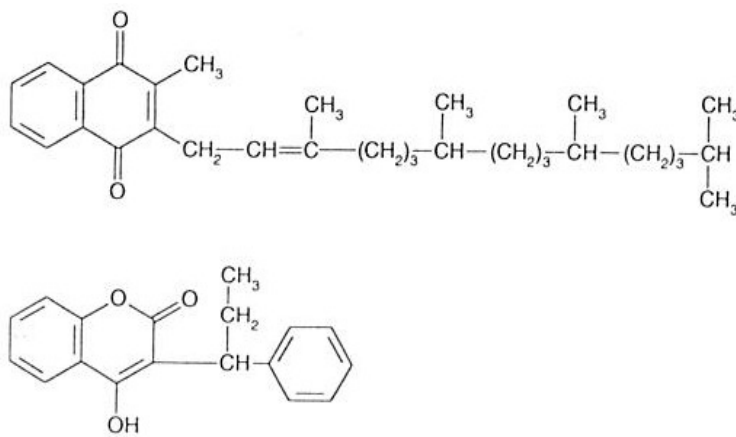


Abbildung 1.1-2 Vitamin K (Phytomenadion) (oben) und Phenprocoumon (unten)

Sie antagonisieren die Wirkung von Vitamin K. Vitamin K ist als Cofaktor für die postribosomale Modifikation der Gerinnungsfaktoren II (Prothrombin), VII (Proconvertin), IX (Christmas-Faktor), X (Stuart-Power-Faktor), Protein C und Protein S erforderlich. Die Vitamin-K-abhängigen Proteine (Gerinnungsfaktoren) binden mit ihren Propeptiden an die  $\gamma$ -Carboxylase. Die  $\gamma$ -Carboxylase verwendet reduziertes Vitamin-K-Hydrochinon (VK-H<sub>2</sub>) und Sauerstoff als Cofaktoren, um ein Carbondioxid an die Seitenkette der Glutaminsäure der verschiedenen Vitamin-K-abhängigen Proteine zu binden. So entsteht  $\gamma$ -Carboxyglutaminsäure und Vitamin-K-2,3-epoxid (VK-O). Das Vitamin-K-2,3-epoxid wird mit Hilfe der Vitamin-K-epoxid-Reduktase (VKORC1) zu Vitamin-K-Hydrochinon zurückgebildet (s. Abb. 1.1-3). Die Vitamin-K-Antagonisten hemmen die Regenerierung von Vitamin-K-Hydrochinon aus Vitamin-K-2,3-epoxid durch Hemmung der Vitamin-K-epoxid-Reduktase (kompetitive Hemmung) (Warfarinrezeptor [95]) [70]. Orale Antikoagulantien vom Coumatintyp verursachen also ein funktionelles Vitamin-KH<sub>2</sub>-Defizit.

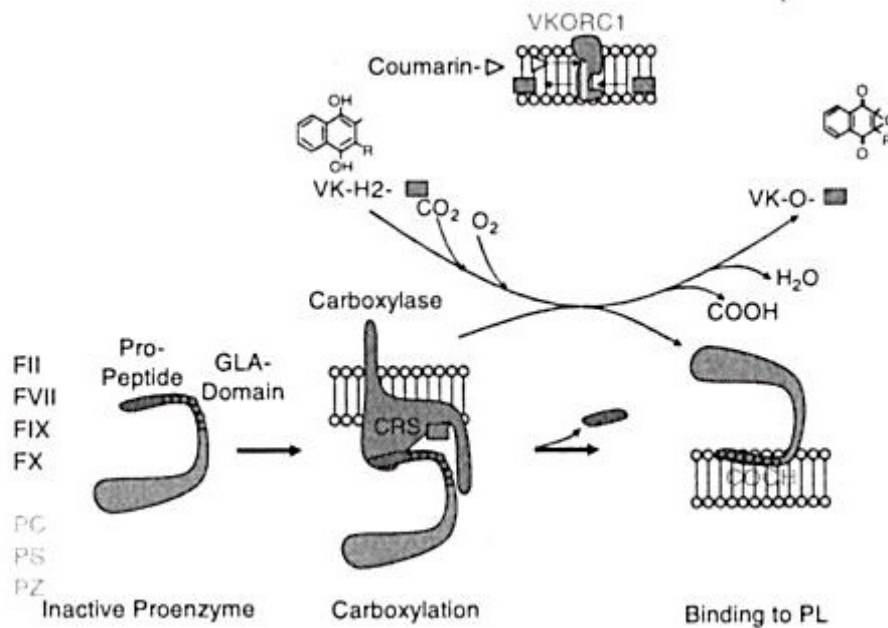


Abbildung 1.1-3 Der Vitamin-K-Cyclus und die Hemmung der VKORC1 durch Coumarin (Abb. Oldenburg et al. [75])

Resultat ist die Bildung von nur teilweise carboxylierten Proteinen. Die fehlgebildeten Faktoren werden als PIVKA (Protein induced by vitamin k asence) bezeichnet. Normalerweise enthalten die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren am aminoterminal Ende 16 bis 13  $\gamma$ -Carboxyglutamatreste. Die  $\gamma$ -Carboxyglutaminsäurereste binden Calciumionen und vermitteln die Bindung der Gerinnungsproteine an Phospholipide. Die PIVKA haben nur eine sehr geringe Calciumbindungsfähigkeit (10-40%) und geringe Aktivität im Ablauf der Gerinnungskaskade [37]. Prothrombinmoleküle mit weniger als sechs  $\gamma$ -Carboxyglutamatresten haben nur noch etwa 2% ihrer normalen Aktivität, wogegen Prothrombinmoleküle mit 9  $\gamma$ -Carboxyglutamatresten 70% ihrer normalen Aktivität entfalten [45]. Weitere Vitamin-K-abhängige Carboxylierungsreaktionen in anderen Organen (z.B. Knochen) werden durch VKA auch gehemmt.

### Unerwünschte VKA-Wirkungen

Bei den unerwünschten Wirkungen unterscheidet man zwischen blutungsbedingten und nicht-blutungsbedingten Wirkungen. Die Angst von Patienten und den behandelnden Ärzten vor UAW begleitet die Antikoagulationstherapie. Vor allem gefürchtet sind zerebrale Blutungen, da diese auch schon bei geringem Ausmaß große Schäden verursachen können. Die Häufigkeit von Blutungskomplikationen unter der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten variiert in der Literatur stark. Eindeutig ist, dass mit zunehmender Gerinnungshemmung des Blutes die Blutungshäufigkeit zunimmt [46;101;106]. Das Gesamtrisiko beträgt bei optimaler Einstellung 3-5%. Tab. 1.1-3 fasst die UAW von Phenprocoumon zusammen.

Tabelle 1.1-3 Blutungsbedingte- und nicht-blutungsbedingte UAW von Phenprocoumon [89;120]

<b>blutungsbedingt</b>	<b>Häufigkeit</b>	<b>nicht-blutungsbedingt</b>	<b>Häufigkeit</b>
Hämaturie	Häufig	Übelkeit, Appetitlosigkeit	Selten
Zahnfleischbluten	Häufig	Erbrechen, Durchfall	Selten
Nasenbluten	Gelegentlich	Urtikaria, Dermatitis	Selten
Hämatome nach Verletzungen	Gelegentlich	Haarausfall	Selten
Blutungen aus Magen-Darm-Trakt	Gelegentlich	Netzhautblutungen	Selten
		Cumarinnekrose der Haut und Anhangsgebilde (Mamma)	Einzelfälle
Lebensbedrohliche Blutungen z.B. Gehirn, Nebenniere, Darmwand, Herzbeutel	Selten (wenn INR im ZSB)	Transaminasenanstieg	Sehr selten
		Schwangerschaft: teratogene und embryotoxische Effekte	Einzelfälle <sup>1</sup>
		Osteopenie bei Langzeitbehandlung	n.a.

n.a. = nicht angegeben; <sup>1</sup>Fetale Schäden wurden insbesondere bei Anwendung von Warfarin (featl warfarin syndrome) beobachtet. Alle VKA sind während der Gravidität in der 6.-12. Schwangerschaftswoche kontraindiziert. Danach ist der Einsatz von VKA nur unter strengsten Vorsichtsmaßnahmen gerechtfertigt. Präpartal sind VKA abzusetzen.



## Interaktionen

Die gleichzeitige Einnahme von VKA mit anderen Arzneimitteln, kann aufgrund der geringen thB der VKA zu schweren Wechselwirkungen führen. Heute ist eine Vielzahl von Interaktionen zwischen den VKA und anderen Arzneimitteln bekannt [17;46;48;49;72;80]. Mögliche Mechanismen für Interaktionen mit Vitamin-K-Antagonisten sind in Tab. 1.1-4 dargestellt.

*Tabelle 1.1-4 Beispiele für pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen der Vitamin-K-Antagonisten*

Art der Interaktion	Beispiele von Interaktionspartnern
Verminderte Bildung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren	Vitamin K
Synthesehemmung der Gerinnungsfaktoren	Testosteron
Erhöhung der Synthese der Gerinnungsfaktoren	Glukokortikoide, Kontrazeptiva
Gerinnungsfaktor - Katabolismus	Thyroxin
Reduzierte Resorption der VKA	Colestyramin
Änderung der Plasmaproteinbindung	Nicht steroidale Antiphlogistika, ASS
Veränderung des Metabolismus - Enzyminduktion	Johanniskraut, Rifampicin, Phenytoin
Veränderung des Metabolismus - Enzyminhibitor	Metronidazol, Makrolide
Thrombozytenfunktionshemmung (additiver/synergistischer Effekt)	ASS, Clopidogrel

Klinische Studien bestätigten, dass eine erhöhte Aufnahme von Vitamin K die Wirksamkeit von VKA abschwächt, da beide Substanzen um die Bindungsstelle an der Vitamin-K-Epoxidase konkurrieren [31]. Neuere Studien zeigten jedoch, dass eine erhöhte Vitamin-K-Aufnahme die Antikoagulation stabilisiert. Diese Studien wurden nur mit einer kleinen Probandenzahl durchgeführt. Sie müssten für genauere Aussagen in größeren Gruppen überprüft werden [74;91;94]. Es wird derzeit den Patienten empfohlen, möglichst von Woche zu Woche gleiche Mengen an Vitamin K zu sich zu nehmen. Die Patienten müssen nicht auf Vitamin-K-reiche Lebensmittel verzichten. Entscheidend ist die möglichst gleichbleibende Ernährungsweise.

### Pharmakokinetische Eigenschaften

In Tab. 1.1-5 sind die pharmakokinetischen Eigenschaften der VKA zusammengefasst. Die pharmakokinetischen Unterschiede sind teilweise beträchtlich, pharmakodynamisch gibt es zwischen den genannten VKA keine Unterschiede. Die Resorption aus dem Gastrointestinaltrakt verläuft nahe zu vollständig. Gleichzeitige Nahrungsaufnahme vermindert nicht das Ausmaß der Resorption, kann sich jedoch auf die Geschwindigkeit auswirken. Die Plasmahalbwertszeit von Phenprocoumon beträgt 150 Stunden mit einer großen interindividuellen Streuung (76-273 Stunden = 3,2-11,4 Tage). Der Wirkungseintritt folgt verzögert, nach 48-72 Stunden, da die Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren zunächst noch vorhanden sind. Die Wirkung hält ca. 4-7 Tage an, bis die Gerinnungsfaktoren wieder ihre physiologische Konzentration erreicht haben. Die Plasmaproteinbindung beträgt über 99%. Phenprocoumon wird in der Leber metabolisiert (über CYP 3A4 und CYP 2C9) und überwiegend über die Niere, zu einem geringen Anteil biliär, ausgeschieden. Phenprocoumon ist plazentagängig und geht in die Muttermilch über. Warfarin hingegen geht nicht in wirksamer Form in die Muttermilch über. Kinder, die von Müttern, während der Warfarineinnahme gestillt wurden, zeigten keine Veränderung der TPZ [12].

*Tabelle 1.1-5 Pharmakokinetische Eigenschaften der Vitamin-K-Antagonisten gemäß Fachinformationen [12;26;120]*

Wirkstoff	Bioverfügbarkeit [%]	Halbwertszeit [h]	Wirkungsdauer [d]	Plasma-protein-Bindung [%]	Elimination
<b>Phenprocoumon</b>	hoch	150	4-7 (< 14)	> 99	Renal, biliär <sup>1</sup> CYP 2C9, -3A4
<b>Warfarin</b>	hoch	35-45	3-5 (-8)	99	Renal, biliär <sup>1</sup> CYP 2C9, -1A2, -3A4
<b>Acenocoumarol</b>	mind. 60	8-11	1-3 (-6)	98-99	Renal, Faeces <sup>1</sup> CYP 2C9

<sup>1</sup>Biotransformation über

## 1.2 Prinzipien der Versorgungsforschung

Der Arbeitskreis Versorgungsforschung beim wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer definiert Versorgungsforschung wie folgt:

*„Versorgungsforschung ist die wissenschaftliche Untersuchung der Versorgung von Einzelnen und der Bevölkerung mit gesundheitsrelevanten Produkten und Dienstleistungen unter Alltagsbedingungen.“* [4] Ein Leitbild der Versorgungsforschung ist die *„lernende Versorgung“*. *Dieses Leitbild beinhaltet das Ziel, die Gesundheits- und Krankenversorgung in ein lernendes System zu verwandeln, das durch geeignete Lernstrukturen und -prozesse in der Lage ist, die drei Endziele Patientenorientierung, Qualität und Wirtschaftlichkeit gemeinsam kontinuierlich zu verbessern.“* [81] Die Versorgungsforschung kann als Teilgebiet der Gesundheitssystemforschung betrachtet werden. International gängig sind die Begriffe „Outcomes Research“ und „Health Services Research“ (Lohr & Steinwachs 2002) [65]. Die Entwicklung hat in den 1960er Jahren in den USA begonnen (Lebensqualitätsforschung). In Deutschland ist es ein noch sehr junges Forschungsgebiet. Die Versorgungsforschung ist ein grundlagen- und anwendungsorientiertes fachübergreifendes Forschungsgebiet und hat durch die Förderung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), der Bundesärztekammer und der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die Aufgabe der Versorgungsforschung ist es, durch ein wissenschaftlich fundiertes Vorgehen Versorgungsdefizite zu identifizieren, an der Entwicklung bzw. Umsetzung neuer Versorgungskonzepte mitzuwirken und ihre Wirksamkeit zu evaluieren. Zur Untersuchung hat sich das systemtheoretische Modell des Versorgungssystems „input – throughput – output – outcome“ – Modell bewährt. Die Untersuchung des Versorgungsbedarfs, der Inanspruchnahmeverhalten und dessen Barrieren (z.B. Compliance) (= Input), der Versorgungsstrukturen bzw. -prozesse (z.B. Implementierung und Anwendung von Leitlinien) (= throughput), der erbrachten Versorgungsleistungen (z.B. Diagnosen) (= Output) und des Zugewinns an Gesundheits- bzw. Lebensqualität (= Outcome), sowie die unmittelbar gesundheitspolitische Entscheidungsrelevanz der Forschungsergebnisse, sind Kennzeichen der Versorgungsforschung [81].

### 1.2.1 Compliance

#### 1.2.1.1 Compliance der Arzneimitteltherapie

Die Wirksamkeit eines Arzneimittels ist abhängig von einer zuverlässigen Einnahme. Compliance bezeichnet die Bereitschaft und Fähigkeit des Patienten, die medizinischen Empfehlungen seines Arztes bzw. seines Apothekers zu befolgen. So wird die Compliance in der Arzneimitteltherapie von Haynes definiert als *„...das Ausmaß, in dem das Verhalten des Patienten bezüglich der Einnahme seiner Arzneimittel mit dem medizinischen Rat*

*übereinstimmt*“ [42]. Non-Compliance bedeutet hingegen das bewusste oder unbewusste Abweichen vom vorgegebenen Therapieplan. Neben der Arzneimitteleinnahme gibt es andere Faktoren, welche einen Einfluss auf das Therapieergebnis haben: Dazu gehören beispielsweise die Änderung der Lebensgewohnheiten oder das Einhalten von Untersuchungsterminen. Die Definition der Compliance wurde von der WHO 2003 erweitert als *„...das Ausmaß, indem das Verhalten des Patienten bezüglich der Einnahme seiner Medikamente, Befolgen eines Ernährungsplans oder Veränderung des Lebensstils mit den abgesprochenen Empfehlungen eines Heilberufers korrespondiert.“* [119] In Deutschland wird hauptsächlich der Begriff Compliance verwendet. Wohingegen sich im englischsprachigen Raum die Synonyme Concordance und Adherence immer mehr durchsetzen. In der Literatur findet man unterschiedliche Definitionen zu den Begriffen [68;76]. Der Begriff Compliance stammt aus dem englischen Sprachraum und bedeutet wörtlich übersetzt „Einwilligung“, „Befolgen“, „Unterwerfung“, was ein hierarchisches Arzt-Patienten-Verhältnis widerspiegelt. Das moderne Therapieverständnis beinhaltet ein partnerschaftliches Verhältnis zwischen dem Arzt/Apotheker und dem Patienten. Der Patient soll in die Therapieentscheidung miteinbezogen werden (Adherence/Concordance). Compliance und Adherence wird ins deutsche am besten mit „Therapietreue“ übersetzt. Deutsche Bezeichnungen sind bisher in der Literatur jedoch nicht gebräuchlich. Deshalb werden in der nachfolgenden Arbeit die Begriffe Compliance/Non-Compliance verwendet.

Pharmionics beschäftigt sich mit der quantitativen Erfassung des Verhaltens von Patienten gegenüber ihrer Arzneimitteleinnahme, definiert als „das was der Patient mit dem verschriebenen Arzneimittel macht.“ [109] Danach wird die Compliance in der ambulanten Behandlung in die Bereiche (vgl. Abb. 1.2-1): Acceptance (Akzeptanz des Behandlungsplans), Execution (Ausführung des Behandlungsplans) und Discontinuation (Einstellen des Behandlungsplans) gegliedert [109]. Acceptance beschreibt die Akzeptanz des Patienten gegenüber seiner Therapie und beinhaltet, ob der Patient sein Rezept eingelöst hat, die Therapie begonnen hat. Die Execution beschreibt den kontinuierlichen Prozess des Ausführens, also wie genau der Patient seinen Therapieplan durchführt. In wissenschaftlichen Untersuchungen wird Execution als Dosing Compliance (= Prozentsatz der Tage, an denen das Arzneimittel korrekt eingenommen wurde), Taking Compliance (= Prozentsatz der verordneten Dosen, die eingenommen wurden) und Timing Compliance (= Prozentsatz der verordneten Dosen, die im vorgegebenen Zeitintervall eingenommen wurden) gemessen. Die Zeit zwischen der ersten und letzten Einnahme wird als Persistence bezeichnet. Jeder der Abschnitte sollte getrennt analysiert werden.

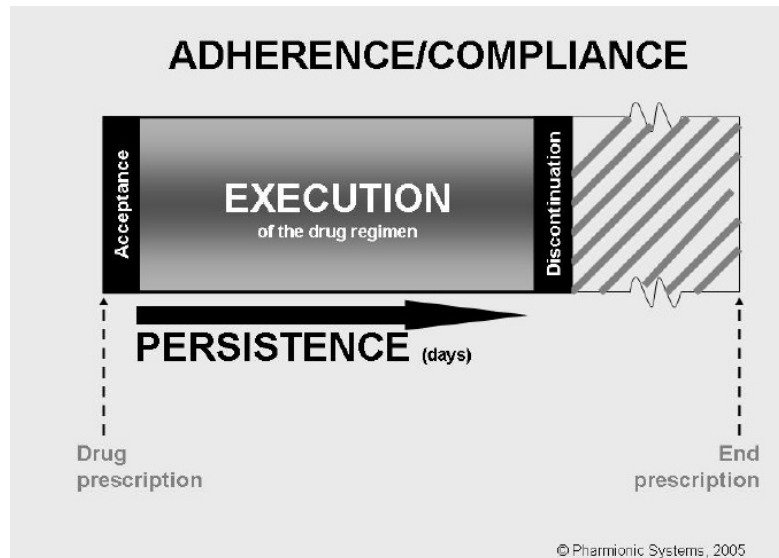


Abbildung 1.2-1 Schematische Darstellung der Unterteilung der Compliance in Acceptance, Execution and Discontinuation modifiziert nach Urquhart

Die Ursachen von Non-Compliance sind vielschichtig. Die WHO teilte 2003 die Compliance beeinflussenden Faktoren in fünf gleichbedeutende Dimensionen ein: Soziodemographische Faktoren (soziales Umfeld, Arbeitslosigkeit, Familienstand, Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit) [119], Gesundheitssystem- und leistungserbringerbezogene Faktoren (Arzt-Patienten-Beziehung, fehlende Information und Aufklärung, Arbeitsüberlastung, Arzneimittelzuzahlungen) [97;105], indikationsbezogene Faktoren (Krankheitsbild, Schweregrad, Leidensdruck, Therapiemöglichkeit) [119], therapiebezogene Faktoren (Therapieänderungen, UAW, generische Substitution, Dosierungsfrequenz) [6;23;76] und patientenbezogene Faktoren (Einstellungen und Erwartungen, Vergesslichkeit, Angst) [76;119]. Etwa 60-70% der Fälle von Non-Compliance sind vom Patienten beabsichtigt und etwa 30-40% geschehen aus nicht intentioneller Ursache (z.B. Vergesslichkeit, versehentliche Falschanwendung, Missverständnis) [43].

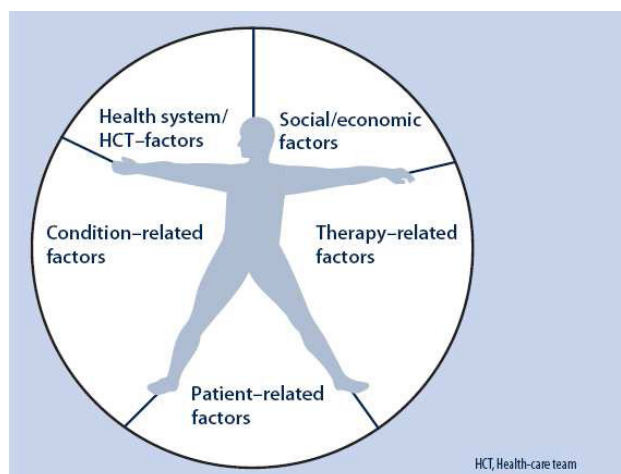


Abbildung 1.2-2 Die fünf Dimensionen der Compliance nach WHO 2003 (HCT= health-care team)

Medizinische Folgen der Non-Compliance bestehen unter anderem in Therapieversagen, UAW, erhöhte Morbidität, Folgeerkrankungen und/oder vorzeitigem Tod. Pharmakoökonomische Auswirkungen der Non-Compliance können in direkte Kosten, z.B. zusätzliche Kosten durch Krankenhaus-/Pflegeeinweisungen, zusätzliche diagnostische und therapeutische Maßnahmen und indirekte Kosten, z.B. Arbeitsausfall oder frühzeitige Berentung eingeteilt werden. Schätzungsweise 13% aller Krankheitskosten sind auf Non-Compliance zurückzuführen. Die Kosten der Non-Compliance werden in Deutschland auf ca. zehn Milliarden Euro pro Jahr geschätzt [40].

### **1.2.1.2 Formen der Non-Compliance**

Non-Compliance tritt in verschiedenen Formen auf. Nichteinlösen eines Rezepts bezeichnet man als primäre Non-Compliance. Alle anderen Formen, das heißt das Abweichen vom Therapieplan nach Einlösen des Rezepts, zählen zur sekundären Non-Compliance [10]. Zu den häufigsten Compliance-Problemen zählen Dosisauslassungen und ein verlängertes Einnahmeintervall [6]. Mögliche Verhaltensfehler und die Ursachen dafür sind vielseitig. Die „Laienhypothese“ bedeutet, dass die Ziele und Vorstellung des Patienten zu seiner Erkrankung und deren Behandlung zum Teil deutlich von denen des Arztes abweichen. Gelingt es dem Arzt nicht, den Patienten durch ausreichende Informationen von der Richtigkeit und Wichtigkeit der Therapie zu überzeugen, kann es bis zu einer Therapieverweigerung führen [10]. Die Compliance-Förderung ist ein komplexes System. Sie besteht aus Methoden die den Patienten informieren, motivieren und die korrekte Anwendung seiner Arzneimittel so einfach wie möglich machen. Ziel der Compliance-Förderung ist es, das der Patient nicht nur seine Arzneimittel vorschriftsmäßig anwendet, sondern auch seine Krankheit und deren Therapie akzeptiert und in sein Leben integriert. Tab. 1.2-1 zeigt im Überblick verschiedene Formen der Non-Compliance, mögliche Ursachen dafür und Möglichkeiten der Complianceförderung.

Tabelle 1.2-1 Formen der Non-Compliance und Maßnahmen zur Compliance-Förderung

Formen der Non-Compliance	Ursachen für Non-Compliance	Maßnahmen zur Förderung der Compliance
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Unterlassung</b> (eine oder mehrere Dosen werden nicht eingenommen)</li> </ul>	Vergesslichkeit	Erinnerungshilfen, z.B. Tages- oder Wochen-dosetten, Kalenderpackungen, elektronische Pillenbox
	„Laienhypothese“	Aufklärung des Patienten über die Wichtigkeit der Therapie, Ausräumen von Missverständnissen
	Störung des Alltags	Anpassung der Therapie an die Lebensweise, Verbinden der Arzneimitteleinnahme mit täglichen Ritualen
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Dosierungsfehler</b> Unterdosierung</li> </ul>	Angst vor UAW	Auswahl von Arzneimitteln mit geringem Nebenwirkungsprofil
	Überdosierung	„viel hilft viel“
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Frequenzfehler</b> (z.B. Einnahme 2x tgl. statt 1x tgl.)</li> </ul>	Komplexes Therapieschema	Komprimierung und Vereinfachung des Therapieregimes
	Vergesslichkeit	Mitgabe von schriftlichen Informationshilfen (einfach, verständlich)  Integration der Arzneimitteleinnahme in den Alltag des Patienten

Formen der Non-Compliance	Ursachen für Non-Compliance	Maßnahmen zur Förderung der Compliance
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Anwendung zum falschen Zeitpunkt</b></li> </ul>	<p>Fehlende, falsche Informationen</p> <p>Unfähigkeit, den Einnahmевorschriften zu folgen</p>	<p>Abstimmung der Arzneimitteleinnahme auf den Tagesablauf des Patienten</p> <p>Intensive Schulung des Patienten (Zeitpunkt der Einnahme, Berücksichtigung der Nahrungsaufnahme)</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Drug Holidays</b> (längere Arzneimittelpausen; Arzneimittelferien)</li> </ul>	<p>Wunsch nach Therapiepause</p> <p>Zwischenzeitliche Besserung, vermindertes Krankheitsgefühl</p>	<p>Information des Patienten über die Wichtigkeit und den Nutzen der Therapie und mögliche Schäden bei Nichtanwendung</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Applikationsfehler</b> (Falsche Anwendung der Arzneiform)</li> </ul>	<p>Informationsdefizit</p> <p>Komplizierte Anwendungstechnik</p> <p>Unfähigkeit, den Einnahmевorschriften zu folgen</p>	<p>Intensive Schulung des Patienten zur Anwendung der Arzneiform</p> <p>Schulung der Applikationstechnik unter fachlicher Aufsicht des Patienten und ggf. Fehlerelimination</p>
<ul style="list-style-type: none"> <li><b>Therapieabbruch oder Therapieweiterführung ohne Indikation</b></li> </ul>	<p>Angst vor UAW</p> <p>Informationsdefizit</p> <p>Verwechselung</p>	<p>Besprechen der UAW</p> <p>Aufklären des Patienten über Notwendigkeit der Therapie und die möglichen Folgen eines Therapieabbruchs</p> <p>Verbesserung des Patientenwissens (z.B. Zuordnung der Arzneimittel zur Indikation)</p> <p>Einbeziehen des Partners oder Familienmitglieder in die Therapie (Hilfe bei der Zuordnung der Arzneimittel zur richtigen Indikation)</p>



### 1.2.1.3 Methoden der Compliance-Messung

Die Messung der Compliance stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar. Anforderungen an eine optimale Methode zur Messung der Compliance sind:

- Validität
- direkte Messmethode (beweisen, dass das Arzneimittel eingenommen wurde)
- Dokumentation der genauen Menge der Arzneimittelaufnahme
- Dokumentation des genauen Zeitpunkts der Arzneimittelaufnahme
- fehlende Manipulierbarkeit
- einfache Durchführbarkeit
- Wirtschaftlichkeit
- „real-time“ Monitoring

Es gibt zurzeit keine Methode auf dem Markt, welche allen Anforderungen gerecht wird. Je nachdem, welches Ziel bei der Compliance-Messung verfolgt wird, können verschiedene Methoden geeignet sein. Direkte Methoden der Compliance-Messung beweisen, dass das Arzneimittel eingenommen wurde. Indirekte Methoden lassen nur auf eine Arzneimittelaufnahme schließen. Tab. 1.2-2 fasst mögliche Methoden zur Compliance-Messung mit ihren Vor- und Nachteilen zusammen.

Tabelle 1.2-2 Methoden zur Compliance-Messung (modifiziert durch Osterburg et al. [76])

Messmethode	Vorteile	Nachteile
<b>Direkte Messmethoden</b>		
Direkte Beobachtung der Arzneimittelaufnahme	Zuverlässigste Methode	Nicht praktikabel in der Praxis
Messung der Konzentration von Arzneistoffen oder Metaboliten in Körperflüssigkeiten	Objektive Methode	Abhängig von Faktoren (Validität der Methode oder Zeit der Arzneimittelaufnahme) teuer, aufwändig, nur punktuelle Aussage
Messung von biologischen Markern im Blut oder Urin	Objektive Methode	Teuer, aufwändig, nur in klinischen Prüfungen
<b>Indirekte Messmethoden</b>		
Messung des biologischen Effekts	Einfach durchführbar	Viele Störfaktoren, nur für wenige Arzneistoffklassen geeignet
Fragebögen, Selbsteinschätzung	Einfach durchführbar, kostengünstig, für Praxis geeignet	Unzuverlässig, häufige Complianceüberschätzung

Messmethode	Vorteile	Nachteile
Pill Count (=Arzneimittel-schwundmessung)	Objektive Messmethode, einfach durchführbar	Durch den Patienten manipulierbar
Rezepteinlösung, Erfassung von Medikationsprofilen	Objektive Messmethode, einfache Datenerhebung	Ungenau
Patiententagebücher	Einfach durchzuführen	Durch Patienten manipulierbar, nur eingeschränkt für wissenschaftliche Zwecke geeignet
Elektronische Messsysteme	Genauere, zuverlässige Methode, einfach zu messen, Erfassung von Compliance-Mustern	Teuer, aufwändig

Die Entwicklung der elektronischen Messsysteme stellte für die Forschung und die klinische Praxis einen großen Fortschritt dar. Anfang der 70er Jahre wurden die ersten Geräte zur Compliance-Messung entwickelt. Sie bestanden aus unhandlichen Schachteln, die mit Hilfe eines Röntgenfilms und kleiner radioaktiver Quelle die Tablettenentnahme registrierte [67]. Für das Messen der Entnahme von Augentropfen wurden früh Geräte mit einem Speicherelement und Mikroschalter entwickelt [57;121]. Für die Aufzeichnung von Inhalativa stand der MDI Chronolog (Medtrac Technologie Lakewood Colorado, USA) zur Verfügung, der die Freisetzung von Aerosolstößen aus einem Dosierbehälter aufzeichnete [39]. Zur Aufzeichnung der Entnahme von Oralien wurden MEMS<sup>®</sup> (= Medication Event Monitoring Systeme), von der Firma AARDEX Ltd. entwickelt, sie sind seit 1987 auf dem Markt. Sie bestehen aus einer Kunststoffdose mit einem Deckel. Dieser enthält eine integrierte Mikroelektronik, die jedes Öffnen und Schließen des Behälters aufzeichnet [108]. Die gespeicherten Daten werden mittels eines Kommunikators in den Computer übertragen und mit Hilfe einer speziellen Software ausgewertet. MEMS<sup>®</sup> stellt zurzeit den Goldstandard in der Compliance-Messung für feste Arzneiformen dar [27;107]. Ein Nachteil der MEMS<sup>®</sup> ist, dass aus der Aufzeichnung einer Entnahme nicht hervorgeht, wie viele und ob überhaupt Tabletten/Kapseln entnommen wurden. Elektronische Blister hingegen zeichnen jede Tablettenentnahme auf. Eine Reihe von elektronischen Blistern steht dem Markt zur Verfügung. Beispielsweise der Med-ic ECM<sup>™</sup> (Electronic Compliance Monitor; ICM), IDAS (Intelligent Drug Administration; Bang & Olufson Medicom) und Cypak/Cerepac<sup>™</sup> (MeadWestvaco Healthcare), das die Patienten an die Einnahme mittels Licht, Tönen oder Vibration erinnert. Ein System aus Nordamerika von Stora Enso Pharma, das DDSi<sup>™</sup> (Intelligent discreet dose slider) kann dem Patient zusätzlich per Knopfdruck sein Einnahmeverhalten (exzellent, gut, ausreichend, mangelhaft) aufzeigen. Bei diesen ge-

nannten Systemen müssen allerdings die Arzneimittel in einem speziellen Blister primärverpackt und anschließend in einer Umverpackung sekundärverpackt werden. Die Firma The Compliers Group (Eindhoven, Niederlande) entwickelte ein elektronisches Blistersystem, das OtCM-System (Objective therapy Compliance Measurement), was auf jeden Standardblister aufgebracht werden kann. Somit sind die OtCM-Blister breit einsetzbar und verändern nicht die Stabilität des Arzneimittels durch Veränderung der Primärverpackung. Das OtCM-System speichert mittels RFID-Technik (Radio Frequency Identification) bei jeder Tablettenentnahme Datum und Uhrzeit. Die gespeicherten Daten können mit Hilfe eines Lesegeräts (DataTaker™/DataGator™) ausgelesen werden und autorisierte Personen können die Daten im Internet auf der OtCM-Datenbank abrufen. Es besteht die Möglichkeit, die Compliance „real-time“ zu messen, indem die Patienten nach jeder Tablettenentnahme dazu angehalten werden die Daten mittels DataGator™ zu senden. Jede fehlende Übertragung oder mangelnde Compliance bedingt ein Erinnerungsanruf durch einen Arzt/Apotheker. Zudem ist eine telemedizinische Betreuung von Diabetes-, Bluthochdruck- oder INR-Selbstmesser-Patienten möglich. An den DataGator™ können weitere Geräte wie beispielsweise Blutzucker-, Blutdruck oder INR-Messgerät angeschlossen werden, so dass der Arzt/Apotheker bei abweichenden Werten vom Zielbereich direkt, durch z.B. Dosisanpassung, reagieren kann. Die OtCM-Blister sind ein innovatives validiertes System [54;55], welches klinisch erstmals zum Einsatz in der vorliegenden Studie zur Optimierung der oralen Antikoagulationstherapie mit VKA kam. Eine Zielsetzung dieser Arbeit war es folglich Erfahrungen mit dem neuen innovativen OtCM-System zu sammeln und die Funktionalität und Machbarkeit bei der telemedizinischen Betreuung zu bewerten.

#### **1.2.1.4 Bedeutung der Compliance für die Therapie mit Vitamin-K Antagonisten**

Einer von vielen Faktoren, welche die Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten beeinflussen kann, ist die Compliance. Eine mangelnde Compliance kann nicht unerwartet bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite problematisch sein. So birgt eine instabile INR-Einstellung die Gefahr von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen. Es gibt nur wenige Studien zur Compliance-Messung bei Patienten mit VKA-Therapie. Die Patienten in der IN-RANGE Studie waren 21,8% der Tage non-compliant [59]. Van Gastel et al. untersuchten in einer Studie in den Niederlanden die Compliance bei Langzeit-Phenprocoumon-Patienten. Eine sehr niedrige Serumkonzentration von Phenprocoumon im Bezug auf die verschriebene Dosis fanden sie bei elf von 225 Patienten. Sie folgerten daraus, dass Non-Compliance nur selten vorkommt [111]. Welches Ausmaß die Compliance/Non-Compliance auf die Stabilität der INR-Einstellung haben kann, wird in der

Literatur unterschiedlich dargestellt. Van der Meer et al. stellten in der Studie „The role of Compliance as a cause of instability in oral anticoagulant therapy“ fest, dass Patienten mit stabiler Einhaltung des INR-ZSB eine geringfügig höhere Compliance-Rate aufwiesen (ohne signifikanten Unterschied) [110]. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Esmerio et al. [25]. Schlechte Compliance war jedoch nicht der Hauptgrund für eine instabile INR-Einstellung, denn trotz guter Compliance waren viele Patienten nicht adäquat antikoaguliert. Eine schlechte Dosierung der Patienten war möglicherweise der Grund für die instabile INR-Einstellung [110]. Dieser Befund wird bestätigt von Watermann et al. die feststellten, dass nur 36% der INR-Werte außerhalb des ZSB auf Warfarin- oder „Diät“-Non-Compliance zurückzuführen waren [115]. Die IN-RANGE Studie zeigte hingegen, dass eine signifikante Beziehung zwischen Über-/Unter-Compliance und einer Über-/Unterschreitung des INR-ZSB bestand [59]. Bei der Ergebnisbewertung muss berücksichtigt werden, dass Studien mit unterschiedlichen VKA nicht ohne weiteres vergleichbar sind. Einen Zusammenhang zwischen Compliance und Instabilität der INR-Einstellung konnten Laporte et al. nur bei Patienten, die Acenocoumarol jedoch nicht bei Patienten die Warfarin einnehmen, feststellen [64]. Das könnte daran liegen, dass sich die Halbwertszeiten der beiden Arzneimittel stark unterscheiden. Acenocoumarol hat eine kurze, Warfarin eine längere und Phenprocoumon eine sehr lange Halbwertszeit. So wirkt sich non-compliantes Verhalten bei VKA mit langen Halbwertszeiten nicht direkt auf die Therapie aus, da bei Vergessen einzelner Tabletteneinnahmen noch genügend Wirkstoff zirkuliert. Daraus kann geschlossen werden, dass die Compliance bei Arzneimitteln mit langer Halbwertszeit eine geringere Rolle für die Wirksamkeit und Sicherheit der Therapie spielt.

Die mit dem weltweit führenden VKA Warfarin und Acenocoumarol durchgeführten Compliance-Studien lassen vermuten, dass insbesondere bei kurzer Halbwertszeit „under-adherence“ mit „underanticoagulation“ korreliert. Der weltweit am meisten eingesetzte VKA ist Warfarin. Deutschland nimmt hingegen mit dem fast ausschließlichen Einsatz von Phenprocoumon eine Sonderstellung ein. Compliance-Studien mit Phenprocoumon, dem VKA mit sehr langer Halbwertszeit, sind nur vereinzelt publiziert. Untersuchungen zur Compliance der VKA-Therapie von Phenprocoumon liegen in Deutschland bislang nicht vor. Auswirkungen von Non-Compliance auf klinische Outcomeparameter, wie Blutungen und thromboembolische Ereignisse, wurden bisher nicht untersucht.

## 1.2.2 Pharmazeutische Betreuung

Das Berufsbild des Apothekers hat in den letzten 50 Jahren eine starke Wandlung vollzogen. Mit der Etablierung der pharmazeutischen Industrie trat die Herstellung und Prüfung von Arzneimitteln in den Hintergrund. Die Pharmazie orientierte sich zu patientenorientiertem Handeln. 1987 wurde die Informations- und Beratungspflicht des Apothekers in der Apothekenbetriebsordnung verankert. Für Krankenhausapotheker ist die Beratungspflicht in §14 Apothekengesetz festgelegt.

Hepler und Strand definierten 1990 die Pharmazeutische Betreuung als *„die konsequente Wahrnehmung der Mitverantwortung des Apothekers bei der Arzneimitteltherapie mit dem Ziel, konkrete therapeutische Ergebnisse zu erreichen, die geeignet sind, die Lebensqualität des Patienten zu verbessern.“* (Hepler und Strand 1990) [51]. Wenige Jahre später erweiterte Strand die Definition: *„Pharmazeutische Betreuung ist eine Arbeitsmethode in der Apothekenpraxis, bei der der Apotheker Verantwortung für arzneimittelbezogene Probleme und Bedürfnisse des Patienten übernimmt und sich für die Erarbeitung und Durchführung der Lösungen verantwortlich fühlt.“* (Strand 1997) [51]. Der Apotheker ist dazu aufgerufen, Mitverantwortung für die Ergebnisse der Arzneimitteltherapie zu übernehmen. Die Pharmazeutische Betreuung verfolgt das Ziel, die Arzneimitteltherapie des Patienten zu optimieren, indem AbP identifiziert und gelöst werden, und das Patientenwissen und die Therapiemitarbeit des Patienten verbessert werden. Pharmaceutical Care trägt zu einer Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität des Patienten und dadurch zu einer Senkung der Behandlungskosten bei. Seit 2001 wurde das Studium der Pharmazie in Deutschland um das Fach Klinische Pharmazie erweitert. Ebenso hat sich beispielsweise in den USA und Großbritannien im Krankenhaus die Arbeit des Apothekers auf Station etabliert. So kommen auf 100 Betten in UK 1,42 Stationsapotheker, in den NL 0,75 und in Deutschland gerade mal 0,31.

Die Pharmazeutische Betreuung muss als eine unverzichtbare Leistung des Apothekers etabliert werden, wie schon Schaefer 1994 treffend formulierte: *„Nur wenn es der Apothekerschaft (...) gelingt, in absehbarer Zeit nachzuweisen, welchen unverzichtbaren Beitrag sie zu einer sicheren und effektiven Pharmakotherapie leisten, machen sie sich nicht austauschbar. Pharmaceutical Care könnte einen Effekt haben, der mit keiner noch so teuren Imagekampagne erreicht werden kann: Nicht nur das Image des (umsatzorientierten) Apothekers zu verbessern, sondern langfristig auch das des Arzneimittels selbst.“* [88]

### 1.2.2.1 Pharmazeutische Betreuung von Patienten mit VKA-Therapie

Es liegen bereits Studien vor, in denen die Pharmazeutische Betreuung von Patienten mit VKA-Therapie beschrieben wird. Publierte Studien aus internationalen Kliniken bewiesen, dass der Einsatz von Pharmazeuten bei der Betreuung von Patienten mit VKA-Therapie einen positiven Effekt auf das klinische Outcome der Patienten hat [9;11;18;79]. So zeigten Bond und Raehl, dass Patienten, die eine Pharmazeutische Betreuung der VKA-Therapie erfahren hatten, geringere Blutungsraten und Transfusionen, eine geringere Verweildauer und Todesrate im Vergleich zu Patienten ohne Pharmazeutische Betreuung aufwiesen [11]. Schneider et al. etablierten einen stationären „pharmacist-managed warfarin dosing service“ in den USA. Die Pharmazeuten legen den INR-ZSB fest, dosieren die Patienten, unterstützt durch ein Computerprogramm, und kontrollieren den INR-Wert [90]. Boddy untersuchte die Effektivität der Einstellungsphase von Patienten mit Warfarin durch Ärzte im Vergleich zu Pharmazeuten. Die Patienten, die von Pharmazeuten dosiert wurden, wiesen eine höhere Rate von INR-Werten im thB auf und verzeichneten eine geringere Anzahl von INR-Kontrollen [9]. In Deutschland erfahren stationäre Patienten mit VKA-Therapie Pharmazeutische Betreuung [38;47]. In der Universitätsmedizin in Mainz erhalten stationäre Patienten, die neu ein VKA verordnet bekommen oder Probleme bei der Einhaltung des INR-ZSB haben, bereits seit 1995 eine Marcumar®-Beratung durch einen Krankenhausapotheker. Der Service wird sowohl von den Ärzten als auch von den Patienten gut angenommen [38].

In angelsächsischen Ländern gibt es, neben der stationären Pharmazeutischen Betreuung von Patienten mit VKA-Therapie, im ambulanten Bereich spezialisierte Kliniken für die Betreuung von Patienten mit VKA-Therapie, so genannte „anticoagulation clinics“ (AC), die sich gut etabliert haben. In über zweidrittel der AC arbeiten Pharmazeuten („pharmacist-managed anticoagulation clinics“). Die Pharmazeuten haben in den meisten AC das Privileg VKA rezeptieren zu dürfen [2]. Viele Studien belegen, dass Patienten, die von „anticoagulation clinics“ betreut wurden, eine stabilere, bessere INR-Einstellung erfahren und ein besseres Outcome bezüglich Blutungen und thromboembolischen Ereignissen verzeichnen (vgl. Tab. 1.2-3). Es konnten hohe Kosteneinsparungen für das Gesundheitssystem durch eine komplikationsfreihere Therapie nachgewiesen werden [15]. Sullivan et al. zeigten, dass durch ein intensives Antikoagulationsmanagement (spezialisierte Betreuung) die Effektivität der Therapie und die Kosten reduziert werden können im Vergleich zur nicht-spezialisierten Betreuung [98]. Die anfallenden Kosten für eine spezialisierte Betreuung sind im Vergleich zu den durch Komplikationen verursachende Kosten, wie beispielsweise Schlaganfall oder intrazerebrale Blutung, gering [3].

Es gibt bisher keine Studiendaten zur Pharmazeutischen Betreuung von antikoagulierten Patienten in spezialisierten Einrichtungen (Thrombosedienst) in Deutschland.

Tabelle 1.2-3 Vergleichende Studien zur Betreuung von Patienten mit VKA

Studie	Betreuungs- Model	TTR [%]	Schwer- wiegende Blutungen [%]	TE-Ereig- nisse [%]	AC mit Pharma- zeuten
Cortelazzo et al. 1993 [16]	UC		4,7	6,6	n.b.
	AC		1,6	0,6	
Chiquette et al. 1998 [15]	UC	51,0	3,9	11,8	Ja
	AC	64,0	1,6	3,3	
Nichol et al. 2008 [71]	UC	42,1	6,3 <sup>1</sup>		Nein (nurse)
	AC	68,1	2,3 <sup>1</sup>		
Matchar et al. 2002 [66]	UC	52,3	1,6	7,4	Ja
	AC	55,6	1,7	5,2	
Wilson et al. 2003 [116]	FP	76	0,9	1,8	Ja
	AC	82	1,8	0,9	
Witt et al. 2003 [117]	UC		6,3		Ja
	AC		1,3		
Witt et al. 2005 [118]	UC		2,2	3,0	Ja
	AC		2,1	1,2	

AC=anticoagulation clinics; UC= usual care; FP= family physicians; TTR= Time in Therapeutic Range; TE= thromboembolisch; n.b.= nicht bekannt; <sup>1</sup>schwere Blutungen: Angabe in Prozent pro Patientenjahr

### 1.2.3 Telemedizin

„Move the information not the patient.“ (Broetzner 2008) [92]. Diese Aussage macht das Grundprinzip der Telemedizin deutlich. Informationsfluss soll ohne physische Anwesenheit eines Patienten stattfinden. Rafiq und Marrell definieren den Begriff Telemedizin wie folgt: Unter Telemedizin versteht man *„die Nutzung von medizinischen Informationen, die zwischen zwei Zentren zwecks Behandlung oder Schulung der Patienten (oder Ärzten) und zur Verbesserung der Patientenversorgungsqualität mit elektronischen Kommunikationsmitteln ausgetauscht werden.“* (Rafiq, Marrell 2005). Es gibt viele Formen der Telemedizin: Teleconsulting bedeutet den Austausch von medizinischen Daten zwischen Ärzten. Von Teleradiologie spricht man, wenn zur Beurteilung von Bildern (z.B. Röntgen-, Computer-Tomographie und Kernspint), diese an Spezialisten übermittelt werden, die sich dann als Berater äußern. Es werden mittlerweile sogar ferngesteuerte Operationsroboter entwickelt, die von einem Chirurgen bedient werden, der sich nicht am Operationsort befindet (Telechirurgie). Von Telemonitoring spricht man bei einer Fernüberwachung eines Patienten, der sich nicht in einer Krankenhausumgebung befindet.

Die Entwicklung der Telemedizin kann man grob in drei Etappen einteilen. Ein Meilenstein war die Erfindung des Telefons (Telegraphen), welches es überhaupt erst möglich machte, medizinische Dienstleistungen über große Distanzen hinweg geben zu können. Es wurden damals nur einzelne lokale Forschungsprojekte von Ärzten und Forschern mit den neuen Möglichkeiten durchgeführt. Ein nächster Entwicklungsschub entstand aus der Notwendigkeit heraus, Personen an unzugänglichen Orten medizinisch zu betreuen. Mitte der 60er Jahre wurden in den Raumschiffen der NASA die physiologischen Funktionen der Astronauten überwacht. Die Bereitstellung medizinischer Betreuung für Arbeiter auf Ölplattformen in der Nordsee und für wissenschaftliches Personal im Britischen Antarktisterritorium entwickelte sich in den frühen 70er Jahren. In den USA gab es die ersten interaktiven Telemedizinprojekte zwischen Krankenhäusern. Es gab Projekte zur Gesundheitsversorgung von Bevölkerungsgruppen in entlegenen Gebieten. Seit 1990 erfuhr die Telemedizin eine größere Verbreitung. Die technischen Möglichkeiten entwickelten sich exponentiell. Der Fortschritt in der Technik, der Übergang von der analogen zur digitalen Kommunikation, die mobile Telefonie und immer leistungsfähigere Computer ermöglichen den Ausbau telemedizinischer Netzwerke. Die Entwicklung verlief in verschiedenen Ländern unterschiedlich, abhängig von vielen Faktoren wie beispielsweise der Bevölkerungsstruktur, der Siedlungsdichte, den Verkehrswegen sowie den finanziellen und personellen Ressourcen.

In Deutschland gilt der organisierte Einsatz von Hausnotrufsystemen seit 1973, für alleinstehende Senioren, als eine der ersten organisierten telemedizinischen Anwendungen. Vor allem in der Betreuung von chronisch Kranken (Diabetes-, Herzinsuffizienz-, Schrittmacher-, Asthma-Patienten) kommt die Telemedizin in Deutschland heute zum Einsatz. Es gibt viele Projekte, die positive Effekte bei der telemedizinischen Betreuung zeigen. Die Lebensqualität der Patienten kann wesentlich verbessert und zugleich können die Kosten für das Gesundheitswesen reduziert werden. Das Institut für angewandte Telemedizin IFAT des Herz- und Diabeteszentrums hat seit 2003 bereits mehr als 3000 Patienten mit kardiologischen Erkrankungen erfolgreich therapiert [50]. In der Kardiologie des Universitätsklinikums Heidelberg konnte der Nutzen von telemedizinischer Überwachung von herzinsuffizienten Patienten durch eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungsdauer und einer Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden [122]. In der TeleQuin-Studie (Institut für angewandte Telemedizin - IFAT in Bad Oeynhausen) wird zurzeit untersucht, ob INR-Selbstmesser nach einem mechanischen Herzklappenersatz eine bessere VKA-Therapie mit Hilfe von telemedizinischer Unterstützung erfahren können [104]. Für die telemedizinische Betreuung der Patienten stehen auf dem Markt verschiedene technische Geräte zur Verfügung, die unterschiedliche medizinische Daten aufzeichnen (z.B. GlucoTel, PressureTel, WeightTel). Die aufgezeichneten Daten beispielsweise des Blutzuckers, des Blutdrucks, des Gewichts oder der Vitalfunktionen



können über eine Schnittstelle an ein Mobiltelefon des Anwenders übergeben und von dort an eine elektronische Gesundheitsakte bzw. ein personalisiertes Online-Tagebuch gesendet werden. Der Arzt prüft die Daten und kann, falls erforderlich, die Therapie adaptieren. Zur „real-time“ Compliance-Messung fester Arzneimittel kann das elektronische OtCM-System der Firma TCG eingesetzt werden, was erstmalig in dieser Studie eingesetzt wird.

Der Telemedizin-Atlas des Instituts der Arbeit und Technik an der Fachhochschule Gelsenkirchen enthält eine Übersicht zum Einsatz der Telemedizin in Deutschland [103]. Trotz des Nachweises der positiven Auswirkung auf das Gesundheitswesen und der gegebenen technischen Voraussetzungen ist der flächendeckende Einsatz von Telemedizin noch ein langer Weg in Deutschland.

### **1.2.3.1 Pharmazeutische Betreuung mit telemedizinischer Unterstützung**

Das Beschaffen von Informationen, welche für die Pharmazeutische Betreuung notwendig sind, ist ohne elektronische Medien (Computer, Internet, Datenbanken) unvorstellbar geworden. Es gibt Beispiele für den Einsatz der Telemedizin im Rahmen der Pharmazeutischen Betreuung. Die elektronische Patientenakte (z.B. COPRA) für stationär behandelte Patienten erleichtert die Arbeit eines Apothekers auf Station. Alle wichtigen Informationen für eine pharmazeutische Aktenvisite stehen dem Apotheker zur Verfügung. Pharmazeutische Empfehlungen werden elektronisch in der Akte dokumentiert und vom Arzt bei der Verordnung berücksichtigt. Auch das Einpflegen von Informationen zu Arzneimitteln durch den Apotheker, z.B. Hinweise zur Arzneimittelapplikation, leistet einen Beitrag zu einer sicheren Patientenversorgung. Durch die Einführung von Telepharmazie in Krankenhäusern in den USA konnte die Zahl an klinischen Interventionen um 42% gesteigert werden was eine Kostenersparnis von \$ 1.132.144 pro Jahr mit sich brachte [34]. In „pharmacist-managed anticoagulation clinics“ werden elektronische Patientenakten mit Dosier-Programmen zur Betreuung der Patienten verwendet. Zur individualisierten Patientenberatung zur Antikoagulationstherapie wurde ein computergestütztes Programm von medizinisch-pharmazeutischem Personal entwickelt und in verschiedenen Hausarztpraxen getestet. Das Beratungsprogramm wurde von den Patienten akzeptiert und kann im Praxisalltag die individuelle Patientenberatung zusätzlich unterstützen [52]. Ein speziell entwickeltes Computerprogramm hilft dem Pharmazeuten beim Dosieren des VKA von stationären Antikoagulationspatienten [90].

In der öffentlichen Apotheke nutzen die Apotheker zur Betreuung vieler ihrer Kunden eine Medikationsdatei. Das heißt alle Medikamente, die ein Patient kauft, werden darin gespeichert. Das hilft dem Apotheker mögliche arzneimittelbezogene Probleme, beispielsweise Interaktionen leichter zu erkennen. Durch Erstellung eines Arzneimittelanwendungs-

profils eines Patienten sind schnell und einfach Informationen über die Compliance, unregelmäßig angewandte Arzneimittel, Doppelverordnungen und mögliche Ursachen für UAW zu erkennen. Mit der Einführung der elektronischen Gesundheitskarte (incl. dem elektronischen Rezept) würden dem Apotheker und den Ärzten alle medizinischen Daten des Patienten schnell und vollständig zur Verfügung stehen, was einen wichtigen Beitrag zur optimalen Betreuung des Patienten leisten würde.

### **1.2.3.2 Thrombosedienst Mainz**

Ende 2008 wurde der erste Thrombosedienst (eTTCA - European Telemedicine Treatment Center Anticoagulation) nach holländischem Vorbild in Deutschland in der Universitätsmedizin Mainz zur optimierten Betreuung von Patienten mit VKA-Therapie eingerichtet. Mainz ist der erste Standort für dieses von der EU geförderte Versorgungsmodell. Ein Rollout für ganz Deutschland ist geplant. Eine Metaanalyse zeigte, dass in Deutschland bei dem Management der Patienten mit VKA-Therapie (Betreuung in der Regel durch einen niedergelassenen Arzt) hohe Komplikationsraten (Blutungskomplikationen 16% und thromboembolische Komplikationen 11% pro Patientenjahr) auftraten [69]. Das spezifische Behandlungskonzept hingegen sichert sehr niedrige Komplikationsraten und eine hohe Behandlungseffizienz. So kommt es in den Niederlanden bei Patienten mit VKA-Therapie nur noch in etwa 2,0% zu Blutungskomplikationen und in etwa 1,5% zu thromboembolischen Ereignissen. In den Niederlanden wurden seit 1948 sukzessive Thrombosedienste aufgebaut. Diese sind seit 12 Jahren flächendeckend etabliert. Derzeit werden ca. 350.000 Patienten durch etwa 64 Thrombosedienste versorgt. Davon sind ca. 35.000 Patienten Selbstmesser [28]. Thrombosedienste mit IT-Support existieren ungefähr seit den frühen 80er Jahren.

Im Thrombosedienst Mainz werden Patienten mit einer VKA-Therapie, die neu eingestellt wurden, bereits eingestellt sind und Selbstmesser betreut. Die Patienten erfahren unter anderem eine intensive Beratung und Betreuung hinsichtlich des INR-Monitorings, der Dosierung, der Arzneimittel-, Nahrungsmittel-Interaktionen, der Lebensweise, der Urlaubsinformationen und dem Bridging (z.B. Überbrückung mit niedermolekularem Heparin, s.c.). Die Eingangsberatung der Patienten bezüglich ihrer VKA-Therapie wird in der Regel durch einen Apotheker durchgeführt. Der Apotheker geht bei der Beratung individuell auf die Bedürfnisse des Patienten ein. Es besteht eine enge Zusammenarbeit zwischen dem Thrombosedienst und der Krankenhausapotheke. Dem Thrombosedienst steht jederzeit bei Fragen ein Apotheker (z.B. für Interaktionschecks von Arzneimitteln und Nahrungsmitteln) zur Seite. Die Betreuung der Patienten wird unterstützt mittels Führung einer elektronischen Patientenakte (PORTAVITA), in Anlehnung an ein seit Jahren in den Niederlanden etabliertes System. Ein wesentliches Element ist die Festlegung der VKA-Dosis.

Bei der softwarebasierten Dosisanpassung werden Begleitmedikation, Begleiterkrankungen sowie spezielle gesundheitliche Zustände unmittelbar berücksichtigt. Betreute Patienten kommen in regelmäßigen Abständen (mindestens alle vier Wochen) morgens zur INR-Kontrolle in die Räumlichkeiten des Thrombosedienstes oder werden zu Hause besucht (vgl. Abb. 1.2-3). Es erfolgt in der Regel eine venöse Blutentnahme. Der INR-Wert wird im Institut der klinischen Chemie und Laboratoriumsmedizin bestimmt und die Ergebnisse werden elektronisch zur Verfügung gestellt. Die INR-Werte werden automatisch von dem Laborprogramm Lauris an die elektronische Patientenakte PORTAVITA übertragen. Die Dosierung der Patienten wird in PORTAVITA festgelegt. Ein „Dosierbrief“ wird für jeden Patienten ausgedruckt und per Post verschickt. Die Patienten werden anfangs zusätzlich telefonisch über die Dosierung informiert. Sind die Patienten „stabil“ eingestellt und ist keine Dosisanpassung erforderlich, bekommt der Patient nur noch den Dosierbrief zugesandt. Auf dem vorhergehenden Dosierbrief ist die Dosierung überlappend für drei Tage bereits aufgeführt. Die Dosierung über den Kontrolltermin hinaus soll eine lückenlose Dosierung sicherstellen, falls ein Patient am Tag der INR-Kontrolle verhindert sein sollte.

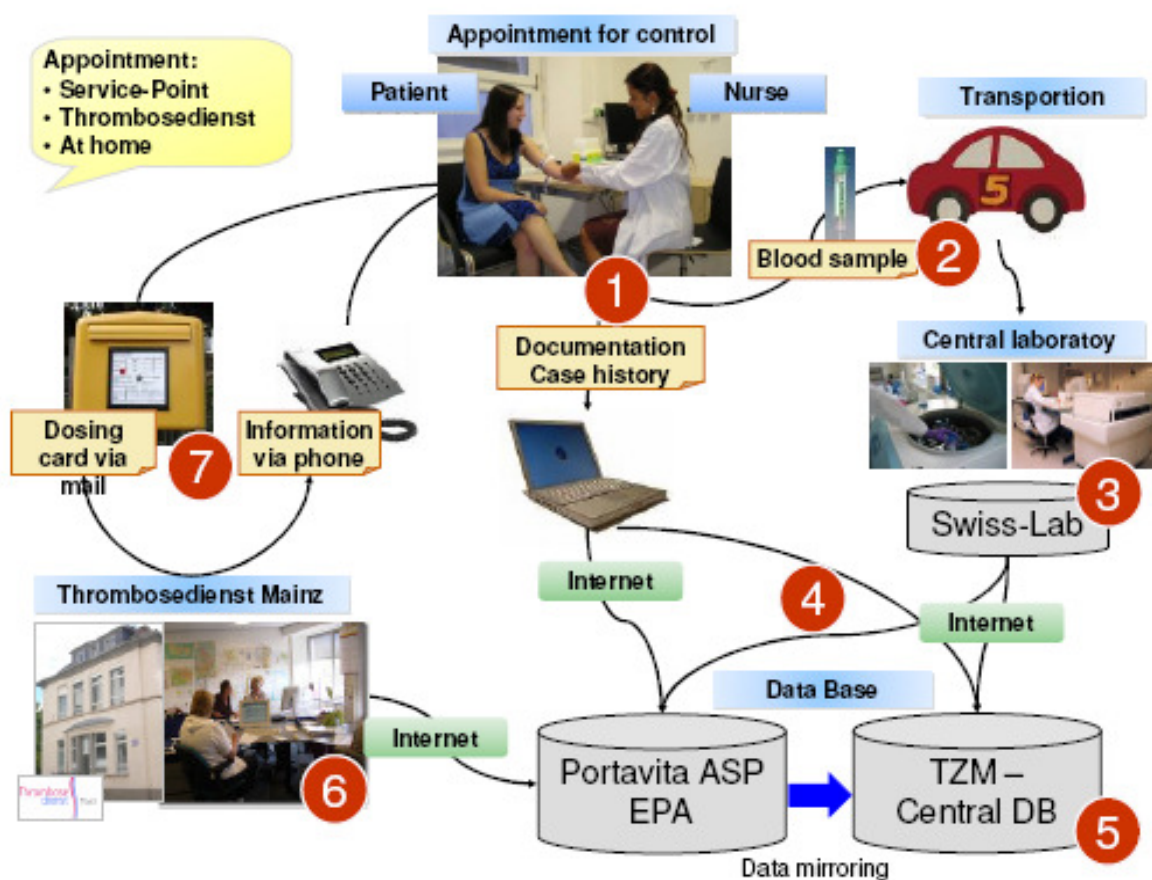


Abbildung 1.2-3 Schematische Darstellung der Betreuung (INR-Kontrolle) durch den Thrombosedienst Mainz

Es werden auch Selbstmesser und Selbstdosierer betreut. Bevor ein Patient Selbstmesser/Selbstdosierer wird, hat er eine intensive Schulung erfahren. Schulungen werden ebenfalls vom Thrombosedienst angeboten. Selbstmesser bestimmen ihren INR-Wert mittels INR-Messgerät (z.B. CoaguChek®) mit Kapillarblut selbst und übermitteln die Ergebnisse dem Thrombosedienst. Der Thrombosedienst legt die Dosierung fest und bestimmt, wann der Patient die nächste INR-Kontrolle durchführen soll. Die Selbstdosierer messen in der Regel einmal pro Woche ihren INR und dosieren ihren VKA selbst. Sie haben von zu Hause Zugriff auf ihre elektronische Patientenakte. Sie tragen ihren INR-Wert und ihre Dosierung ein. Die Akte wird von dem medizinischen Personal des Thrombosedienstes regelmäßig geprüft und bei Problemen werden die Patienten kontaktiert. Außerdem steht der Thrombosedienst den Patienten jederzeit bei Fragen und Problemen zur Verfügung. Alle drei Monate kommen die Patienten zur Gegenkontrolle (venösen INR-Kontrolle) in den Thrombosedienst.

## 2 FRAGESTELLUNGEN UND ZIELE

Patienten, die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) zur oralen Antikoagulation einnehmen, bedürfen einer intensiven Betreuung. Die VKA-Therapie ist eine Therapie mit einem engen therapeutischen Fenster und bedarf der individuellen Dosierung, die durch viele Faktoren beeinflusst wird. Dazu gehören beispielsweise die Einnahme weiterer Arzneimittel, weitere Erkrankungen, Compliance, Lebensweise und Ernährung. Die Zahl unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW), wie Blutungen und thromboembolische Ereignisse, steigt mit einer inadäquaten Antikoagulantientherapie an. Ein Einflussfaktor für das Ergebnis der VKA-Therapie ist die Arzneimittel-Compliance. In welchem Ausmaß die Compliance die klinischen Ergebnisse der VKA-Therapie beeinflusst, geht aus der zur Verfügung stehenden Literatur nicht eindeutig hervor. Möglicherweise ist die Korrelation für die verschiedenen VKA unterschiedlich. In den meisten Untersuchungen zur Compliance und VKA-Therapie wurde Warfarin als VKA eingesetzt. Mit dem in Deutschland verwendeten Phenprocoumon gibt es bislang keine Untersuchungen.

Die Gesundheitssysteme anderer Länder sehen spezielle Behandlungskonzepte für Patienten mit VKA-Therapie vor. Die Patienten werden in speziellen Einrichtungen „Thrombosedienste“ (Niederlande) oder „anticoagulation clinics“ (USA) intensiv betreut. Die intensive Betreuung der Patienten mit VKA hat nachgewiesenermaßen einen positiven Einfluss auf die Therapieergebnisse. Die intensive Betreuung von VKA-Patienten führt im Vergleich zu einer üblichen medizinischen Betreuung (usual care) zusätzlich zur Kosteneinsparung durch weniger Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte. In Deutschland gibt es bisher keine prospektiven Untersuchungen zur Effektivität der intensiven medizinisch-pharmazeutischen Betreuung von Patienten mit VKA-Therapie. Da Ergebnisse aus anderen Gesundheitssystemen nicht ohne weiteres übertragbar sind, sind zur gesicherten Bewertung des Nutzens einer speziellen Betreuung eigene Untersuchungen erforderlich.

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es, zu untersuchen ob Patienten mit einer Phenprocoumon-Therapie durch intensive medizinisch-pharmazeutische Betreuung eine effektivere und sicherere Antikoagulationstherapie erfahren können. Es wurde eine offene, prospektive, vergleichende Studie initiiert, um die Effektivität der intensiven medizinisch-pharmazeutischen Betreuung von VKA-Patienten des Thrombosedienstes Mainz (erster in Deutschland) im Vergleich mit der in Deutschland üblichen hausärztlichen Betreuung der VKA-Patienten zu untersuchen. Zusätzlich sollten die Patienten des Thrombosedienstes bezüglich ihrer Compliance mit der Phenprocoumon-Therapie ein „real-time“ Monitoring durch einen Apotheker erfahren. Als Ergebnisparameter für die Phenprocoumon-Therapie wurde das Erreichen des vorgegebenen therapeutischen Zielspiegelbereichs gewählt. Die Zielerreichung sollte nach zwei unterschiedlichen Methoden ermittelt werden:

1. Rosendaal Methode: Prozentsatz der Tage im therapeutischen INR-Zielbereich (= TTR, primärer Zielparameter)
2. Traditionelle Methode: Prozentsatz der Besuche/INR-Kontrollen im therapeutischen INR-Zielbereich

Die Auswertung sollte ab dem Zeitpunkt der „stabilen“ Einstellung des Patienten (drei aufeinander folgende INR-Werte im ZSB und mindestens vierwöchige Phenprocoumon-Therapie) erfolgen, sowohl für den individuellen INR-ZSB ( $\pm 0$ ) als auch für den erweiterten individuellen INR-ZSB ( $\pm 0,2$ ). Als sekundäre Zielparameter dienen das Auftreten von UAW (Blutungen und thromboembolischen Ereignissen) und die Anzahl von Arztbesuchen und Krankenhausaufenthalte aufgrund von UAW.

Das Erreichen des INR-Zielspiegelbereichs ist u.a. von der Compliance abhängig. Für Phenprocoumon wurde der Zusammenhang zwischen Compliance und Effektivität bzw. Sicherheit der VKA-Therapie bisher nicht untersucht. Ziel dieser Arbeit war es diesen Zusammenhang mittels elektronischen OtCM-Blistern (Objektive therapy Compliance Measurement, The Compliers Group (TCG), Eindhoven, Niederlande) und Lesegeräten (DataGator™, DataTaker™) zu untersuchen. In einer prospektiven offenen Untersuchung sollte die Compliance der Patienten mit und ohne „real-time“ Monitoring der Phenprocoumon-Einnahme geprüft werden. Folgende Dimensionen der Compliance sollten bestimmt werden:

- Dosing Compliance (DC)
- Taking Compliance (TC)
- Timing Compliance (TiC)
- Drug Holidays (DH)

Außerdem sollte auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der Compliance und

- der TTR
- dem Auftreten von UAW
- Arztbesuche
- Krankenhausaufenthalte

untersucht werden.

Da die OtCM-Technik der Firma TCG zum ersten Mal zum Einsatz in einer klinischen Studie kam, sollte auch die Funktionalität und Machbarkeit des Telemonitorings mit Hilfe dieser Technik durch Patientenbefragung geprüft werden.

Zusammengefasst sollten folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Zu welchem Prozentsatz befinden sich die Patienten in ihrem vorgegebenen therapeutischen Zielbereich?
- Wie lange dauert es bis der INR-Zielspiegelbereich erreicht ist?
- Welche Faktoren beeinflussen die Einhaltung des INR-Zielspiegelbereichs?
- Kann die Einhaltung des Zielspiegelbereichs durch intensive medizinisch-pharmazeutische Betreuung verbessert werden?
  
- Sind spezielle Phenprocoumon-Compliance-Muster erkennbar?
- Welche Parameter beeinflussen die Compliance?
- Beeinflusst die Phenprocoumon-Compliance die Einhaltung des INR-Zielspiegelbereichs?
- Kann die Compliance durch Pharmazeutische Betreuung incl. „real-time“ Monitoring verbessert werden?
  
- Wie häufig treten unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) in Form von Blutungen und/oder thromboembolischen Ereignissen auf?
- Wie hoch ist die Zahl der Arztbesuche/Krankenhausaufenthalte aufgrund von UAW?
- Kann die Rate an UAW und dadurch bedingte Arztbesuche, Krankenhausaufenthalte durch intensive medizinisch-pharmazeutische Betreuung reduziert werden?
- Treten bei Patienten mit INR-Werten außerhalb des Zielspiegelbereichs häufiger UAW auf?
- Ist non-compliantes Verhalten ein determinierender Faktor für das Auftreten von UAW und dadurch bedingte Arztbesuche/Krankenhausaufenthalte?
  
- Sind die OtCM-Blister und Lesegeräte der Firma TCG für die Compliance-Messung und telemedizinische Betreuung geeignet?

## **3 MATERIAL UND METHODEN**

### **3.1 Studienprotokoll**

#### **3.1.1 Studiendesign**

Die Patientenstudie wurde als offene, prospektive, vergleichende Studie unter der Mitwirkung folgender Abteilungen durchgeführt: Apotheke der Universitätsmedizin, II. Medizinische Klinik und Poliklinik und der Klinik für Neurologie. Von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland Pfalz wurde die Studie zustimmend bewertet. Die Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes, die Deklaration von Helsinki, die ICH-GCP-Guidelines sowie die Vorschriften des Datenschutzgesetzes wurden eingehalten. Die Patientendaten wurden anonymisiert gespeichert und ausgewertet. Alle Unterlagen dieser Untersuchung werden mindestens zehn Jahre archiviert.

##### **3.1.1.1 Rekrutierung**

Patienten, die sich in stationärer Krankenhausbehandlung in der Universitätsmedizin Mainz in der II. Medizinischen Klinik oder in der Klinik für Neurologie befanden und neu auf Phenprocoumon eingestellt oder nach zeitlich begrenzter Unterbrechung (Bridging-Patienten) auf Phenprocoumon wiedereingestellt wurden, wurden während ihres Krankenhausaufenthaltes durch einen Apotheker über die Studie mündlich und schriftlich aufgeklärt (Anlage 1). Patienten welche sich in ambulanter Behandlung im Thrombosedienst Mainz der II. Medizinischen Klinik befanden, wurden über die Studienteilnahme aufgeklärt. Alle Patienten hatten mindestens 24 Stunden Bedenkzeit bis zu ihrer Entscheidung. Sie wurden darüber informiert, dass sie jederzeit auch ohne Angaben von Gründen die Studie beenden können. Das Einverständnis zur Teilnahme an der Studie dokumentierten die Patienten durch Unterschreiben einer Einwilligungserklärung (Anlage 2).

Alle Patienten erhielten ein Beratungsgespräch und schriftliche Unterlagen (s. 3.1.2.2.2 schriftliches Informationsmaterial; S. 45) zu ihrer Phenprocoumon-Therapie durch den gleichen Apotheker. Sie erhielten während der Studie Phenprocoumon von der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz in elektronischen Blistern, mit denen die Compliance-Messung durchgeführt wurde. Die Patienten wurden durch einen Apotheker im Umgang mit den OtCM-Blistern (Anlage 3) geschult. Sie erhielten zusätzlich eine Sammeldose für geteilte, zerbrochene Tabletten, damit post hoc vom Studienzentrum die genau eingenommene Dosis ermittelt werden konnte. Die Zuteilung erfolgte in eine der nachfolgenden Gruppen:



- Interventionsgruppe: Patienten dieser Gruppe wurden hinsichtlich der Phenprocoumon-Therapie ambulant im Thrombosedienst Mainz betreut. Die Häufigkeit der INR-Kontrolle wurde durch das Studienprotokoll nicht vorgeschrieben. Die INR-Bestimmungen erfolgten in der Regel anhand venöser Blutentnahmen. In Ausnahmefällen, wenn die venöse Blutentnahme misslang, wurde die Bestimmung mit Hilfe von Kapillarblut („Fingerstick“) durchgeführt. Die Patienten wurden während des Studienzeitraumes intensiv medizinisch und pharmazeutisch betreut und waren angehalten, alle krankheitsbedingten Veränderungen, auch jede Änderung der Begleitmedikation, dem Apotheker oder dem medizinischen Personal des Thrombosedienstes mitzuteilen. Während des gesamten Beobachtungszeitraums fand mindestens alle zwei Wochen ein Patientengespräch durch einen Apotheker statt. In dem Gespräch wurde nach Veränderungen des körperlichen Zustandes und Änderungen in der Arzneimitteltherapie gefragt. Die Phenprocoumon-Compliance wurde „real-time“ durch einen Apotheker beobachtet. Das bedeutete, die Patienten erhielten neben den OtCM-Blistern ein Lesegerät (DataGator™ oder DataTaker™) zur Übertragung der Compliance-Daten (Anlage 4). Sie wurden dahingehend geschult, dass die Tabletteneinnahme gleichzeitig mit der Datenübermittlung des Lesegeräts erfolgen sollte („real-time“ Monitoring). Jede fehlende Übertragung oder mangelnde Compliance bedingte ein Erinnerungsanruf durch einen Apotheker.
  
- Kontrollgruppe: Vor der stationären Entlassung bekamen die Patienten Phenprocoumon in OtCM-Blistern ausgehändigt. Die Patienten erhielten Phenprogamma®-OtCM-Bliester ausreichend für einen Zeitraum von ca. zwei Monaten, da die Batterielaufzeit der Bliester ungefähr drei Monate beträgt. Nach dem Aufbrauchen der Tabletten sendeten die Patienten die leeren Bliester an das Studienzentrum zurück und bekamen neue Bliester per Post zugesandt. Die Betreuung der Phenprocoumon-Therapie übernahm, wie in Deutschland üblich, der Hausarzt. Die Häufigkeit und die Art der INR-Bestimmung wurden im Studienprotokoll nicht festgelegt. Die INR-Bestimmung wurde wahlweise venös oder mit Kapillarblut durchgeführt. Der Hausarzt wurde über die Studie schriftlich (Anlage 5) informiert. Des Weiteren bekam er einen Dokumentationsbogen zur Erfassung von UAW, welche im Zusammenhang mit der Phenprocoumon-Therapie auftraten (Anlage 6). Die Patienten dokumentierten die INR-Werte und die verordnete Phenprocoumon-Dosierung im Antikoagulantienausweis (Anlage 15). Sie wurden angehalten, Änderungen in der Arzneimitteltherapie und UAW in den ausgeteilten Bögen (Anlage 7 und 8) zu dokumentieren. Patienten, die sich in der Kontrollgruppe befanden, erfuhren keine „real-time“ Beobachtung der Compliance. Die Compliance-Daten wurden nachträglich anhand der „leeren“ Bliester mit Hilfe eines Lesegeräts (DataTaker™) durch einen Apotheker gemessen und berechnet. Die Patienten wurden nicht pharmazeutisch betreut.

Die Rekrutierung fand zwischen August 2008 und Januar 2010 statt. Patienten, die sich in dem Zeitraum August 2008 bis August 2009 zur stationären Behandlung in der II. Medizinischen Klinik oder der Klinik für Neurologie befanden und eine Therapie mit VKA erhielten, konnten in die Studie eingeschlossen werden. Die Rekrutierung der Patienten im Thrombosedienst Mainz erstreckte sich von Januar 2009 bis Januar 2010. Der Beobachtungszeitraum pro Patient betrug sechs Monate. Eine Darstellung des Prüfablaufs zeigt Abb. 3.1-1

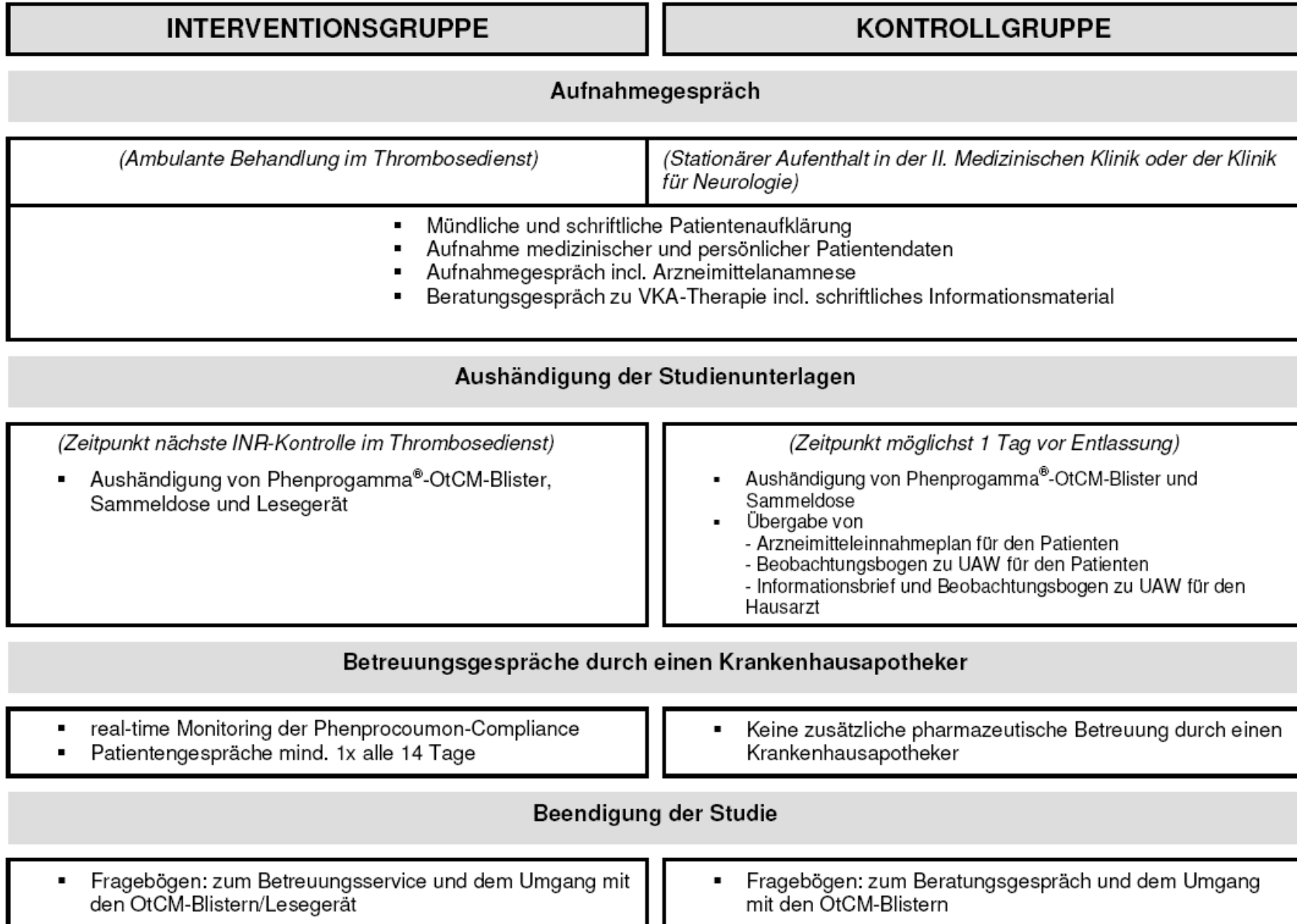


Abbildung 3.1-1 Darstellung des Prüfablaufs

### 3.1.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In Tabelle 3.1-1 sind für die Studienteilnahme definierte Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt:

*Tabelle 3.1-1 Ein- und Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie*

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
• Alter > 18 Jahre	• Alter < 18 Jahre
• Indikation zur VKA-Therapie	• Geplante VKA-Therapie < 6 Monate
• VKA-Therapie mit Phenprocoumon	• Geplante interventionelle oder operative Eingriffe innerhalb der nächsten 6 Monate
• VKA-Therapiedauer ≥ 6 Monate	• Zu erwartende Unterbrechungen der VKA-Einnahme in den nächsten 6 Monaten
• Neueinstellung mit VKA, Wiedereinstellung der Patienten nach zeitlich begrenzter Unterbrechung der VKA-Therapie oder Therapie mit VKA	• Zu erwartende/bestehende Kontraindikationen gegenüber VKA
• Ausreichende Deutschkenntnisse	

## 3.1.2 Studiendurchführung

### 3.1.2.1 Strukturierte Erfassung von Patientendaten

Nach der schriftlichen Einwilligung zur Studienteilnahme wurden medizinische (inklusive Risikofaktoren für thromboembolische Ereignisse) und persönliche Daten des Patienten mittels strukturierter Erhebungsbögen erfasst (Anlage 9 und 10). Die Indikation zur Phenprocoumon-Therapie, die Arzneimittelanamnese, medizinische und persönliche Daten wurden so weit wie möglich den Patientenakten entnommen. Während des Aufnahmegesprächs wurden alle fehlenden Daten ergänzt. Die persönliche Arzneimittelanamnese bezog sich auf die Hausmedikation des Patienten. Durch die ausführliche Aufnahme der medizinischen und persönlichen Daten konnte beim Beratungsgespräch zur Phenprocoumon-Therapie individuell auf die Bedürfnisse und Besonderheiten des Patienten bezüglich der Phenprocoumon-Therapie eingegangen werden. Hatte ein Patient mehrere Indikationen für eine Phenprocoumon-Therapie, wurde als primäre Indikation die schwerwiegendere Indikation ausgewählt. Beispielweise wurde bei einem Patient mit technischem Herzklappenersatz und VHF der technische Herzklappenersatz als primäre Indikation gewertet. In der Tab. 4.1-1 (S. 64) sind die Indikationen mit absteigender Priorität aufgeführt.

### **3.1.2.2 Pharmazeutische Betreuung von Patienten mit Phenprocoumon-Therapie**

#### **3.1.2.2.1 Beratungsgespräch zur Phenprocoumon-Therapie**

Das Beratungsgespräch zur Phenprocoumon-Therapie wurde bei allen Patienten (Interventions- und Kontrollgruppe) durch den gleichen Apotheker durchgeführt. Die Apotheke der Universitätsmedizin Mainz bietet seit 1995 für Patienten der Universitätsmedizin die konsiliarische Beratung zur Phenprocoumon-Therapie durch einen Apotheker an. Nach diesem etablierten System wurde das Beratungsgespräch durchgeführt [38]. Diese „Grundberatung“ erhielten alle Patienten. Das Beratungsgespräch wurde in drei Abschnitte gegliedert: Notwendigkeit der Therapie, Umgang mit dem oralen Antikoagulant und allgemeine Lebensführung (Anlage 11). Auf alle Determinanten, welche die Phenprocoumon-Therapie beeinflussen können, wurde eingegangen (z.B. Ernährung, Arzneimittel, Krankheit, Urlaub). Die individuelle Lebensführung und Arzneimitteltherapie des einzelnen Patienten wurde berücksichtigt.

Während der mündlichen Patientenschulung wurde dem Patienten Anschauungsmaterial (z.B. Fertigarzneimittel, Bilder zum Gerinnungssystem, Antikoagulantienausweis) unterstützend gezeigt. Durch das Ansprechen mehrerer Sinne wird bei der Informationsvermittlung der Erinnerungswert erhöht, wie Untersuchungen gezeigt haben.

#### **3.1.2.2.2 Schriftliches Informationsmaterial**

Am Ende des Beratungsgesprächs erhielten alle Patienten eine Informationsmappe zur Phenprocoumon-Therapie (DIN A6 Klarsichtfolie) mit folgendem Inhalt: Broschüre mit den wichtigsten Informationen zur Phenprocoumon-Therapie, unterteilt in „Was soll ich tun?“ (markiert mit einem grünen Punkt), „Was soll ich nicht tun?“ (markiert mit einem roten Punkt) (Anlage 12), eine Tab. mit Lebensmitteln mit hohem Gehalt an Vitamin K (Anlage 13), ggf. Informationen zur Schwangerschaft und VKA-Therapie (Anlage 14). Ein Antikoagulantienausweis (rot) (Anlage 15) zur Dokumentation der Phenprocoumon-Einnahme und der INR-Werte und eine Notfallkarte (blutungsgefährdeter Patient), die der Patient immer mit sich führen soll (Anlage 16). Auf Wunsch wurde dem Patienten zusätzlich ein internationaler Antikoagulantienausweis (blau) in elf verschiedenen Sprachen für Auslandsreisen (Anlage 17) ausgehändigt.

Patienten der Interventionsgruppe (ambulante Weiterbetreuung durch den Thrombosedienst) bekamen zusätzlich eine Broschüre vom Thrombosedienst zur VKA-Therapie (Anlage 28).

### **3.1.2.2.3 Ambulante pharmazeutische Betreuungsgespräche**

Die Betreuungsgespräche durch einen Apotheker fanden in regelmäßigen Abständen persönlich oder telefonisch statt. Im Rahmen der regulären INR-Wert-Kontrolle im Thrombosedienst wurde mit dem Patienten über Veränderungen bezüglich seines Gesundheitszustands, Arzneimmitteleinsatz, Ernährung, anstehender Urlaub oder operative Eingriffe gesprochen. Alle Patienten bekamen vom Thrombosedienst nach jeder INR-Wert-Bestimmung ein Dosierschema schriftlich zugesandt (Service des Thrombosedienstes). Am Ende des Dosierbriefs wurden dem Patienten Fragen zu den oben genannten Punkten gestellt (Anlage 18). Die Patienten wurden angehalten, diese Fragen zu beantworten und jegliche Veränderungen telefonisch dem Thrombosedienst oder dem Apotheker mitzuteilen. Lagen die INR-Wert-Bestimmungen mehr als zwei Wochen auseinander, informierte sich der Apotheker telefonisch über aktuelle Veränderungen. Somit fanden mindestens im 14tägigen Rhythmus Betreuungsgespräche mit dem Patienten statt.

Die Patienten der Kontrollgruppe hatten die Möglichkeit, bei Fragen und Problemen bezüglich ihrer Phenprocoumon-Therapie sich im Studienzentrum zu melden. Der Apotheker stand bei relevanten Problemen den Patienten beratend zur Seite (s. 4.1.2 pharmazeutische Betreuungsgespräche; S. 66).

### **3.1.2.2.4 Dokumentation der Pharmazeutischen Betreuung**

Die erbrachten Leistungen zur Pharmazeutischen Betreuung während des Studienzeitraums wurden systematisch dokumentiert. Die Patientenstammdaten wurden zu Beginn auf einem Dokumentationsbogen (Anlage 9 und 10) erfasst. Alle Arzneimittel (freiverkäuflich, apothekenpflichtig und rezeptpflichtig) inklusive Nahrungsergänzungsmittel wurden in einem Medikationsprofil (Anlage 20), UAW auf einem Beobachtungsbogen für UAW (Anlage 8) fortlaufend gesammelt. Die Arzneimittel und UAW wurden bei den Patienten der Interventionsgruppe auch in der elektronischen Patientenakte PORTAVITA 2005 dokumentiert. Nach jedem Beratungsgespräch wurde ein Plan mittels SOAP-Schema (Subjektive-Objektive-Assessment-Plan) entwickelt (Anlage 21). Der Inhalt und Zeitaufwand jedes Betreuungsgesprächs wurde dokumentiert. Arzneimittelbezogene Probleme wurden auf einem speziellen Formular, erstellt von der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz [33] (Anlage 22), dokumentiert.

## Untersuchung der arzneimittelbezogenen Probleme und pharmazeutischer Interventionen

Während der Betreuungsgespräche wurden arzneimittelbezogene Probleme und pharmazeutische Interventionen dokumentiert. Zur Codierung der arzneimittelbezogenen Probleme wurde das PI-Doc<sup>®</sup> Klassifizierungssystem von Schaefer [87], modifiziert durch Ganso et al. [33] verwendet (Anlage 19). Folgende Kategorien wurden für die Darstellung der Pharmazeutischen Betreuung in dieser Studie ergänzt:

### PI-Doc<sup>®</sup> Klassifizierungssystem

---

E6	Interaktionscheck auf Arztanfrage
GP11	Begrenztes Wissen des Patienten über die Arzneimitteltherapie (Zusatzschulung)
GP 7	Beratung des Patienten zur Arzneimittelauswahl

### Ergebnisklassifizierungssystem

---

4A70	Wissen des Patienten über die Arzneimitteltherapie erhöht
4A80	Wissen des Patienten über die Krankheit erhöht

Unter Zusatzschulung fällt die Beratung zu verschiedenen Erkrankungen, beispielsweise Osteoporose, Asthma, Diabetes, Koronare Herzkrankheit, Gicht. Die ergänzten Kategorien wurden in der Tab. 4.1-4/4.1-5 (S.67/68) und der Anlage 19 grün hervorgehoben.

## 3.2 Outcome-Messung der medizinisch-pharmazeutischen Betreuung von Patienten mit Phenprocoumon-Therapie

Die Auswertung der INR-Daten erfolgte in Microsoft Office Excel 2003 und SPSS® Version 18.0 für Windows®. Folgende Anpassungen wurden vorgenommen:

- Patienten, welche vorzeitig die Studie beendeten (Beobachtungsdauer < 3 Monate), wurden von der Auswertung ausgeschlossen.
- Tage, an denen der Patient „gebridgt“ wurde (Therapie mit Heparin) und kein Phenprocoumon einnahm, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.
- Tage, an denen der Patient stationär im Krankenhaus behandelt wurde, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

### 3.2.1 Bestimmung der Einhaltung der therapeutischen Zielspiegelbereiche

Für Patienten der Kontrollgruppe wurde die INR-Wert-Kontrolle sowie die Festlegung des INR-Zielspiegelbereichs vom betreuenden Arzt (in der Regel Hausarzt) durchgeführt und im Antikoagulantienausweis der Patienten dokumentiert. Am Ende der Beobachtungsphase wurde dem Studienzentrum eine Kopie des Antikoagulantienausweis zugeschickt. Für die Patienten der Interventionsgruppe wurden der INR-ZSB und die gemessenen INR-Werte der Interventionsgruppe während des Beobachtungszeitraums der elektronischen Patientenakte PORTAVITA 2005 des Thrombosedienstes entnommen.

*Tabelle 3.2-1 Praxisübliche INR-Zielspiegelbereiche (incl. erweiterte ZSB) in Deutschland in Abhängigkeit von der Indikation der Phenprocoumon-Therapie der Studienpatienten*

Zielspiegelbereich 2,0-3,0 bzw. 1,8-3,2	Zielspiegelbereich 2,5-3,5 bzw. 2,3-3,7
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AKE (technisch, 2. Gen.)</li> <li>• VTE</li> <li>• LE</li> <li>• Thrombose (venös, arteriell)</li> <li>• VHF</li> <li>• Sonstiges (Hirnfarkt)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• MKE (technisch, 2. Gen.)</li> </ul>



Der Zielspiegelbereich unterschied sich je nach Indikation (vgl. Tab. 3.2.-1). Als erweiterter Bereich wird der INR-Bereich um  $\pm 0,2$  vergrößert.

Der Thrombosedienst Mainz verändert in der Regel die Wochendosis eines Patienten nicht, solange sich der Patient in seinem erweiterten Zielspiegelbereich befindet. Die Praxis hatte gezeigt, dass eine zu rasche Dosisanpassung einen gegenteiligen Effekt brachte, d.h. der INR-Wert lag bei der nächsten Kontrolle zu hoch oder zu niedrig, außerhalb des erweiterten Zielspiegelbereichs.

Die Einhaltung des therapeutischen Bereichs wurde gemäß Studienprotokoll nach „stabiler“ INR-Wert-Einstellung, das heißt drei aufeinander folgende INR-Werte im Zielspiegelbereich und mindestens eine vierwöchige Therapie mit VKA, ermittelt. Diese Definition des „stabilen“ INR-ZSB war bei Studienplanung festgelegt worden. Bei der Datenauswertung wurde festgestellt, dass viele Patienten die „stabile“ INR-Wert-Einstellung während des Beobachtungszeitraums nach obiger Definition nicht erreichten. Deshalb wurde neben der Auswertung per Protokoll auch eine Auswertung ab dem Erreichen des ersten INR-Wertes im INR-ZSB durchgeführt.

Die Einhaltung des INR-ZSB wurde nach zwei unterschiedlichen Methoden ermittelt:

### **I. Percent of Days in Range (Rosendaal Methode)**

Die Rosendaal-Methode [85] beschreibt den Prozentsatz der Tage, an welchen die INR-Werte sich im ZSB befinden. Es wird die Zeit bestimmt, in welcher sich der Patient im thB befindet (Time in Therapeutic Range = TTR). Die Berechnung der Time in Therapeutic Range macht eine Aussage über den Verlauf der INR-Wert-Einstellung, da die genaue Anzahl der Tage berechnet wird, an welchen sich der Patient im ZSB befindet.

Berechnungsmethode:

Bestimmung der INR-Werte: 1. Oktober INR = 2,4 und 17. Oktober INR = 3,2

Bestimmung des Abstands der Tage zwischen 2 INR-Messungen (Days since):

- Days Since : 16 Tage

Berechnung der Spannweite zwischen zwei INR-Werten (INR Diff):

- Gesamtspannweite: INR Diff (gesamt):  $2,4 - 3,2 = 0,8$
- Spannweite im thB: INR Diff (im thB):  $3,0 - 2,4 = 0,6$

Bestimmung des Quotienten aus der Spannweite im thB und der Gesamtspannweite multipliziert mit 100 ergibt der Prozentsatz der Tage im thB:

- $(0,6/0,8) \times 100 = 75\%$  im thB

Der Quotient aus Spannweite im thB und der Gesamtspannweite multipliziert mit Days Since ergibt die Anzahl der Tage, an welchen sich der Patient im thB befindet:

- $0,75 \times 16 = 12$  Tage im thB

## II. Percent of visits in Range (traditionelle Methode)

Bei der traditionellen Methode wird berechnet, bei wie viel Besuchen (INR-Kontrollen) der INR-Wert im therapeutischen Bereich liegt, bezogen auf die Gesamtzahl der Besuche. Es ist eine Momentaufnahme des INR-Wertes am Kontrolltag.

Berechnungsmethode:

$$\frac{\text{Anzahl der INR-Werte im Zielbereich}}{\text{Gesamtanzahl der INR-Werte}} \times 100$$

Die INR-Messergebnisse der Studienteilnehmer wurden für den INR-ZSB und den erweiterten INR-ZSB anhand der beiden verschiedenen Methoden berechnet, und zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe verglichen. Abschließend wurden die Ergebnisse der verschiedenen Bestimmungsmethoden innerhalb einer Gruppe verglichen.

### INR-Werte außerhalb des Zielspiegelbereichs

Der Prozentsatz der INR-Werte unterhalb („Under-INR“) und oberhalb („Over-INR“) des therapeutischen Bereichs wurde ausgewertet für die Patienten der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe nach der Bestimmung der traditionellen Methode nach „stabiler“ INR-Wert-Einstellung und erweitertem INR-ZSB. Die Ergebnisse zwischen beiden Gruppen wurden vergleichend dargestellt.

### Zeitabstand zwischen zwei INR-Wert-Kontrollen

Es wurde für jeden Patienten der durchschnittliche Abstand in Tagen bestimmt, welcher zwischen zwei INR-Kontrollen lag. Die Resultate der einzelnen Patienten gingen in die Berechnung des Medians für die Interventionsgruppe bzw. Kontrollgruppe ein. Die Ergebnisse wurden zwischen der Interventionsgruppe und Kontrollgruppe verglichen

### Einflussfaktoren für Einhaltung des INR-Zielspiegelbereichs

Der INR-Wert kann durch viele Faktoren beeinflusst werden. In der Tab. 3.2-2 sind die wichtigsten Faktoren aufgeführt, welche in dieser Beobachtungsstudie erfasst wurden. Unter Arzneimittel-Veränderungen wurde hier das Ansetzen, Absetzen sowie Dosisänderungen von Arzneimitteln verstanden. Es wurden nur Arzneimittel berücksichtigt, bei denen in der Literatur Wechselwirkungen mit Phenprocoumon beschrieben sind. Die Patienten wurden während des Beratungsgesprächs auf diese Faktoren aufmerksam gemacht. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden dazu angehalten die Faktoren in den Beobachtungsbögen zu dokumentieren. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden zu diesen Faktoren während der Patientengespräche befragt. Es wurde untersucht, wie häufig es durch die genannten Faktoren zu einer Abweichung des INR-ZSB (2-3; 2,5-3,5)

kam, d.h. ein INR-Wert unterhalb bzw. oberhalb des ZSB gemessen wurde. Des Weiteren wurde ausgewertet, welcher Anteil der Abweichung vom INR-ZSB der Patienten durch die genannten Faktoren zu erklären war und zwischen der Kontrollgruppe und der Interventionsgruppe vergleichend dargestellt.

*Tabelle 3.2-2 Faktoren und Gründe welche den INR-Zielspiegelbereich beeinflussen können*

Faktoren	Gründe
• Urlaub	• Ernährungs-, extreme Klimaänderungen
• Erkrankung	• Fieber, Veränderungen der Darmschleimhaut (Resorption)
• Arzneimittel-Veränderung	• Interaktionen (Verstoffwechslung über CYP 450; CYP Induktor oder Inhibitor), Verdrängung aus der Plasmaeiweißbindung

### 3.2.2 Zeit bis zum Erreichen des INR-Zielspiegelbereichs

Bei Neueinstellung oder Wiedereinstellung der Patienten nach Bridging (Überbrückung mit niedermolekularem Heparin, s.c.) wurde die Zeit in Tagen ermittelt, bis sich der erste INR-Wert im ZSB befand. Außerdem wurde die Anzahl der Tage ermittelt, bis der Patient seinen „stabilen“ INR-Wert erreicht hatte. Die Zeit bis zum Erreichen des INR-ZSB wurde zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe vergleichend dargestellt.

### 3.2.3 Untersuchung der Compliance

Die Auswertung der Compliance-Daten erfolgte nach dem Importieren der Compliance-Daten aus der OtCM-Datenbank in Microsoft Office Excel 2003. Folgende Datenanpassungen wurden vorgenommen:

- Patienten, welche vorzeitig die Studie beendeten (Beobachtungsdauer < 3 Monate), wurden von der Auswertung ausgeschlossen.
- Patienten, welche in unregelmäßigen Abständen gleichzeitig mehrere Tabletten entnahmen, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt, da anzunehmen war, dass diese Patienten eine Wochendosette verwendeten.
- Die Tage, an dem der Patient gebridgt wurde (Therapie mit Heparin) und kein Phenprocoumon einnahm, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

- Die Tage, an denen der Patient stationär im Krankenhaus behandelt wurde, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.
- Die Tage, an denen ein OtCM-Blister defekt war, folglich keine Compliance-Messung aufgezeichnet wurde, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.
- Die Tage, an denen das System/Lesegerät ausgefallen war, wurden von der Auswertung bei den Patienten der Interventionsgruppe ausgeschlossen.

### 3.2.3.1 Compliance-Messung mit OtCM-Blistern

Zur Compliance-Untersuchung der Phenprocoumon-Therapie wurden folgende Materialien von der Firma The Compliers Group (Eindhoven, Niederlande) verwendet (s. Abb. 3.2-1): Genaue Funktionsbeschreibung des DataGators siehe Anlage 23.

- Phenprogamma<sup>®</sup>-OtCM-Blister
- DataTaker<sup>™</sup>: Lesegerät des Apothekers
- DataGator<sup>™</sup> und DataTaker<sup>™</sup> (einfache Einstellung): Lesegerät der Patienten
- OtCM-Datenbank: Software zur Darstellung der Compliance-Daten

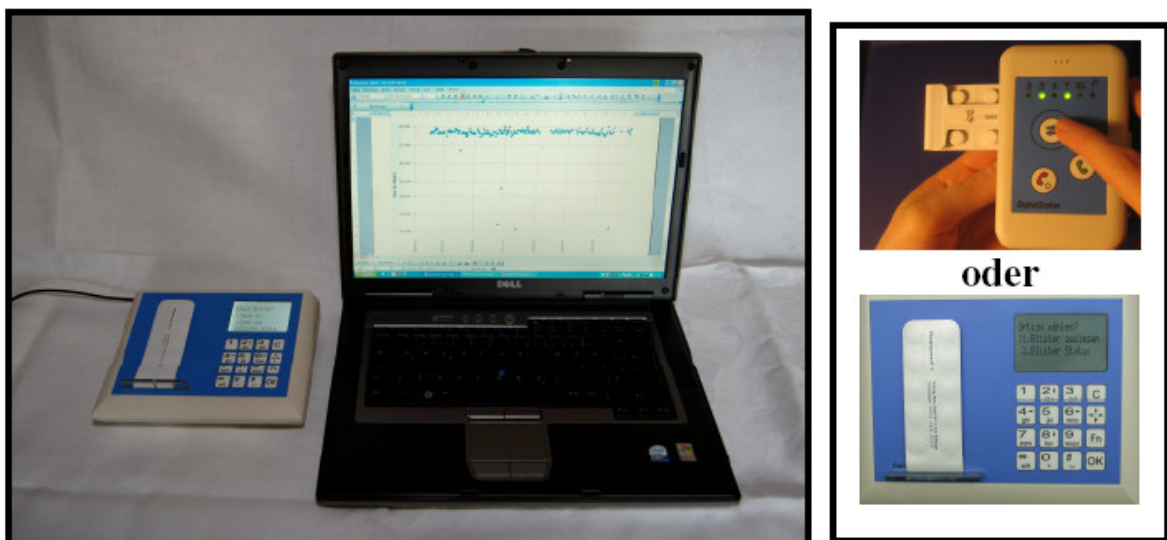


Abbildung 3.2-1 Links: Lesegerät des Apothekers DataTaker<sup>™</sup> mit aktiviertem Phenprogamma<sup>®</sup>-OtCM-Blister: Aushändigen, Auslesen der OtCM-Blister und Datentransfer zur OtCM-Datenbank. Darstellung der Compliance-Daten anhand der OtCM-Datenbank. Rechts im Bild (oben) DataGator<sup>™</sup>, (unten) DataTaker<sup>™</sup>: Lesegerät des Patienten zum Senden der Entnahmedaten.

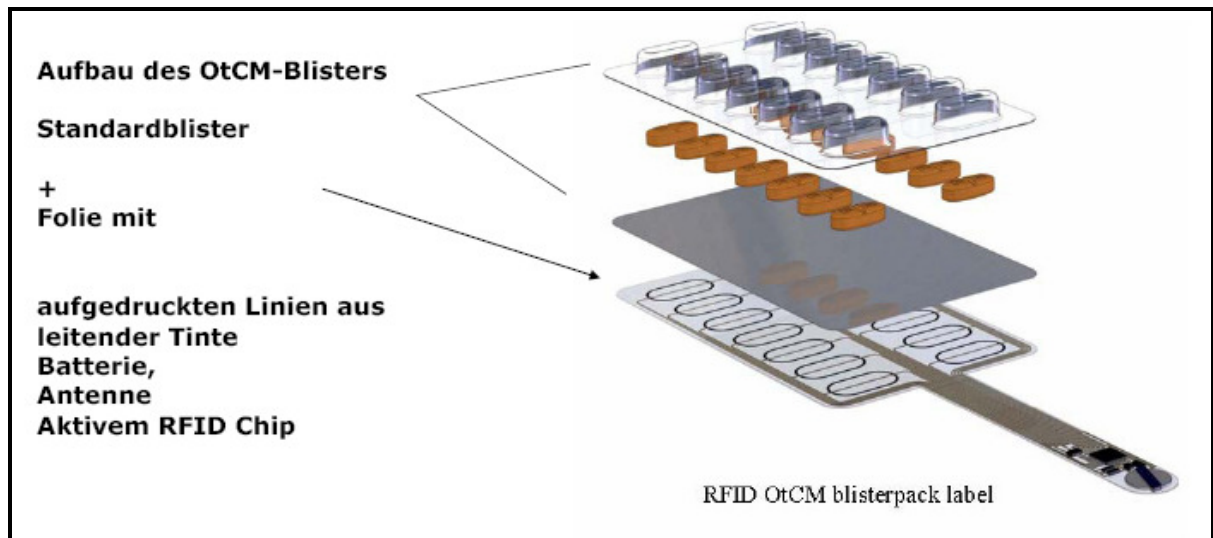


Abbildung 3.2-2 Aufbau eines Standardblisters mit OtCM-System

Das OtCM-System (s. Abb. 3.2-2), entwickelt von der Firma TCG (Eindhoven Niederlande), besteht aus einer selbstklebenden Folie mit RFID-Leiterbahnen, einem aktiven RFID-Chip, einer Antenne und zwei Batterien, welche auf die Phenprogamma<sup>®</sup>-Blister (Wörwag Pharma) von der Firma Schreiner MediPharm (Schreiner Group GmbH und Co.KG, Oberschleißheim, München) aufgebracht wurden (s. Abb. 3.2-3). Das OtCM-System kann auf jede beliebige Arzneimittelblisterpackung aufgebracht werden. In regelmäßigen Zeitabständen sendet der RFID-Chip elektrischen Strom durch die leitenden Bahnen. Bei der Entnahme einer Tablette, Zerstörung der RFID-Leiterbahnen (d.h. der Stromfluss wird unterbrochen), werden Datum und Uhrzeit im RFID-Chip gespeichert. Die gespeicherten Daten können drahtlos mit einem Lesegerät übertragen werden und jederzeit von autorisierten Personen im Internet auf der OtCM-Datenbank abgerufen werden.

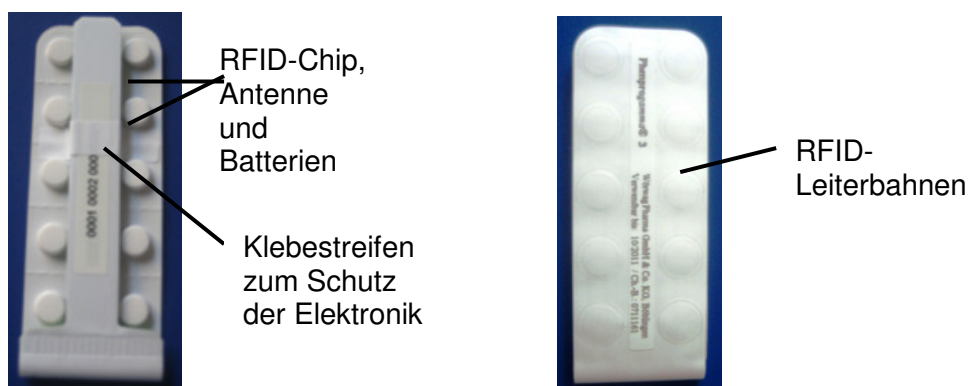


Abbildung 3.2-3 Phenprogamma<sup>®</sup>- OtCM-Blister

Die Compliance-Messung mit den Phenprogamma<sup>®</sup>-OtCM-Blistern wurde offen (d.h. der Patient ist über die Funktionsweise der Blister informiert) durchgeführt.

Folgende Parameter wurden zur Auswertung der Compliance definiert:

- Dosing Compliance (DC) in %
  - Anzahl der Tage, an welchen das Arzneimittel korrekt eingenommen wurde
- Taking Compliance (TC) in %
  - Anzahl der vom Patienten eingenommen Dosen im Verhältnis zur Anzahl der verordneten Dosen
- Timing Compliance (TiC) in %
  - Anzahl der Dosen, welche in Übereinstimmung mit dem vorgegeben Zeitintervall (+/- 6 Stunden) eingenommen wurden
- Drug Holidays (DH) in n Tagen
  - Anzahl der Ereignisse, an welchen 72 Stunden oder länger keine Einnahme durch den Patienten erfolgt ist

In der Literatur wird bei einem zweimal täglichen Einnahmeintervall (alle zwölf Stunden) von Drug Holidays gesprochen, wenn mehr als 48 Stunden keine Einnahme stattgefunden hat. Folglich wurden mindestens vier Dosen ausgelassen. Bei einer einmal täglichen Gabe entspricht dies mindestens 72 Stunden ohne Einnahme. Folglich wurde für diese Studie bei der Messung von Drug Holidays 72 Stunden oder länger festgelegt.

Die Entnahme je einer Tablette wurde als eine Entnahme in der OtCM-Datenbank dargestellt. Bei einer verordneten Dosis von einer viertel, halben oder dreiviertel Tablette pro Tag, wurde die Entnahme von einer Tablette als korrekte Dosis gewertet. Bei der Verordnung von 1,5 Tabletten pro Tag war die Tablettenentnahme von 2 Tabletten richtig. Wurden mehr oder weniger Tabletten entnommen, wurde dies als Fehlentnahme gezählt. Die Tablettenreste der geteilten Tabletten wurden in der mitgegebenen Sammeldose aufgehoben und an das Studienzentrum zurückgeschickt. Beim Errechnen der Compliance-Rate durch den Pill Count wurden die gesammelten Tabletten berücksichtigt (s. 3.2.3.2 Pill Count). Der Tagesbeginn wurde auf 4:00 und das Tagesende auf 3:59 festgelegt.

Die Patienten wurden als compliant eingestuft, wenn folgende Kriterien erfüllt waren:

- Dosing Compliance:  $\geq 80\%$
- Taking Compliance:  $\geq 90\%$  und  $\leq 110\%$
- Timing Compliance:  $\geq 80\%$
- Drug Holidays: keine DH während des Studienzeitraums

Die DC, TC, TiC und DH der Patienten der Interventionsgruppe (mit „real-time“ Monitoring der Compliance) und der Kontrollgruppe (post hoc Monitoring der Compliance) wurden berechnet und vergleichend dargestellt.

### **Determinanten der Compliance**

Ausgewählte Parameter, Alter, Geschlecht, primäre Indikation und Anzahl einzunehmender Arzneimittel, wurden auf einen Zusammenhang mit der Dosing Compliance untersucht. Das Alter wurde anhand der Geburtsdaten errechnet. Bei den Patienten der Kontrollgruppe wurden das Geschlecht und die primäre Indikation für die Phenprocoumon-Therapie den Patientenakten entnommen. Die Anzahl der einzunehmenden Arzneimittel (Dauermedikation) wurde den Arzneimittelaufnahmeplänen entnommen. Die Daten der Interventionsgruppe wurden der elektronischen Patientenakte PORTAVITA 2005 entnommen. Alle Determinanten wurden mit der Dosing Compliance korreliert.

Zur Prüfung auf einen Zusammenhang zwischen der Dosing Compliance und dem Alter/Anzahl der einzunehmenden Arzneimittel/primäre Indikation wurde eine Regressionsgerade erstellt. Es wurde das Anpassungsmaß  $R^2$  bestimmt. Daraus wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson ermittelt ( $\sqrt{R^2} = |R|$ ). Je näher der Wert an eins kommt, desto größer ist der Zusammenhang (+1 stellt einen positiven Zusammenhang dar, -1 einen negativen Zusammenhang). Das Vorzeichen, positiver oder negativer Zusammenhang lässt sich anhand des Verlaufs der Anpassungslinie in der Graphik erkennen. Mit Hilfe der graphischen Darstellung von Boxplots wurde auf einen Zusammenhang zwischen der Dosing Compliance und dem Geschlecht untersucht.

### **Wochentagsbezogene Analyse der Non-Compliance**

Die Non-Compliance wurde auf eine Korrelation mit einem bestimmten Wochentag untersucht. Dazu wurde der Anteil wochentagsbezogen berechnet, an dem die Einnahme vergessen wurde. Die Ergebnisse der einzelnen Wochentage wurden untereinander verglichen. In der Interventionsgruppe wurden auch die „vergessenen“ Tablettenentnahmen berücksichtigt, wenn der Apotheker nicht an die Einnahme erinnert hätte, also wenn kein „real-time“ Monitoring der Compliance stattgefunden hätte. Die wochentagsbezogene Non-Compliance wurde zwischen den beiden Gruppen vergleichend dargestellt.

### 3.2.3.2 Compliance gemäß Pill Count

Jede Abgabe der Phenprogamma<sup>®</sup>-OtCM-Blister wurde in der Patientendatei erfasst. Für den Patienten der Interventionsgruppe wurden die Phenprocoumon-Dosierungen der elektronischen Patientenakte PORTAVITA 2005 entnommen. Bei den Besuchen im Thrombosedienst brachten die Patienten ihre leeren Phenprogamma<sup>®</sup>-OtCM-Blister und die Sammeldose für geteilte und zerbrochene Tabletten mit. Bei den Patienten der Kontrollgruppe wurde gleichermaßen jede Arzneimittelabgabe dokumentiert. Die Patienten schickten in regelmäßigen Abständen (ca. alle 2 Monate) mit der Post die leeren Phenprogamma<sup>®</sup>-OtCM-Blister und die Sammeldose zurück und bekamen neue Blister zugesandt. Die Verordnung der Phenprocoumon-Dosis wurde am Ende des Beobachtungszeitraums einer Kopie des Antikoagulantienausweis entnommen.

Für jeden Patienten wurde für einen bestimmten Zeitraum die Compliance-Rate nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{\text{Anzahl der Tabletten, die dem Blister entnommen wurden}}{\text{Anzahl der Tabletten, die hätten entnommen werden sollten} + \text{Anzahl der gezählten geteilten Tabletten}} \times 100 = \text{Compliance-Rate [\%]}$$

Compliant eingestuft wurden die Patienten, wenn die Compliance-Rate bei  $\geq 90\%$  und  $\leq 110\%$  lag. Die Compliance-Raten zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe wurden verglichen.

### 3.2.4 Häufigkeit von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen

Während des Studienzeitraums wurde die Häufigkeit von UAW (Blutungen und thromboembolische Ereignisse) ermittelt. Die Blutungen wurden eingeteilt in zwei Schweregrade: leichte und schwere Blutungen. Schwere Blutungen wurden wie folgt definiert: Blutungen, welche ein Krankenhausaufenthalt und ggf. eine Transfusion, schwerwiegende Schäden oder den Tod zur Folge hatten. Alle anderen Arten von Blutungen wurden unter leichte Blutungen zusammengefasst. Die UAW der Patienten der Interventionsgruppe wurden bei den Patientengesprächen (INR-Kontrolle im Thrombosedienst und telefonischen Beratungsgesprächen) erfragt und strukturiert in der elektronischen Patientenakte PORTAVITA 2005 dokumentiert. Die Patienten der Kontrollgruppe schickten die Beobachtungsbögen von UAW (inklusive der UAW-Bögen des Hausarztes) am Ende der Beobachtungszeit dem Studienzentrum zurück. Die Häufigkeit der UAW wurde zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe vergleichend dargestellt.



### **3.2.4.1 Zahl der Arztbesuche/Krankenhausaufenthalte aufgrund von UAW**

Es wurde geprüft, ob die Patienten in Folge von UAW (Blutungen und thromboembolischen Ereignissen) der Phenprocoumon-Therapie vermehrte Arztbesuche oder Krankenhausaufenthalte zu verzeichnen hatten. Die Daten wurden, wie unter 3.2.4 Häufigkeit von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen beschrieben, erhoben. Die Anzahl der Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte aufgrund von UAW der Phenprocoumon-Therapie wurden für beide Patientengruppen gegenübergestellt.

### **3.2.5 Patientenzufriedenheit mit dem Betreuungsservice**

Zur Evaluation der Patientenzufriedenheit bei der Interventionsgruppe mit der Betreuung des Thrombosedienstes wurde ein Fragebogen erstellt (Anlage 24). Der eigenerstellte Fragebogen umfasste zehn Fragen zur subjektiven Beurteilung der intensiven medizinisch-pharmazeutischen Betreuung. Es wurden Fragen bezüglich Serviceleistungen, Erfüllung der Erwartungen, Nutzen der interdisziplinären Zusammenarbeit und der schriftlichen Unterlagen (Patientenbroschüre, Dossierbrief) gestellt. Der Fragebogen wurde am Ende der Beobachtungszeit ausgehändigt. Er konnte freiwillig und anonym ausgefüllt und an den Thrombosedienst zurückgeschickt werden.

Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten einen eigenerstellten Fragebogen (Anlage 25) zur Beurteilung des Beratungsgesprächs zur Phenprocoumon-Therapie. In zehn Fragen wurden die Nützlichkeit, der Inhalt, die Verständlichkeit und der Nutzen der schriftlichen Unterlagen bewertet. Der Fragebogen wurde nach dem Beratungsgespräch ausgehändigt. Freiwillig und anonym konnte er an das Studienzentrum zurückgesandt werden.

Auf allen Fragebögen war nach den Fragen Platz für Freitext (Anregungen, Kritik). Für die Beantwortung der Fragen wurde eine 4-Punkte-Likert-Skala verwendet. Die Auswertungen erfolgten rein deskriptiv.

### **3.2.6 Korrelation der Time in Therapeutic Range und Auftreten von UAW/Arztbesuchen/Krankenhausaufenthalten**

Es sollte auf einen Zusammenhang zwischen der Time in Therapeutic Range nach „stabiler“ INR-Wert-Einstellung im INR-ZSB und dem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Blutungen und thromboembolischen Ereignissen), Arztbesuchen und Krankenhausaufenthalten untersucht werden.

### **3.2.7 Korrelation der Compliance und der Time in Therapeutic Range/ UAW/Arztbesuche/Krankenhausaufenthalte**

Es wurde auf Korrelation zwischen der Dosing Compliance und der Time in Therapeutic Range nach „stabiler“ INR-Wert-Einstellung im INR-ZSB mit der Bestimmung des Korrelationskoeffizienten nach Pearson geprüft. Einen möglichen Zusammenhang zwischen der Dosing Compliance und dem Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Blutungen und thromboembolischen Ereignissen), Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte sollte geprüft werden.

## **3.3 Funktionalität und Machbarkeit der telemedizinischen Betreuung mittels OtCM**

### **3.3.1 Funktionalität der OtCM-Blister und der Lesegeräte**

Der Prozentsatz der Funktionalität der Phenprogamma<sup>®</sup>-OtCM-Blister beim „Hand out“ und „Hand in“ wurde als Prozentanteil der aktivierten Blister bestimmt. „Hand out“ bedeutet die Zuteilung der Blister zu einem Patienten mit Hilfe des DataTakers<sup>™</sup> vor der Aushängung an den Patienten durch einen Apotheker. Hatte das Zuordnen des Blisters zu einem Patienten nicht funktioniert, kam auf dem Lesegerät folgender Hinweis: „blister not readable“ (Blister nicht lesbar) oder „blister unusable“ (Blister nicht verwendbar). Diese Blister wurden nicht an die Studienteilnehmer ausgehändigt. Sie wurden zu der Firma TCG zurückgeschickt, um mögliche Fehler zu analysieren. Unter „Hand in“ versteht man das Auslesen der Blister und den Datentransfer nach der Tabletteneinnahme durch den Patienten (Interventionsgruppe) oder das Auslesen und den Datentransfer der leeren Blister im Studienzentrum (Kontrollgruppe) durch einen Apotheker. In einer Patientendatei wurden die ausgehändigten und wieder an das Studienzentrum zurückgegebenen Blister dokumentiert. Blister, welche nicht im Studienzentrum ausgelesen werden konnten, wurden der Firma TCG zugeschickt. Es wurde untersucht, bei welcher Anzahl der Blister mit und ohne technischer Assistenz durch die Firma TCG das „Hand in“ erfolgreich war.

Die Häufigkeit technischer Probleme mit dem Lesegerät (Interventionsgruppe) während der „real-time“ Compliance-Messung wurde dokumentiert. Bei jeder fehlenden Übertragung/Tablettenentnahme wurde der Patient durch den Apotheker kontaktiert. Handelte es sich dabei um technische Probleme (Sende-, Ladeprobleme, Netzsuche), wurde dies in der Patientendatei festgehalten.

### 3.3.2 Praktikabilität des Telemonitorings mit dem OtCM-System

Die Handhabung der Blister und der Lesegeräte wurde mit Hilfe eines selbst erstellten Fragebogens (Anlage 26 und 27) ermittelt. Zu der Handhabung der OtCM-Blister bekamen alle Patienten sieben Fragen gestellt, unter anderem zur Handlichkeit der Blister, dem Unterschied zu „normalen“ Blistern, der Veränderung des Einnahmeverhaltens aufgrund der Überwachung. Patienten der Interventionsgruppe, welche „real-time“ Monitoring während der Beobachtungszeit erfahren hatten, sollten weitere sechs Fragen zur Funktionalität des Lesegeräts beantworten. Die Fragen wurden mit Hilfe einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet. Am Ende wurden die Patienten aufgefordert, als Freitext Vor- und Nachteile der neuen Technik aufzuführen. Die Daten wurden rein deskriptiv ausgewertet. Die Patienten erhielten den Fragebogen am Ende des Beobachtungszeitraums. Der Fragebogen konnte freiwillig und anonym ausgefüllt und zurück ins Studienzentrum geschickt werden.

## 3.4 Statistik und Auswertung

Mit der Auswertung der Daten wurde begonnen, nachdem alle Daten erhoben waren, und die Daten von der OtCM-Datenbank (TCG, Eindhoven, Niederlande) in Microsoft Office Excel<sup>®</sup> 2003 importiert waren. Die Firma TCG entwickelte nach Anfrage ein Programm in Microsoft Office Excel<sup>®</sup> zur Auswertung der Compliance-Daten. Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des statistischen Programms SPSS<sup>®</sup> Version 18.0 für Windows<sup>®</sup> (Statistical Software, SPSS Inc. Headquarters, Chicago, Illinois, USA). Graphische Darstellungen wurden mit SPSS<sup>®</sup> Version 18.0 für Windows<sup>®</sup> oder mit Microsoft Office Excel<sup>®</sup> 2003 erstellt. Alle Tabellen wurden mit Microsoft Office Word<sup>®</sup> 2003 erstellt. Die Daten zu arzneimittelbezogenen Problemen wurden mit Hilfe von Microsoft Office Access<sup>®</sup> 2003 ausgewertet.

### 3.4.1 Primärer Zielparameter

- **Fragestellung**

In der Studie sollte untersucht werden, ob die INR-Wert-Einstellung (mit Phenprocoumon) durch intensive medizinisch-pharmazeutische Betreuung verbessert wird.

- **Zielgröße**

Als primäre Zielgröße wurde die Time in Therapeutic Range (TTR) nach Rosendaal in Prozent nach „stabiler“ INR-Einstellung gewählt. Die TTR spiegelt den Verlauf einer guten INR-Einstellung am besten wieder.

- **Nullhypothese**

Die TTR wird durch die intensive medizinisch-pharmazeutische Betreuung nicht beeinflusst. Es gibt keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der TTR.

- **Test**

Die obige Nullhypothese wurde mit dem zweiseitigen Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben geprüft. Die Auswertung erfolgte confirmatorisch. Zur graphischen Darstellung wurden Boxplots gewählt. Die Verteilung wurde durch Berechnung der Schiefe und graphisch durch Q-Q-Plots auf Normalverteilung geprüft. Aufgrund der schiefen, unsymmetrischen Verteilung wurde der Median, 25%-, 75%-Percentile, Minimum und Maximum angegeben.

- **Signifikanzniveau**

Das Signifikanzniveau wurde bei 5% festgelegt. Ein p-Wert  $\leq 0,05$  wird als signifikant angesehen.

- **Powerkalkulation**

Unter der Annahme einer erwarteten Differenz der TTR von 10% bezüglich der Gruppen mit und ohne medizinisch-pharmazeutische Betreuung, sowie einer Standardabweichung in beiden Gruppen von 10% ergibt sich eine Fallzahl von 30 Patienten pro Gruppe bei einer Power von 93%.

Die Kalkulation wurde am Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Johannes Gutenberg-Universität mit nQuery Advisor<sup>®</sup> 5.0 durchgeführt.

### 3.4.2 Sekundäre Zielparameter

Die Analyse der Nebenfragestellungen erfolgte rein explorativ. Die p-Werte haben deskriptiven Charakter. Die Verteilung der stetigen Variablen wurde ebenfalls durch Berechnung der Schiefe und graphisch durch Q-Q-Plots auf Normalverteilung geprüft. Je nach Ergebnis wurden folgende Parameter dargestellt:

- Normalverteilt: Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum
- Nicht Normalverteilt: Median, 25%-, 75%-Percentile, Minimum, Maximum

Für die graphische Darstellung der stetigen Variablen wurden Boxplots und Streu-/Punktdiagramme verwendet und für die graphische Darstellung der kategorialen Daten Balkendiagramme.

In der Boxplotdarstellung kennzeichnet der schwarze Balken innerhalb der ausgefüllten Fläche die Lage des Medians (50%-Perzentil). Das Rechteck im Boxplot kennzeichnet den Interquartilabstand. Die untere Grenze der ausgefüllten Fläche beschreibt die Lage des 25%-Perzentils, die obere Grenze die des 75%-Perzentils. Die Verlängerungen nach oben und unten stellen die außerhalb des Rechtecks liegenden Werte dar, welche noch nicht als Ausreißer angesehen werden. Die Kreise stellen milde Ausreißer dar, Sternchen extreme Ausreißer.

In Tab. 3.4-1 sind die sekundären Zielparameter und die eingesetzten statistischen Tests zusammengefasst.

*Tabelle 3.4-1 Statistische Verfahren zur Auswertung der sekundären Zielparameter der medizinisch-pharmazeutischen Betreuung*

Zielparameter		Statistischer Test
INR-Werte im ZSB:		
Rosendaal Methode	% der TTR	Mann-Whitney-U-Test
Traditionelle Methode	% der INR-Werte im ZSB	Mann-Whitney-U-Test
INR-Werte außerhalb des ZSB		
	% unterhalb des ZSB	Mann-Whitney-U-Test
	% oberhalb des ZSB	Mann-Whitney-U-Test
Zeit bis INR-ZSB erreicht	n Anzahl der Tage	Mann-Whitney-U-Test
Abstand der Tage zwischen zwei INR-Kontrollen	n Anzahl der Tage	Mann-Whitney-U-Test
Dosing Compliance (DC)	DC in %	Mann-Whitney-U-Test
Taking Compliance (TC)	TC in %	Mann-Whitney-U-Test
Timing Compliance (TiC)	TiC in %	Mann-Whitney-U-Test
Drug Holidays (DH)	DH in %	Exakter Test nach Fischer
Pill Count (PC)	PC in %	Mann-Whitney-U-Test
Determinanten der Compliance: Geschlecht	DC in %	Mann-Whitney-U-Test

## 4 ERGEBNISSE

### 4.1 Studiendaten

#### 4.1.1 Demographie der Studienteilnehmer

Zur Rekrutierung der Kontrollgruppe von 116 befragten stationären Patienten der II. Medizinischen Klinik oder der Klinik für Neurologie haben 40 Patienten (35%) eingewilligt, an der Studie teilzunehmen. Davon brachen sieben Patienten die Studie aus folgenden Gründen vorzeitig ab:

- Ein Patient berichtete über starke INR-Schwankungen seit der Therapie mit Phenprocoumon. Er wechselte wieder zu dem davor eingenommenen Warfarin.
- Zwei Patienten beendeten die Studie ohne Angaben von Gründen.
- Ein Patient wechselte wieder zu dem Originalpräparat Marcumar<sup>®</sup>, da seine Wochendosis unter Phenprogamma<sup>®</sup> angestiegen war.
- Ein Hausarzt verweigerte die Teilnahme seines Patienten an der Studie.
- Bei zwei Patienten wurde die Phenprocoumon-Therapie vorzeitig vom Arzt beendet (Lungenkrebs, fragliche Indikation).

Drei Patienten schickten ihre OtCM-Blister nicht zurück ins Studienzentrum. Ein Patient benutzte die OtCM-Blister in sehr unterschiedlichen Abständen. Eine Auswertung der Compliance-Daten war nicht möglich. Die Auswertung erfolgte für 29 Patienten der Kontrollgruppe.

Im Thrombosedienst Mainz wurden 75 Patienten zur Studienteilnahme befragt. 31 (41%) der Patienten erhielten die Phenprogamma<sup>®</sup>-OtCM-Blister und ein Lesegerät. Ein Patient brachte wenige Tage später die Blister und das Lesegerät wieder zurück ins Studienzentrum, da ihm der Zeitaufwand zu hoch erschien. Ein weiterer Patient brach die Studie aufgrund einer zeitlich unbestimmten Unterbrechung der Phenprocoumon-Therapie ab. Die Daten von 29 Patienten der Interventionsgruppe wurden ausgewertet. Abb. 4.1-1 veranschaulicht den Verlauf der Rekrutierung, Teilnahme und Auswertbarkeit.

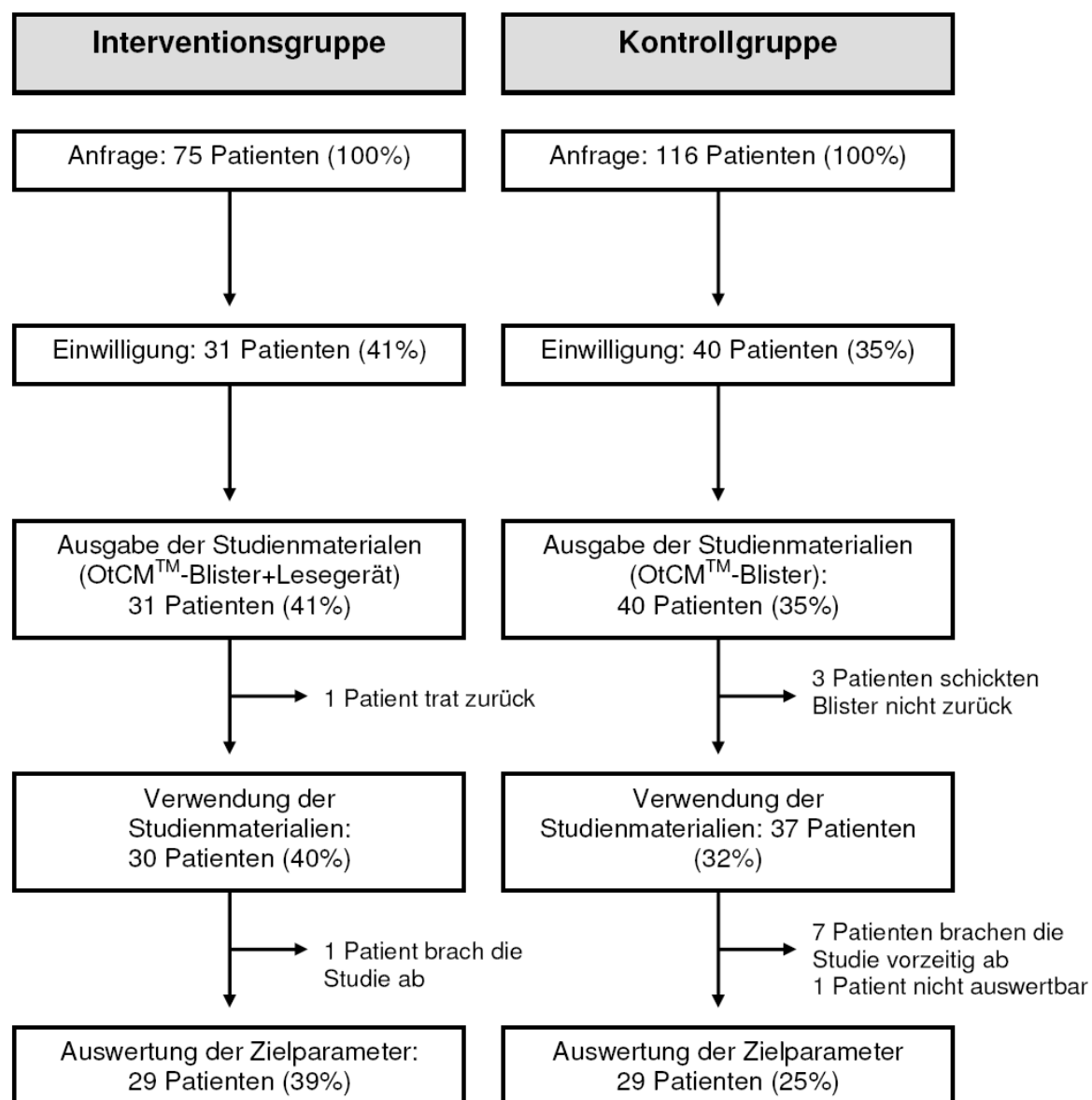


Abbildung 4.1-1 Schematische Darstellung der Patientenrekrutierung und der Studienteilnahme

Die demographischen und medizinischen Daten der Studienteilnehmer sind in Tab. 4.1-1 zusammengefasst. Die beiden Gruppen unterscheiden sich hinsichtlich der meisten Parameter nicht wesentlich. Die ungleiche Verteilung des Geschlechts in der Kontrollgruppe ist auffällig (weiblicher Anteil 14%, männlicher Anteil 86%). Die primäre Indikation der Phenprocoumon-Therapie der Kontrollgruppe war zu über 80% eine durchgemachte Lungenembolie und/oder Thrombose. In der Interventionsgruppe nahmen etwa zwei Drittel der Patienten aufgrund von Lungenembolie und/oder Thrombose und ein Drittel aufgrund von Vorhofflimmern Phenprocoumon ein. Die Rate der Neueinstellung mit Phenprocoumon lag in der Kontrollgruppe bei über 90% (Interventionsgruppe 62%). Die Anzahl zusätzlicher Dauermedikation und die Zahl von Patienten mit zusätzlicher Einnahme eines Thrombozytenfunktionshemmers waren in beiden Gruppen ähnlich. Die

Verteilung der Risikofaktoren für ein thromboembolisches Ereignis fiel in beiden Gruppen sehr ähnlich aus. Der Risikofaktor Thrombophilie war häufiger bei Patienten der Interventionsgruppe. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass nicht alle Patienten der Kontrollgruppe auf diesen Faktor untersucht wurden und folglich nicht bekannt war, ob bei diesen Patienten eine mögliche Thrombophilie unerkannt blieb.

*Tabelle 4.1-1 Demographische und medizinische Daten der teilnehmenden Patienten (n=58) unter der Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten*

		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Alter in Jahren	Mittelwert ( $\pm$ SD) Spannweite	52 ( $\pm$ 15) 23-76	60 ( $\pm$ 13) 23-86
Geschlecht	weiblich	12 (41%)	4 (14%)
	männlich	17 (59%)	25 (86%)
Primäre Indikation <sup>1</sup>	AKE <sup>3</sup>	1 (3%)	2 (7%)
	MKE <sup>3</sup>	1 (3%)	0 (0%)
	VTE	5 (18%)	14 (49%)
	LE	1 (3%)	4 (14%)
	venöse Thrombose	12 (42%)	5 (17%)
	arterielle Thrombose	0 (0%)	1 (3%)
	VHF	9 (31%)	1 (3%)
	Sonstiges <sup>4</sup>	0 (0%)	2 (7%)
Zwei Indikationen <sup>2</sup>		4 (14%)	5 (17%)
Ersteinnahme	Ja	20 (69%)	24 (83%)
	Nein	9 (31%)	5 (17%)
Neueinstellung	Ja	18 (62%)	26 (90%)
	Nein	11 (38%)	3 (10%)



		Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
Anzahl Dauermedikation (exclusive Phenprocoumon)	0	8 (28%)	7 (24%)
	≤ 5	11 (38%)	19 (66%)
	6 ≤ 10	7 (24%)	3 (10%)
	> 10	3 (10%)	0 (0%)
Gleichzeitige Einnahme von Thrombozytten- funktionshemmer	ASS	6 (21%)	8 (28%)
	Clopidogrel	0 (0%)	0 (0%)
	ASS + Clopidogrel	1 (3%)	0 (0%)
Risikofaktoren	Thrombophilie (homozygot)	2 (6,9%)	1 (3,4%)
	Thrombophilie (heterozygot)	5 (17%)	0 (0%)
	Positive Familienanamnese	8 (28%)	7 (24%)
	Malignom	0 (0%)	1 (3%)
	Adipositas (BMI > 30)	11 (38%)	6 (21%)
	Östrogene (>50 µg/Tag)	1 (3%)	1 (3%)
	Varikosis	4 (14%)	3 (10%)
	Alter >65	7 (24%)	12 (41%)
	VHF	10 (45%)	4 (14%)
	Technische Herzklappen- prothese	2 (7%)	2 (7%)
	Raucher	6 (21%)	11 (38%)

<sup>1</sup> Bei Patienten mit mehr als einer Indikation zur Phenprocoumon-Therapie, wurde die schwerwiegendere Indikation erfasst. Die Indikationen sind mit absteigender Priorität in der Tabelle aufgeführt.

<sup>2</sup> Beispielsweise AKE und VHF

<sup>3</sup> technische Herzklappenprothese

<sup>4</sup> sonstiges: Sonstiger Hirninfarkt (ICD10: I 63.8)

#### 4.1.2 Pharmazeutische Betreuungsgespräche

##### Beratungsgespräch zur Phenprocoumon-Therapie

Tab. 4.1-2 zeigt den Zeitaufwand für die Beratungsgespräche zur Phenprocoumon-Therapie für die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe im Vergleich. Der mediane Zeitaufwand (40 min Interventionsgruppe, 35 min Kontrollgruppe) pro Beratungsgespräch war nahezu gleich in beiden Gruppen.

*Tabelle 4.1-2 Zeitaufwand [min] für Beratungsgespräche zur Phenprocoumon-Therapie (Interventionsgruppe n=29; Kontrollgruppe n=29)*

	Median [min]	Min [min]	Max [min]	Percentile [min]	
				25%	75%
<b>Interventionsgruppe</b>	40	30	90	33	48
<b>Kontrollgruppe</b>	35	30	60	30	45

##### Ambulante pharmazeutische Betreuungsgespräche

Tab. 4.1-3 stellt die durchschnittliche Anzahl der ambulanten Betreuungsgespräche in der Interventionsgruppe dar. Die Zahl der Gespräche pro Patient betrug maximal 39, minimal 13. Es wurde pro Patient die durchschnittlich benötigte Zeit der Betreuungsgespräche berechnet. Aus dieser durchschnittlichen Zeit pro Patient wurde nochmals der Mittelwert errechnet. 9,3 Minuten dauerte im Durchschnitt ein Patientengespräch. Das längste Gespräch mit einem Patienten dauerte 40 Minuten, das kürzeste 5 Minuten.

*Tabelle 4.1-3 Anzahl und durchschnittlicher Zeitaufwand der ambulanten Beratungsgespräche der Patienten der Interventionsgruppe (n=29)*

	Anzahl [n]	Zeit [min]
Mittelwert (SD)	22,4 (± 6,7)	9,3 (± 1,6)
<b>Ambulante Beratungsgespräche</b>	Min	5
	Max	13

##### Arzneimittelbezogene Probleme

Während des Betreuungszeitraums (sechs Monate) wurden vom betreuenden Apotheker bei der Interventionsgruppe insgesamt 196 arzneimittelbezogene Probleme und Interventionen (bei insgesamt 29 Patienten) dokumentiert. Im Durchschnitt wurden pro Patient sieben AbP identifiziert. Tab. 4.1-4 und Abb. 4.1-2 zeigt die Häufigkeitsverteilung der AbP

gemäß PI-Doc<sup>®</sup>-System codiert nach Ganso et al. [33]. Schwerpunktmäßig waren Arzneimittelinteraktionen und andere patientenbezogene Probleme, beispielsweise begrenztes Wissen des Patienten über die AM-Therapie oder die Krankheit.

*Tabelle 4.1-4 Arzneimittelbezogene Probleme während des Beobachtungszeitraums unter der Angabe der absoluten Häufigkeiten [n] (Interventionsgruppe [n] = in schwarzer Schrift), (Kontrollgruppe [n] = in roter Schrift)*

Code	Problembeschreibung	Zahl AbP [n] IG/KG
<b>Unzweckmäßige Wahl eines AM</b>		
A150	Fehlendes AM bei bestehender Indikation	1
A170	Beratung des Arztes zur AM-Auswahl	8/1
<b>Unzweckmäßige Anwendung</b>		
C1	Ungenügendes Wissen über die Applikation des AM	16
C2	Handhabungsprobleme	1
C5	Selbstständige Änderung der empfohlenen Dosierung	1/2
C8	Kein oder unzureichendes Monitoring, wo erforderlich	1
<b>Unzweckmäßige Dosierung</b>		
D3	Überdosierung	1
D4	Unterdosierung	2/1
<b>Arzneimittelinteraktion</b>		
E1	Hinweis auf eine AM-Interaktion aus der Literatur	45
E3	Angst des Patienten vor einer Interaktion	9
E6	Interaktionscheck auf Arztanfrage	20
<b>Unerwünschte Arzneimittelwirkung</b>		
F1	Angst der Patienten vor UAW	5
F2	Symptome einer UAW	14/3
F3	AM wegen nicht tolerierbaren UAW abgesetzt	1*
<b>Andere Probleme (Patientenbezogen)</b>		
GP1	Begrenztes Wissen über die Art der Krankheit	12
GP11	Begrenztes Wissen des Patienten über die AM-Therapie	32
GP2	Unspezifische Furcht des Patienten vor AM-Anwendung	1
GP3	Unzufriedenheit des Patienten mit der gegenwärtigen Behandlung	1/5
GP7	Beratung des Patienten zur AM-Auswahl	26

\* massiver Haarausfall und „weißwerden der Haare“  
IG= Interventionsgruppe; KG= Kontrollgruppe

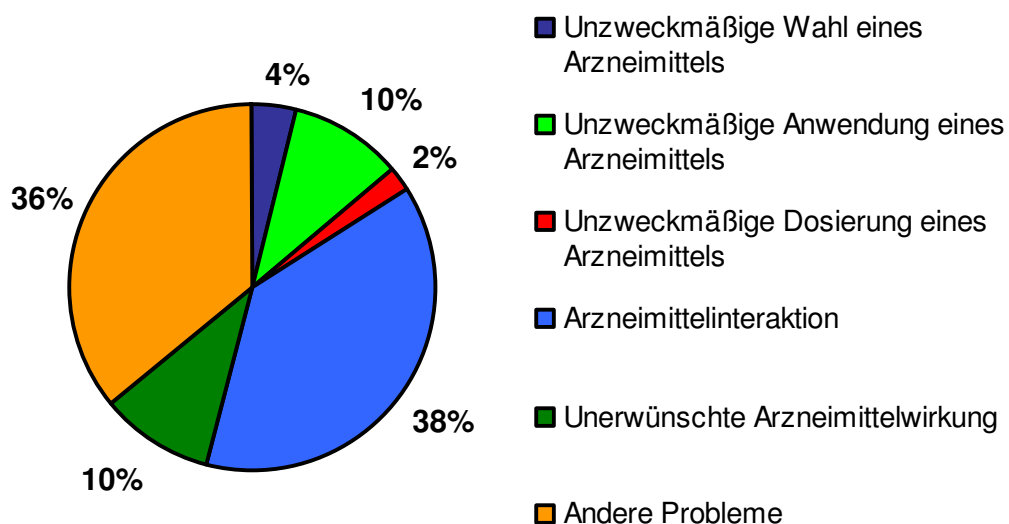


Abbildung 4.1-2 Prozentuale Verteilung der Hauptkategorien der AbP (Interventionsgruppe)

Die Akzeptanz der Empfehlungen lag mit 96% sehr hoch. 63% der Interventionen standen direkt im Zusammenhang mit dem AM Phenogamma®.

In Tab. 4.1-5 ist die Häufigkeitsverteilung der erfolgten Interventionen dargestellt. 47% der Interventionen erhöhten die Sicherheit der Therapie, 17% trugen zur Wirksamkeitsverbesserung und 36% zur Zufriedenheit der Patienten bei.

Tabelle 4.1-5 Interventionen bei AbP während des Beobachtungszeitraums unter der Angabe der absoluten Häufigkeiten [n] (Interventionsgruppe (IG) [n] = in schwarzer Schrift), (Kontrollgruppe (KG) [n] = in roter Schrift)

Code	Ergebnisbeschreibung	Zahl [n] IG/KG
<b>Sicherheitserhöhung</b>		
1A	Abwendung eines Umstandes, der ein Fehler verursachen kann	86/2
1C1	Verhinderung, dass die fehlerhafte Medikation dem Patienten weiter appliziert wird	2
1D	Verhinderung eines Fehlers, der eine Verlaufskontrolle und/oder eine therap. Intervention nötig gemacht hätte, um zu bestätigen, dass kein Schaden vorliegt	5/3
1E	Abwendung einer symptomatischen Therapie aufgrund eines vorübergehenden Schadens	1
<b>Wirksamkeitsverbesserung</b>		
2A	Richtige Applikation	4
2B	Hilfe bei der Auswahl geeigneter AM	30/1
2E	Erreichen therapeutischer Dosen (Unterdosierung/TDM)	2

Code	Ergebnisbeschreibung	Zahl [n] IG/KG
	<b>Compliance/Zufriedenheit</b>	
4A10	Anzahl der Medikamente reduziert	5/1
4A50	Erläuterungen zur Anwendung von AM mit besonderen Anwendungshinweisen	13/1
4A51	Erstinstruktion gegeben	1
4A60	Verminderungen von Symptomen einer UAW	5
4A70	Wissen des Patienten über AM-Therapie erhöht	34/2
4A80	Wissen des Patienten über die Krankheit erhöht	10
5A	<b>Sonstiges</b>	2

IG= Interventionsgruppe; KG= Kontrollgruppe

Bei der Kontrollgruppe wurden während des Studienzeitraums 14 arzneimittelbezogene Probleme und Interventionen bei sieben verschiedenen Patienten dokumentiert. Erfasst wurden AbP, wenn sie aktiv von dem Patienten an das Studienzentrum herangetragen wurden. Einige moderat und groß eingestufte AbP wurden nachfolgend beispielhaft beschrieben: Ein Patient berichtete, dass er nach 90 Tagen Therapie seinen thB nicht erreicht hätte und die „Heparinspritzen“ direkt nach der Entlassung aus dem Krankenhaus abgesetzt wurden. Er hatte Angst erneut eine Thrombose zu bekommen. Der Patient begann noch am gleichen Tag NMH zu spritzen und wechselte für die Betreuung der Phenprocoumon-Therapie zu einem Angiologen. Zwei Patienten änderten selbstständig die Dosierung aufgrund von UAW („Schmerzen in den Beinen“ und Haarausfall) ohne den Arzt davon in Kenntnis zu setzen. Ein Patient setzte Phenprocoumon aufgrund von für ihn nicht tolerierbaren UAW (Haarausfall und „weißwerden der Haare“) ab, ohne Rücksprache mit seinem Arzt zu halten. Nach Rücksprache mit den Patienten und den zuständigen Ärzten nahmen die Patienten in der Folge ihre Tabletten regelhaft ein. Auch hier war die Akzeptanz der Empfehlungen mit insgesamt 93% hoch.

## 4.2 Outcome der medizinisch-pharmazeutischen Betreuung von Patienten mit Phenprocoumon-Therapie

Die Arzneimitteleinnahme mittels Phenprogamma<sup>®</sup>-OtCM-Blister und die INR-Werte wurden über den Beobachtungszeitraum von etwa sechs Monaten gemessen. Im Durchschnitt lag die Beobachtungszeit pro Patient in der Interventionsgruppe bei 185 Tagen (96-204) und in der Kontrollgruppe bei 189 Tagen (116-257). Die Abb. 4.2-1 stellt die Verteilung der Beobachtungszeiträume für beide Studiengruppen dar. Fast 80% der Patienten konnten über den vorgeschriebenen Zeitraum von 180 Tagen beobachtet werden. Wegen vorzeitiger Beendigung der Studie betrug der Beobachtungszeitraum bei zwei Patienten unter 120 Tagen.

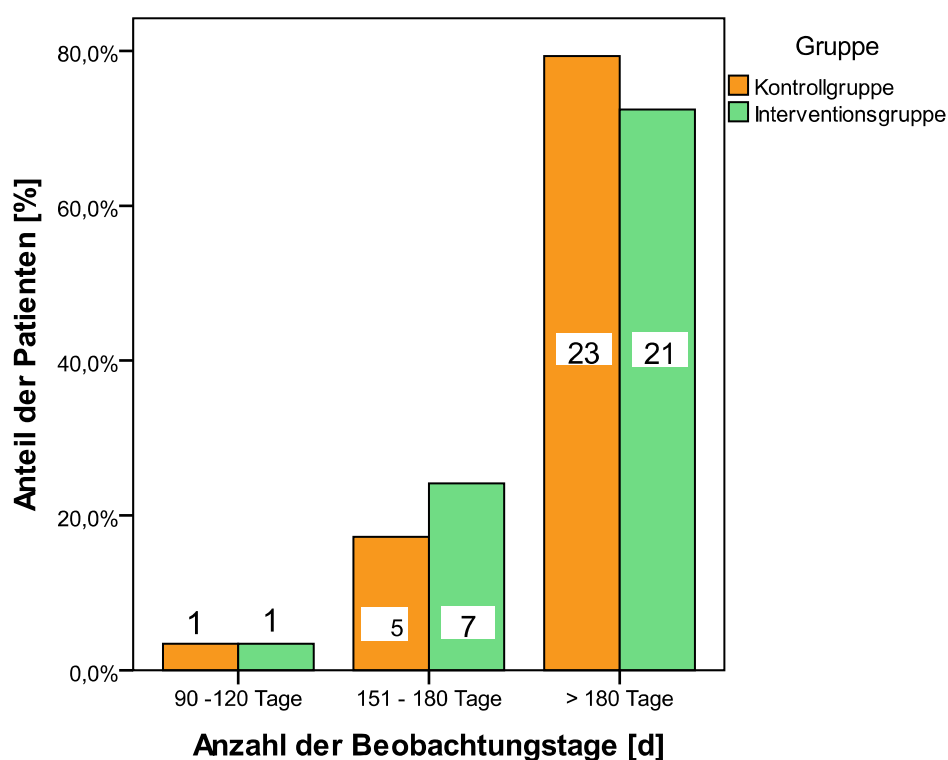


Abbildung 4.2-1 Beobachtungsdauer der Studienteilnehmer der Interventionsgruppe [n=29] und Kontrollgruppe [n=29] unter Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%]

#### 4.2.1 Einhaltung der therapeutischen Zielspiegelbereiche

##### Primärer Zielparameter

##### Time in Therapeutic Range nach „stabiler“ INR-Wert-Einstellung

Als primärer Zielparameter war die Time in Therapeutic Range (TTR) nach Rosendaal (1993) [85] nach „stabiler“ INR-Einstellung (d.h. drei aufeinander folgende INR-Werte im ZSB 2-3 bzw. 2,5-3,5 und mindestens vierwöchige Einnahme von VKA) ausgewählt worden. In der Tab. 4.2-1 (S.73) sind die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt. Der Median der TTR lag für Patienten der Interventionsgruppe bei 76% und der Kontrollgruppe bei 53% mit jeweils einer Spannweite von 0% bis 100%. Elf Patienten der Kontrollgruppe und zwei Patienten der Interventionsgruppe erreichten während der Beobachtungszeit keinen „stabilen“ INR-ZSB. Die TTR lag folglich bei diesen Patienten bei 0%.

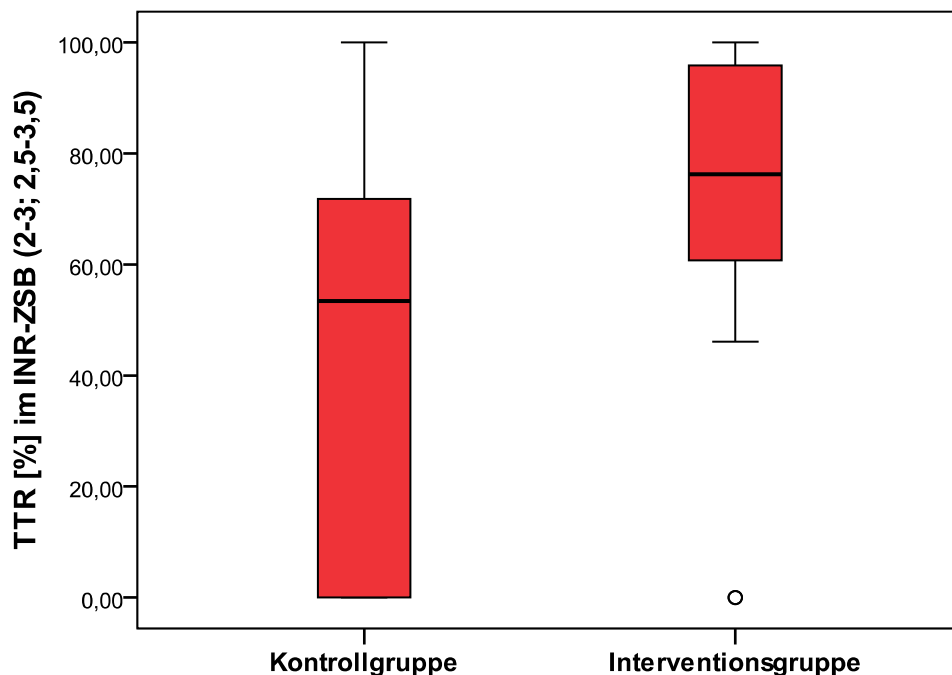


Abbildung 4.2-2 Boxplot-Darstellung der TTR (INR-ZSB 2-3; 2,5-3,5) nach „stabiler“ INR-Wert-Einstellung für die Interventionsgruppe [n=29] und Kontrollgruppe [n=29] im Vergleich

Die graphische Darstellung der Boxplots (s. Abb. 4.2-2) zeigt einen deutlichen Unterschied bezüglich der TTR zwischen den Patienten der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe. Patienten der Interventionsgruppe waren weitaus länger im TTR als Patienten der Kontrollgruppe. Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Test kann man einen signifikanten Unterschied der TTR zwischen den Patienten mit intensiver medizinisch-pharmazeutischen Betreuung und den Patienten mit üblicher Betreuung beobachten ( $p=0,001$ ).

## **Sekundäre Zielparameter**

### **I. Prozentuale Häufigkeit an gemessenen INR-Werten im INR-ZSB nach „stabiler“ INR-Wert-Einstellung**

Die prozentuale Häufigkeit an gemessenen INR-Werten im ZSB nach „stabiler“ Einstellung ist in Tab. 4.2-1 dargestellt. Der Median der Interventionsgruppe betrug 77% und der Kontrollgruppe 50%. Tendenziell zeichneten sich die Patienten der Interventionsgruppe durch eine bessere Einhaltung der INR-Werte im ZSB aus ( $p= 0,002$ ; Mann-Whitney-U-Test). Die Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen zur TTR (s. primärer Zielparameter) überein.



Tabelle 4.2-1 INR-Werte im Zielspiegelbereich (ermittelt nach Rosendaal und der traditionellen Methode) nach „stabiler“ INR-Einstellung für die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

Methode	Gruppe	n	Median [%]	Min [%]	Max [%]	Perzentile [%]		
						25%	75%	
INR (2-3; 2,5-3,5)	TTR	IG	29	76	0	100	60	97
		KG	29	53	0	100	0	72
	Prozentuale Häufigkeit im INR-ZSB	IG	29	77	0	100	54	97
		KG	29	50	0	100	0	66
INR (1,8-3,2; 2,3-3,7)	TTR	IG	29	93	72	100	84	100
		KG	29	80	0	100	39	89
	Prozentuale Häufigkeit im INR-ZSB	IG	29	91	56	100	81	100
		KG	29	70	0	100	41	89

IG= Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe

## II. Time in Therapeutic Range nach „stabiler“ INR-Wert-Einstellung mit erweitertem INR-ZSB

Als erweiterter INR-ZSB waren die Bereiche 1,8-3,2 oder 2,3-3,7 je nach Indikation festgelegt worden. Die Zielerreichung lag verglichen zum regulären INR-ZSB sowohl für die Interventionsgruppe als die Kontrollgruppe bezogen auf den erweiterten INR-ZSB in beiden Gruppen deutlich höher.

Der Median der TTR lag bei Patienten der Interventionsgruppe bei 93% und bei den Patienten der Kontrollgruppe bei 80%.

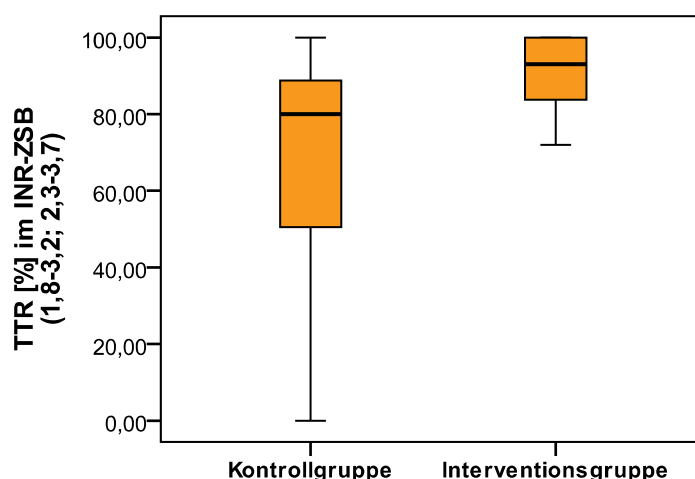


Abbildung 4.2-3 Boxplot-Darstellung der TTR nach „stabiler“ INR-Wert-Einstellung und erweitertem INR-ZSB (1,8-3,2; 2,3-3,7) für die Interventionsgruppe [n=29] und Kontrollgruppe [n=29] im Vergleich

Die Boxplot-Darstellung (s. Abb. 4.2-3) zeigt bei der Interventionsgruppe eine sehr viel geringere Streuung um den Median als bei der Kontrollgruppe. Die niedrigste TTR lag in der Interventionsgruppe bei 72% und in der Kontrollgruppe bei 0%. Fünf Patienten der Kontrollgruppe erreichten während des gesamten Beobachtungszeitraums keine „stabile“ INR-Einstellung. Zudem wiesen in der Kontrollgruppe sieben Patienten eine TTR unter 50% auf. Auch diese Auswertung bestätigt, dass tendenziell alle Patienten der Interventionsgruppe eine bessere Einhaltung des ZSB aufwiesen ( $p < 0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test).

## III. Prozentuale Häufigkeit an gemessenen INR-Werten im INR-ZSB nach „stabiler“ INR-Wert-Einstellung mit erweitertem INR-ZSB

Die prozentuale Häufigkeit an gemessenen INR-Werten im erweiterten ZSB im Vergleich zur TTR im erweiterten ZSB war in beiden Gruppen sehr ähnlich. Der Median der Kontrollgruppe lag hier allerdings nur bei 70% (Median der TTR = 80%). Der Median der Patienten der Interventionsgruppe lag bei beiden Bestimmungsmethoden über 90%

(s. Tab. 4.2-1; S. 73). Tendenziell hielten die Patienten der Kontrollgruppe sich weniger im ZSB auf als Patienten der Interventionsgruppe ( $p= 0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test).

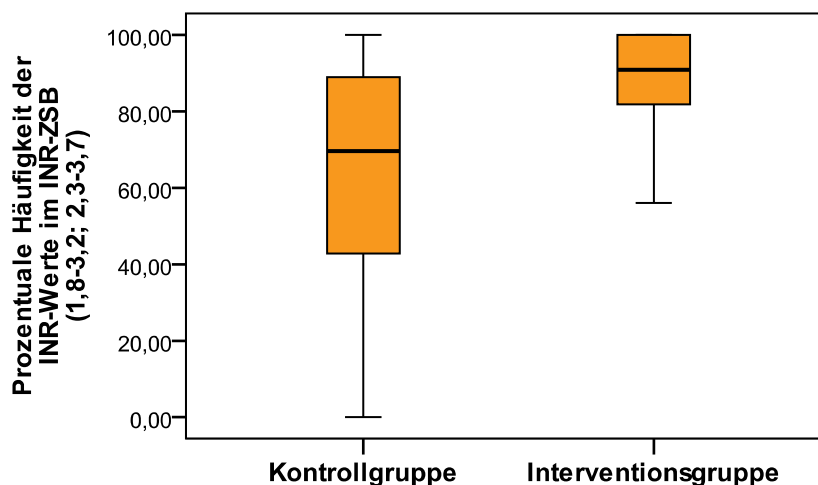


Abbildung 4.2-4 Boxplot-Darstellung der prozentualen Häufigkeit an gemessenen INR-Werte im INR-ZSB (1,8-3,2 oder 2,3-3,7) für die Interventionsgruppe [n=29] und Kontrollgruppe [n=29] im Vergleich

#### IV. Time in therapeutic Range und prozentuale Häufigkeit an gemessenen INR-Werten nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB

Neben der Auswertung per Protokoll („stabile“ INR-Wert-Einstellung) wurde eine Auswertung nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB durchgeführt. Das heißt, es wurden alle INR-Werte berücksichtigt, nachdem zum ersten Mal der INR-ZSB erreicht wurde. Die Ergebnisse sind in Tab. 4.2-2 (S. 77) zusammenfassend dargestellt.

In der Interventionsgruppe lagen die TTR bezogen auf beide Grundgesamtheiten auf einem ähnlich hohen Niveau (vgl. Tab. 4.2-1/4.2-2; S. 73/77). Der Median der TTR der Patienten mit intensiver Betreuung betrug 80% mit einer Spannweite von 43% bis 100%. In der Kontrollgruppe lag der Median bei 69% mit einer Spannweite von 16% bis 100% (s. Tab. 4.2-2; S.77).

Die Bestimmung der prozentualen Häufigkeit an gemessenen INR-Werten im therapeutischen Bereich (traditionelle Methode) kam nahezu zu dem gleichen Ergebnis im Vergleich zur Bestimmung der TTR nach Rosendaal. Der Median zwischen den Patienten der Interventionsgruppe und Kontrollgruppe unterschied sich hier ebenfalls um ca. 10% zu Gunsten der Interventionsgruppe (s. Tab. 4.2-2; S.77). Eine intensive medizinisch-pharmazeutische Betreuung führt tendenziell zu einer besseren Einhaltung der Ziel-INR-Bereiche der Phenprocoumon-Therapie ( $p= 0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test).

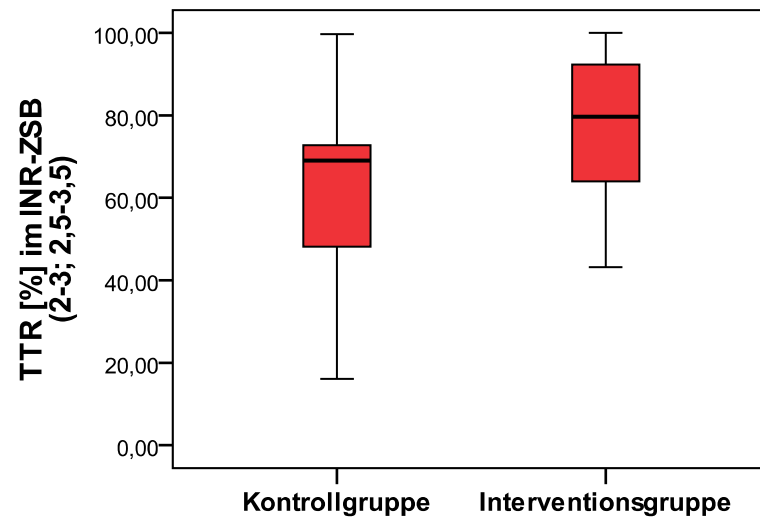


Abbildung 4.2-5 Boxplot-Darstellung der TTR (INR-ZSB 2-3;2,5-3,5) nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB für die Interventionsgruppe [n=29] und Kontrollgruppe [n=29] im Vergleich

Der Boxplotsvergleich zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe zeigt (s. Abb. 4.2-5), dass die Patienten der Interventionsgruppe sich tendenziell eine längere Zeit im therapeutischen Bereich aufhielten im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p= 0,002$ ; Mann-Whitney-U-Test).

Tabelle 4.2-2 INR-Werte im Zielspiegelbereich (ermittelt nach Rosendaal und der traditionellen Methode) bei der INR-Einstellung nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB für die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

	Methode	Gruppe	n	Median [%]	Min [%]	Max [%]	Perzentile [%]	
							25%	75%
INR 2-3; 2,5-3,5	TTR	IG	29	80	43	100	63	92
		KG	29	69	16	100	47	74
	Prozentuale Häufigkeit im INR-ZSB	IG	29	73	53	100	66	91
		KG	29	63	22	100	48	71
INR 1,8-3,2; 2,3-3,7	TTR	IG	29	92	64	100	83	100
		KG	29	82	18	100	69	86
	Prozentuale Häufigkeit im INR-ZSB	IG	29	92	67	100	79	100
		KG	29	75	35	100	61	84

IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe

## V. Time in therapeutic Range und prozentuale Häufigkeit an gemessenen INR-Werten nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB mit erweitertem INR-ZSB

Die Abb. 4.2-6 zeigt bei den Patienten der Interventionsgruppe eine bessere TTR (Median 92%) als bei der Kontrollgruppe (Median 82%;  $p < 0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test). Diese Ergebnisse sind vergleichbar mit den Ergebnissen der TTR nach „stabiler“ INR-Einstellung. Die Streuung in der Kontrollgruppe ist hier geringer. Nur wenige Patienten der Kontrollgruppe wiesen eine TTR unter 50% auf.

Der Median der prozentualen Häufigkeit der INR-Werte im ZSB nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB (erweiterter INR-ZSB) lag zwischen beiden Gruppen um etwa 13% auseinander. Der Median der Patienten der Interventionsgruppe lag bei 92% (Spannweite 67-100%). In der Kontrollgruppe erfuhr ein Viertel der Patienten eine schlechte Therapie (prozentuale Häufigkeit an gemessenen INR-Werten im ZSB unter 60%;  $p < 0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test).

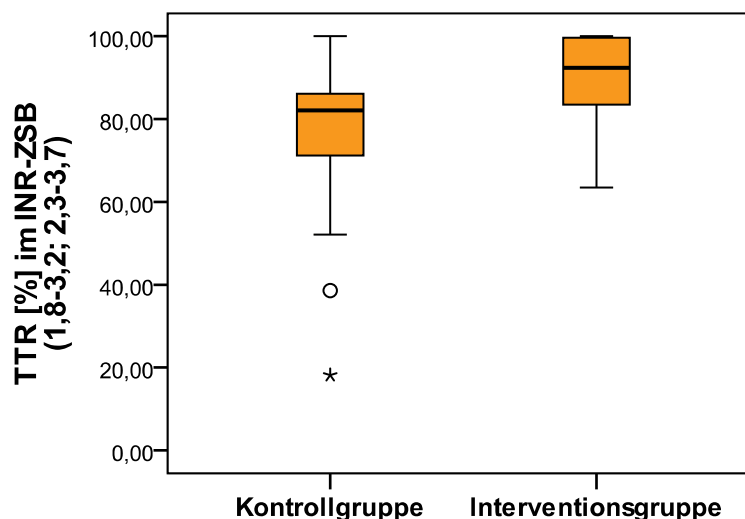


Abbildung 4.2-6 Boxplot-Darstellung der TTR bei erweitertem INR-ZSB (1,8-3,2; 2,3-3,7) für die Interventionsgruppe [n=29] und Kontrollgruppe [n=29] im Vergleich

### Vergleich der Time in Therapeutic Range und der prozentualen Häufigkeit an gemessenen INR-Werten im ZSB

Beim Vergleich der Ergebnisse der beiden Bestimmungsmethoden (TTR und prozentuale Häufigkeit an gemessenen INR-Werten) innerhalb einer Gruppe konnte festgestellt werden, dass die Ergebnisse („stabiler“ INR-Wert-Einstellung) sich tendenziell nicht unterschieden. Die Mediane liegen auf der Referenzlinie Null. Die Spannweite der Differenzen sowie der Interquartilabstand sind in der Interventionsgruppe größer. Bei der Auswertung nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB ist anzunehmen, dass die TTR in beiden Gruppen eher höher ausfiel im Vergleich zur prozentualen Häufigkeit an gemessenen INR-Werten, da die Mediane oberhalb der eingezeichneten Referenzlinie liegen (s. Abb. 4.2-7). Die Spannweite sowie der Interquartilabstand sind in der Kontrollgruppe größer.

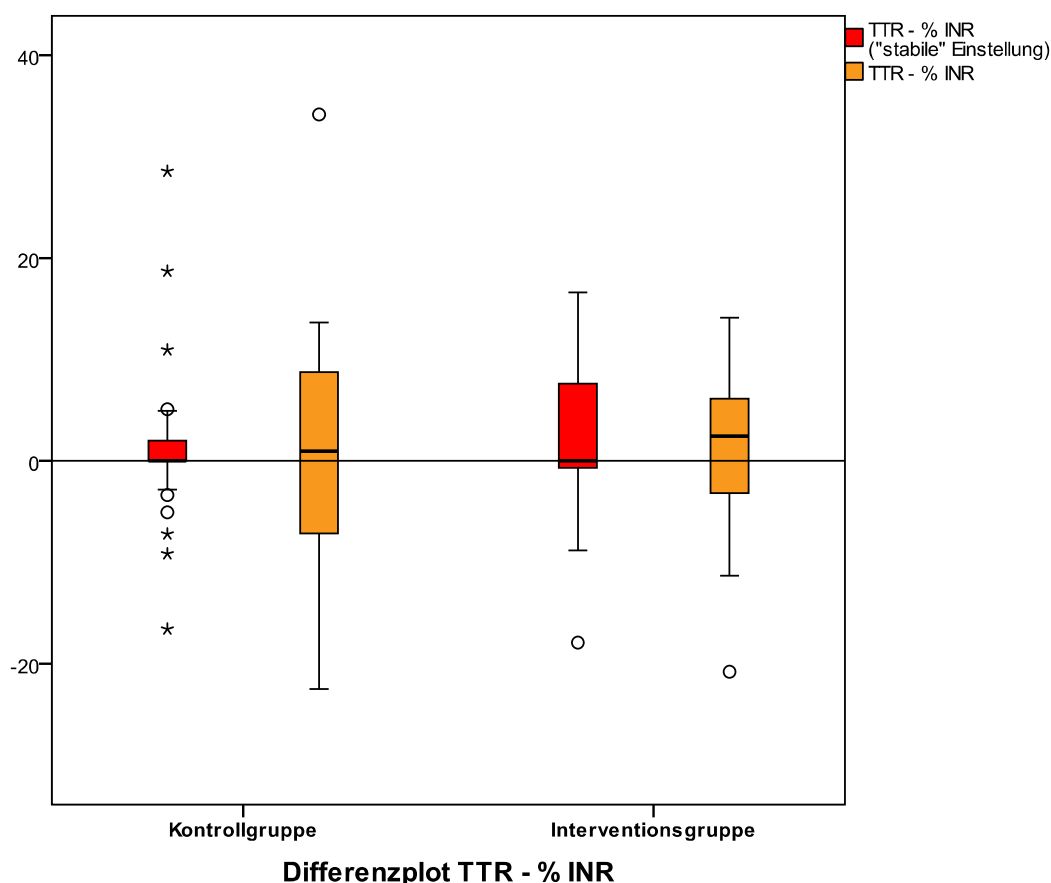


Abbildung 4.2-7 Differenzplot TTR - % INR mit eingezeichneter Referenzlinie bei null

### Vergleich der Auswertung nach „stabiler“ INR-Einstellung und nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB

Beim Vergleich TTR nach „stabiler“ INR-Wert-Einstellung und TTR nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB wurde tendenziell kein Unterschied festgestellt, auch nicht bei Betrachtung des erweiterten ZSB. Die Darstellung 4.2-8 zeigt, dass die Mediane auf der Referenzlinie Null liegen. Bei der Auswertung der prozentualen Häufigkeit an gemessenen INR-Werten nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB lagen die INR-Werte eher höher im Vergleich zur „stabilen“ INR-Einstellung, da der Median unterhalb der Referenzlinie liegt. Bei der Betrachtung des erweiterten ZSB gab es wiederum keine Unterschiede. Die Spannweite und die Interquartilabstände der Differenzen sind bei der prozentualen Häufigkeit an gemessenen INR-Werten im ZSB größer.

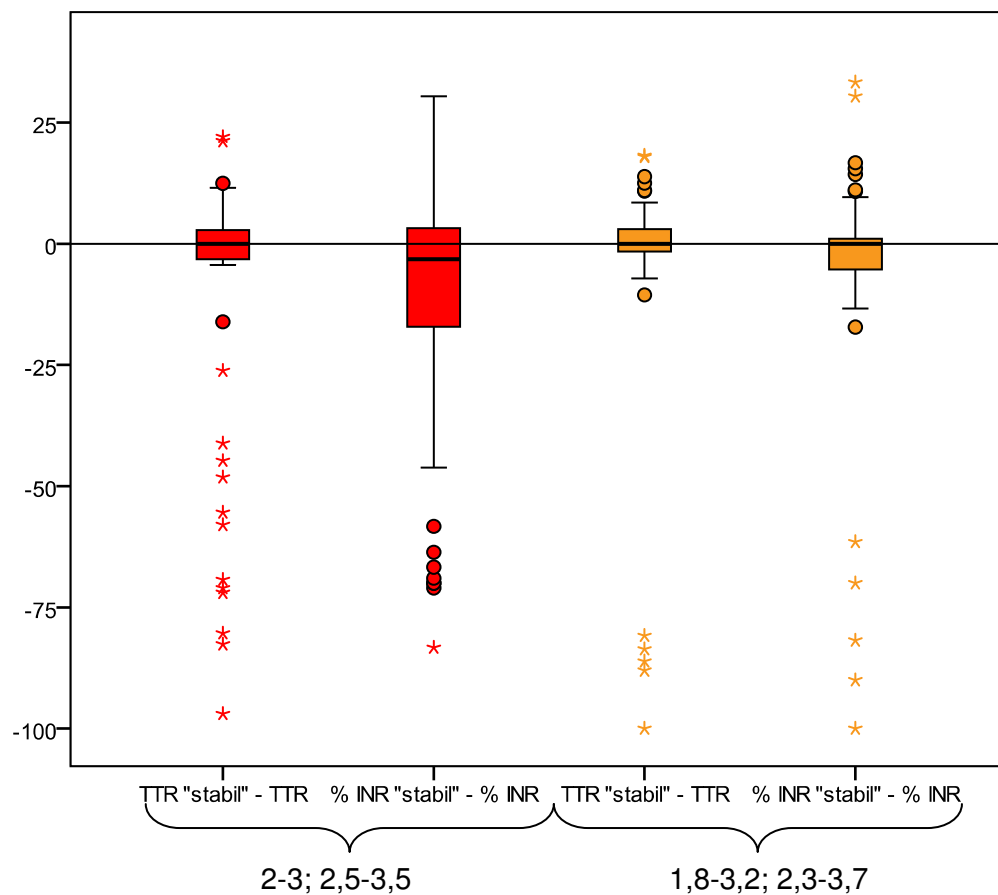


Abbildung 4.2-8 Differenzplot „stabile“ INR-Einstellung - nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB mit eingezeichneter Referenzlinie bei null



### **INR-Werte außerhalb des Zielspiegelbereichs**

Die INR-Werte außerhalb des Zielspiegelbereichs waren unterschiedlich in der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe für INR-Werte unterhalb des ZSB („Under-INR“) und INR-Werte oberhalb des ZSB („Over-INR“). Der Median des „Under-INR“ lag in der Interventionsgruppe bei  $< 0,001\%$  mit einer Spannweite von 0% bis 18% (25%-Perzentil 0% und 75%-Perzentil 0%). In der Kontrollgruppe wurde für den „Under-INR“ ein Median von 11% mit einer Spannweite von 0% bis 61% (25%-Perzentil 0% und 75%-Perzentil 27%) errechnet. Die Patienten der Kontrollgruppe waren tendenziell häufiger untertherapiert im Vergleich zu den Patienten der Interventionsgruppe ( $p < 0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test). Der Median des „Over-INR“ lag in der Interventionsgruppe bei 7,7% mit einer Spannweite von 0% bis 4,0% (25%-Perzentil 0% und 75%-Perzentil 18%). Die Patienten der Kontrollgruppe hatten einen Median des „Over-INR“ von 4,3% mit einer Spannweite von 0% bis 29% (25%-Perzentil 0% und 75%-Perzentil 11%). Betrachtet man die Prozentzahl des „Over-INR“ bei den Patienten mit intensiver Betreuung, sieht es so aus, dass die Patienten häufiger übertherapiert waren im Vergleich zu den Patienten ohne intensive medizinisch-pharmazeutischer Betreuung. Der Mann-Whitney-U-Test beobachtete hingegen keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p = 0,390$ ; Mann-Whitney-U-Test).

Drei Patienten der Interventionsgruppe wiesen einen INR-Wert  $\leq 1,5$  auf. Der kleinste gemessene INR-Wert betrug 1,2 und der größte gemessene INR-Wert lag bei 4,2. Insgesamt wurden 4 INR-Werte  $> \text{INR } 4$  gemessen. Sank der INR-Wert bei Patienten der Interventionsgruppe unter die unteren Grenzwerte des erweiterten INR-ZSB ( $< 1,8$  oder  $< 2,3$  je nach Indikation), wurden die Patienten zusätzlich mit einem niedermolekularen Heparin (NMH; z.B. Fragmin® P forte oder Clexane®) in therapeutischer Dosis behandelt bis der individuelle ZSB wieder erreicht wurde. Somit waren die Patienten immer ausreichend therapiert.

Die Patienten der Kontrollgruppe waren meist untertherapiert, seltener übertherapiert. Bei 18 Patienten wurde während der Beobachtungsphase mindestens einmal ein INR-Wert  $\leq 1,5$  gemessen. Der überwiegende Anteil der Patienten ( $n=16$ ) bekam bei einem INR-Wert unterhalb des erweiterten INR-ZSB kein NMH verordnet. Nur ein Patient wurde adäquat mit einem NMH behandelt. Ein weiterer Patient wurde erst zusätzlich mit NMH versorgt, nachdem die Betreuung der Phenprocoumon-Therapie vom Hausarzt nach pharmazeutischer Intervention durch einen Apotheker beendet, und von einem Angiologen übernommen wurde. Der kleinste INR-Wert bei den Patienten der Kontrollgruppe, der gemessen wurde, war 1,2 und der größte INR-Wert 5,3. Sechs INR-Werte  $> \text{INR } 4$  (davon 3  $> \text{INR } 5$ ) wurden beobachtet.

### Zeitabstand zwischen zwei INR-Wert-Kontrollen

Der mediane Zeitabstand zwischen den INR-Wert-Kontrollen (nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB) lag bei den Patienten der Interventionsgruppe bei 13 Tagen (Spannweite 7-20 Tage; s. Abb. 4.2-9). Die Patienten der Kontrollgruppe bekamen median alle 10 Tage ihren INR-Wert kontrolliert (Spannweite 4-33 Tage). Die INR-Kontrollen wurden in zeitlich kürzerem Abstand bei Patienten der Kontrollgruppe durchgeführt ( $p= 0,003$ ; Mann-Whitney-U-Test).

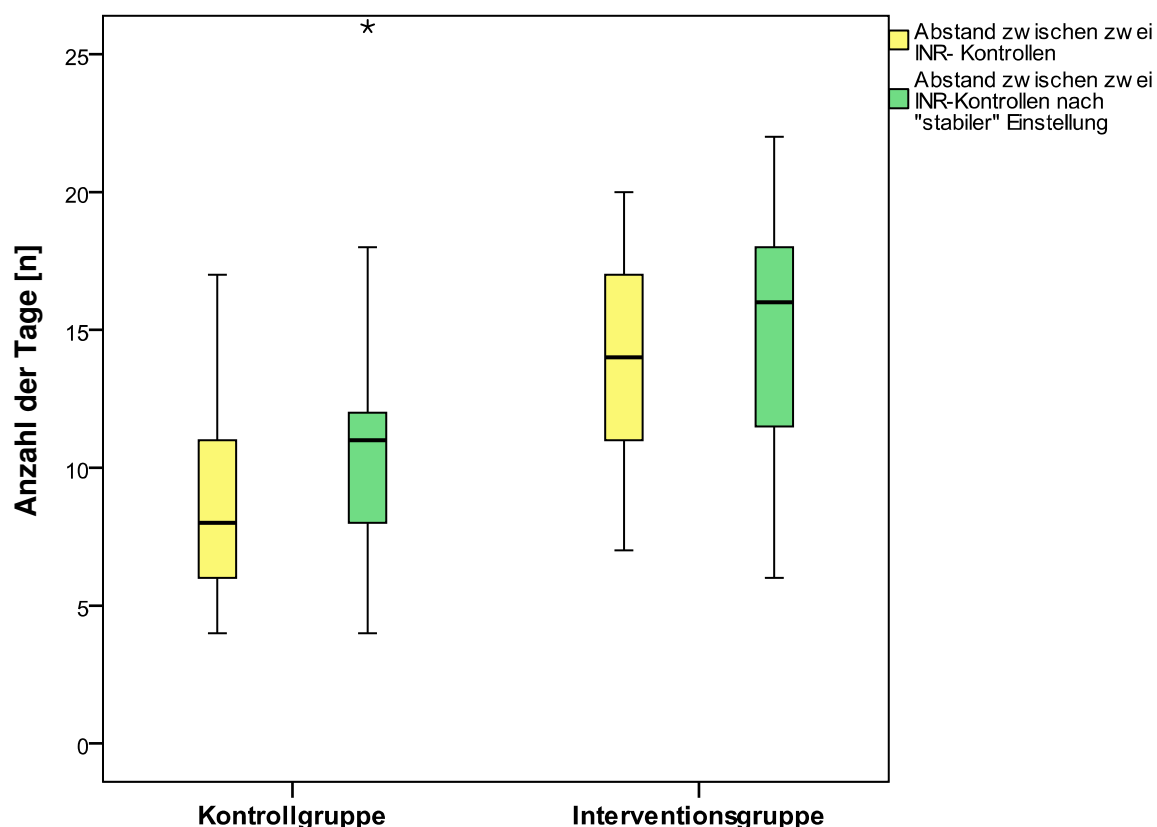


Abbildung 4.2-9 Boxplot-Darstellung des medianen Abstands der INR-Wert-Kontrollen für die Interventionsgruppe [ $n=29$ ] und Kontrollgruppe [ $n=29$ ] im Vergleich

Nach „stabiler“ INR-Wert-Einstellung lag der mediane Wert der INR-Kontrolle bei den Patienten der Interventionsgruppe bei 16 Tagen mit einer Spannweite von 6-22 Tagen (s. Abb. 4.2-9). Der INR-Wert der Patienten der Kontrollgruppe wurde median alle 11 Tage (Spannweite 4-26 Tage) bestimmt. Der Mann-Whitney-U-Test beobachtete keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p= 0,712$ ).

### Einflussfaktoren für Einhaltung des INR-Zielspiegelbereichs

Verschiedene Faktoren (Erkrankung, Urlaub und Änderungen der Komedikation) können einen Einfluss auf die Einhaltung des INR-Zielspiegelbereichs haben.

Während der Beobachtungszeit wurden die Patienten der Kontrollgruppe dazu angehalten Faktoren, welche den INR-ZSB beeinflussen können, auf Beobachtungsbögen zu dokumentieren. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden bei den Betreuungsgesprächen durch einen Apotheker nach Veränderungen gefragt. Der Apotheker erfasste die beeinflussenden Faktoren auf Dokumentationsbögen. Patienten, die mehrfach beeinflussende Faktoren aufwiesen, wurden mehrfach in die Analyse mit einbezogen.

Insgesamt wurden 95 Einflussfaktoren während der Beobachtungszeit erfasst (20 Einflussfaktoren in der Kontrollgruppe, 75 Einflussfaktoren in der Interventionsgruppe, s. Anlage 31 und 32). In Abb. 4.2-10 ist zu erkennen, dass es während einer Erkrankung (Erkältung/Durchfall) oder einem Urlaub zu INR-Verschiebungen außerhalb des ZSB (2-3; 2,5-3,5) kam. Es wurden insgesamt 44 Erkrankungen und 24 Urlaubsaufenthalte während der Beobachtungszeit erfasst. Bei 43% der Erkrankungen und 46% der Urlaube verschob sich der INR-Wert außerhalb des individuellen ZSB. 27 Änderungen in der Komedikation wurden dokumentiert. Bei etwa 60% hatte eine Änderung in der Komedikation Auswirkungen auf den individuellen INR-Wert (INR-Verschiebung außerhalb des ZSB 2-3; 2,5-3,5).

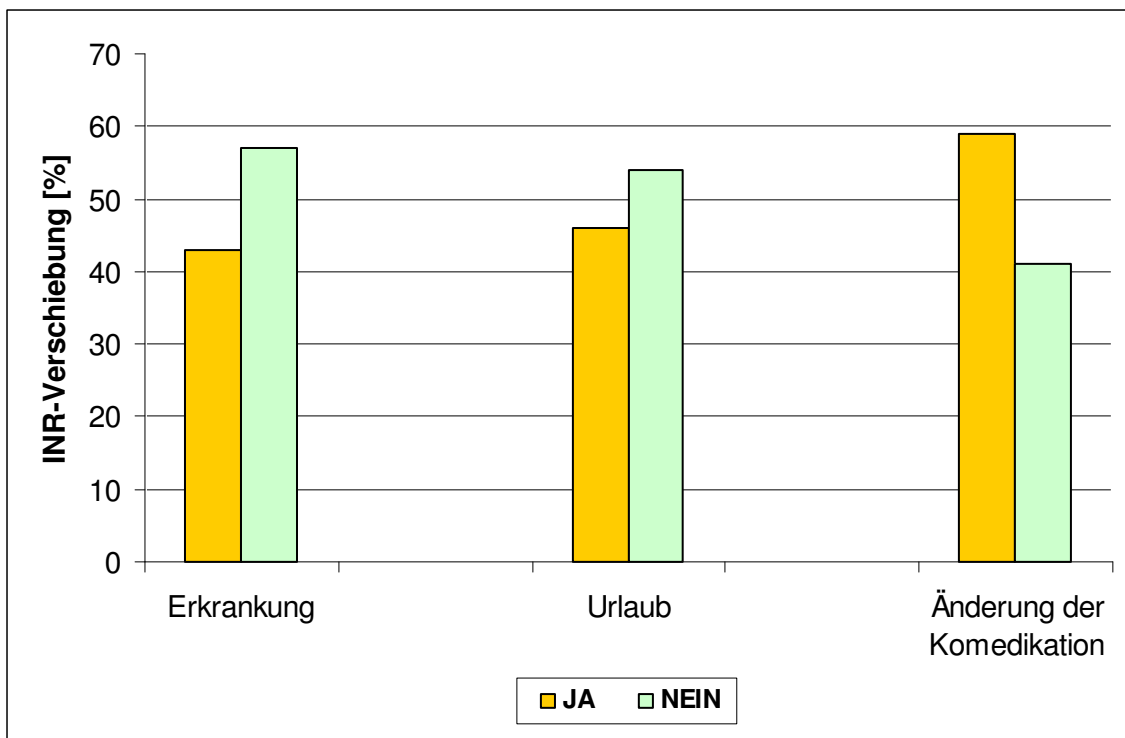


Abbildung 4.2-10 Darstellung des Anteils der INR-Verschiebung bei Erkrankung, Urlaub und Änderungen in der Komedikation

Tab. 4.2-3 stellt dar, bei wie viel Prozent der INR-Werte sich außerhalb des Zielspiegelbereichs eine Abweichung erklären ließ (ausführliche Übersicht zeigt Anlage 32). In der Interventionsgruppe waren 64% der INR-Werte außerhalb des INR-ZSB zu hoch (oberhalb des ZSB) und 37% der Werte zu niedrig (unterhalb des ZSB). Jeweils 31% der INR-Werte oberhalb und unterhalb des ZSB konnten durch Veränderungen des gesundheitlichen Zustands, der Arzneimitteltherapie oder aufgrund von Urlaub erklärt werden (s. Tab. 4.2-3). In der Kontrollgruppe wurden 39% der INR-Werte oberhalb des ZSB und 61% der INR-Werte unterhalb des ZSB gemessen. Für 95% der INR-Werte außerhalb des ZSB waren keine Ursachen bekannt bzw. es wurden von den Patienten keine Ursachen dokumentiert.

*Tabelle 4.2-3 INR außerhalb des ZSB (2-3; 2,5-3,5) im Vergleich zwischen der Interventionsgruppe [n=96] und der Kontrollgruppe [n=203] unter der Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%]*

	<b>INR-Wert</b>	<b>INR &gt; ZSB [n (%)]</b>	<b>INR &lt; ZSB [n (%)]</b>
<b>Interventionsgruppe</b>	INR-Veränderung gesamt	61 (64%)	35 (37%)
	INR-Veränderung erklärbar	19 (31%)	11 (31%)
<b>Kontrollgruppe</b>	INR-Veränderung gesamt	80 (39%)	123 (61%)
	INR-Veränderung erklärbar	4 (5%)	6 (5%)

#### 4.2.2 Zeit bis zum Erreichen des INR-Zielspiegelbereichs

Die Zeit bis zum Erreichen des ersten INR-Wertes im ZSB wurde bei Patienten mit Neueinstellung des Phenprocoumons und bei Patienten mit Wiedereinstellung nach zeitlich begrenzter Unterbrechung bestimmt. Der Median bei den Patienten der Interventionsgruppe lag bei 7 Tagen (Spannweite 2-18 Tage) und bei der Kontrollgruppe bei 9 Tagen (Spannweite 3-88 Tage). Es konnte kein Unterschied in der Zeit bis zum Erreichen des ZSB zwischen der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe verzeichnet werden ( $p=0,756$ ; Mann-Whitney-U-Test).

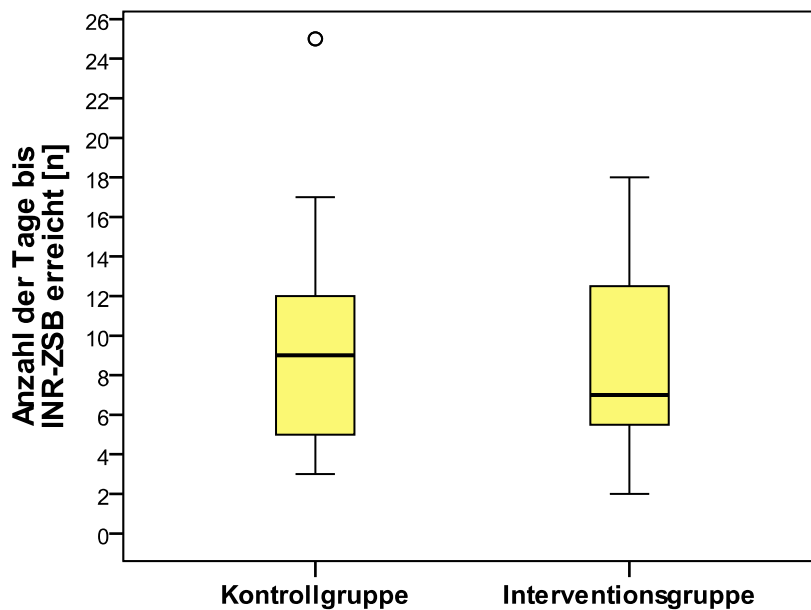


Abbildung 4.2-11 Anzahl der Tage [d] bis erster INR-Wert im ZSB für die Interventionsgruppe [n=19] und Kontrollgruppe [n=26] im Vergleich

Abb. 4.2-11 zeigt, dass alle Patienten der Interventionsgruppe innerhalb von drei Wochen ihren Zielspiegelbereich erreicht hatten. Über 50% der Patienten hatten bereits nach 7 Tagen ihren ZSB erreicht. In der Kontrollgruppe hatten über 80% der Patienten nach 14 Tagen ihren ZSB erreicht. Wenige Patienten (3) hatten nach drei Wochen ihren ZSB noch nicht erreicht.

In der Interventionsgruppe erreichten zwei und in der Kontrollgruppe elf Patienten während des Beobachtungszeitraumes von sechs Monaten keinen „stabilen“ INR-ZSB. Diese Patienten gingen mit 180 Tagen in die Berechnung ein. Sie sind in der graphischen Darstellung bei 180 Tagen zu finden. Etwa 70% der Patienten der Interventionsgruppe erreichten innerhalb von 60 Tagen ihren „stabilen“ INR-ZSB, in der Kontrollgruppe nur etwa 50% der Patienten.

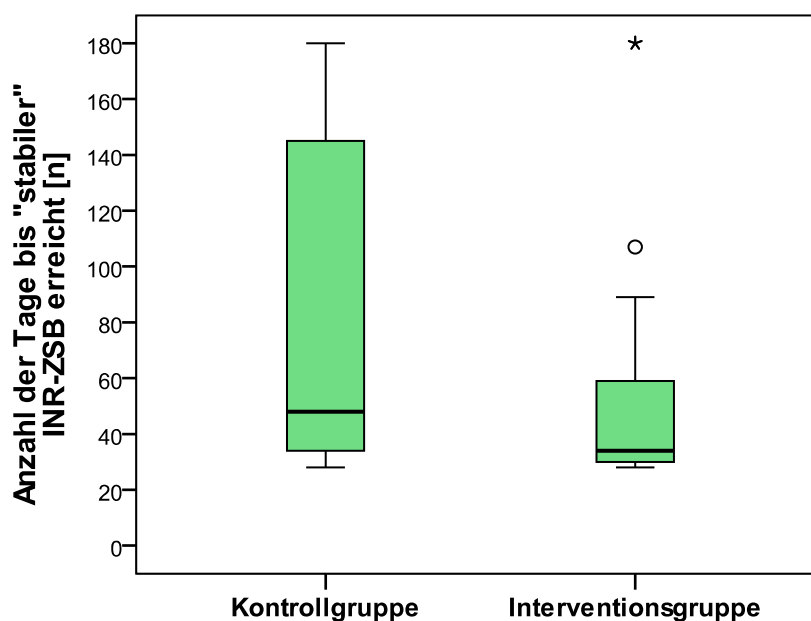


Abbildung 4.2-12 Anzahl der Tage bis zum „stabilen“ INR-ZSB für die Interventionsgruppe [n=29] und Kontrollgruppe [n=29] im Vergleich

Die mediane Anzahl der Tage betrug in der Interventionsgruppe 34 mit einer Spannweite von 28-180 Tagen und in der Kontrollgruppe 48 Tage mit einer Spannweite von 28-180 Tagen (s. Abb. 4.2-12). Es bestand ein tendenzieller Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,022$ ; Mann-Whitney-U-Test).

### 4.2.3 Compliance mit OtCM-Bliester

In der Interventionsgruppe erfolgte ein „real-time“ Monitoring der Phenprocoumon-Compliance. Ziel des „real-time“ Monitoring der Compliance war es, die Compliance (Dosing Compliance und Taking Compliance) der Patienten zu verbessern.

In beiden Gruppen wurden verschiedene Verhaltensmuster bezüglich der Tablettenentnahme aus den Phenprogamma<sup>®</sup>-OtCM-Bliester beobachtet. Das Einnahmeverhalten konnte in charakteristische Verhaltensweisen zusammengefasst werden. Diese werden im Folgenden durch Ausschnitte als Chronology Plot aus der OtCM-Datenbank anhand exemplarischer Patienten dargestellt:

#### I. Regelrechtes Compliancemuster mit regelrechter Entnahmezeit

Der Patient entnahm die Tabletten abends aus dem Phenprogamma<sup>®</sup>-OtCM-Bliester in der Regel pünktlich alle 24 Stunden. Es ist nahe liegend, dass der Patient eine Erinnerungshilfe, wie beispielsweise einen Wecker einsetzte.

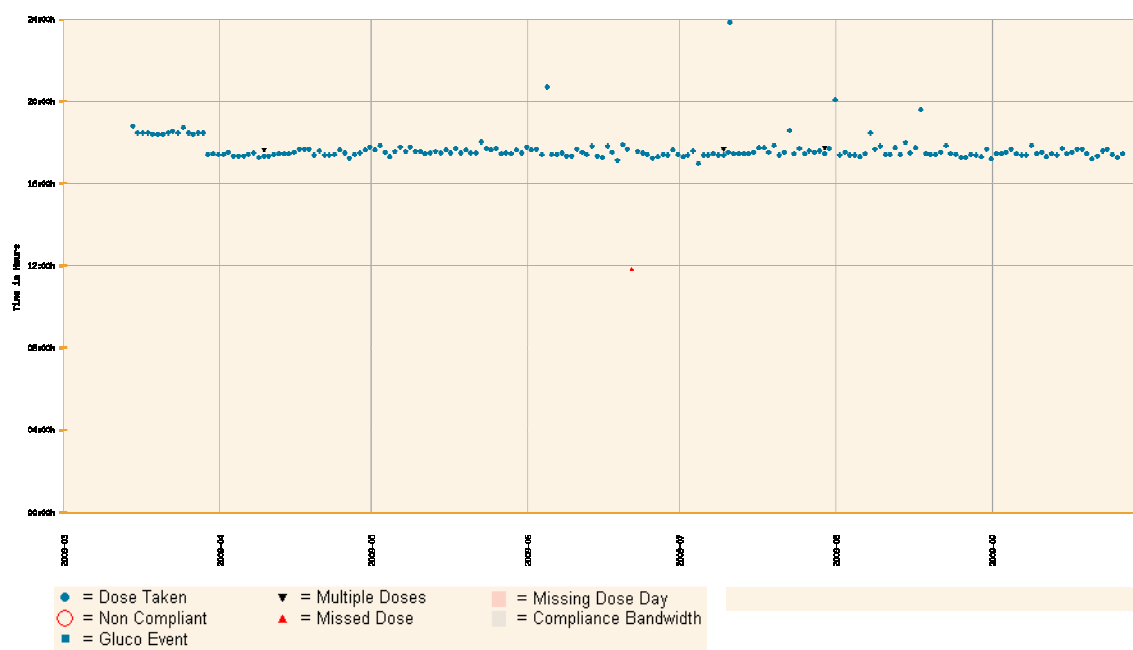


Abbildung 4.2-13 Chronology Plot eines Patienten mit regelhafter einmal täglicher Einnahme im 24-Stunden-Intervall

## II. Regelrechte Compliancemuster mit regelrechten Entnahmezeitpunkten

Der Patient der Abb. 4.2-14 entnahm seine Tabletten aus dem Phenprogamma®-OtCM-Bliester einmal täglich morgens und der Patient der Abb. 4.2-15 einmal täglich abends.

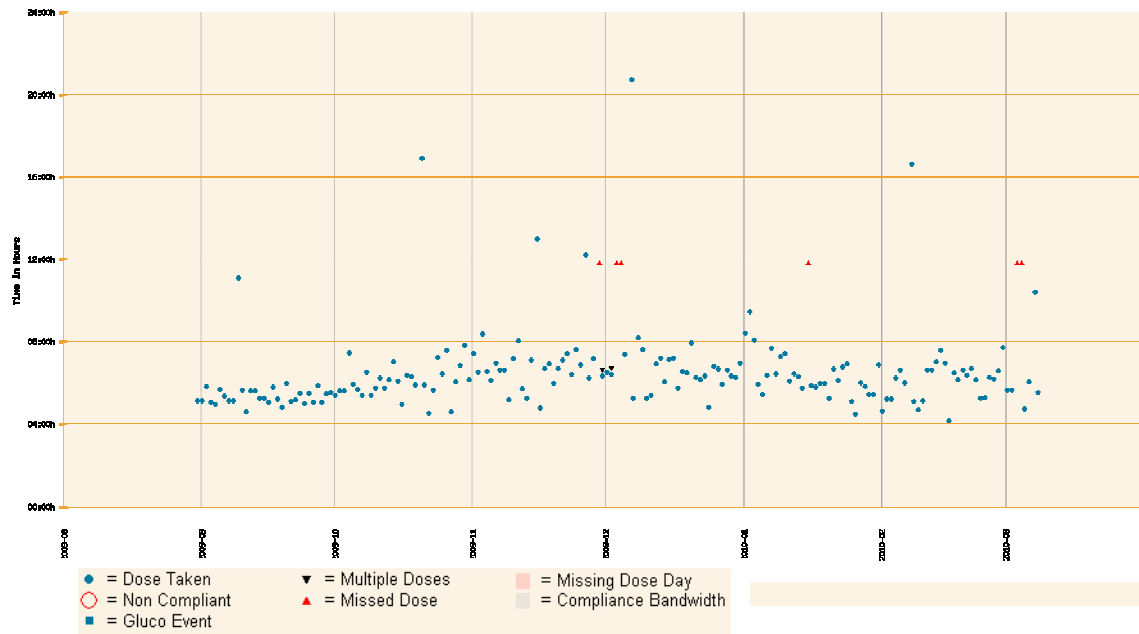


Abbildung 4.2-14 Chronology Plot mit regelhafter einmal täglicher Entnahme morgens

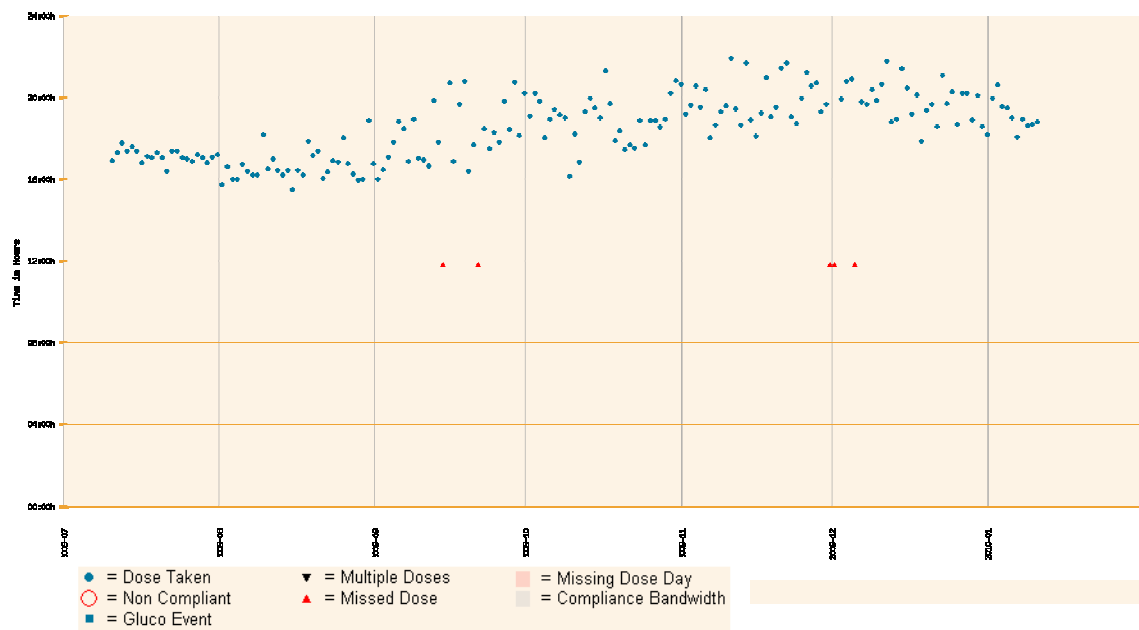


Abbildung 4.2-15 Chronology Plot mit regelhafter einmal täglicher Entnahme abends



### III. Regelrechtes Compliancemuster mit variierenden Entnahmezeitpunkten

Der Patient konnte sich anfangs nicht entscheiden, zu welchem Zeitpunkt er die Tabletten aus dem Phenprogamma®-OtCM-Blister entnehmen (einnehmen) sollte.

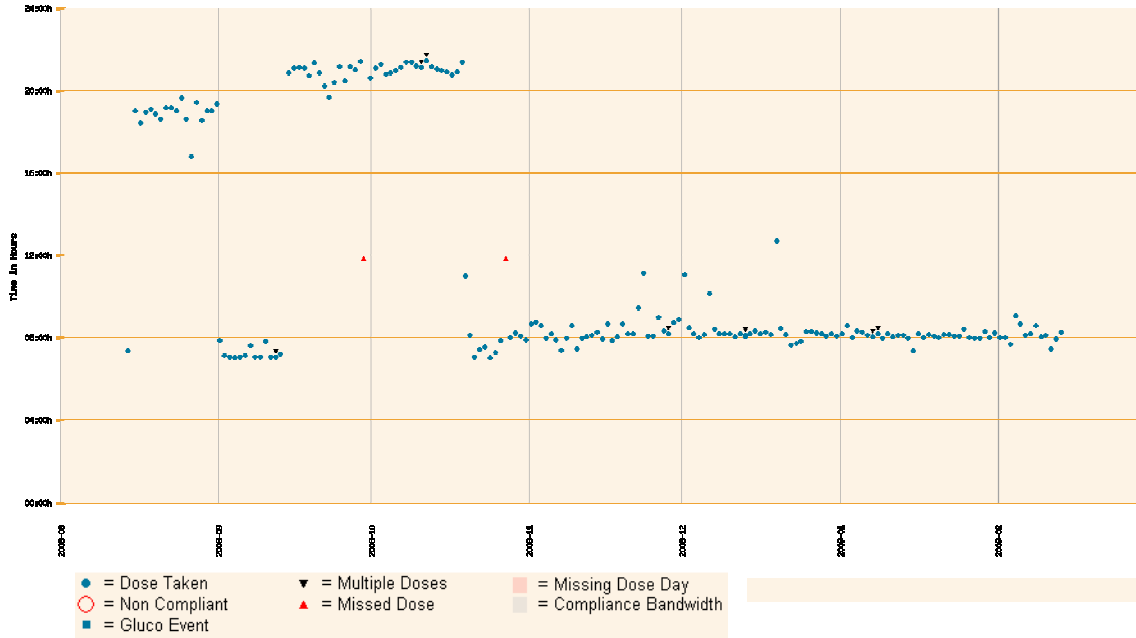


Abbildung 4.2-16 Chronologie Plot mit variierenden Entnahmezeitpunkten bei einmal täglicher Entnahme

### IV. Regelrechtes Compliancemuster mit variierender Entnahmezeit

Die Tablettenentnahme durch den Patienten aus dem Phenprogamma®-OtCM-Blister erfolgte mit zeitlichen Varianzen.

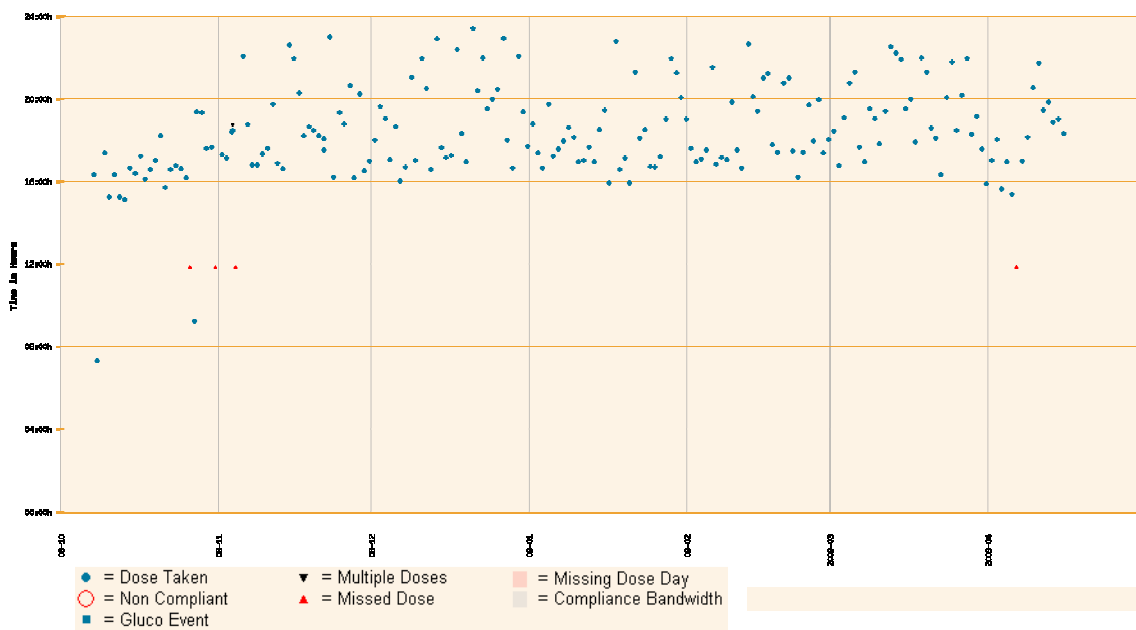


Abbildung 4.2-17 Chronology Plot eines Patienten mit regelhafter einmal täglicher Entnahme mit unregelmäßigen Entnahmezeiten

## V. Compliancemuster mit häufigem Vergessen der Tablettenentnahme

Der Patient vergaß häufig die Tablettenentnahme aus dem Phenprogamma®-OtCM-Bliester. Ein rotes Dreieck in der Abb. stellt eine vergessene Entnahme dar.

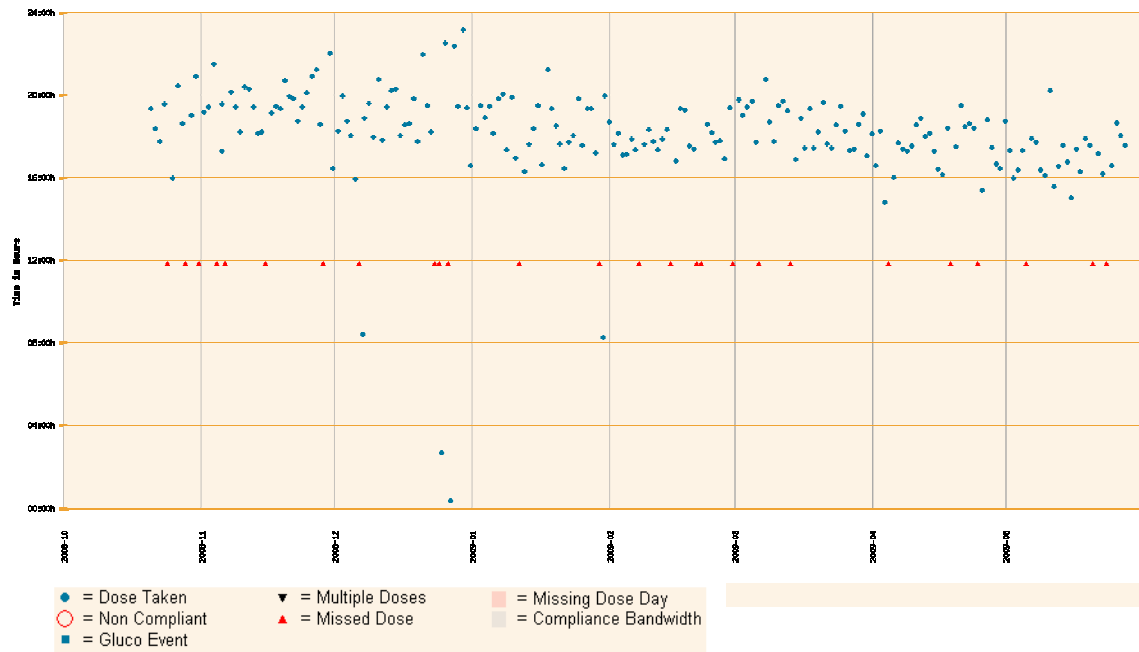


Abbildung 4.2-18 Chronology Plot eines Patienten mit fehlerhafter Entnahme (einmal tägliche Entnahme regelhaft)

## VI. Compliancemuster mit stark variierender Entnahmehäufigkeit

Die Tablettenentnahme des Patienten variierte stark. Es konnte kein Entnahmemuster abgeleitet werden. Die Phenprogamma®-OtCM-Bliester wurden nicht regelhaft verwendet. Dieser Patient wurde von der Daten-Auswertung ausgeschlossen.

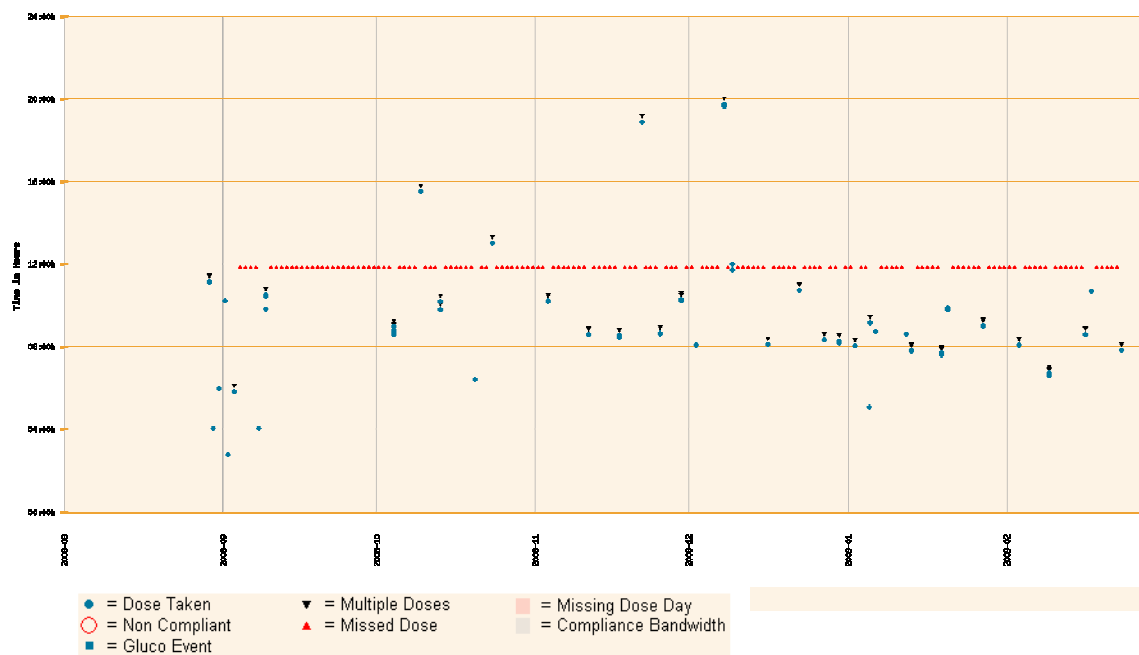


Abbildung 4.2-19 Chronology Plot eines Patienten mit stark variierender Entnahmehäufigkeit (einmal tägliche Entnahme regelhaft)

## VII. Drug Holidays

Der Patient unterbrach gelegentlich die Tablettenentnahme aus dem Phenprogamma®-OtCM-Blister für mehr als 72 Stunden. Er legte „Arzneimittelferien“ ein.

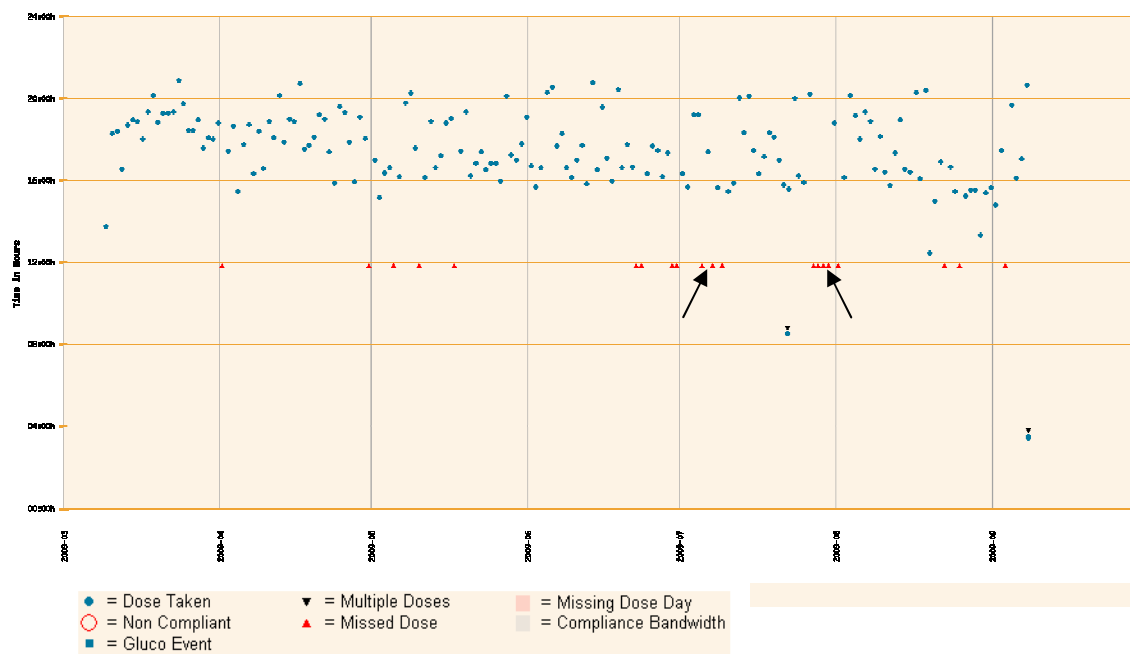


Abbildung 4.2-20 Chronology Plot eines Patienten mit Drug Holidays (einmal tägliche Entnahme regelhaft)

### 4.2.3.1 Dosing Compliance

Die Dosing Compliance spiegelt die Regelmäßigkeit der Entnahme aus dem Phenprogamma®-OtCM-Blister und somit die Einnahme von Phenprocoumon wider. Dosing Compliance mit „real-time“ Monitoring heißt, die Patienten wurden bei Vergessen der Einnahme durch einen Telefonanruf an die Einnahme erinnert, und nahmen ihr Phenprocoumon daraufhin ein. Patienten der Kontrollgruppe (ohne „real-time“ Monitoring) wurden an die vergessene Einnahme nicht erinnert. Der Median der DC lag bei der Interventionsgruppe bei 100% (Spannweite 92-100%; 25%-Percentile 99%; 75%-Percentile 100%). In der Kontrollgruppe lag der Median bei 94% (Spannweite 50-100%; 25%-Percentile 89%; 75%-Percentile 97%) (s. Abb. 4.2-21).

Wären die Patienten der Interventionsgruppe nicht durch „real-time“ Monitoring an die Einnahme erinnert worden und hätten somit die Einnahme vergessen (vergleichbar mit Kontrollgruppe), dann läge der Median der Dosing Compliance bei 97%.

Die Erreichbarkeit der Patienten der Interventionsgruppe beim „real-time“ Monitoring der Dosing Compliance lag im Median bei 100% (Spannweite 0-100%; 25%-Percentile 76%; 75%-Percentile 100%).

Abb. 4.2-21 zeigt eine graphische Darstellung der Dosing Compliance der Interventionsgruppe und Kontrollgruppe. Tendenziell war die Dosing Compliance der Patienten mit „real-time“ Monitoring besser als bei den Patienten ohne „real-time“ Monitoring ( $p < 0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test).

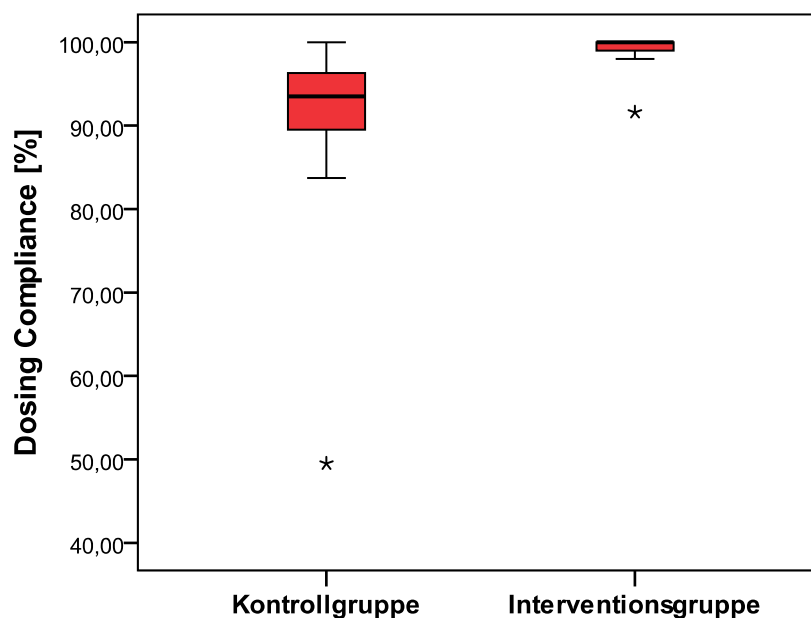


Abbildung 4.2-21 Boxplot-Darstellung der Dosing Compliance für die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

100% der Interventionsgruppe wies eine Dosing Compliance  $> 80\%$  auf und wurde als compliant eingestuft (s. Tab. 4.2-4). In der Kontrollgruppe waren 97% der Patienten compliant.

Tabelle 4.2-4 Dichotomisierung der Patienten der Interventionsgruppe [ $n=29$ ] und der Kontrollgruppe [ $n=29$ ] in compliant bzw. non-compliant bezüglich der Dosing Compliance unter der Angabe der absoluten [ $n$ ] und relativen Häufigkeiten [%]

	compliant	non-compliant
Interventionsgruppe	29 (100%)	0 (0%)
Kontrollgruppe	28 (97%)	1 (3%)

## Determinanten der Dosing Compliance

### Alter

Das Streudiagramm in Abb. 4.2-22 stellt die Dosing Compliance in Abhängigkeit vom Patientenalter dar. Es ließ sich kaum ein Zusammenhang zwischen der Dosing Compliance und dem Parameter Alter nachweisen. Der lineare Zusammenhang ist mit  $R^2 = 0,063$  gering. Das bestätigte auch der errechnete Korrelationskoeffizient nach Pearson  $-0,25$ . In der Tendenz wurde beobachtet, dass je jünger die Patienten desto höher war die Dosing Compliance sowohl in der Interventionsgruppe (Korrelationskoeffizient nach Pearson  $-0,13$ ) als auch der Kontrollgruppe (Korrelationskoeffizient nach Pearson  $-0,16$ ).

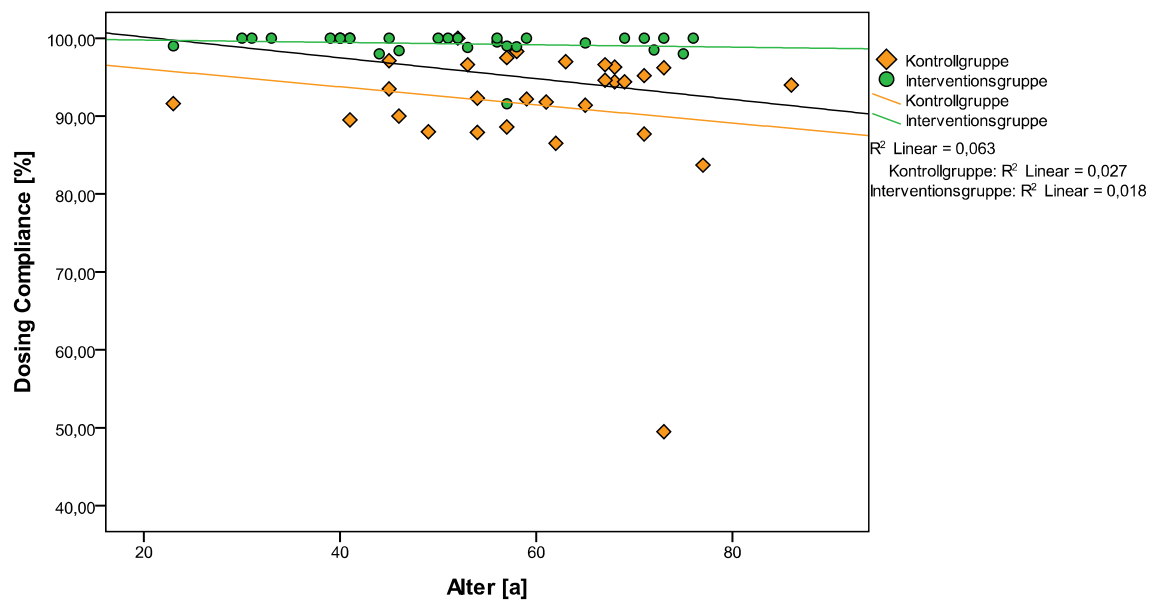


Abbildung 4.2-22 Streudiagramm der Dosing Compliance in Abhängigkeit vom Alter der Patienten für die Interventionsgruppe [n=29] und Kontrollgruppe [n=29]

## Geschlecht

Es ist in der Literatur häufig beschrieben, dass männliche Patienten eine geringere Compliance aufweisen als weibliche [5;20]. Mit den Ergebnissen der Dosing Compliance konnten jedoch in dieser Studie mittels des Mann-Whitney-U-Tests (Interventionsgruppe  $p= 0,48$ ; Kontrollgruppe  $p= 1,0$ ) keine Zusammenhänge mit der Determinante Geschlecht nachgewiesen werden. In der graphischen Darstellung (s. Abb. 4.2-23) ist zu erkennen, dass tendenziell die männlichen Patienten eine höhere Compliance-Rate aufwiesen, sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe. Das Verhältnis weibliche Patienten zu männlichen Patienten in der Kontrollgruppe war sehr unausgeglichen (4:25).

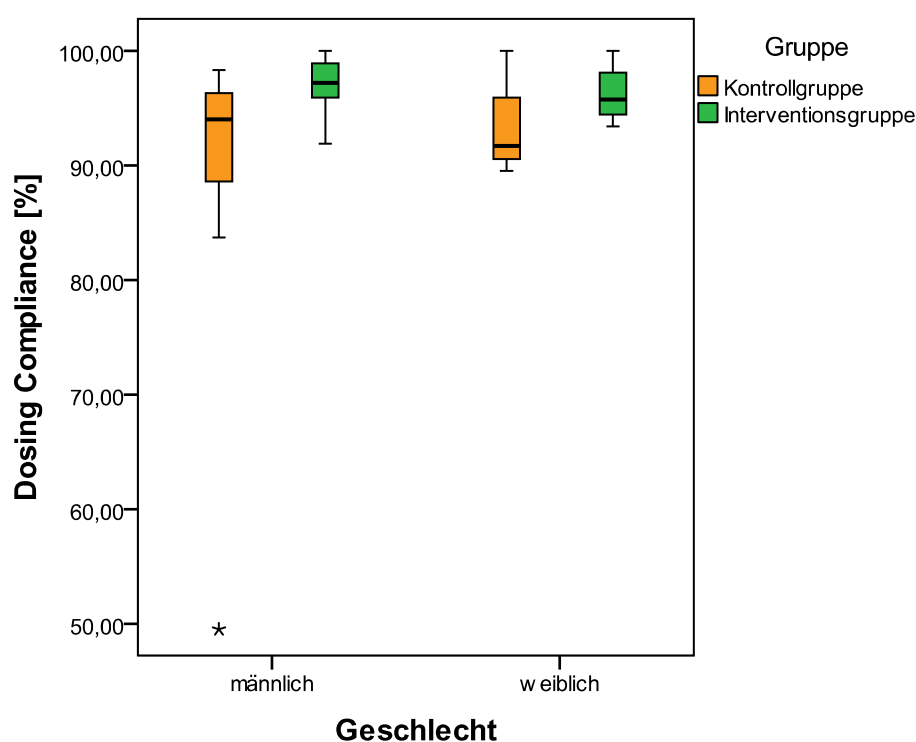


Abbildung 4.2-23 Boxplot-Darstellung der Dosing Compliance in Abhängigkeit vom Geschlecht der Patienten für die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

### Indikation der Vitamin-K-Antagonistischen Therapie

Ein Zusammenhang zwischen der primären Indikation der Phenprocoumon-Therapie und der Dosing Compliance konnte nicht festgestellt werden. Es gab vereinzelt niedrigere Compliance-Raten bei Patienten der Kontrollgruppe mit der primären Indikation von Lungenembolie (LE) und venöse Thromboembolie (VTE) (s. Abb. 4.2-24).

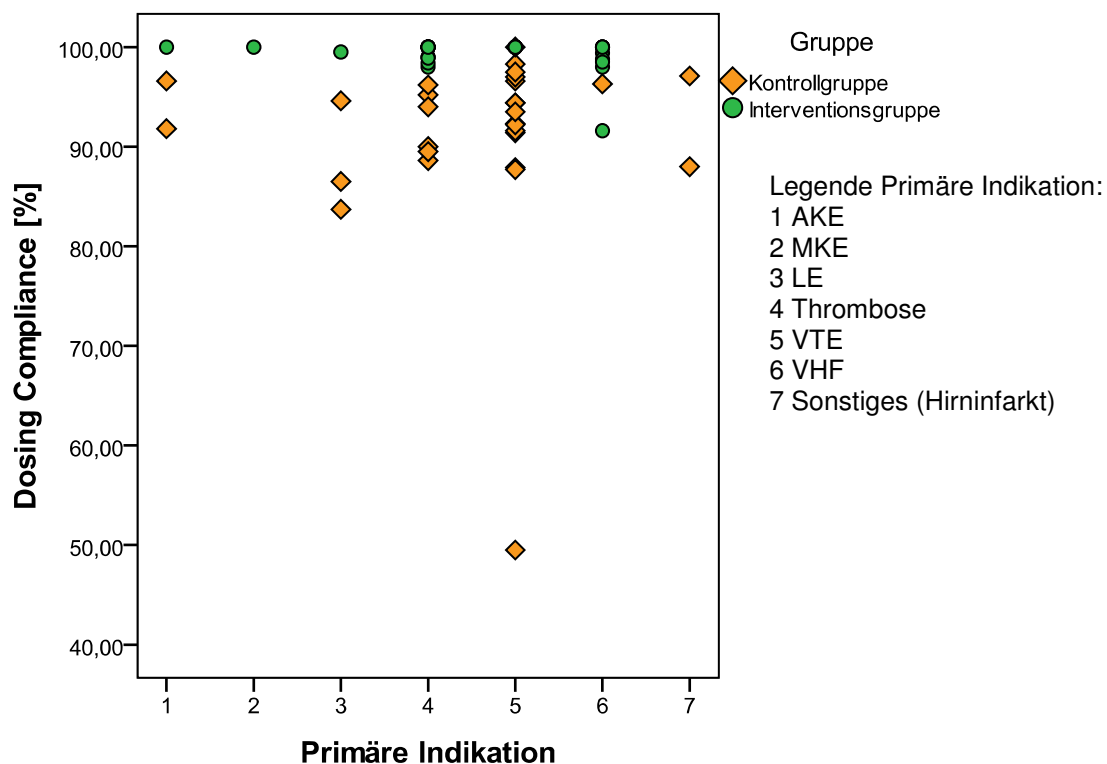


Abbildung 4.2-24 Streudiagramm der Dosing Compliance in Abhängigkeit von der primären Indikation der Phenprocoumon-Therapie für die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

### Anzahl einzunehmender Arzneimittel (Dauermedikation)

Die durchschnittliche Anzahl Arzneimittel der Dauermedikation lag bei den Patienten der Interventionsgruppe bei 3,9 unterschiedlichen Arzneimitteln und der Kontrollgruppe bei 2,4. Das Streudiagramm in Abb. 4.2-25 zeigt die Dosing Compliance in Abhängigkeit von der Anzahl einzunehmender Arzneimittel. Ein Zusammenhang zwischen der Dosing Compliance und der Anzahl einzunehmender Arzneimittel ließ sich nicht beobachten (Korrelationskoeffizient nach Pearson -0,03). Es wurde bei der Kontrollgruppe die Tendenz festgestellt, je höher die Anzahl der Arzneimittel, desto schlechter war die Dosing Compliance (Korrelationskoeffizient nach Pearson: - 0,34).

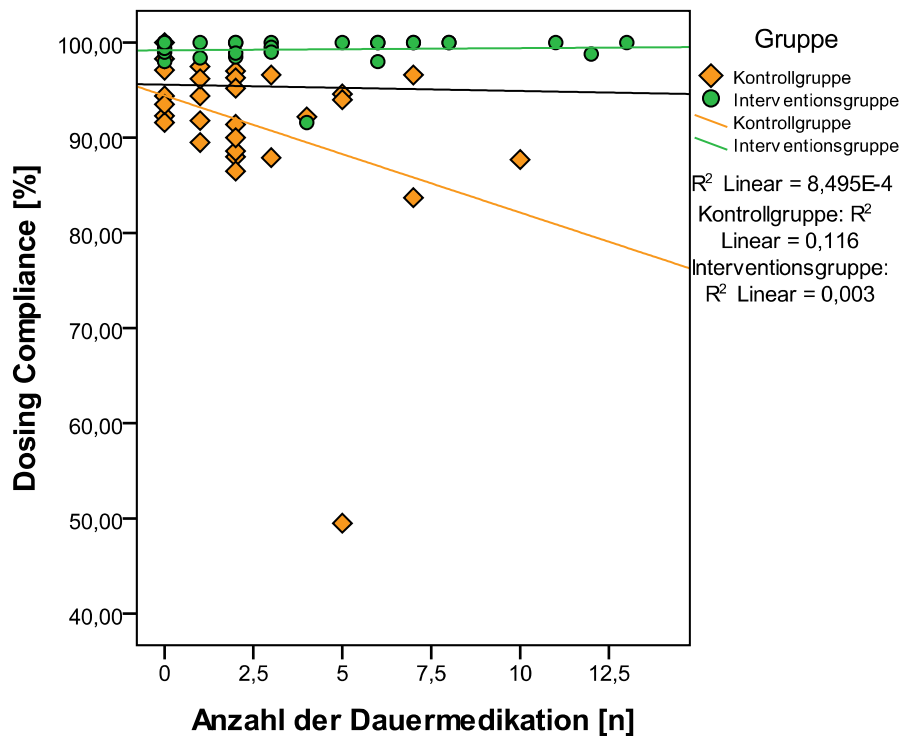


Abbildung 4.2-25 Streudiagramm der Dosing Compliance in Abhängigkeit der Anzahl der einzunehmenden Arzneimittel für die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe



### 4.2.3.2 Taking Compliance

Taking Compliance ist definiert als Prozent der eingenommenen Dosen im Vergleich zu den verordneten Dosen. Die Taking Compliance kann aufgrund der Definition über 100% liegen, dies deutet auf eine Hypercompliance hin. Die Taking Compliance bei der Interventionsgruppe lag im Median bei 100% mit einer geringen Spannweite (Spannweite 98-100%; 25%-Perzentil 99%; 75%-Perzentil 100%) und in der Kontrollgruppe bei 98% mit einer größeren Spannweite (Spannweite 74-100%; 25%-Perzentil 94%; 75%-Perzentil 99%) (s. Abb. 4.2-26). In der Kontrollgruppe zeigten die Patienten eine höhere Taking Compliance als Dosing Compliance.

Wären die Patienten der Interventionsgruppe nicht durch „real-time“ Monitoring an die Einnahme erinnert worden und hätten somit die Einnahme vergessen, entspräche deren Taking Compliance der der Kontrollgruppe (98%).

Patienten der Interventionsgruppe tendierten zu einer besseren Taking Compliance im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe ( $p < 0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test).

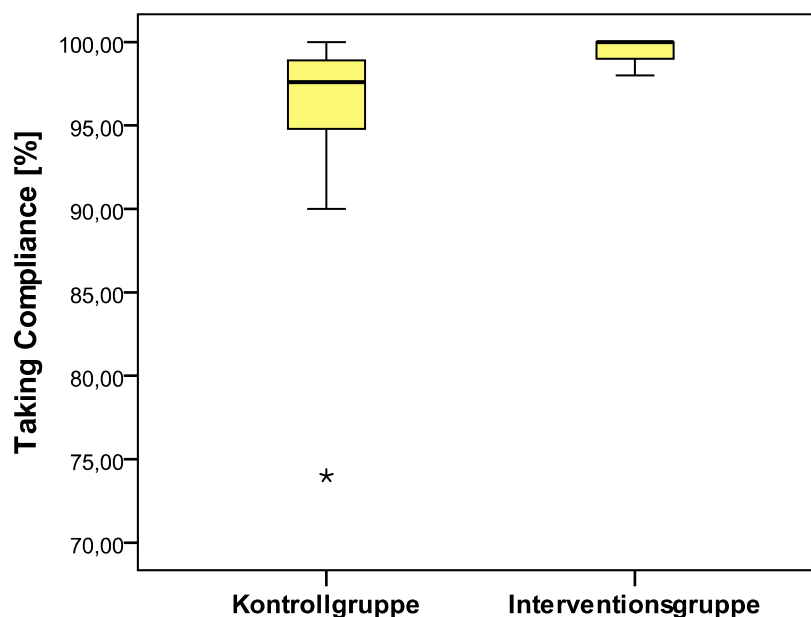


Abbildung 4.2-26 Boxplot-Darstellung der Taking Compliance für die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

100% der Patienten der Interventionsgruppe und 97% der Patienten der Kontrollgruppe waren als compliant einzustufen (s. Tab. 4.2-5).

Die Erreichbarkeit der Patienten der Interventionsgruppe beim „real-time“ Monitoring der Taking Compliance lag auf einem vergleichbaren Niveau der Erreichbarkeit des „real-time“ Monitorings der Dosing Compliance (Median 100%; Spannweite 0 -100%; 25%-Perzentile 75%; 75%-Perzentile 100%).

*Tabelle 4.2-5 Dichotomisierung der Patienten der Interventionsgruppe [n=29] und der Kontrollgruppe [n=29] in compliant bzw. non-compliant bezüglich der Taking Compliance unter der Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%]*

	<b>compliant</b>	<b>non-compliant</b>
Interventionsgruppe	29 (100%)	0 (0%)
Kontrollgruppe	28 (97%)	1 (3%)

#### **4.2.3.3 Timing Compliance**

Das Ziel des „real-time“ Monitorings war es nicht die Timing Compliance der Patienten zu verbessern. Das wäre praktisch auch kaum durchführbar. Denn ein Erinnerungsanruf bei Vergessen der abendlichen Einnahme erfolgte in der Regel erst am nächsten Morgen und bei Vergessen der morgendlichen Einnahme nachmittags oder abends. Zu dieser Zeit war das Zeitfenster der Timing Compliance ( $\pm 6$  Stunden) meist schon überschritten. Der richtige zeitliche Abstand zwischen den Entnahmezeiten spielt bei der VKA-Therapie, speziell bei Phenprocoumon, aufgrund der langen Halbwertszeit wahrscheinlich keine große Rolle. Die mediane Timing Compliance, d.h. der Anteil der zum vorgesehenen Zeitpunkt entnommenen Dosen, lag in beiden Gruppen auf einem ähnlichen Niveau, wie Abb. 4.2-27 zeigt. Die Timing Compliance der Patienten der Interventionsgruppe betrug im Median 97% mit einer Spannweite von 81% bis 100% (25%-Percentil 93%; 75%-Percentil 99%). Die Kontrollgruppe wies eine mediane Timing Compliance von 96% mit einer Spannweite von 38% bis 100% (25%-Percentil 93%; 75%-Percentil 99%) auf ( $p= 0,586$ ; Mann-Whitney-U-Test).

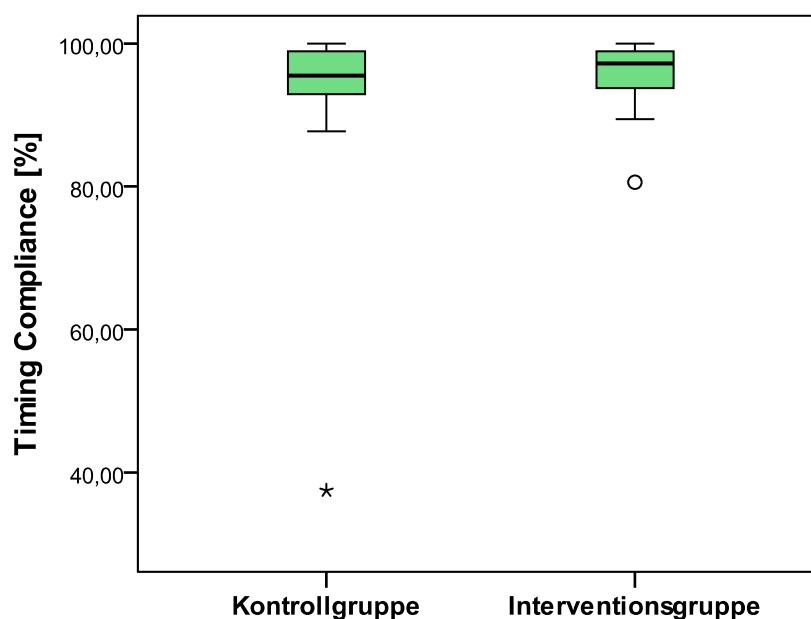


Abbildung 4.2-27 Boxplot-Darstellung der Timing Compliance für die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

Definitionsgemäß (Timing Compliance  $\geq 80\%$ ) wurden 100% der Patienten der Interventionsgruppe und 97% der Patienten der Kontrollgruppe als compliant eingestuft.

Tabelle 4.2-6 Dichotomisierung der Patienten der Interventionsgruppe [n=29] und der Kontrollgruppe [n=29] in compliant bzw. non-compliant bezüglich der Timing Compliance unter der Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%]

	compliant	non-compliant
Interventionsgruppe	29 (100%)	0 (0%)
Kontrollgruppe	28 (97%)	1 (3%)

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Timing Compliance in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Dosing Compliance und Taking Compliance am niedrigsten war. Die Patienten der Kontrollgruppe zeigten eine hohe Taking Compliance, gefolgt von der Timing Compliance, am niedrigsten war die Dosing Compliance.

#### 4.2.3.4 Drug Holidays

Erfolgte für mehr als 72 Stunden keine Arzneimitteleinnahme, machte der Patient so genannte „Arzneimittelferien“. Ein längeres oder auch wiederholtes Auslassen der VKA-Therapie kann schwerwiegende Folgen für den Patienten haben. Tab. 4.2-7 zeigt, dass 93% der Patienten der Interventionsgruppe und 69% der Patienten der Kontrollgruppe keine Drug Holidays eingelegt hatten. Es bestand zwischen den beiden Gruppen ein tendenzieller Unterschied ( $p=0,041$ ; Exakter Test nach Fischer). Die höchste Anzahl der Drug Holidays lag in der Interventionsgruppe pro Patient bei nur einem Ereignis in der Kontrollgruppe bei vier Drug Holidays. Die Patienten ohne Drug Holidays wurden der Definition entsprechend als compliant eingestuft (s. Tab. 4.2-8).

*Tabelle 4.2-7 Absolute sowie relative Häufigkeiten der Drug Holidays bezogen auf der Angabe der Anzahl der Drug Holidays (0, 1, 2,  $\geq 3$ ) im Vergleich zwischen Interventionsgruppe [n=29] und Kontrollgruppe [n=29]*

	Drug Holidays			
	0	1	2	$\geq 3$
Interventionsgruppe	27 (93%)	2 (7%)	0 (0%)	0 (0%)
Kontrollgruppe	20 (69%)	5 (17%)	3 (10%)	1 (4%)

*Tabelle 4.2-8 Dichotomisierung der Patienten der Interventionsgruppe [n=29] und Kontrollgruppe [n=29] in compliant bzw. non-compliant bezüglich der Drug Holidays unter der Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%]*

	compliant	non-compliant
Interventionsgruppe	27 (93%)	2 (7%)
Kontrollgruppe	20 (69%)	9 (31%)

### Wochentagsbezogene Non-Compliance

Es wurde überprüft, ob die Patienten dazu tendierten an einem bevorzugten Wochentag die Tabletteneinnahme zu vergessen. Patienten, die mehrfach ihre Tabletteneinnahme vergaßen, wurden mehrfach in die Analyse mit einbezogen.

In der Kontrollgruppe fehlte mit einem Anteil von 18% freitags am häufigsten die Tabletteneinnahme. Dienstags, mittwochs und sonntags war die Häufigkeit fehlender Einnahmen mit 12% am geringsten. Montags und donnerstags fehlten 15% und samstags 16% der Tabletteneinnahmen. In der Interventionsgruppe wurden ebenfalls die „vergessenen“ Tabletteneinnahmen berechnet, wenn kein „real-time“ Monitoring der Compliance stattgefunden hätte. Samstags wäre am häufigsten (17%) die Tablettenentnahme vergessen worden. Dienstags und freitags wäre der Anteil mit 11% und 12% am geringsten gewesen. Montags hätte 16%, donnerstags und sonntags 15% der Tabletten-einnahmen gefehlt.

Wie zu erwarten, vergaßen die Patienten am Wochenende am häufigsten die Tabletteneinnahme, in der Kontrollgruppe freitags mit 18% und in der Interventionsgruppe samstags mit 17% (s. Abb. 4.2-28).

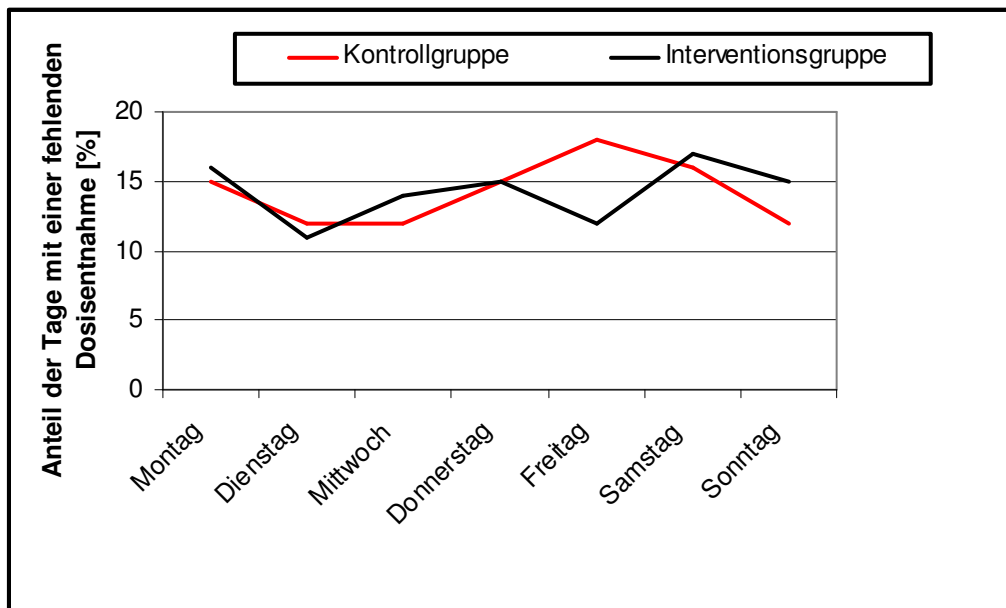


Abbildung 4.2-28 Prozentualer Anteil der Tage, an denen eine Dosisentnahme aus dem Phenprogamma®-OtCM-Bliester fehlte, aufgeteilt nach Wochentagen; Interventionsgruppe [n=137], Kontrollgruppe [n=209])

#### 4.2.4 Compliance gemäß Pill Count

Ein Patient der Interventionsgruppe verlor mehrere Sammeldosen, in welchen die geteilten Tabletten aufbewahrt werden sollten. Ein weiterer Patient der Interventionsgruppe sammelte neben den Phenprocoumon-Tabletten auch andere Tabletten in der Sammeldose. Beide Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Ein Patient der Kontrollgruppe schickte die Sammeldosen nicht zurück ins Studienzentrum. Folglich konnten bezüglich des Pill Counts 27 Patienten der Interventionsgruppe und 28 Patienten der Kontrollgruppe ausgewertet werden.

Der Vergleich der jeweils gemessenen Taking Compliance mit der für jeden einzelnen Patienten mittels Pill Count errechneten Compliance zeigte, dass die Compliance-Raten bei der Interventionsgruppe kaum voneinander abwichen (Median TC 100%; Median PC 100%). In der Kontrollgruppe lag, der Median der TC bei 98% und der Median des PC bei 100%. Beim errechneten PC wurde häufiger für verschiedene Patienten der Kontrollgruppe eine Hypercompliance ermittelt, so dass der Unterschied von TC und PC damit erklärt werden kann. Die höchste Compliance-Rate mit 110% wies ein Patient der Kontrollgruppe auf (s. Tab. 4.2-9).

*Tabelle 4.2-9 Pill Count ermittelt für die Interventionsgruppe [n=27] und die Kontrollgruppe [n=28]*

	Median [%]	Min [%]	Max [%]	Perzentile [%]	
				25 %	75 %
Interventionsgruppe	100	99	101	100	100
Kontrollgruppe	100	95	110	99	102

Sowohl in der Interventionsgruppe als auch in der Kontrollgruppe konnten aufgrund des PC 100% der Patienten als compliant eingestuft werden (vgl. Tab. 4.2-10;  $p=0,143$ ; Mann-Whitney-U-Test). Vergleichbar mit der Definition der Taking Compliance wurden Patienten mit Compliance-Raten zwischen 90% und 110% als compliant eingestuft.

*Tabelle 4.2-10 Dichotomisierung der Patienten der Interventionsgruppe [n=27] und Kontrollgruppe [n=28] in compliant bzw. non-compliant bezüglich des Pill Count unter der Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%]*

	compliant	non-compliant
Interventionsgruppe	29 (100%)	0 (0%)
Kontrollgruppe	29 (100%)	0 (0%)

#### **4.2.5 Häufigkeit von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen**

Eine statistische Auswertung wurde aufgrund der geringen Zahl von Ereignissen nicht durchgeführt. 23 Patienten der Kontrollgruppe schickten den Dokumentationsbogen für UAW an das Studienzentrum zurück. Bei der Interventionsgruppe wurden alle Patienten (n=29) berücksichtigt.

Aufgrund der geringen Anzahl von berichteten Blutungen wurden in der Abb. 4.2-29 leichte und schwere Blutungen zusammengefasst. Bei 72% der Patienten der Interventionsgruppe und bei 65% der Patienten der Kontrollgruppe wurden keine Blutungen dokumentiert. Es traten Blutungen des Zahnfleisches, im Nasen- und Rachenraum, der Nieren- und Harnwege sowie dem Auge auf. Es kam jeweils bei acht Patienten der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe zu Blutungen unterschiedlicher Häufigkeit. In der Interventionsgruppe wurden insgesamt 13 Blutungen gezählt und in der Kontrollgruppe 52. Die höchste Anzahl von Blutungen pro Patient lag in der Interventionsgruppe bei vier und in der Kontrollgruppe bei 40. Dieser Patient klagte sehr häufig über Nasenbluten. Nur bei einem Patienten in der Kontrollgruppe kam es zu einer schwerwiegenden Blutung im Bereich der Nieren- und Harnwege, die einen Krankenhausaufenthalt (Bluttransfusion) zur Folge hatte.

Thromboembolische Ereignisse traten weder in der Interventionsgruppe noch in der Kontrollgruppe auf.

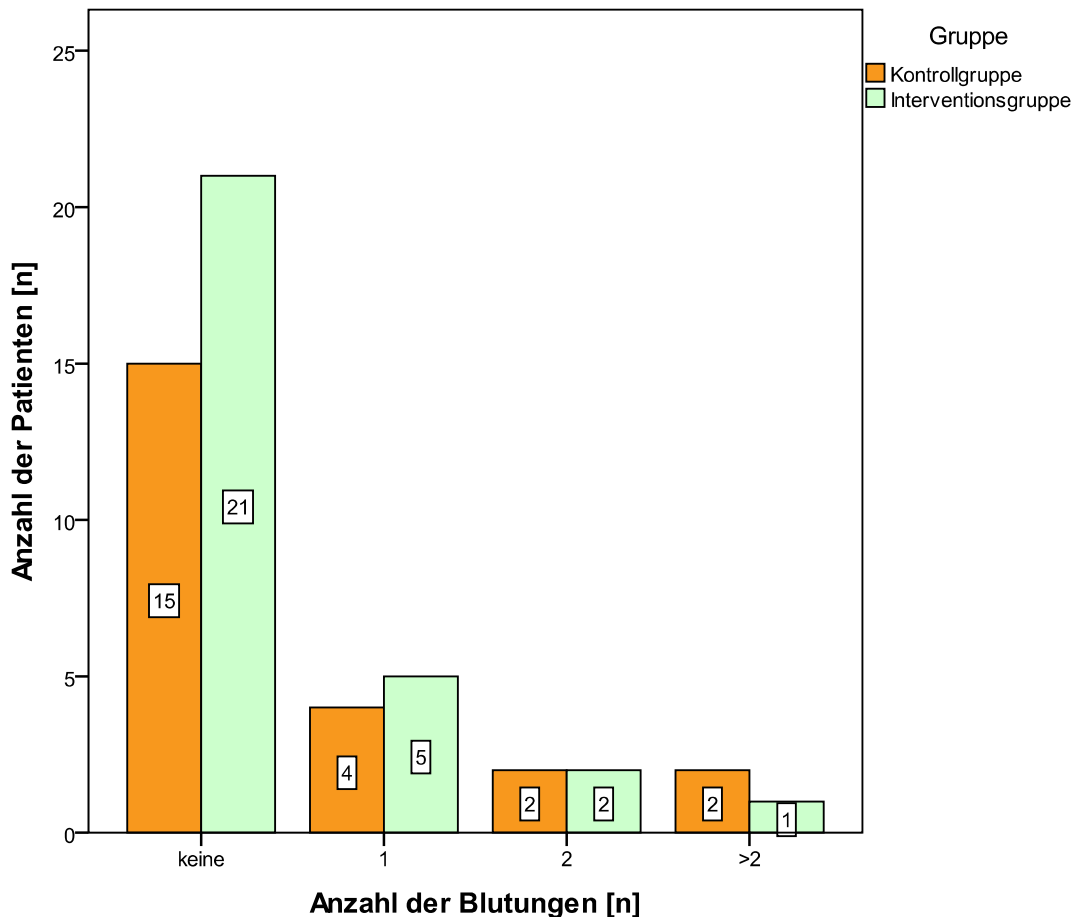


Abbildung 4.2-29 Anzahl der Blutungen in der Interventionsgruppe [n=29] und Kontrollgruppe [n=23] unter der Angabe der absoluten Häufigkeiten [n]

#### 4.2.5.1 Zahl der Arztbesuche/Krankenhausaufenthalte aufgrund von UAW

Es wurden keine Arztbesuche aufgrund von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen gezählt. Ein Patient der Kontrollgruppe suchte dreimal während der Beobachtungszeit seinen Hausarzt aufgrund von Schmerzen im Brustbereich und Atembeschwerden auf. Er hatte Angst erneut eine Lungenembolie zu haben. Der Hausarzt ging auf die Beschwerden des Patienten nicht ein. Es wurden keine Untersuchungen zum Ausschluss einer möglichen Lungenembolie durchgeführt.

Ein Patient der Kontrollgruppe wurde aufgrund von Blutungen im Bereich der Nieren- und ableitenden Harnwege ins Krankenhaus eingeliefert. Der Patient hatte zu diesem Zeitpunkt ein INR-Wert von 4,8. Er wurde insgesamt 19 Tage im Krankenhaus behandelt. Er war intensivpflichtig, bekam Bluttransfusionen und eine Nierenersatztherapie.



#### 4.2.6 Patientenzufriedenheit mit dem Betreuungsservice

Alle Patienten der Interventionsgruppe füllten den Fragebogen zur Patientenzufriedenheit mit dem Betreuungsservice des Thrombosedienstes aus (Rücklaufquote 100%). Die Patienten bewerteten den Service durchweg sehr positiv (s. Tab. 4.2-11). Nur die Parkplatzmöglichkeiten in unmittelbarer Nähe des Thrombosedienstes wurden schlecht bewertet. Der Thrombosedienst hatte zu dem Zeitpunkt der Umfrage (von 23 Patienten) noch keine eigenen Parkplätze.

*Tabelle 4.2-11 Patientenzufriedenheit der Interventionsgruppe mit dem Betreuungsservice des Thrombosedienstes unter Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%]*

Die Aussage trifft zu....		gar nicht	wenig	ziemlich	genau
1	Die Serviceleistung (z.B. Erreichbarkeit, Freundlichkeit, Wartezeit, Urlaubsbriefe) ist ausgezeichnet.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	29 (100%)
2	Der Thrombosedienst entspricht in vollem Maße meinen Bedürfnissen und Erwartungen.	0 (0%)	1 (3%)	4 (14%)	24 (83%)
3	Die intensive Betreuung durch den Thrombosedienst hilft mir angemessen/besser mit meiner Marcumartherapie umzugehen.	0 (0%)	0 (0%)	6 (21%)	23 (79%)
4	Die Patientenbroschüre ist verständlich und bietet ausreichende Informationen.	0 (0%)	0 (0%)	7 (25%)	21 (75%)
5	Der Dosierbrief ist verständlich und übersichtlich.	0 (0%)	1 (4%)	2 (7%)	25 (89%)
6	Durch die enge Zusammenarbeit zwischen Krankenschwester, Arzt und Apotheker fühle ich mich gut versorgt.	0 (0%)	1 (3%)	4 (14%)	24 (83%)
7	Die zeitnahe Mitteilung der INR-Werte und Information zur Tabletteneinnahme empfinde ich als gut.	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	29 (100%)
8	Die Parkmöglichkeiten auf dem Gelände sind ausreichend bzw. die Zeit der Parkplatzsuche ist angemessen.	7 (27%)	10 (38%)	6 (23%)	3 (12%)
9	Ich würde jederzeit wieder die Betreuung durch den Thrombosedienst wählen.	0 (0%)	0 (0%)	3 (10%)	26 (90%)
10	Den Thrombosedienst würde ich jederzeit weiter empfehlen.	0 (0%)	0 (0%)	1 (3%)	28 (97%)

10 Patienten nutzten die Möglichkeit im Freitextfeld Kommentare zur Betreuung zu äußern. Die Hälfte der Aussagen bezog sich auf die negative Parkplatzsituation. Die Kommentare sind in Tab. 4.2-12 aufgeführt.

*Tabelle 4.2-12 Ergänzende Kommentare zum Betreuungsservice des Thrombosedienstes der Patienten der Interventionsgruppe*

### **Anregungen, Lob und Kritik der Patienten**

- Personal sehr freundlich, sachlich kompetent, sehr gute Nadeltechnik bei Blutabnahme, man spürt nichts.
- Direktkontakt mit dem Arzt, ich habe noch nie einen gesehen (Prof.!).
- Betreuung prima!
- Fachübergreifender Austausch wäre wünschenswert (Hämatologie, Angiologie).
- Parkplatzsituation grenzwertig. (3x)
- Parkgebühr sehr hoch.
- Parkplätze immer belegt, häufigere Kontrollen.

Die Rücklaufquote des Fragebogens zum Beratungsservice der Phenprocoumon-Therapie der Kontrollgruppe lag bei 100%. Alle 29 Patienten bewerteten das Beratungsgespräch äußerst positiv (s. Tab. 4.2-13).

*Tabelle 4.2-13 Patientenzufriedenheit der Kontrollgruppe mit dem Beratungsservice zur Phenprocoumon-Therapie unter Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%]*

<b>Die Aussage trifft zu....</b>		<b>gar nicht</b>	<b>wenig</b>	<b>ziemlich</b>	<b>genau</b>
1	Die Information und Beratung durch die Apotheker/innen im Krankenhaus habe ich als nützlich empfunden.	<b>0 (0%)</b>	<b>2 (7%)</b>	<b>3 (10%)</b>	<b>24 (83%)</b>
2	Bei den Beratungsgesprächen habe ich für mich Neues erfahren.	<b>2 (7%)</b>	<b>1 (3%)</b>	<b>4 (14%)</b>	<b>22 (76%)</b>
3	Die Informationen waren für mich verständlich.	<b>0 (0%)</b>	<b>2 (7%)</b>	<b>5 (17%)</b>	<b>22 (76%)</b>
4	Beratung war von der Zeit und dem Inhalt optimal.	<b>1 (3%)</b>	<b>1 (3%)</b>	<b>12 (42%)</b>	<b>15 (52%)</b>
5	Die Beratung war zu knapp.	<b>18 (62%)</b>	<b>9 (32%)</b>	<b>1 (3%)</b>	<b>1 (3%)</b>
6	Die Beratung war zu ausführlich.	<b>19 (68%)</b>	<b>6 (21%)</b>	<b>1 (4%)</b>	<b>2 (7%)</b>
7	Fragen konnten gestellt werden und wurden verständlich beantwortet.	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>8 (29%)</b>	<b>20 (71%)</b>
8	Die mitgegebenen schriftlichen Unterlagen waren für mich verständlich.	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>9 (33%)</b>	<b>18 (64%)</b>
9	Die schriftlichen Unterlagen waren mir nicht ausführlich genug.	<b>16 (59%)</b>	<b>9 (33%)</b>	<b>2 (8%)</b>	<b>0 (0%)</b>
10	Die schriftlichen Unterlagen habe ich mir nicht mehr durchgelesen.	<b>21 (78%)</b>	<b>6 (22%)</b>	<b>0 (0%)</b>	<b>0 (0%)</b>

Nur wenige Patienten (5) nutzten die Möglichkeit im Freitext Anregungen, Lob und Kritik zu äußern. In Tab. 4.2-14 sind die Aussagen aufgelistet.

*Tabelle 4.2-14 Ergänzende Kommentare zum Beratungsservice der Phenprocoumon-Therapie der Patienten der Kontrollgruppe*

---

**Anregungen, Lob und Kritik der Patienten**

---

- Der Beratungsservice war einfach gut.
  - Ich war mit der Betreuung sehr zufrieden.
  - Für die Betreuung sage ich Ihnen herzlichen Dank.
  - Ich finde dies eine sehr gute Sache, weiter so!
  - Eine Internetseite mit FAQs wäre gut.
-

#### 4.2.7 Korrelation der Compliance und der Time in Therapeutic Range/ UAW/Arztbesuche/Krankenhausaufenthalte

Die Annahme liegt nahe, dass je höher die Compliance der Patienten ist, desto besser liegen die Patienten in ihrem Zielspiegelbereich. Kimmel et al. wiesen in ihrer Studie nach, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen „underadherence und underanticoagulation“ sowie „overadherence und overanticoagulation“ bei Patienten mit Warfarin-Therapie bestand [59].

Das Streudiagramm in Abb. 4.2-30 stellt die Dosing Compliance in Abhängigkeit von der mittels Phenprogamma®-OtCM-Blister gemessene TTR nach „stabiler“ INR-Wert-Einstellung dar. Es ließ sich kein deutlicher Zusammenhang zwischen der Dosing Compliance und der TTR nachweisen, wie das Bestimmtheitsmaß  $R^2 = 0,026$  und der Korrelationskoeffizient nach Pearson  $+ 0,16$  zeigt. Die Abb. 4.2-30 zeigt einen geringen positiven Zusammenhang. Tendenziell kann man sagen, dass mit zunehmender Dosing Compliance die TTR zunahm. Also je besser die Patienten ihre Tabletten korrekt einnahmen, desto häufiger befanden sich die Patienten in ihrem ZSB.

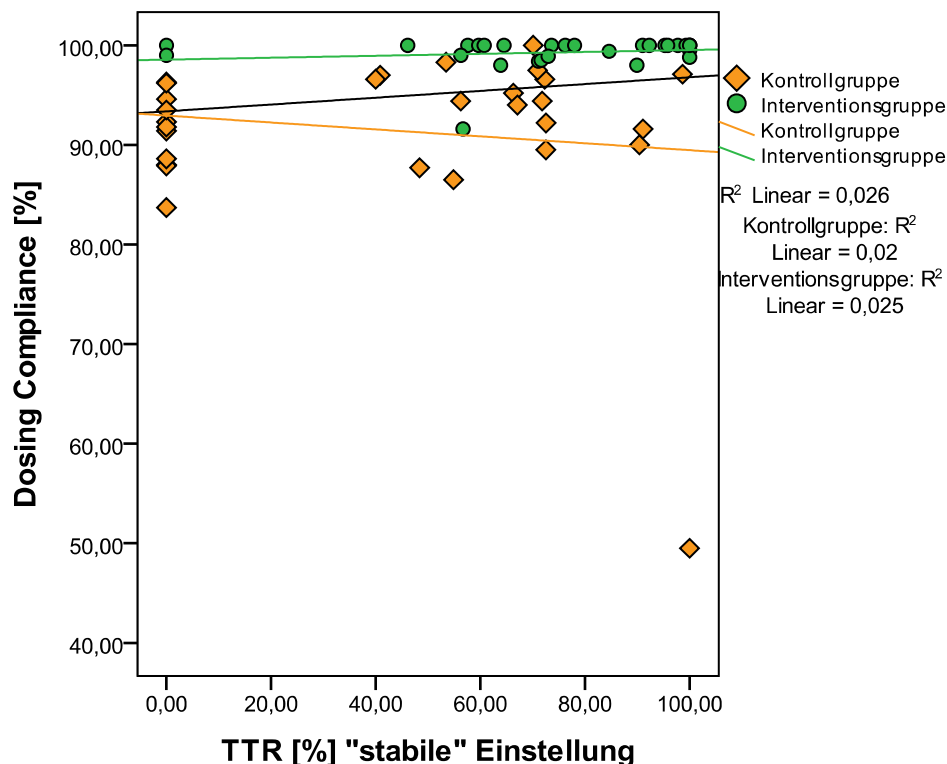


Abbildung 4.2-30 Streudiagramm der Dosing Compliance und der TTR der Patienten der Interventionsgruppe [ $n=29$ ] und der Kontrollgruppe [ $n=29$ ]

Betrachtete man die Kontrollgruppe alleine, so war das Ergebnis genau umgekehrt. Mit zunehmender Dosing Compliance, nahm die TTR der Patienten ab (Korrelationskoeffizient nach Pearson  $-0,14$ ). Ein Patient mit einer Dosing Compliance von 50% und einer TTR

von 100% war auffällig (s. Abb. 4.2-30). Der Ausschluß dieses Patienten führt zu einem positiven Zusammenhang zwischen der DC und der TTR (s. Abb. 4.2-31). Je höher die Dosing Compliance bei den Patienten war, desto häufiger befanden sich die Patienten in ihrem ZSB (Korrelationskoeffizient nach Pearson + 0,50). Einzelnen betrachtet bestand sowohl bei der Kontrollgruppe als auch bei der Interventionsgruppe ein tendenziell positiver Zusammenhang.

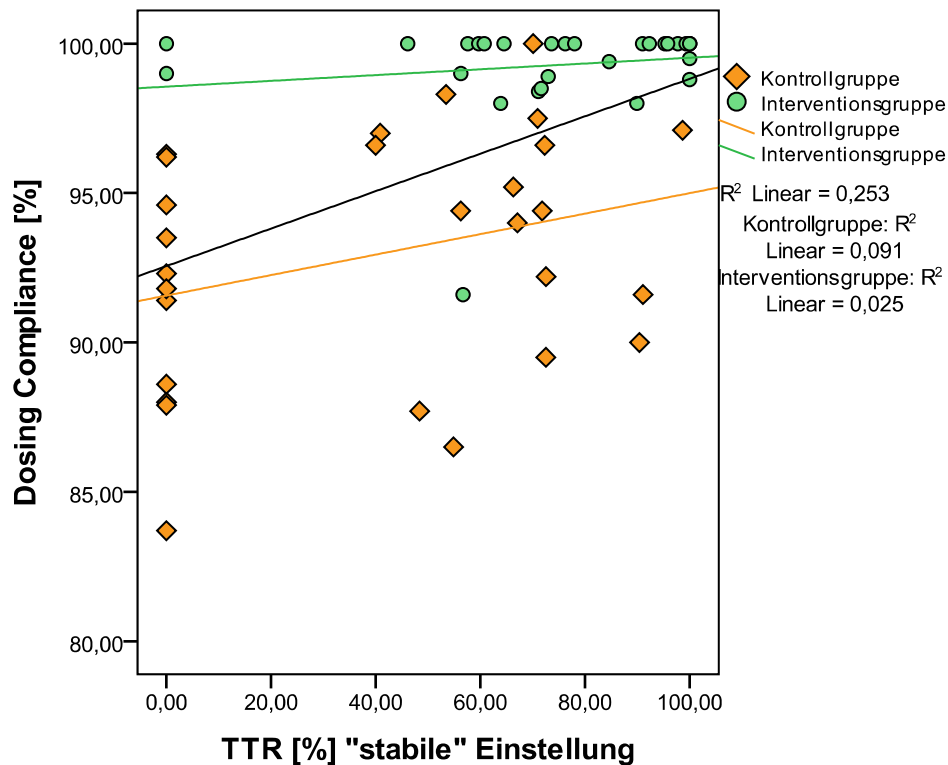


Abbildung 4.2-31 Streudiagramm der Dosing Compliance und der TTR der Patienten der Interventionsgruppe [n=29] und der Kontrollgruppe [n=28]

Prüfung auf einen Zusammenhang bezüglich der Dosing Compliance und unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte war aufgrund der geringen Anzahl von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte nicht möglich.

## 4.3 Funktionalität und Machbarkeit der telemedizinischen Betreuung mittels OtCM

### 4.3.1 Funktionalität der OtCM-Bliester und der Lesegeräte

1300 Phenprogamma<sup>®</sup>-OtCM-Bliester wurden an die Studienteilnehmer ausgehändigt. Das Aushändigen, zuordnen des Blisters zu einem Patienten, funktionierte bei 18 Phenprogamma<sup>®</sup>-OtCM-Blistern nicht. Die Funktionalitätsrate der Bliester beim Aushändigen, „Hand out“, betrug 99%. Die Ergebnisse der Fehleranalyse durch die Firma TCG sind in Tab. 4.3-1 dargestellt.

Tabelle 4.3-1 Fehleranalyse beim Aushändigen („Hand out“) der defekten Bliester [n=18]

Blisternummer	Möglicher Fehler
0001 0002 0000 0042	Bondingpasta fehlt
0001 0002 0000 005A	Nicht alle Leiterbahnen sind mit dem RFID-Chip verbunden (< 10 aktive Tabletten) <sup>1</sup>
0001 0002 0000 0076	n.b.
0001 0002 0000 0073	n.b.
0001 0002 0000 0138	Nicht alle Leiterbahnen sind mit dem RFID-Chip verbunden (< 10 aktive Tabletten) <sup>1</sup>
0001 0002 0000 0166	n.b.
0001 0002 0000 0128	n.b.
0001 0003 0000 00AD	n.b.
0001 0003 0000 0050	n.b. (funktionierte bei TCG)
0001 0003 0000 0051	Batterie ist nicht verbunden mit dem elektronischen Kreislauf
0001 0003 0000 012F	n.b. (funktionierte bei TCG)
0001 0003 0000 0143	Batterie ist nicht verbunden mit dem elektronischen Kreislauf
0001 0003 0000 01AF	Batteriehalter gebrochen
0001 0004 0000 001F	nicht alle Leiterbahnen sind mit dem RFID-Chip verbunden (9 aktive Tabletten) <sup>1</sup>
0001 0004 0000 0226	n.b. (10 aktive Tabletten)
0001 0004 0000 024F	nicht alle Leiterbahnen sind mit dem RFID-Chip verbunden (9 aktive Tabletten) <sup>1</sup>
0001 0004 0000 023A	n.b. (10 aktive Tabletten)
0001 0004 0000 00B0	n.b.

n.b. = nicht bekannt

<sup>1</sup> das Lesegerät überprüft beim „Hand out“ (Aushändigen) ob alle Leiterbahnen intakt sind und eine Verbindung zu dem RFID-Chip besteht, wenn nicht meldet es: „Unusable Blister“

Die Funktionalitätsrate nach Tablettenentnahme beim Einlesen der Blister („Hand in“) durch den Patienten oder den Apotheker betrug 94,4%. Mit Unterstützung der Firma TCG konnten weitere 4,2% der Blister eingelesen werden. Somit funktionierten lediglich 18 Blister (1,4%) nicht beim Einlesen. Dadurch gingen 0,7% der Entnahmedaten (92 Tablettenentnahmen) verloren. Tabelle 4.3-2 veranschaulicht wie es zu nur 92 fehlenden Dokumentationen von Einzelentnahmen aus 18 Blistern kam. Bei einigen Blistern gingen weniger als 10 Einzelentnahmen verloren, da die Blister erst während der Verwendung kaputt gingen. Der Blister (mit der Endnummer 21B) wurde nicht bis zum Aufbrauchen der 10 Tabletten verwendet, da vorher vom Apotheker bemerkt wurde, dass der Blister die Tablettenentnahmen nicht mehr aufzeichnete (Interventionsgruppe). Zum Funktionalitätsverlust der RFID-Technologie der Blister kam es durch beim Transport induzierten Spannungsausfall. Der Kontakt der Folie eines Blisters mit Batterie/RFID-Chip eines anderen Blisters führte zur Batterieentladung.

*Tabelle 4.3-2 Darstellung der Ergebnisse der Fehleranalyse der defekten Blister beim Einlesen „Hand in“ [n=18]*

<b>Blisternummer</b>	<b>Einzelentnahme erwartet</b>	<b>Einzelentnahme gespeichert</b>	<b>Einzelentnahme fehlend</b>	<b>Ursache</b>
0001 0002 0000 0094	10	7	3	Inaktiv nach 7. E
0001 0002 000000AA	10	5	5	Inaktiv nach 5. E
0001 0002 0000 007F	10	9	1	n.b.
0001 0003 0000 0036	10	1	9	Inaktiv 2d nach 1. E
0001 0003 0000 019E	3 <sup>1</sup>	0	3	Inaktiv 10d nach h.o.
0001 0003 0000 0064	7 <sup>1</sup>	3	4	Inaktiv 38h nach 3. E
0001 0003 0000 00D2	10	0	10	Inaktiv 47d nach h.o.
0001 0004 0000 000C	10	0	10	Inaktiv 6h nach h.o.
0001 0004 0000 000B	3 <sup>1</sup>	0	3	Inaktiv 7h nach h.o.
0001 0003 0000 0192	10	6	4	Inaktiv 11h nach 6. E
0001 0003 0000 021B	3 <sup>1</sup>	2	1	Inaktiv 13h nach 2. E
0001 0004 0000 001D	4 <sup>1</sup>	0	4	Inaktiv 4h nach h.o.
0001 0004 0000 0060	1 <sup>1</sup>	0	1	Inaktiv 7h nach h.o.
0001 0004 0000 0214	10	0	10	Inaktiv 5h nach h.o.
0001 0004 0000 0244	8 <sup>1</sup>	0	8	Inaktiv 5d nach h.o.
0001 0004 0000 020C	4 <sup>1</sup>	0	4	Inaktiv 2d nach h.o.
0001 0004 0000 008E	10	0	10	Inaktiv 8d nach h.o.
0001 0004 0000 009F	10	8	2	n.b.

<sup>1</sup> es wurden weniger als 10 Tabletten von dem Blister entnommen; h.o. = „Hand out“  
E = Entnahme; d = Tage; h = Stunden; n.b. = nicht bekannt



Die Häufigkeit der Kontakte (in Form von Telefongespräch, SMS, E-Mail) des Apothekers mit Patienten der Interventionsgruppe aufgrund von technischen Problemen wurde unterteilt in technische Probleme, aufgrund von Sendeproblemen mit dem Lesegerät oder Zerschneiden von Tabletten beim Ausblistern. Im Durchschnitt waren pro Patient 9 (SD  $\pm$  6; Spannweite von 0-20) Kontakte aufgrund von technischen Problemen erforderlich. Pro Patient waren aufgrund von Sendeproblemen mit dem Lesegerät durchschnittlich 7 (SD  $\pm$  5; Spannweite 0-19) Kontakte notwendig. Folgende Probleme mit dem Lesegerät der Patienten traten auf:

- Kein Verbindungsaufbau des Lesegeräts mit dem Netzwerk
  - Temporäres Funkloch
  - Systemausfall des Netzwerkes bei der Telekom (5 Tage aufgrund von Updates)
  - Europaweite Probleme der Datenübermittlung bei der Telekom (3 Tage)
- Verbindungsabbruch während des Senderversuchs
  - Temporäres Funkloch
  - Batterie des DataGators™ zu schwach
- Kein Anschalten des Lesegeräts möglich
  - Batterie leer (DataGator™)
  - Defektes Ladekabel (DataTaker™/DataGator™)
  - Defektes Lesegerät (DataGator™)
- Kein Aufladen des Lesegeräts möglich
  - Defektes Ladekabel (DataTaker™/DataGator™)
  - Defektes Lesegerät (DataGator™)

Im Durchschnitt wurden pro Patient 3 Kontakte (SD  $\pm$  3, Spannweite 0-12) durch zusätzliche Tablettenentnahmen bedingt. Diese waren durch Zerschneiden, Zerbröseln der Tabletten zu erklären. Die zerbrochenen Tabletten wurden in der Sammeldose aufbewahrt und ermöglichten die Bestätigung der Patientenangaben.

Zusammenfassend ist festzustellen. Vor der Blisterübergabe an den Patienten („Hand out“) war bei 18 Blistern das Einlesen problematisch. Neun Blister hatten ein mechanisches Problem, das mit dem Bonding-Prozess (Verknüpfung der Leiterbahnen mit den Elektronikbauteilen) zusammenhing. Der Fehler im Herstellungsprozess konnte nach Auskunft der Firma TCG erkannt und eliminiert werden. Das „Hand In“ konnte bei 18 Blistern nicht durchgeführt werden. Dadurch gingen wenige Compliance-Daten verloren. Der Funktionalitätsverlust der RFID-Technologie kam durch einen Spannungsausfall, durch Berühren der Blistertechnik zweier Blister, zustande. Um diesen Fehler in Zukunft zu verhindern, wird die Elektronik bei der Herstellung der nächsten OtCM-Blister isoliert.

#### **4.3.2 Praktikabilität des Telemonitorings mit dem OtCM-System**

Alle Patienten der Kontrollgruppe (29) füllten den Fragebogen zur Handhabung der OtCM-Blister aus und schickten ihn an das Studienzentrum zurück (Rücklaufquote 100%). Die Ergebnisse zeigt Tab. 4.3-3. Rund zwei Drittel der Patienten fanden die OtCM-Blister genauso handlich wie herkömmliche Tabletten-Blister. Durch die elektronische Aufzeichnung fühlten sich 36% der Patienten in ihrer Therapie sicherer und gaben an, ihr Medikament regelmäßiger einzunehmen. 27% der Patienten fühlten sich überwacht.

Tabelle 4.3-3 Ergebnisse zur Umfrage der Handhabung der OtCM-Blisters der Kontrollgruppe

Die Aussage trifft zu....		gar nicht	wenig	ziemlich	genau
1	Die OtCM-Blisters sind genauso handlich wie herkömmliche Tabletten-Blisters (z.B. ASS, Paracetamol).	<b>4</b> <b>(15%)</b>	<b>5</b> <b>(19%)</b>	<b>9</b> <b>(35%)</b>	<b>8</b> <b>(31%)</b>
2	Die zusätzlich aufgebrachten Elemente auf den OtCM-Blistern sind störend.	<b>8</b> <b>(29%)</b>	<b>5</b> <b>(18%)</b>	<b>9</b> <b>(32%)</b>	<b>6</b> <b>(21%)</b>
3	Die zusätzlich aufgebrachten Elemente auf den OtCM-Blistern erschweren die Handhabung.	<b>8</b> <b>(28%)</b>	<b>5</b> <b>(17%)</b>	<b>10</b> <b>(34%)</b>	<b>6</b> <b>(21%)</b>
4	Beim Durchdrücken der Tabletten/Kapseln gibt es keinen Unterschied zu herkömmlichen Blistern.	<b>6</b> <b>(21%)</b>	<b>4</b> <b>(14%)</b>	<b>8</b> <b>(29%)</b>	<b>10</b> <b>(36%)</b>
5	Die elektronische Aufzeichnung der Entnahmezeiten gibt mir mehr Sicherheit.	<b>13</b> <b>(52%)</b>	<b>3</b> <b>(12%)</b>	<b>3</b> <b>(12%)</b>	<b>6</b> <b>(24%)</b>
6	Durch die elektronische Aufzeichnung der Entnahmezeiten nehme ich meine Medikamente regelmäßiger ein.	<b>12</b> <b>(46%)</b>	<b>3</b> <b>(12%)</b>	<b>1</b> <b>(4%)</b>	<b>10</b> <b>(38%)</b>
7	Durch die elektronische Aufzeichnung der Entnahmezeiten fühle ich mich überwacht.	<b>17</b> <b>(63%)</b>	<b>3</b> <b>(11%)</b>	<b>1</b> <b>(4%)</b>	<b>6</b> <b>(22%)</b>

Die Hälfte der Patienten (14) nahm die Gelegenheit wahr, Vor-, Nachteile und Verbesserungsvorschläge zu den OtCM-Blistern aufzuzählen (vgl. Tab. 4.3-4). Die Patienten würden gerne selbst an dem OtCM-Blister erkennen, ob die Tabletteneinnahme schon erfolgt ist und wenn nicht ggf. daran erinnert werden. Als Nachteil wurde das Zerschneiden der Tabletten beim Ausdrücken aus der Blisterpackung aufgeführt. Ursache dafür ist nicht das aufgebrachte OtCM-System, sondern die mechanische Festigkeit der Phenoprogramm<sup>®</sup>-Tabletten. Die Tabletten sind sehr weich und können leicht zerschneiden.

*Tabelle 4.3-4 Kommentare der Patienten der Kontrollgruppe zur neuen Blister-Technik***Vorteile, Nachteile und Wünsche zur neuen Blister-Technik****Vorteile**

- Sicherheit
- Genaue Einnahmezeit
- Ich finde es ist eine gute Sache.
- Man kann sehen ob die Medikamenteneinnahme zur richtigen Zeit erfolgt.
- Vorteil ist, dass Einnahme lückenlos nachgewiesen werden kann.
- Wichtig bei pünktlicher Einnahme.

**Nachteile**

- Die Technik ist teuer.
- Verteuerung des Medikaments. Ich sehe den Nutzen nicht, wenn ich nicht selbst nachsehen kann, ob ich nun das Medikament genommen habe oder nicht.
- Durch den Mittelbalken ist das Ausdrücken etwas umständlich. (4x)
- Der Patient hat keine Kontrolle des Entnahmezeitpunktes.
- Tabletten sehr spröde.
- Tabletten brechen oft. (3x)

**Wünsche**

- Es wäre, gut wenn Wochentage auf den einzelnen Kammern abgedruckt sind.
- Blister müsste ein LED-Lämpchen haben, welches z.B. um 18 Uhr leuchtet. Daran könnte man erkennen, dass man sein Medikament noch nicht genommen hat. Dies ist technisch 100% möglich und patientenfreundlich.

---

Die Rücklaufquote des Fragebogens zur Handhabung der OtCM-Blister und dem Lesegerät betrug ebenfalls 100% (s. Tab. 4.3-5). Auch hier sind zwei Drittel der Patienten der Meinung, die Handlichkeit der OtCM-Blister ist vergleichbar mit herkömmlichen Blistern. Mehr Sicherheit in der Therapie und eine regelmäßige Einnahme durch die elektronische Aufzeichnung gaben rund die Hälfte der Patienten an.

86% (25) der Patienten verwendeten einen DataGator™ und 14% (4) der Patienten einen DataTaker™. Die Handhabung des Lesegeräts wurde zu 90% als einfach empfunden. Das Senden funktionierte in der Regel beim ersten Mal (86%), dauerte unter 5 Minuten (90%) und wurde folglich auch nicht als lästig empfunden (83%).

Tabelle 4.3-5 Ergebnisse der Umfrage zur Handhabung der OtCM-Bliester und dem Lesegerät (DataGator™ oder DataTaker™) der Interventionsgruppe

Die Aussage trifft zu....		gar nicht	wenig	ziemlich	genau
1	Die OtCM-Bliester sind genauso handlich wie herkömmliche Tabletten-Bliester (z.B. ASS, Paracetamol).	<b>2</b> <b>(7%)</b>	<b>6</b> <b>(21%)</b>	<b>9</b> <b>(31%)</b>	<b>12</b> <b>(41%)</b>
2	Die zusätzlich aufgebrachten Elemente auf den OtCM-Blistern sind störend.	<b>13</b> <b>(45%)</b>	<b>7</b> <b>(24%)</b>	<b>8</b> <b>(28%)</b>	<b>1</b> <b>(3%)</b>
3	Die zusätzlich aufgebrachten Elemente auf den OtCM-Blistern erschweren die Handhabung.	<b>11</b> <b>(38%)</b>	<b>13</b> <b>(45%)</b>	<b>5</b> <b>(17%)</b>	<b>0</b> <b>(0%)</b>
4	Beim Durchdrücken der Tabletten/Kapseln gibt es keinen Unterschied zu herkömmlichen Blistern.	<b>4</b> <b>(13%)</b>	<b>6</b> <b>(21%)</b>	<b>8</b> <b>(28%)</b>	<b>11</b> <b>(38%)</b>
5	Die elektronische Aufzeichnung der Entnahmezeiten gibt mir mehr Sicherheit.	<b>9</b> <b>(33%)</b>	<b>6</b> <b>(21%)</b>	<b>6</b> <b>(21%)</b>	<b>7</b> <b>(25%)</b>
6	Durch die elektronische Aufzeichnung der Entnahmezeiten nehme ich meine Medikamente regelmäßiger ein.	<b>10</b> <b>(34%)</b>	<b>6</b> <b>(21%)</b>	<b>8</b> <b>(28%)</b>	<b>5</b> <b>(17%)</b>
7	Durch die elektronische Aufzeichnung der Entnahmezeiten fühle ich mich überwacht.	<b>13</b> <b>(45%)</b>	<b>6</b> <b>(21%)</b>	<b>7</b> <b>(24%)</b>	<b>3</b> <b>(10%)</b>
8	Die Handhabung des Lesegerätes ist einfach.	<b>0</b> <b>(0%)</b>	<b>3</b> <b>(10%)</b>	<b>14</b> <b>(48%)</b>	<b>12</b> <b>(42%)</b>
9	Das Lesen der Bliester und das Senden der Entnahmezeiten direkt nach der Tabletteneinnahme empfinde ich lästig.	<b>15</b> <b>(52%)</b>	<b>9</b> <b>(31%)</b>	<b>5</b> <b>(17%)</b>	<b>0</b> <b>(0%)</b>
10	Das Lesegerät ist gut geeignet mitzunehmen (Arbeit, Urlaub).	<b>1</b> <b>(3%)</b>	<b>7</b> <b>(25%)</b>	<b>10</b> <b>(36%)</b>	<b>10</b> <b>(36%)</b>
11	Das Lesen und Senden funktioniert in der Regel (ca. 90%) beim.	1. Mal <b>25 (86%)</b>	2. Mal <b>3 (10%)</b>	> 2. Mal <b>1 (4%)</b>	
12	Die benötigte Zeit zum Lesen und Senden der Entnahmezeiten beträgt in der Regel.	< 5 Min. <b>26 (90%)</b>	5-10 Min. <b>3 (10%)</b>	> 10 Min. <b>0 (0%)</b>	
13	Das Lesen und Senden funktioniert zu dem gewünschten Zeitpunkt gar nicht (Lesegerät baut keine Verbindung auf).	1x/Monat <b>15 (58%)</b>	1x/Woche <b>7 (27%)</b>	2x/Woche <b>4 (15%)</b>	>2x/Woche <b>0 (0%)</b>

12 Patienten nutzten die Gelegenheit im Freitext die neue Technik zu bewerten. In Tab. 4.3-6 sind die Aussagen der Patienten aufgeführt. Diese waren überwiegend positiv.

*Tabelle 4.3-6 Kommentare der Patienten der Interventionsgruppe zur neuen Blister-Technik*

### **Vorteile, Nachteile und Wünsche zur neuen Blister-Technik**

#### **Vorteile**

- Gute Überwachung und regelmäßige Tabletteneinnahme.
- Bei Vergessen der Einnahme wird man rechtzeitig erinnert.
- Durch die elektronische Aufzeichnung fühle ich mich überwacht (im positiven Sinn).
- Vergessen vermeiden, gute Einstellung
- Positiver Druck durch Anrufen bei Vergessen der Einnahme.
- Die Einnahme wird nicht vergessen.
- Telefonfunktion direkt in Apotheke (bei Fragen/Probleme).
- Man kann die Einnahme eigentlich nicht vergessen.
- Unabhängige Kontrolle der regelrechten Einnahme der Tabletten nach Dosierplan.
- Sicherheit der Einnahme
- Kontrolle
- Sicherheit

#### **Nachteile**

- Teilweise etwas lästig auf Dienstreisen.
- Man ist stets vom Mobilfunknetz abhängig, kann teilweise nicht direkt senden.
- Keine Nachteile
- Mehr Zeitaufwand
- Funktioniert nicht zuverlässig.

#### **Wünsche**

- Das Lesegerät sollte die letzte Einnahme anzeigen z.B. Mo. 23.4.2009; 22:27.
- Die Übertragung müsste viel schneller gehen und präziser funktionieren. Die Handhabung und die Zuverlässigkeit in der Übertragung sollten verbessert werden.
- Ich würde es begrüßen, wenn das „Lesegerät“ einen erinnert, wenn man eine Tablette vergessen hat und wann die nächste Tablette eingenommen werden soll.

## 5 DISKUSSION

### 5.1 Studienprotokoll

#### 5.1.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine offene, prospektive, vergleichende Studie. Eine Randomisierung in Form zufälliger Zuteilung der Patienten zur Interventionsgruppe und Kontrollgruppe, wurde in dieser Studie nicht vorgenommen. Das Studiendesign wurde bewusst so gewählt, dass Patienten des Thrombosedienstes, welche eine intensive medizinisch-pharmazeutische Betreuung erhielten, zur Interventionsgruppe und Patienten, welche eine übliche Betreuung durch den Hausarzt erfuhren, der Kontrollgruppe zugeordnet wurden. Denn es war Ziel der Untersuchung festzustellen, ob Patienten mit einer intensiven, spezialisierten Betreuung, wie sie in anderen Ländern schon lange Standard ist, einen Nutzen für ihre Phenprocoumon-Therapie erfahren können. Patienten in der Interventionsgruppe erhielten zusätzlich eine „real-time“ (= Echtzeit) Compliance-Messung. Somit kam eine verdeckte Compliance-Messung in der Interventionsgruppe nicht in Frage. Im Gegenteil, die Patienten wurden angehalten, nach jeder Tabletteneinnahme die Compliance-Daten mittels eines Lesegeräts zu senden. Bei Vergessen der Einnahme wurden sie durch einen Anruf des Apothekers an die Einnahme erinnert. Auch die Compliance-Messung ohne „real-time“ Monitoring in der Kontrollgruppe wurde offen durchgeführt. Die Patienten waren also über die Compliance-Messung informiert. Das war aufgrund des gewählten Messinstrumentes für die Compliance-Messung nicht anders möglich, denn an den Phenprogamma<sup>®</sup>-OtCM-Blistern ist deutlich zu erkennen, dass diese mit einer speziellen Technik ausgestattet wurden. Das gewählte Design könnte dazu führen, dass studienbedingt der Unterschied in der Compliance zwischen den beiden Gruppen geringer ausfällt. Denn Tashkin et al. zeigten, dass im Bewusstsein einer Einnahmekontrolle die Compliance sich signifikant verändern kann [102]. Allerdings beschrieben Deschamps et al., dass sich das Einnahmeverhalten nach 40 Tagen wieder auf das normale Niveau einstellen würde [21]. Auch Denhaerynck et al. stellten fest, dass sich die Compliance-Raten nach 35 Tagen stabilisieren und das Bewusstsein für die Compliance-Kontrolle nach fünf Wochen abnimmt [19]. Eine Überprüfung der Messergebnisse zeigte keinen Unterschied bei Einschluss oder Ausschluss der ersten 40 Tage in die Auswertung. Folglich wurde der gesamte Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 189 Tagen auch in der Kontrollgruppe zur Auswertung der Compliance herangezogen. Damit wurde auch ein vergleichbares Beobachtungsintervall erreicht (Interventionsgruppe durchschnittlich 185 Tage). Ein Vorteil der offenen Compliance-Messung lag darin, dass durch die Einweisung der Patienten in die Handhabung der OtCM-Bliester es nur bei einem Patienten zu einer Fehlbenutzung kam.

Allerdings schickten drei Patienten der Kontrollgruppe die OtCM-Blister nicht an das Studienzentrum zurück.

Bei gruppenbasierten Studien muss der Hawthorne-Effekt beachtet werden, also auch bei dieser Studie. Der Hawthorne-Effekt besagt, dass Patienten, welche an einer Studie teilnehmen, ihr natürliches Verhalten verändern können, wenn sie wissen, dass sie an einer Studie teilnehmen. Es kann also sein, dass Ergebnisse einer Studie durch die Studie selbst verfälscht werden. Ergebnisse werden deshalb oftmals überschätzt [62]. Patienten, die an einer Studie teilnehmen, profitieren möglicherweise von der Teilnahme unabhängig davon, ob sie der Kontrollgruppe oder der Interventionsgruppe angehören. Dies kann unter anderem darauf zurückgeführt werden, dass die Patienten eine erhöhte Aufmerksamkeit unter Studienverhältnissen erfahren. Patienten mit VKA-Therapie könnten beispielsweise besonders auf ihre Compliance oder die Ernährungsweise achten und so die INR-Einhaltung positiv beeinflussen. Es wird dadurch erschwert einen Effekt der Pharmazeutischen Betreuung zu zeigen, weil Patienten der Kontrollgruppe ebenfalls profitieren. Die Kontrollgruppe wies sehr hohe Compliance-Raten auf (> 90%). Dennoch konnten bei der Interventionsgruppe tendenziell höhere Compliance-Raten, vor allem eine höhere Dosing Compliance, verzeichnet werden. Ein weiterer Compliance fördernder Faktor stellte die besondere Art der Versorgung der Patienten mit Phenprocoumon dar, indem ein ständiger Kontakt mit dem Apotheker (etwa alle zwei Monate) bestand. Das war aufgrund der kurzen Blisterlaufzeit von maximal drei Monaten nicht vermeidbar. Kamen bei den Patienten Fragen oder Probleme auf, wurde nach einer Lösungsmöglichkeit gesucht, da es unethisch gewesen wäre, sich nicht darum zu kümmern. So erfuhren die Patienten der Kontrollgruppe teilweise auch eine Pharmazeutische Betreuung.

Ein weiteres bekanntes Problem bei Studien ist der Selektionsbias. Die Patienten konnten selbst entscheiden an der Studie teilzunehmen oder nicht. Ein motivierter Patient ist eher bereit an einer Studie teilzunehmen und die Anweisungen, z.B. die regelmäßige Einnahme seines Arzneimittels und die Ernährungshinweise, zu beachten, als ein nicht motivierter Patient. Motivierte Patienten würden wahrscheinlich auch ohne Einschluss in die Studie hohe Compliance-Raten zeigen. Auch die Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien, wie beispielsweise der Ausschluss von Patienten mit schlechten Deutschkenntnissen, kann zu einem Selektionsbias beitragen.

Die Einwilligungsrates zur Teilnahme an der Studie lag bei 41% in der Interventionsgruppe und bei 35% in der Kontrollgruppe. Die Gründe für eine Nichteinwilligung der Patienten waren unterschiedlich. So kam es bei wenigen Patienten aufgrund von einem schlechten Gesundheitszustand oder nicht ausreichenden Deutschkenntnissen zu keinem Einschluss in die Studie. Der häufigste Grund einer Nichteinwilligung war, dass die Patienten nicht das Originalpräparat Marcumar® (das die Patienten teilweise auch schon einnahmen)



bekommen hätten, sondern das Generikum Phenprogamma<sup>®</sup>. Sie waren nicht davon zu überzeugen, dass der gleiche Arzneistoff mit der gleichen Wirkung in dem Generikum enthalten ist. Marcumar<sup>®</sup> wurde bei dieser Studie nicht verwendet, da die Tabletten sich lose in einem Glasbehältnis befinden und vorher hätten verblistert werden müssen, um die OtCM-Technik verwenden zu können. Da fünf Generikapräparate mit verblisterten Tabletten auf dem Markt zur Verfügung stehen, konnte der Zwischenschritt des Verblisterns eingespart werden. Die Firma TCG wählte einen Blister aus, auf dem die OtCM-Technik möglichst einfach aufzubringen war. Die Wahl fiel auf Phenprogamma<sup>®</sup>. Da es sehr aufwändig ist, die OtCM-Technik auf einen Blistertyp anzupassen, beschränkte sich die Wahl auf ein Produkt. Bei einer Wiederholung der Studie, wäre der Zwischenschritt des Verblisterns von Marcumar<sup>®</sup> zu bevorzugen, um eine höhere Einwilligungsrage zu erreichen. Ein weiterer Grund für die Nichteinwilligung war die mangelnde Bereitschaft einiger Patienten sich auf die Compliance-Kontrolle einzulassen. Vor allem weibliche Patienten hatten damit ein Problem. Das war ein Grund für den sehr niedrigen weiblichen Anteil (14%) in der Kontrollgruppe. Ein Hinderungsgrund war die Funktionsweise und das Design des OtCM-Blisters. Mit dieser „High-Technologie“ wollten einige, vor allem weibliche Patienten, nichts zu tun haben. Es hätten wahrscheinlich mehr Patienten zugestimmt an der Untersuchung teilzunehmen, wenn es möglich wäre, den OtCM-Blister im Rahmen einer verdeckten Compliance-Messung unter einem Vorwand einzusetzen. Zur unterschiedlichen Rekrutierungsanzahl (Interventionsgruppe 31, Kontrollgruppe 40) kam es aus folgenden Gründen: Ziel war es 40 Patienten pro Gruppe einzuschließen. In der Kontrollgruppe war jedoch eine hohe Drop-Out-Rate (elf Patienten) aus unterschiedlichen Gründen (s. Demographie der Studienteilnehmer 4.1.1) zu verzeichnen. Die Beobachtungsphase der Kontrollgruppe war bereits abgeschlossen, während die Rekrutierungs- und Beobachtungsphase der Interventionsgruppe noch lief. Folglich war zu sehen, dass nur 29 Patienten der Kontrollgruppe in die Auswertung aufgenommen werden konnten. Somit wurde die Rekrutierungsphase der Interventionsgruppe bei Patient 31 gestoppt, da bis dahin nur ein Drop-Out zu verzeichnen war. Am Ende konnten 29 Patienten pro Gruppe ausgewertet werden. Mit gleicher Gruppenstärke ist ein guter Vergleich der Ergebnisse der Gruppen möglich.

## **5.1.2 Pharmazeutische Betreuungsgespräche**

### **5.1.2.1 Beratungsgespräch zur Phenprocoumon-Therapie**

Das Beratungsgespräch zur Phenprocoumon-Therapie, welches beide Gruppen am Anfang der Studie erfahren hatten, wurde von allen Patienten gut angenommen. Zur Hilfestellung bei der Beratung und um allen Patienten möglichst eine gleiche Beratung zu

kommen zulassen, erwies sich ein strukturiertes Merkblatt mit allen wichtigen Punkten sehr hilfreich (Anlage 11). Das Anschauungsmaterial (Bilder zum Gerinnungssystem, Antikoagulantienausweis, Fertigarzneimittel) unterstützte die Ausführungen. Die Mitgabe der Informationsmappe zur VKA-Therapie (Anlage 12-17) bildete eine sinnvolle Ergänzung zu dem Beratungsgespräch. Es ist bekannt, dass Informationen, welche mehrere Sinne ansprechen, besser im Gedächtnis bleiben als solche, die nur auf die eine oder andere Art vermittelt werden [30;51]. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten zusätzlich eine 30seitige Broschüre vom Thrombosedienst. Viele Patienten fanden diese zu ausführlich.

Auch die Patienten der Kontrollgruppe bekamen die Eingangsberatung zur Phenprocoumon-Therapie, wo sie auf die Wichtigkeit der Einhaltung des INR-Zielspiegelbereichs und die ZSB beeinflussenden Faktoren hingewiesen wurden. Diese pharmazeutische Beratung der Patienten kann für sich schon positive Auswirkungen auf die nachfolgende Phenprocoumon-Therapie der Patienten haben. Da in der Universitätsmedizin schon seit über 15 Jahren dieser Service den Ärzten und Patienten zur Verfügung steht, war es aus organisatorischer und auch ethischer Sicht nicht möglich, den Patienten der Kontrollgruppe die Beratung vorzuenthalten. Das Einschließen der Patienten in die Studie war durch das Gespräch, in dem ein Vertrauensverhältnis aufgebaut werden konnte, einfacher.

#### **5.1.2.2 Ambulante pharmazeutische Betreuungsgespräche**

Die regelmäßigen ambulanten pharmazeutischen Betreuungsgespräche der Patienten der Interventionsgruppe wurden meist im Rahmen der INR-Kontrolle im Thrombosedienst durchgeführt. Die Anzahl und Dauer der Betreuungsgespräche war von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Mindestens im 14tägigen Rhythmus fand ein Gespräch statt. Kamen Patienten nur alle drei Wochen zur INR-Kontrolle, wurden die Patienten zwischenzeitlich per Telefon oder E-Mail vom Apotheker kontaktiert. Wenige Patienten fanden das zusätzliche Gespräch zwischen zwei INR-Kontrollen überflüssig, da sie keine Probleme angaben. Bei vielen Gesprächen konnten jedoch Probleme gelöst werden, die der Patient von sich aus gar nicht erkannt hätte. Die Gesprächshäufigkeit sollte individuell an den Bedarf des Patienten angepasst werden. Bei manchen Patienten reicht es aus alle drei Wochen, im Rahmen der INR-Kontrolle, ein Gespräch zu führen. Bei anderen Patienten kann es sinnvoll und notwendig sein mehrmals die Woche Kontakt aufzunehmen. Ein maximaler Abstand zwischen den Gesprächen von drei Wochen sollte jedoch nicht überschritten werden. Denn durch die Gespräche erfolgte regelmäßig eine Compliance-Förderung.

Wenige Patienten der Kontrollgruppe erhielten ebenfalls eine Pharmazeutische Betreuung. Sie meldeten sich während des Beobachtungszeitraums im Studienzentrum mit unterschiedlichen Problemen. Ein Patient war besorgt darüber, dass er seit der Entlassung aus dem Krankenhaus vor mehreren Wochen seinen INR-ZSB nicht mehr erreicht hätte und die Heparinspritzen direkt abgesetzt wurden. Er hatte Angst erneut eine Thrombose zu bekommen. Nach dem Gespräch wechselte er für die Betreuung zu einem Angiologen. Er war in der restlichen Therapiezeit gut eingestellt. Hätte der Patient keine pharmazeutische Beratung im Krankenhaus bekommen, hätte er wahrscheinlich seinen ZSB und die Wichtigkeit einer guten INR-Einstellung nicht gekannt. Der Patient wäre vielleicht dauerhaft schlecht eingestellt gewesen und hätte im schlimmsten Fall eine Rethrombose erlitten. An diesem Beispiel wird deutlich, dass eine Pharmazeutische Beratung/Betreuung durchaus Auswirkungen auf eine gute INR-Einstellung der Patienten der Kontrollgruppe hatte. Zwei Patienten wurden durch die Pharmazeutische Betreuung davon überzeugt, die Therapie trotz UAW (z.B. Haarausfall) fortzuführen.

### 5.1.2.3 Arzneimittelbezogene Probleme

Ein wichtiges Ziel der Pharmazeutischen Betreuung ist das Erkennen und Lösen von arzneimittelbezogenen Problemen. AbP und daraus resultierende Interventionen wurden in der Studie dokumentiert. Eine systematische Dokumentation von AbP kann die Qualität der Gesundheitsversorgung steigern und zu Kosteneinsparungen führen, wie Susenso et al. belegten [100]. Die vorliegende Studie zeigt, dass dies auch für Patienten mit VKA-Therapie zutrifft.

Insgesamt wurden 196 AbP identifiziert, also sieben AbP pro Patient bei Berücksichtigung aller betreuten Patienten. In anderen Studien wurde eine vergleichbare Häufigkeit von Problemen pro Patient beschrieben: sechs Probleme pro Patient bei Lebertransplantations-Patienten [61], fünf Probleme pro Patient bei COPD-Patienten [58], zwei Probleme pro Patient bei Hypertonie-Patienten [36]. Die Anzahl der AbP ist bei Antikoagulations- und Lebertransplantations-Patienten sehr hoch. Das ist unter anderem auf die Art der eingesetzten Arzneimittel zurückzuführen. Die Arzneimittel zeichnen sich durch eine geringe thB und ein hohes Interaktionspotential aus. Das spiegelt sich auch in der Art der AbP in dieser Studie wider. Der Hauptanteil der AbP war im Bereich der Interaktionen zu verzeichnen. Ein weiterer großer Anteil war in der Kategorie „andere Probleme“ (patientenbezogen), beispielsweise begrenztes Wissen des Patienten über die AM-Therapie oder die Krankheit (z.B. Osteoporose, Asthma, Diabetes) zu finden. Das zeigt deutlich, dass Patienten häufig zu wenige Informationen zu ihrer Arzneimitteltherapie und Erkrankung von ihrem Arzt aus unterschiedlichen Gründen erhalten.

#### **5.1.2.4 Dokumentation der Pharmazeutischen Betreuung**

Die Dokumentationsbögen erwiesen sich insgesamt als geeignet. Eine elektronisch gestützte Dokumentation, wie sie im Thrombosedienst bereits vorgenommen wird, stellt eine gute Ergänzung dar. Denn durch die Dokumentation der Arzneimittel und UAW in der elektronischen Akte PORTAVITA 2005 kann das gesamte medizinische Personal auf die Informationen zugreifen. Es können die Arzneimitteltherapie und die UAW im Verlauf dargestellt werden. So konnten schnell detaillierte Informationen abgerufen und bearbeitet werden. Eine sinnvolle Ergänzung in der elektronischen Akte wäre ein automatischer Interaktionscheck. Eine zugrunde liegende Interaktionsdatenbank wurde bereits von einem interdisziplinären Team erstellt. Diese muss nun in der Verordnungssoftware hinterlegt und unter Alltagsbedingungen getestet werden.

Für die Dokumentation der AbP standen bereits bewährte Formulare zur Verfügung. Diese eigneten sich gut. Eine möglichst zeitnahe Dokumentation des AbP auf dem Bogen erwies sich als sinnvoll, damit keine Informationen verloren gehen.

## **5.2 Outcome der medizinisch-pharmazeutischen Betreuung von Patienten mit Phenprocoumon-Therapie**

### **5.2.1 Einhaltung der therapeutischen Zielspiegelbereiche**

In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob Patienten mit einer Phenprocoumon-Therapie durch intensive medizinisch-pharmazeutische Betreuung eine effektivere und sichere Antikoagulationstherapie erfahren können. Entscheidend für die Sicherheit und Wirksamkeit der Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten (VKA) ist die Einhaltung des INR-Zielbereichs. Dies ist eine wichtige Kennzahl für die Therapiequalität. In der Literatur findet man zwei unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der INR-Wert-Einhaltung. Da die Auswertung verschiedener Methoden zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann und somit nicht vergleichbar ist, wurde die Einhaltung des ZSB nach zwei unterschiedlichen Methoden ermittelt. Als primärer Ergebnisparameter für eine adäquate Therapie mit Phenprocoumon wurde die Zeit der Patienten im therapeutischen ZSB gewählt (Time in Therapeutic Range = TTR). Die TTR gibt am genauesten wieder, zu welcher Zeit sich der individuelle Patient in seinem individuell festgelegten INR-ZSB befindet (Rosendaal Methode). Daneben wurde nach der traditionellen Methode der Prozentsatz der Ergebnisse der INR-Kontrollen (= Besuche) im therapeutischen INR-Zielbereich ausgewertet. In der Studie von Chiquette et al. führten die unterschiedlichen Methoden zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während die prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im ZSB bei spezialisierter Betreuung 50% im Vergleich zu 35% bei nicht-spezialisierter Betreuung betrug,

belief sich die TTR auf 64% im Vergleich zu 51% [15]. Auch die vorliegende Arbeit bestätigte diese Erkenntnis. Nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB ergaben die beiden Bestimmungsmethoden unterschiedliche Erfolgsraten. Der Median der TTR lag, wie bei Chiquette et al., über dem Median der prozentualen Häufigkeit an gemessenen INR-Werten im ZSB. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass bei der TTR die Tage ermittelt werden, an denen der Patient im ZSB lag. Befand sich der Patient bei einer Messung im ZSB und bei der nächsten außerhalb, so wurde beispielsweise berechnet, dass der Patient in der Zeit zwischen den beiden Messungen zu 80% in seinem ZSB gelegen hat. Bei der prozentualen Häufigkeit hingegen wird der gemessene INR-Wert absolut gewertet, entweder lag der Patient im ZSB oder außerhalb. Nach „stabiler“ INR-Einstellung wurden keine Ergebnisunterschiede innerhalb der Gruppen in Abhängigkeit von der Bestimmungsmethode festgestellt.

Da die TTR mittlerweile in den meisten Studien als Ergebnisparameter angegeben wird und sie am besten den INR-Verlauf eines Patienten widerspiegelt, ist diese Methode zur Erfolgsbewertung der VKA-Therapie ausreichend und zu bevorzugen.

Die Auswertung erfolgte für den individuellen ZSB ( $\pm 0$ ) und für den individuell erweiterten ZSB ( $\pm 0,2$ ) jedes Patienten. Studien haben gezeigt, dass das Dosismanagement der VKA-Therapie stark variiert und dies Auswirkungen auf die INR-Einhaltung hat. INR-Fluktuationen von  $\pm 0,2$  sind nicht von klinischer Bedeutung für den Patienten. Bei Abweichungen in dieser Größenordnung ist es nicht notwendig die Dosis anzupassen. Im Gegenteil zeigten Rose et al., dass bei einem optimalen Dosismanagement die VKA-Dosis erst geändert werden sollte, wenn der  $\text{INR} \leq 1,7$  oder  $\geq 3,3$  liegt [84]. Der Thrombosedienst Mainz passt in der Regel die Wochendosis eines Patienten erst an, wenn der erweiterte individuelle ZSB verlassen wird. Diese Art des Dosismanagements des Thrombosedienstes könnte ein Grund für die bessere Einhaltung des ZSB der Interventionspatienten im Vergleich zu den Kontrollpatienten mit konventioneller Betreuung sein.

Wenige bekannte Studien basieren auf der TTR für den erweiterten ZSB. Das liegt daran, dass die Zielspiegelbereiche in anderen Ländern häufig breiter definiert sind bzw. waren. Studienergebnisse, die auf unterschiedlichen ZSB basieren, zu vergleichen ist schwierig und wenig aussagefähig. In Deutschland empfiehlt sich die Auswertung der TTR für den erweiterten ZSB, denn dieser kommt den ZSB in anderen Ländern näher (USA, Niederlande). Zur besseren Vergleichbarkeit wären international anerkannte ZSB für dieselben Indikationen wünschenswert.

Im Studienprotokoll war festgelegt, dass die INR-Auswertung nach „stabiler“ INR-Wert-Einstellung erfolgen sollte. „Stabil“ war definiert: als drei aufeinander folgende INR-Werte

im ZSB und mindestens vierwöchige Phenprocoumon-Therapie. Die Definition war vor Studienbeginn basierend auf Erfahrungen bei der Betreuung von Patienten mit VKA-Therapie festgelegt worden. Es wurde vermutet, dass Patienten nach etwa vier Wochen eine „stabile“ INR-Einstellung erreichten. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigten jedoch, dass es schwierig war, dieses Kriterium zu erfüllen. In den meisten publizierten Studien ist nicht beschrieben, ab wann die INR-Werte in die Auswertung eingingen. In einer Studie von Wilson et al. wurden die Patienten bei „stabiler“ Warfarin-Dosierung (in der Regel nach 7 Tagen) in die Studie eingeschlossen [116]. In der vorliegenden Studie bestand ein tendenzieller Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Erreichens des „stabilen“ ZSB ( $p=0,022$ ). Ein Grund dafür könnte sein, dass elf Patienten der Kontrollgruppe und zwei Patienten der Interventionsgruppe ihren individuellen „stabilen“ INR-ZSB während der gesamten Beobachtungszeit von sechs Monaten nicht erreichten. Deshalb wurde zusätzlich eine Auswertung nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB durchgeführt. Die Zeit bis ein Patient seinen ZSB erreicht, ist interindividuell verschieden. Viele Faktoren (z.B. Alter, Gesundheitszustand, Polymorphismen) spielen dabei eine Rolle. Die Zeit bis zum Erreichen des ersten INR-Wertes im ZSB war in den beiden Gruppen nicht unterschiedlich ( $p=0,756$ ). Daraus konnte geschlossen werden, dass das Patientenkollektiv der Kontrollgruppe und Interventionsgruppe sich hinsichtlich der Einflussfaktoren nicht unterschied, was für eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen spricht.

Als Gründe für das Nicht-Erreichen der „stabilen“ INR-Einstellung kommen Non-Compliance, Erkrankungen, Urlaub und Veränderungen der Komedikation in Frage. Die gemessene Compliance (DC, TC, TiC) war bei den elf Patienten ohne stabile INR-Einstellung nicht schlechter als die gemessene Compliance der übrigen Patienten der Kontrollgruppe (DH, TC und TiC > 90%). Lediglich vier der elf Patienten legten während der sechs Monate DHs ein. Non-Compliance kommt daher als Ursache für das Nicht-Erreichen der „stabilen“ INR-Einstellung nicht in Betracht. Bei allen elf Patienten war jedoch mindestens einer der weiteren möglichen Faktoren mit Einfluss auf die INR-Wert-Einstellung in den Dokumentationsbögen wieder zu finden. Dadurch könnten kurzfristige Veränderungen des INRs zu erklären sein. Die Mehrheit der Patienten dokumentierten keine Einflussfaktoren auf ihren Beobachtungsbögen. Änderungen in der Ernährung der Patienten können ebenfalls Auswirkungen auf den ZSB gehabt haben. Jedoch gab keiner der Patienten an, eine Diät oder Ernährungsumstellung während des Beobachtungszeitraums gemacht zu haben. Das Dosismanagement (Dosisanpassung, Häufigkeit der INR-Kontrollen und Zeitabstand zwischen INR-Kontrollen) der Patienten der Kontrollgruppe könnte auch ein möglicher Grund für das Nicht-Erreichen der „stabilen“ INR-Einstellung gewesen sein. Das spiegelte auch die im Durchschnitt seltene INR-Kontrolle (alle 25 Tage) (trotz INR-Werte außerhalb des ZSB) bei einigen Patienten der Kontroll-

gruppe wider. Die zwei Patienten der Interventionsgruppe, die keine „stabile“ INR-Wert-Einstellung erreichten, hatten Erkältungen, Magen-Darm-Infekte und Änderungen in der Komedikation, was ursächlich sein könnte. Beide Patienten waren nur über etwa vier Monate beobachtet worden. Bei Bezug auf den erweiterten INR-ZSB waren beide Patienten als „stabil“ eingestellt einzuordnen. Dies war allerdings bei fünf der elf Patienten der Kontrollgruppe nicht der Fall.

Bei der Darstellung eines Differenzplots zwischen der TTR nach „stabiler“ INR-Wert-Einstellung und der TTR nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB wurde kein Unterschied festgestellt, auch nicht bei Betrachtung des erweiterten ZSB. Die prozentuale Häufigkeit der INR-Werte im ZSB nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB war größer im Vergleich zur prozentualen Häufigkeit der INR-Werte im ZSB nach „stabiler“ INR-Wert-Einstellung. Bei der Auswertung nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB ging eine größere Anzahl an INR-Werten in die Auswertung ein. Das könnte zu einem besseren Ergebnis geführt haben. Bei dem Vergleich für den erweiterten ZSB konnte kein Unterschied festgestellt werden. Das einmalige Erreichen des INR-ZSB kann daher als ausreichend erachtet werden, denn die weitergehende Definition der „stabilen“ INR-Wert-Einstellung erbrachte keine anderen Ergebnisse. Allerdings wurde in der vorliegenden Arbeit durch die Nutzung der beiden unterschiedlichen Auswertungen festgestellt, dass viele Patienten der Kontrollgruppe fluktuierende INR-Werte, häufig außerhalb des INR-ZSB, aufwiesen.

Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Anzahl der gemessenen INR-Werte, die in die Auswertung einging, von Patient zu Patient verschieden war. Je nach Notwendigkeit und betreuendem Arzt wurden die INR-Kontrollen bei den Patienten in unterschiedlicher Häufigkeit durchgeführt. Hinzu kommt, dass manche Patienten während der Beobachtungszeit eine Unterbrechung der Phenprocoumon-Therapie erfuhren. Eine INR-Auswertung wurde jedoch erst vorgenommen, wenn mindestens drei INR-Werte pro Patient vorlagen. Durch Festlegung von INR-Kontrollen (z.B. INR-Kontrolle mindestens alle 14 Tage) wäre die Anzahl der INR-Kontrollen pro Patient gleichmäßiger gewesen. Es war aber im Studienprotokoll bewusst nicht festgelegt, wann INR-Kontrollen durchgeführt werden sollten. Denn es sollte auch untersucht werden, ob es Unterschiede im Abstand zwischen zwei INR-Kontrollen je nach Betreuungsmodell gibt.

Es gibt in Deutschland bisher keine Studien, die unterschiedliche Betreuungsmodelle von Patienten mit Phenprocoumon-Therapie vergleichen, da in der Regel Phenprocoumon-Patienten in Deutschland vom Hausarzt betreut werden. Erst seit 2008 haben Phenprocoumon-Patienten die Möglichkeit sich durch ein spezielles Zentrum betreuen zu lassen. In ausländischen Studien wurde bereits beschrieben, dass VKA-Patienten mit intensiver Betreuung im Vergleich zu VKA-Patienten mit üblicher Betreuung eine bessere Therapie

erfahren und sich längere Zeit im INR-Zielbereich befinden. Chiquette et al. beobachteten, dass die Patienten mit spezialisierter Betreuung eine signifikant bessere TTR zu verzeichnen hatten (TTR 50% (spezialisiert) vs. 35% (nicht-spezialisiert)). Die prozentuale Häufigkeit an gemessenen INR-Werten im ZSB lag bei Chiquette et al. bei 64% (spezialisiert) vs. 51% (nicht-spezialisiert) [15]. Auch Nichol et al. stellten einen signifikanten Unterschied der TTR von 68% (spezialisiert) vs. 42% (nicht-spezialisiert) ( $p < 0,001$ ) fest [71]. Die vorliegende Arbeit kommt im deutschen Gesundheitssystem zu einem ebensolchen Ergebnis. Die TTR und die prozentuale Häufigkeit an gemessenen INR-Werten im ZSB waren in der Patientengruppe mit intensiver Betreuung tendenziell höher (mindestens 10%) im Vergleich zur Patientengruppe mit üblicher Betreuung. Beim primären Zielparameter (TTR nach „stabiler“ INR-Wert-Einstellung) lag der Median in der Interventionsgruppe signifikant höher (76%) als in der Kontrollgruppe (53%;  $p = 0,001$ ). Die prozentuale Häufigkeit an gemessenen INR-Werten im ZSB lag bei 77% vs. 50% ( $p = 0,002$ ). Allerdings erreichten elf Patienten der Kontrollgruppe und zwei Patienten der Interventionsgruppe ihren „stabilen“ ZSB während der gesamten Beobachtungszeit nicht. Diese Patienten gingen mit einem TTR von 0% bzw. einer prozentualen Häufigkeit an gemessenen INR-Werten im ZSB von 0% in die Auswertung ein. Bei der Auswertung nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB lag der Median der TTR in der Interventionsgruppe bei 80% und in der Kontrollgruppe bei 69% ( $p = 0,002$ ). Die prozentuale Häufigkeit an gemessenen INR-Werten im ZSB kam auf 73% vs. 63% ( $p = 0,001$ ).

Die TTR der oben zitierten Studien sind niedriger als die TTR in der vorliegenden Studie. Die Ergebnisse sind aus mehreren Gründen nur bedingt vergleichbar. Die Strukturen des Gesundheitssystems und die Versorgung der Patienten in USA/England und Deutschland sind verschieden. Es unterscheiden sich die festgelegten ZSB (z.B. 2,5-3,5 vs. 2,5-4,5), wahrscheinlich das Dosismanagement und nicht zuletzt die eingesetzten Vitamin-K-Antagonisten. Das in Deutschland eingesetzte Phenprocoumon und das im angelsächsischen Raum eingesetzte Warfarin unterscheiden sich stark in ihrer Halbwertszeit, was sich auf die Ergebnisse der VKA-Therapie auswirkt. Es gibt Unterschiede im Studiendesign wie Beobachtungsdauer und damit der Zahl der erfassten INR-Werte. Die Anzahl der Studienteilnehmer ist sehr unterschiedlich (58 vs. 328 bzw. 1107). Nur in der vorliegenden Arbeit wurde zusätzlich die Compliance beobachtet. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass in der vorliegenden Studie höhere TTR-Raten zu verzeichnen waren. Auch die intensive Beratung aller Studienpatienten zur Phenprocoumon-Therapie könnte dazu einen Betrag geleistet haben. Eine weitere mögliche Erklärung dafür könnte sein, dass der Abstand zwischen zwei INR-Kontrollen bei Chiquette et al. und Nichol et al. größer war als in der vorliegenden Studie.

Die Studienpatienten bei Wilson et al. verzeichneten ebenfalls einen signifikanten Unterschied der TTR zwischen den Patienten mit spezialisierter Betreuung und den



Patienten mit Betreuung durch family physicians. Die TTR lag bei 82% (spezialisiert) vs. 76% (family physicians) [116]. Beachtet werden muss, dass bei dieser Studie der erweiterte ZSB 1,8-3,2 bzw. 2,3-3,7 betrachtet wurde, welcher dem erweiterten ZSB der vorliegenden Studie entspricht. Bei den Patienten der vorliegenden Arbeit lagen die TTR bei erweitertem ZSB bei 93% (IG) vs. 80% (KG).

Weiterhin konnte bei der vorliegenden Studie festgestellt werden, dass die Patienten der Kontrollgruppe tendenziell untertherapiert waren im Vergleich zu den Patienten der Interventionsgruppe ( $p < 0,001$ ). Der Median des „Under-INR“ der Interventionsgruppe lag bei  $< 0,001\%$  und der Median der Kontrollgruppe bei 11%. Erschreckenderweise hatten 18 Patienten der Kontrollgruppe mindestens einmal ein  $\text{INR} \leq 1,5$  zu verzeichnen und etwa 90% dieser Patienten erfuhren in der Zeit keine adäquate gerinnungshemmende Therapie. Das bestätigt die Vermutung, dass die betreuenden Hausärzte eher eine Überdosierung und die möglichen Folgen fürchten und daher eher zu niedrig dosieren. Dabei verkennen sie die Gefahr von thromboembolischen Ereignissen. Die Patienten der Interventionsgruppe waren hingegen während des gesamten Beobachtungszeitraums adäquat therapiert. Bei nur drei Patienten fiel der  $\text{INR} \leq 1,5$ . Diese Patienten wurden bis zum Erreichen des ZSB mit NMH überlappend therapiert. Chiquette et al. kamen zu dem gleichen Ergebnis. Die Patienten der AC-Gruppe hatten weniger INR-Werte  $< 2$  zu verzeichnen im Vergleich zu den Patienten der UC-Gruppe (13% vs. 24%). Gleichzeitig wurden auch weniger INR-Werte  $> 5$  beobachtet (3,5% vs. 9,8%) [15]. Der Median des „Over-INR“ war in der vorliegenden Arbeit zwischen den beiden Gruppen nicht verschieden ( $p = 0,390$ ). Dennoch wurden bei den Patienten der Kontrollgruppe mehr INR-Werte oberhalb von INR 4 festgestellt (KG 6 vs. IG 4). Nichol et al. zeigten auch, dass bei Patienten mit intensiver Betreuung weniger „high-risk“ INR-Werte ( $\text{INR} < 1,5$  und  $> 5$ ) zu verzeichnen sind [71]. Diese Ergebnisse unterstreichen, dass durch intensive Betreuung eine bessere Einhaltung des ZSB erreicht werden kann.

Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass viele Faktoren die Einhaltung des ZSB beeinflussen können. Möglicherweise waren die Patienten der Kontrollgruppe häufiger anderen Einflussfaktoren ausgesetzt. Um dies feststellen zu können, wurden wichtige Einflussfaktoren (Erkrankungen, Urlaub und Veränderungen der Komedikation) bei der vorliegenden Arbeit mit Dokumentationsbögen erfasst. Es wurde auf einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Einflussfaktors und der INR-Werte außerhalb des ZSB geprüft. In der Interventionsgruppe konnten über 60% der INR-Verschiebungen durch dokumentierte Einflussfaktoren erklärt werden. In der Kontrollgruppe hingegen nur 5%. Es muss allerdings erwähnt werden, dass die Patienten der Kontrollgruppe nur wenige Einflussfaktoren dokumentierten und 20% der Patienten keine Dokumentationsbögen an das Studienzentrum zurück sendeten. Bei den Patienten der Interventionsgruppe wurde eine sehr viel höhere Zahl an Einflussfaktoren dokumentiert. Ein Grund dafür könnte sein,

dass die Patienten während der Betreuung regelmäßig nach Veränderungen vom Apotheker gefragt wurden und ein höheres Bewusstsein dafür entwickelten. Mangelnde Dokumentation könnte also auch zu fehlender Erklärbarkeit geführt haben. Ein anderer Grund für die hohe Zahl an INR-Werten außerhalb des ZSB könnte ein falsches Dosismanagement bei Patienten der Kontrollgruppe gewesen sein beispielsweise zu frühes Anpassen der Dosis, zu großen bzw. zu geringen Abstand zwischen zwei INR-Kontrollen oder kein Arbeiten mit der Wochendosis. Auffällig war, dass viele Hausärzte den Patienten viertel und dreiviertel Tabletten pro Dosis verordneten. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Phenprocoumon ist das nicht erforderlich. Die Wochendosis sollte auf sieben Tage mit ganzen und halben Tabletten aufgeteilt werden. Zumal bei den Generikapräparaten von Phenprocoumon, also auch bei dem in der Studie eingesetzten Phenprogamma<sup>®</sup>, es durch die ungenaue Teilbarkeit der Tabletten zu Dosierungsungenauigkeiten kommen kann.

Entgegen unserer Vermutung war der Zeitabstand zwischen zwei INR-Kontrollen in der Kontrollgruppe kürzer. Der Abstand zwischen zwei Messungen nach einmaligem Erreichen des ZSB war zwischen beiden Gruppen tendenziell unterschiedlich (IG 13 Tage und KG 10 Tage;  $p=0,003$ ). Bei der Messung nach „stabiler“ INR-Wert-Einstellung ließ das Ergebnis auch einen Unterschied der beiden Gruppen vermuten (IG 16 Tage und KG 11 Tage). Der Mann-Whitney-U-Test beobachtete jedoch keinen Unterschied ( $p=0,712$ ). Es bleibt aber festzuhalten, dass die Spannweite zwischen zwei INR-Wert-Kontrollen bei den Patienten der Kontrollgruppe größer war (IG 7-20 Tage und KG 4-33). So lagen bei Patienten der Kontrollgruppe, die INR-Werte außerhalb des ZSB aufwiesen, große Zeitabstände zwischen zwei INR-Kontrollen. Die längere Zeit im therapeutischen Bereich der Patienten der Interventionsgruppe, trotz gleichem oder sogar größerem Abstand zwischen zwei INR-Kontrollen, spricht für ein gutes Dosismanagement. Die beiden Literatur bekannten Studien erbrachten dazu unterschiedliche Ergebnisse. Chiquette et al. stellte auch keinen signifikanten Unterschied in den Kontrollintervallen fest (AC 29 Tage und UC 34 Tage). Dennoch waren die Patienten der AC-Gruppe eine längere Zeit im ZSB [15]. In der Studie von Nichol et al. erhielten die Patienten der AC-Gruppe in kürzeren Abständen INR-Kontrollen im Vergleich zu den Patienten der UC-Gruppe ( $p < 0,001$ ) [71].

### **5.2.2 Compliance mit OtCM-Blistern**

Ein Hauptziel der Studie war der Vergleich der Compliance in Form der Parameter Dosing Compliance (DC), Taking Compliance (TC), Timing Compliance (TiC) und Drug Holidays (DC) für Patienten mit „real-time“ Monitoring und ohne „real-time“ Monitoring. Zur Messung der Compliance wurden OtCM-Blisters verwendet. Die elektronische Compliance-Messung

liefert zuverlässige und umfassende Daten und ist deshalb in Studien das Mittel der Wahl. Durch den Einsatz der OtCM-Blister kann eindeutig nachgewiesen werden, wie viele Tabletten/Kapseln entnommen wurden. Das ist der große Vorteil gegenüber den MEMS<sup>®</sup>, die auf eine Entnahme durch Öffnen des Deckels schließen lassen und die entnommene Menge nicht dokumentiert wird. Ein Defizit das die OtCM-Blister dennoch aufweisen ist, dass nicht die Einnahme des Arzneimittels direkt nachgewiesen wird, sondern durch die Entnahme darauf geschlossen werden muss. OtCM-Blister zählen somit zur indirekten Methode der Compliance-Messung. Bei der Auswertung der mittels OtCM-Blister aufgezeichneten Daten wurden Plausibilitäten einbezogen. Musste der Patient weniger als eine ganze Phenprocoumon-Tablette pro Einnahmezeitpunkt einnehmen (beispielsweise eine viertel, halbe oder dreiviertel Tablette), so wurde die Entnahme einer Tablette aus dem Blister als richtige Einnahme gewertet. Das gleiche galt bei der Verordnung von eineinhalb Tabletten pro Einnahmezeitpunkt, wofür zwei Entnahmen als korrekte Einnahme gewertet wurden. Die Patienten waren dazu angehalten, die geteilten Tabletten in einer Sammel-dose aufzuheben und dem Studienzentrum zurückzugeben. Beim Pill Count wurden die geteilten Tabletten berücksichtigt. Unterbrechungen der Phenprocoumon-Therapie, durch einen stationären Aufenthalt oder durch Bridging, konnten in der Kontrollgruppe aus Dokumentationsbögen ermittelt werden. Die Patienten der Interventionsgruppe waren angehalten, dies dem Studienzentrum mitzuteilen. Diese Zeiträume gingen nicht in die Compliance-Messung ein.

### **5.2.2.1 Dosing-, Taking-, Timing Compliance und Drug Holidays**

Die gemessenen Compliance-Daten lieferten detaillierte Informationen über das Einnahmeverhalten der Patienten. Verschiedene Auswertmöglichkeiten kamen zum Einsatz, die alle gewisse Vor- und Nachteile aufweisen.

Die Dosing Compliance wird definiert, als Prozent der Tage, an denen das Arzneimittel korrekt eingenommen wurde. Sie spiegelt die Regelmäßigkeit der Entnahme aus den Phenprogamma<sup>®</sup>-OtCM-Blistern und damit der Arzneimittelleinnahme wider. Bei einer Therapie mit VKA ist eine regelmäßige Einnahme erwünscht. Die Dosing Compliance lässt jedoch keine Unterscheidung zwischen Tagen der Unter- und Überdosierung zu und berücksichtigt nicht den Einnahmezeitpunkt.

Die Taking Compliance gibt an, wie viel Prozent der eingenommenen Dosen im Vergleich zu den verordneten Dosen eingenommen wurden. Vorteil der Definition ist, dass Unter- und Überdosierungen erfasst werden. Die errechnete Prozentzahl kann somit über 100% liegen. Zur Einstufung der Patienten als compliant/non-compliant wurde folglich der Bereich 90-110% gewählt. Der Nachteil besteht darin, dass nicht festgestellt werden kann,

ob Phasen der Unterdosierung mit Phasen der Überdosierung ausgeglichen werden oder umgekehrt.

Die Timing Compliance beschreibt die Dosen, die im richtigen Zeitintervall eingenommen wurden. Eine hohe Timing Compliance ist bei Arzneimitteln mit geringer  $t_{1/2}$  und kurzen Halbwertszeiten wichtig.

Bei Beschreibung der Compliance der Patienten ausschließlich über die Anzahl der Drug Holidays gehen viele Informationen zum Compliance-Muster verloren. Die Angabe von Arzneimittelferien kann jedoch im Falle der Phenprocoumon-Therapie sinnvoll sein, denn ein längeres pausieren des Arzneimittels kann zu einem erhöhten Risiko von thromboembolischen Ereignissen führen.

Sämtliche Formen der Compliance, fielen in der Interventionsgruppe besser aus als in der Kontrollgruppe. Die Dosing- und die Taking Compliance konnte durch intensive medizinisch-pharmazeutische Betreuung und insbesondere durch „real-time“ Monitoring der Phenprocoumon-Compliance verbessert werden. So erreichten die Patienten der Interventionsgruppe jeweils 100% Compliance. Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde ein auffälliger Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich der Dosing- und Taking Compliance festgestellt ( $p < 0,001$ ). Das entspricht den Erwartungen, dass durch intensive Betreuung incl. „real-time“ Monitoring die Arzneimittel-Compliance erhöht werden kann. In der Kontrollgruppe war die Taking Compliance erwartungsgemäß höher als die Dosing Compliance, da bei der Taking Compliance Tage mit Unterdosierungen durch Tage mit Überdosierungen ausgeglichen werden können.

Bei der Timing Compliance gab es zwischen den beiden Gruppen keinen Unterschied zu verzeichnen, wie der Mann-Whitney-U-Test zeigte ( $p = 0,586$ ). Die Studie war auch nicht darauf ausgelegt, durch die Echtzeit-Kontrolle der Phenprocoumon-Einnahme die Timing Compliance zu steigern. Das wäre praktisch auch nicht umsetzbar gewesen, da jeder Patient zu einer individuellen Uhrzeit sein Phenprocoumon einnahm, die meisten zwischen 18 und 24 Uhr. Vom Apotheker wurden die Einnahme-Daten in der Regel zweimal täglich geprüft. Die Kontrolle erfolgte morgens und am späten Nachmittag, um vergessene Einnahmen vom Abend oder vom Morgen zu erkennen und die Patienten an die Einnahme zu erinnern. Eine vergessene Einnahme sollte innerhalb von 12 Stunden nachgeholt werden. Außerdem spielt die Timing Compliance bei Arzneimitteln mit einer langen Halbwertszeit, wie bei Phenprocoumon, eine vergleichsweise geringe Rolle. Im Vergleich zu anderen Studien war die Timing Compliance mit 97% in der Interventionsgruppe und 96% in der Kontrollgruppe sehr hoch. Bei Lebertransplantierten-Patienten stellten Kaiser und auch Klein sehr viel niedrigere Timing Compliance-Raten (74%; 85% und 65%) fest, obwohl bei der Immunsuppressiven-Therapie ein enges Zeitfenster bei der Einnahme beachtet werden sollte [56;61]. Die Studien sind allerdings aus zwei Gründen nur bedingt ver-

gleichbar. Zum einen war das vorgegebene Zeitintervall der Einnahme verschieden ( $\pm 6$  Stunden bei der Antikoagulations-Therapie und  $\pm 2$  Stunden bei der Immunsuppressiven-Therapie) und zum anderen war die Compliance-Messung im Unterschied zur vorliegenden Studie verdeckt durchgeführt worden. Ein Grund für eine hohe Timing Compliance-Rate in der Studie könnte sein, dass die Patienten während des Beratungsgesprächs zur VKA-Therapie geschult wurden, regelmäßig zu einem festgelegten Zeitpunkt ihr Phenprocoumon einzunehmen. Bei vielen Patienten ist anhand des Compliance-Musters erkennbar, dass wahrscheinlich Hilfsmittel, z.B. ein Wecker verwendet wurde. Der Schulungsinhalt sollte auf jedenfall beibehalten werden, auch wenn eine zeitgenaue Einnahme bei der Phenprocoumon-Therapie keine große Rolle spielt. Denn wenn die Arzneimittelaufnahme zu einem bestimmten Zeitpunkt in den Tagesablauf eingebunden ist, ist es weniger wahrscheinlich, dass die Einnahme vergessen wird.

Alarmierend hoch war in der Kontrollgruppe die hohe Patientenzahl (9), welche Drug Holidays einlegte. Die Arzneimittelferien können zu subtherapeutischen INR-Spiegeln und damit zu einem erhöhten Risiko von thromboembolischen Ereignissen führen. Lediglich 69% der Patienten der Kontrollgruppe im Vergleich zu 93% der Patienten der Interventionsgruppe waren bezüglich der Arzneimittelferien als compliant einzustufen.

Der Einfluss einer intensiven Betreuung im Vergleich zur üblichen Betreuung auf die Arzneimittel-Compliance bei antikoagulierten Patienten wurde bisher nur von Laporte et al. untersucht. In dieser Studie wurde allerdings kein Unterschied der Compliance bezüglich der beiden Gruppen festgestellt (90% vs. 89%) [64]. In der vorliegenden Studie konnte jedoch ein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden, wie der Mann-Whitney-U-Test zeigte ( $p < 0,001$ ). Auch diese Studienergebnisse sind nur bedingt vergleichbar. Die intensiv betreuten Patienten der Studie von Laporte et al. haben kein „real-time“ Monitoring der Arzneimittel-Compliance erfahren. Es konnte in der vorliegenden Arbeit gezeigt werden, dass neben der intensiven Betreuung das „real-time“ Monitoring der Arzneimittel-Compliance eine wichtige Rolle spielte. Hätten die Patienten der Interventionsgruppe kein „real-time“ Monitoring erfahren, hätte die Dosing Compliance im Median 97% betragen anstelle 100%. Die Art und Weise der intensiven und konventionellen Betreuung war in beiden Studien sicherlich nicht identisch, da die Studien in unterschiedlichen Ländern durchgeführt wurden und die Betreuung in unterschiedlichen Gesundheitssystemen verschieden ist. Hinzu kommt, dass die Compliance-Messung bei Laporte et al. verdeckt durchgeführt wurde.

Die gemessenen Compliance-Raten lagen in der vorliegenden Untersuchung höher als in anderen Studien bei antikoagulierten Patienten. So verzeichneten van der Meer et al. mittels MEMS<sup>®</sup>-Compliance-Raten zwischen 72 - 93% [110]. Bei Laporte et al. wiesen die Patienten eine Compliance-Rate von 89% auf [64]. Ursache der niedrigeren Compliance-Raten könnte die verdeckte Messung sein. Ein weiterer Grund könnte im „real-time“

Monitoring der Arzneimittel-Compliance liegen. Ein „real-time“ Monitoring der Arzneimittel-Compliance wurde erstmals in der vorliegenden Arbeit untersucht.

Mit anderen Methoden gemessene Compliance-Raten können noch weniger verglichen werden. In der Studie von Esmerio et al. wurde bei VKA-Patienten mittels Morisky-Fragebogen die sehr niedrige Compliance-Rate von 54% ermittelt [25].

Methodendiversifikation deutet auf die Schwierigkeiten in der Compliance-Forschung hin. Bis heute gibt es weder einheitliche Kriterien zur Untersuchung der Compliance noch zur Publikation der Ergebnisse, was einen Vergleich erschwert bzw. unmöglich macht.

### **5.2.2.2 Determinanten der Compliance**

Die Ursachen für Non-Compliance sind vielschichtig. Daher wurde in dieser Studie der Einfluss der Determinanten Alter, Geschlecht, Indikation und Anzahl der einzunehmenden Arzneimittel auf die Compliance untersucht. Es wird angenommen, dass die Compliance mit zunehmendem Alter ansteigt und im hohen Alter aufgrund von Demenzerkrankung oder Immobilität wieder abfällt. So zeigten Arnsten et al., dass Patienten mit VKA-Therapie unter 53 Jahren eine schlechtere Compliance aufwiesen im Vergleich zu 60-80jährige Patienten [5]. Schweitzer et al. beobachteten, dass Patienten mit immunsuppressiver Therapie über 40 Jahren höhere Compliance-Raten verzeichneten [93]. Hinkin et al. berichteten über eine bessere Compliance bei älteren Patienten (HIV-Therapie) [44]. In der vorliegenden Studie konnte kaum ein Zusammenhang zwischen dem Alter und der Compliance gezeigt werden. Tendenziell waren allerdings jüngere Patienten besser compliant, im Gegensatz zu den Daten aus der Literatur. Eine hinreichende Erklärung dafür konnte nicht gefunden werden. Ein Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Compliance konnte ebenfalls nicht festgestellt werden. Im Unterschied zu Literaturdaten, welche beschreiben, dass weibliche Patienten eine höhere Compliance aufweisen als männliche, waren in der vorliegenden Arbeit männliche Patienten besser compliant [5;20]. Das ungleiche Geschlechterverhältnis (weiblich:männlich = 16:42) in der Studie könnte jedoch zu einer Verzerrung geführt haben. Ein Zusammenhang zwischen der Compliance und der Indikation konnte nicht festgestellt werden. Die Anzahl einzunehmender Arzneimittel schien in der Kontrollgruppe einen Einfluss auf die Compliance zu haben. Die Compliance sank mit der Anzahl einzunehmender Arzneimittel. Das entsprach unseren Erwartungen, denn in vielen Arbeiten wurde bereits beschrieben, dass die Compliance mit zunehmender Anzahl der Arzneimittel sinkt [60;86;112].

### 5.2.3 Compliance gemäß Pill Count

Ein Pill Count fand in der Interventionsgruppe in regelmäßigen Abständen statt. Die Patienten brachten zu den INR-Kontrollen im Thrombosedienst ihre leeren Phenprogamma<sup>®</sup>-OtCM-Blister und die Sammeldose mit den geteilten, teilweise zerbrochenen Tabletten mit. Um zu prüfen, ob die korrekte Dosis eingenommen wurde, wurden die gesammelten geteilten Tabletten gezählt. Auch zerbrochene Tabletten wurden teilweise von den Patienten in der Dose gesammelt, da keine Dosiergenauigkeit mehr gegeben war. Zerbrechen von Tabletten konnte bei den Patienten der Interventionsgruppe zweifelsfrei identifiziert werden. Wenn ein Patient mehr Tabletten als verordnet an einem Tag aus dem OtCM-Blister entnommen hatte, wurde er von einem Apotheker angerufen und gefragt, wie es zu der Dosisdiskrepanz kam. Der Apotheker machte sich eine Notiz, dass die zerbrochene Tablette in der Dose gesammelt wurde. Mittels Pill Count konnte in der Interventionsgruppe die korrekte Dosierung zeitnah geprüft werden. Durch die regelmäßigen INR-Kontrollen in kurzen Abständen (max. alle drei Wochen), machte es keine Probleme auch das etwas aufwändigere Pill Count mit dem Zählen der geteilten Tabletten, durchzuführen. Die Ergebnisse entsprachen den mittels OtCM-Blister gemessenen Tabletteneinnahmen.

In der Kontrollgruppe dagegen bereitete das Pill Count große Probleme. Die Patienten wurden zwar im Rhythmus von ca. zwei Monaten mit neuen OtCM-Blister versorgt und schickten auch die leeren Blister und die Sammeldose ins Studienzentrum zurück, doch hatten die Patienten noch unterschiedliche Restbestände zur Überbrückung, bis die neuen Phenprogamma<sup>®</sup>-OtCM-Blister zu Hause eingetroffen waren. Somit konnte nicht die genaue Anzahl der Tabletten, die in einem bestimmten Zeitraum verbraucht wurden, ermittelt werden. Hinzu kam, dass es sich schwierig gestaltete die gesammelten, geteilten Tabletten zu zählen und eine genaue Anzahl zu ermitteln. Das Zählen der geteilten Tabletten war sehr fehlerträchtig. In der Kontrollgruppe wurden zudem im Unterschied zur Interventionsgruppe viertel und dreiviertel Tabletten pro Dosis verordnet.

Die Phenprogamma<sup>®</sup>-Tabletten haben eine geringe mechanische Festigkeit, so dass sie zusätzlich beim Transport zerbröselten. Da auch die Patienten der Kontrollgruppe zerbröselte Tabletten in der Dose sammelten, waren diese schwer von absichtlich geteilten und weiter zerbröselten Tabletten zu unterscheiden. Zwar waren die Patienten angehalten Extraentnahmen zu dokumentieren, doch wurde es häufig vergessen. So konnte teilweise die Menge gesammelter Tabletten nur geschätzt werden. Durch die oben genannten Gründe lässt sich der gemessene abweichende Pill Count in der Kontrollgruppe (100%) im Vergleich zur gemessenen Taking Compliance (98%) erklären. War allerdings die Bestimmung an eingenommenen oder verordneten Tabletten nicht möglich, konnte für diesen Zeitraum kein Pill Count durchgeführt werden. Bei der Berechnung der

Compliance mittels Pill Count wurde vorausgesetzt, dass die Studienpatienten das Phenprocoumon ausschließlich vom Studienzentrum bezogen. Hatte der Patient während des Studienzeitraums aus einer anderen Apotheke Tabletten erhalten, könnten falsch niedrige Ergebnisse resultieren. Daher wurden die Patienten regelmäßig befragt, ob sie auch noch aus einer anderen Apotheke ihr Phenprocoumon bezogen hatten. Auch große Lücken im OtCM-Compliance-Report wiesen auf ein solches Verhalten hin. War dies der Fall, wurden die Zeiträume aus der Analyse ausgeschlossen.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass sich der Pill Count eher zur Compliancebestimmung eignet für Arzneimittel bei denen konstant die gleiche Dosis eingenommen wird und Tabletten in unterschiedlichen Stärken zur Verfügung stehen, so dass keine Teilung erfolgen muss. Trotz der genannten Nachteile eignet sich der Pill Count zur Verifizierung der mittels OtCM-Blister erhobenen Compliance-Daten.

#### **5.2.4 Häufigkeit von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen**

Es wird geschätzt, dass 8,1 Milliarden Euro Behandlungskosten bzw. Folgekosten für das Gesundheitssystem aufgrund von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen in Deutschland anfallen. Die Komplikationsraten von Blutungen bzw. Embolien sind in den Ländern, in denen die Betreuung der Patienten durch speziell eingerichtete Zentren erfolgt, erheblich niedriger.

Wegen der geringen Zahl von Blutungen und thromboembolischen Ereignissen konnten in dieser Studie Blutungen und thromboembolische Ereignisse und die Anzahl der Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte wegen Blutungen und thromboembolischen Ereignissen nicht statistisch ausgewertet werden. Bei zwei Drittel der Patienten der Interventionsgruppe als auch der Kontrollgruppe traten keine Blutungen auf. Weder in der Interventionsgruppe noch in der Kontrollgruppe war ein thromboembolisches Ereignis zu verzeichnen. Die Anzahl der leichten Blutungen war in beiden Gruppen vergleichbar, ausgenommen ein Patient der Kontrollgruppe, der sehr häufig Nasenbluten (40mal während des Beobachtungszeitraums) dokumentierte. Dieser Patient hatte neben der Indikation für die Phenprocoumon-Therapie viele andere Grunderkrankungen, unter anderem Hypertonie. Durch erhöhten Blutdruck kann es auch zu Nasenbluten kommen. Allerdings hatten 20% der Patienten der Kontrollgruppe die Dokumentationsbögen von UAW nicht zurückgeschickt. Durch mangelnde Dokumentation kann es zu falsch niedrigen Ergebnissen gekommen sein. Ein anderer Patient der Kontrollgruppe erlitt eine schwere Blutungskomplikation, welche einen intensivpflichtigen Krankenhausaufenthalt mit Bluttransfusionen und Nierenersatztherapie zur Folge hatte. Dieser Patient wies zu dem Zeitpunkt des Ereignisses einen erhöhten INR-Wert von 4,8 auf. Es ist bekannt, dass das



Blutungsrisiko exponentiell mit der Intensität der Antikoagulation zunimmt [106]. Die Patienten der Kontrollgruppe waren nicht häufiger übertherapiert als Patienten der Interventionsgruppe ( $p=0,390$ ). Es bestanden Unterschiede in der Höhe der Überdosierung. Die Überdosierungen waren in der Kontrollgruppe deutlich höher (6 INR-Werte  $> 4$ , davon 3 INR-Werte  $> 5$ ; größter gemessener INR 5,3) als bei den Patienten der Interventionsgruppe (4 INR-Werte  $> 4$ ; größter gemessener INR 4,2). Ein deutlicher Unterschied in Häufigkeit von Blutungen oder thromboembolischen Ereignissen und daraus resultierende Arztbesuche bzw. Krankenhausaufenthalte konnte zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe in dieser Studie nicht festgestellt werden. In der Literatur findet man hingegen Studien, welche eine reduzierte Blutungsrate und Rate von thromboembolischen Ereignissen bei Patienten mit intensiver Betreuung im Gegensatz zur üblichen Betreuung nachweisen [8;15;118]. So zeigten Chiquette et al. eine niedrigere Rate an Arztbesuchen und Krankenhausaufenthalten bezogen auf die Blutungs- und thromboembolischen Ereignisse bei Patienten, welche eine Betreuung in spezialisierten Zentren erfuhren im Vergleich zur gewöhnlichen Betreuung und dadurch eine Kostenersparnis für das Gesundheitssystem. In diesen Studien wurde eine wesentlich größere Studienpopulation untersucht. Die Studienteilnehmerzahl in der vorliegenden Arbeit war zu klein, um Unterschiede nachweisen zu können. Allerdings wurde festgestellt, dass die Patienten mit konventioneller Betreuung eine signifikant schlechtere INR-Einstellung hatten als Patienten mit intensiver medizinisch-pharmazeutischer Betreuung. Daraus kann abgeleitet werden, dass die Patienten der Kontrollgruppe einem höheren Risiko ausgesetzt waren, Blutungen oder thromboembolische Ereignisse zu erfahren. Ein Hinweis darauf ist auch das Vorkommen eines schweren Blutungsereignisses in der Kontrollgruppe, das ein Krankenhausaufenthalt zur Folge hatte.

Es muss auch berücksichtigt werden, dass das Risiko für thromboembolische Ereignisse von verschiedenen Faktoren abhängig ist und somit von Patient zu Patient verschieden ist. Patientenbezogene Faktoren, wie z.B. Rauchen, Hypertonie, Herzinsuffizienz, Diabetes Mellitus, Hyperthyreose, Hyperlipidämie, Auftreten von VHF, Alter, angeborene oder erworbene Hyperkoagulabilitätszustände wie Faktor-II- oder Faktor-V-Mutation, maligne Erkrankungen und indikationsbezogenen Faktoren beeinflussen das Risiko [32]. So besteht beispielsweise bei einer technischen Herzklappe ein höheres Risiko ein thromboembolisches Ereignis zu bekommen als bei VHF. Auch das Blutungsrisiko ist von Patient zu Patient unterschiedlich hoch und u.a. abhängig von der Intensität der Antikoagulation, von Begleiterkrankungen und der Arzneimitteltherapie. So ist das Blutungsrisiko bei der Kombination von VKA mit ASS oder Clopidogrel erhöht [13]. Um das Patientenkollektiv der beiden Gruppen vergleichen zu können, sollten die genannten Einflussfaktoren möglichst gleich sein. In der vorliegenden Studie waren die genannten Faktoren bei den Patienten sehr ähnlich.

### 5.2.5 Patientenzufriedenheit mit dem Betreuungsservice

Mittels Fragebogen wurde die Patientenzufriedenheit zum Beratungsservice zur Phenprocoumon-Therapie und dem Beratungsservice des Thrombosdienstes untersucht, um eine Reflexion zu erhalten und ggf. Verbesserungsvorschläge umzusetzen. Bei beiden Fragebögen wurde eine 4-Punkte-Likert-Skala als ausreichend angesehen. Eine mittlere Kategorie wurde bewusst weggelassen, da sie eine Ausweichmöglichkeit darstellt und für verschiedene Personen unterschiedliche Bedeutung hat.

Der Fragebogen diente bei den Patienten der Kontrollgruppe dazu zu klären, ob die Patienten die Beratung zur Phenprocoumon-Therapie als sinnvoll und hilfreich oder überflüssig betrachten. Die Patienten bewerteten das Beratungsgespräch zur Phenprocoumon-Therapie insgesamt äußerst positiv. Alle Patienten empfanden die Beratung als nützlich und verständlich. Die meisten Patienten waren mit dem Umfang und der Zeit der Beratung zufrieden. Alle Patienten haben die schriftlichen Unterlagen genutzt, was zeigt, dass es für die Patienten wichtig ist, die Informationen nochmals in Ruhe zu lesen. Wenige Patienten hätten sich ausführlichere Unterlagen gewünscht. Die Unterlagen wurden kurz und einfach gehalten. Sie fassten die wichtigsten Informationen in Form einer Checkliste zusammen. Für die Zukunft ist zu überlegen, ob interessierten Patienten weiterführendes Material zur Verfügung gestellt werden sollte. Die Hersteller von VKA-Arzneimitteln bieten Patientenratgeber an, die zusätzlich ausgeteilt werden können.

Die vom Thrombosdienst betreuten Patienten sollten sich offen dazu äußern, ob sie zufrieden mit der Betreuung sind, ihre Erwartungen erfüllt wurden und Verbesserungsvorschläge einbringen. Der Betreuungsservice des Thrombosdienstes wurde von den Patienten durchweg positiv bewertet. Die Serviceleistungen, die intensive Betreuung, der Dossierbrief, die Zusammenarbeit im interdisziplinären Team, erhielten gute Kritik. Sowohl in der Beantwortung der Fragen als auch hinsichtlich der Kommentare spiegelte sich eine hohe Zufriedenheit mit dem Betreuungsservice wider.

Die Patientenbefragung erfolgte anonym. Dennoch ist es nicht auszuschließen, dass die Patienten aus Gründen der „sozialen Erwünschtheit“ positiv antworteten [82]. Erzberger beschrieb 1989, dass Patienten eine verzerrte, zu positive Bewertung der Krankenhausleistungen abgeben [24]. Die Gesellschaft hat sich allerdings in den letzten 20 Jahren gewandelt. Patienten sind heute in der Regel selbstbewusster und sagen offen ihre Meinung, wie einige Aussagen im Freitextfeld auch bestätigen. Wir haben die Erfahrung gemacht, dass die Patienten Kritik auch offen äußern.

Zu einer effektiven Behandlung trägt nicht nur das richtige Arzneimittel bei, sondern auch ein zufriedener, motivierter Patient. Patienten die sich verstanden, ernst genommen und vor allem ausreichend informiert fühlen, sind eher bereit und in der Lage bei ihrer Therapie mitzuarbeiten und die Arzneimittel richtig und zuverlässig einzunehmen. Die Aussagen der

Patienten deuten daraufhin, dass eine zusätzliche pharmazeutische Beratung oder eine intensive medizinisch-pharmazeutische Betreuung dazu beitragen können.

### **5.2.6 Korrelation der Time in Therapeutic Range und Auftreten von UAW/Arztbesuchen/Krankenhausaufenthalten**

Studien beschreiben, dass die Nicht-Einhaltung des INR-ZSB zu Blutungen und/oder thromboembolischen Ereignissen führen kann und diese wiederum zusätzliche medizinische Behandlungen erforderlich machen. Die beabsichtigte Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen der TTR und des Auftretens von Blutungen und/oder thromboembolischen Ereignissen, und Behandlungsbedarf konnte aufgrund der geringen Anzahl von UAW, Arztbesuchen und Krankenhausaufenthalten nicht durchgeführt werden. Oake et al. untersuchten in einer Meta-Analyse (Auswertung von 45 Studien) die Häufigkeit von UAW in Abhängigkeit vom INR. Viele Studien zeigten, dass die Rate an UAW höher ist, wenn die INR-Werte der Patienten außerhalb des therapeutischen Bereichs liegen [77;78;101;106]. Lagen die INR-Werte häufiger unterhalb des ZSB, hatten die Patienten signifikant häufiger thromboembolische Ereignisse zu verzeichnen [73;113;114]. Lagen die INR-Werte oberhalb des ZSB, war dies nicht signifikant mit Blutungsereignissen assoziiert. Die Meta-Analyse zeigte, dass die Hälfte aller Blutungsereignisse bei INR-Werten oberhalb und die Hälfte aller thromboembolischen Ereignisse bei INR-Werten unterhalb des thB auftraten [73]. Insgesamt ist eine bessere Einhaltung des ZSB assoziiert mit einem geringeren Risiko von Blutungs- und thromboembolischen Ereignissen [113;114].

In der vorliegenden Arbeit wurde nachgewiesen, dass die Patienten der Kontrollgruppe eine signifikant schlechtere ZSB-Einhaltung hatten als Patienten mit intensiver medizinisch-pharmazeutischer Betreuung. Deshalb kann angenommen werden, dass die Patienten der Kontrollgruppe einem größeren UAW-Risiko ausgesetzt waren.

### **5.2.7 Korrelation der Compliance und der Time in Therapeutic Range/ UAW/Arztbesuche/Krankenhausaufenthalte**

Niedrige Arzneimittel-Compliance ist verantwortlich für über 5% der Krankenhauseinweisungen und somit für direkt verursachte Kosten von \$ 8 Billionen [99]. Etwa 40% aller durch Arzneimittel bedingte Krankenhauseinweisungen sind auf Non-Compliance zurückzuführen [29]. Mangelnde Compliance kann sich bei Arzneimitteln mit geringer thB, wie VKA, negativ auf das Therapieergebnis auswirken. Bei INR-Werten unterhalb oder oberhalb des ZSB steigt das Risiko von thromboembolischen Ereignissen oder Blutungen stark an.

In der vorliegenden Studie konnte ein tendenziell positiver Zusammenhang zwischen der Dosing Compliance und der Time in Therapeutic Range gezeigt werden. Je höher die

Dosing Compliance der Patienten war, desto häufiger befanden sich die Patienten im ZSB. Van der Meer et al. kamen zum gleichen Ergebnis [110]. Die Studien sind gut vergleichbar, denn die Studienpatienten erhielten in beiden Studien Phenprocoumon als VKA, die TTR wurde als Ergebnisparameter bestimmt, die Compliance wurde elektronisch gemessen und die Patientenzahl war ähnlich niedrig. Ein signifikanter Zusammenhang konnte in beiden Studien nicht nachgewiesen werden, was mit der niedrigen Patientenzahl und der hohen Compliance-Raten zusammenhängen kann. In der IN-RANGE Studie konnte Kimmel et al. eine signifikante Beziehung zwischen Über-/Unter-Compliance und Über-/Unter-Antikoagulation nachweisen [59]. Die Studie ist mit der vorliegenden Arbeit jedoch nur bedingt vergleichbar. Zum einen wurde Warfarin als VKA eingesetzt, welches eine kürzere Halbwertszeit aufweist, und zum anderen war die gefundene Compliance-Rate deutlich niedriger. Die Patientenzahl betrug mehr als das Doppelte. Alle genannten Parameter haben Auswirkungen auf das Therapieergebnis; besonders ergebnisrelevant ist die Art des eingesetzten VKA. Diese Fragestellung kann aus der Untersuchung von Laporte et al. abgeleitet werden, wo die Compliance und Stabilität des INR-Wertes bei Warfarin-Patienten im Vergleich zu Acenocoumarol-Patienten untersucht wurde. Bei den mit Warfarin therapierten Patienten konnte kein Zusammenhang zwischen der INR-Zielbereichseinhaltung und der Compliance festgestellt werden. Bei den Acenocoumarol-Patienten konnte ein Zusammenhang nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten konnte eine stabilere INR-Einstellung durch bessere Compliance erreicht werden [64]. Non-Compliance macht sich bei der Therapie mit VKA, welche eine kurze Halbwertszeit aufweisen, schneller bemerkbar. Langwirksame Arzneimittel können schlechte Compliance ausgleichen, sind aber schlechter steuerbar. Die Arzneimittel-Compliance spielt daher bei der Phenprocoumon-Therapie (HWZ etwa 150 Stunden) eine geringere Rolle als bei der Warfarin-Therapie (HWZ etwa 40 Stunden) und bei dieser wiederum eine geringere Rolle als bei der Acenocoumarol-Therapie (HWZ etwa 10 Stunden).

Es ist allerdings zu bedenken, dass es viele andere Faktoren gibt, die einen Einfluss auf die INR-Zielbereichseinhaltung haben können. Dazu gehören Unterschiede in der Dosierung [84;110], genetische Faktoren, einschließlich Erkrankungen [115], Ernährungsgewohnheiten und Arzneimittel-Interaktionen. Wie auch in anderen Studien [59;110] fanden wir, dass viele Patienten trotz guter Compliance nicht adäquat antikoaguliert waren (TTR < 50%). Gute Arzneimittel-Compliance scheint bei diesen Patienten nicht die maßgebliche Einflussgröße für die INR-ZSB-Einhaltung zu sein. So zeigten Watermann et al., dass vom ZSB abweichende INR-Werte auf Warfarin- oder Diät-Non-Compliance (36%) aufgrund von unterschiedlichem Konsum von Vitamin-K-haltigen Speisen (18%), falsches Verstehen der Dosierungsanweisung (9%) und Vergessen der Dosis (9%) zurückzuführen waren. Weitere Gründe für INR-Werte außerhalb des thB waren Änderung des klinischen Zustands (z.B. Durchfall, Infektion) (18%) und Arzneimittelinteraktionen (8%) [115].

Folglich ist es schwierig eine Korrelation zwischen einer stabilen INR-Einstellung und nur einer Variablen, z.B. der Compliance festzustellen. In der vorliegenden Studie waren in der Interventionsgruppe 62% und bei der Kontrollgruppe 10% der INR-Werte außerhalb des ZSB durch Erkrankungen, Urlaub oder Veränderungen der Komedikation erklärbar.

Auf einen Zusammenhang zwischen der Dosing Compliance und dem Auftreten von UAW wie Blutungen oder thromboembolischen Ereignissen oder von Arztbesuchen und Krankenhausaufenthalten konnte aufgrund der geringen Anzahl von UAW-Ereignissen nicht statistisch geprüft werden. Ein möglicher Grund ist die kleine Zahl von Studienpatienten. Kimmel et al. konnte in seiner Studie mit doppelter Patientenzahl und einem signifikant nachgewiesenem Zusammenhang zwischen Über-/Unter-Compliance und Über-/Unter-Antikoagulation ebenfalls die Korrelation zwischen Compliance und dem Risiko von Blutungen oder thromboembolischen Ereignissen nicht untersuchen [59].

## **5.3 Funktionalität und Machbarkeit der telemedizinischen Betreuung mittels OtCM**

### **5.3.1 Funktionalität der OtCM-Bliester und der Lesegeräte**

OtCM-Bliester wurden in dieser Studie zur Compliance-Messung erstmals eingesetzt. Ein Vorteil gegenüber den MEMS<sup>®</sup> als bisherigen Goldstandard der elektronischen Compliance-Messung ist, dass bei den OtCM-Blistern jede Tablettenentnahme als eine Entnahme in der OtCM-Datenbank dargestellt wird und ein „real-time“ Monitoring der Arzneimittel-Compliance möglich ist. Die OtCM-Bliester waren unter Laborbedingungen erfolgreich auf Funktionalität, Richtigkeit und Robustheit geprüft und als geeignetes Hilfsmittel für die Compliance-Messung in klinischen Studien und klinischer Praxis eingestuft worden [55]. Die Funktionalitätsrate in der vorliegenden Studie betrug beim „Hand Out“ (= das Zuordnen der Blister zu einem Patienten) 99%. Bei der Hälfte der defekten Blister, konnte ein mechanisches Problem, das auf den Herstellungsprozess der OtCM-Bliester zurückzuführen war, erkannt und behoben werden. Das Zuordnen mit dem DataTaker<sup>™</sup> (Lesegerät des Apothekers) funktionierte tageweise erst nach mehrmaligen Versuchen oder teilweise gar nicht. Das war auf eine schlechte Netzverbindung zurückzuführen. Deshalb ist es anzuraten, die Blister dem Patienten nicht erst am letztmöglichen Tag zuzuordnen, damit eine lückenlose Versorgung der Patienten mit den OtCM-Blistern gewährleistet werden kann. Das Einlesen „Hand In“ der Blister nach der Tablettenentnahme durch den Patienten oder den Apotheker funktionierte zu 94%. Mit Hilfe der Firma TCG konnten weitere Blister eingelesen werden, so dass nur 0,7% der aufgezeichneten Daten nicht auswertbar waren. Ein Grund war das „Sterben“ der Blister durch einen logistisch

induzierten Spannungsausfall aufgrund des Berührens der Blistertechnik benachbart liegender Blister. Zur Vermeidung wurde bei der Herstellung der nächsten Blistercharge ein Klebestreifen zum Schutz der Elektronik angebracht (s. Abb. 5.5-1). Außerdem wurden die Patienten angehalten, die Blister in der Phenprogamma®-Packung und nicht lose im Briefumschlag zurückzuschicken. Durch diese Maßnahmen konnten die Ausfälle reduziert werden. Eine komplette Isolierung der Blistertechnik soll in Zukunft diesen Fehler verhindern (s. Abb. 5.5-1). Mit den technischen Verbesserungen konnten mit den OtCM-Blister gleich gute Funktionalitätsdaten, wie bei den MEMS® erreicht werden. Laut Hersteller liegt die potentielle Ausfallquote bei MEMS® bei nur 0,5%.



Abbildung 5.5-1 Phenprogamma®-OtCM-Blister mit offener Blistertechnik und isolierendem Klebestreifen (links); Rekawan®-OtCM-Blister mit isolierter Blistertechnik (rechts)

Ebenso wie bei MEMS® kann mit dem OtCM-Blister nicht direkt die Arzneimittelaufnahme gemessen werden, sondern bei einer Entnahme einer Tablette/Kapsel aus dem Blister kann auf eine Einnahme nur geschlossen werden. Es muss kritisch festgehalten werden, dass die Tablettenentnahme gemessen wird und auf die Compliance rückgeschlossen wird.

Das erstmals durchgeführte „real-time“ Monitoring der Phenprocoumon-Entnahme war mit einigen technischen Schwierigkeiten verbunden. Das Senden der Tablettenentnahme durch den Patienten machte teilweise Probleme. Die Lesegeräte der Patienten waren, wie ein Handy, mit einer SIM-Karte der Telekom ausgestattet. Vorteil der Lesegeräte war, dass diese immer das Netz mit dem besten Empfang suchten, z.B. O2, e-plus oder t-online. Der häufigste Grund für Sendeprobleme war ein temporäres Funkloch. Die Patienten wurden vom Apotheker kontaktiert, wenn keine Tablettenentnahme aus dem Blister in der Datenbank angezeigt wurde. Der Apotheker ging davon aus, dass der Patient seine Tabletteneinnahme vergessen hatte. Daraus resultierte ein zu häufiges kontaktieren, das zu einem Arbeitsmehraufwand des Apothekers und zu teilweise genervten Patienten führte. Ein Patient hatte massive Probleme in seiner Wohnung einen geeigneten Platz zum Senden zu finden. Er nahm sein Lesegerät mit zur Arbeit und

sendete die Daten von dort. Ein weiteres Problem war der zweimalige komplette Systemausfall des Netzwerks bei der Telekom über mehrere Tage des Beobachtungszeitraums. Bei wenigen Patienten verhinderte ein defektes Lesegerät oder Ladekabel ein „real-time“ Monitoring für kurze Zeit. Die Tage, bei welchen keine Echtzeitkontrolle der Tablettenentnahme möglich war, wurden bei der Auswertung nicht berücksichtigt.

Im Zeitalter der digitalisierten Welt war es kein Problem mit den Patienten, wenn nötig in Kontakt zu treten. Die Erreichbarkeit der Patienten der Interventionsgruppe beim „real-time“ Monitoring der Dosing- und der Taking Compliance lag im Median bei 100%. Lediglich ein Patient war sehr viel unterwegs und besaß kein Handy. Er konnte im Bedarfsfall zur Erinnerung an die Einnahme nicht erreicht werden. Zur lückenlosen Versorgung benötigte der betreuende Apotheker ein Diensthandy, um die Patienten sieben Tage die Woche rundum die Uhr zu betreuen. Häufig war es am Wochenende notwendig die Patienten zu kontaktieren. Es bestand kein Problem des Compliance-Monitorings bei Patienten, die sich aufgrund von Geschäftsreisen oder Urlaub im Ausland aufhielten. Das Lesegerät und die OtCM-Blisters funktionierten problemlos z.B. in Italien, Niederlande, Polen und Frankreich. Das Lesegerät musste lediglich bei Landwechsel einmal ein- und wieder ausgeschaltet werden, damit es das fremde Netz erkannte.

Das Monitoring der Phenprocoumon-Einnahme stieß bei dieser Studie allerdings auch an seine Grenzen. Phenprocoumon wird patientenindividuell dosiert. Jeder Patient benötigt zur Erhaltung seines ZSB eine eigene Wochendosis (z.B. 3 oder 5 Tabletten pro Woche). Das Arzneimittel Phenprocoumon steht aber nur in einer Dosierung auf dem Markt zur Verfügung. Bei den OtCM-Blistern werden beim Ausdrücken einer Tablette die Leiterbahnen zerstört und dadurch die Tablettenentnahme aufgezeichnet. Musste ein Patient Teilmengen einer Tablette pro Dosis einnehmen, war die Entnahme einer Tablette aufgezeichnet worden, aber nicht ersichtlich, ob der Patient die richtige Dosis (z.B. 0,5 Tabletten) eingenommen hatte. Es war somit nur ein eingeschränktes „real-time“ Monitoring der Dosing Compliance möglich. In der Studie wurden hilfsweise die nicht eingenommenen Tablettenanteile von den Patienten in einer Sammeldose aufgehoben und bei der nächsten INR-Kontrolle mitgebracht. Durch den ergänzenden Pill Count konnte die eingenommene Dosis kontrolliert werden. Es kam in der Studie zu Dosisverwechslungen, die erkannt und die Patienten darauf hingewiesen wurden. Patienten nahmen z.B. 1,5 Tabletten ein obwohl 1 Tablette eingenommen werden sollte (2 Entnahmen registriert, 1 Entnahme erwartet). Dosisverwechslungen von 0,5 und 1 Tablette waren nicht ersichtlich beim „real-time“ Monitoring (1 Entnahme erwartet und registriert). Der zeitnahe durchgeführte Pill Count konnte plausibilisieren, dass die eingenommene Wochendosis in der Regel korrekt war. Für die Therapie mit VKA ist vor allem eine richtige Wochendosis wichtig. Dosisverwechslungen zwischen zwei Tagen machen sich aufgrund

der langen Halbwertszeit des Phenprocoumons in der Regel nicht bemerkbar. Eine andere Möglichkeit die Dosing Compliance „Echtzeit“ messen zu können, wäre die Verwendung eigenhergestellter Kapseln der Dosierung 1,5 mg (entspricht 0,5 Tabletten) gewesen. Das hätte allerdings einen erheblichen Mehraufwand für den Apotheker und die Firma TCG bedeutet. Ein großer Vorteil der OtCM-Blisters, gegenüber anderen elektronischen Blistern, besteht darin, dass jeder beliebige Fertigarzneimittel-Blister mit dieser Technik versehen werden kann, das Arzneimittel nicht umverpackt werden muss und es folglich zu keinen Stabilitätsveränderungen des Arzneimittels kommt. Ein „real-time“ Monitoring der Arzneimittel-Compliance ist am besten möglich mit dem OtCM-System, wenn die Patienten immer ganze Tabletten einnehmen müssen. Für die meisten Arzneimittel auf dem Markt stehen, falls erforderlich, mehrere Stärken zur Verfügung, so dass eine Teilung nicht notwendig ist.

Während der Studie kam es beim Herstellen der Phenprogamma<sup>®</sup>-OtCM-Blisters durch die Firma Schreiner MediPharm zu einem Fehler. Bei der Herstellung der zweiten Charge wurden den Blistern teilweise die gleichen Identifikationsnummern zugeteilt wie bei der ersten Charge. Der Fehler wurde erkannt, als zufällig einem Patienten zwei verschiedene Blister mit der gleichen Identifikationsnummer durch den Apotheker zugeordnet wurde. In der OtCM-Datenbank war nur noch der zuletzt zugeordnete Blister sichtbar. Die Daten des bereits verwendeten Blisters wurden überschrieben. Die Blister der zweiten Charge wurden daraufhin neu codiert. Die überschriebenen Daten konnten wieder hergestellt werden.

Trotz der genannten Schwierigkeiten waren die Machbarkeit und auch die Funktionalität des OtCM-Systems bei dieser Studie gegeben. Das OtCM-System eignete sich zum „Echtzeit“-Monitoring der Compliance und leistete einen guten Beitrag die Compliance der Patienten zu verbessern. Im Ergebnis dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die Compliance durch „real-time“ Monitoring erhöht werden kann. Die innovative OtCM-Blister-Technik ist ein geeignetes Instrument für das Telemonitoring einer oralen Arzneimitteltherapie und die Dokumentation der Arzneimittel-Compliance.

### **5.3.2 Praktikabilität des Telemonitorings mit dem OtCM-System**

Das OtCM-System wurde erstmalig in einer Studie angewandt, daher ist weder die Praktikabilität noch die Akzeptanz bekannt. Deswegen waren die Patienten mittels Fragebogen dazu angehalten die Handhabbarkeit der OtCM-Blisters und der Lesegeräte zu bewerten. Am Ende des Fragebogens hatten die Patienten die Möglichkeit Vor-, Nachteile und Wünsche zu dieser neuen Technik zu äußern. Insgesamt gesehen bewerteten die



meisten Patienten das Handling der OtCM-Bliester und der Lesegeräte positiv. Nur ein Drittel der Patienten empfand die zusätzlich aufgebrachten Elemente auf den Phenprocoumon<sup>®</sup>-OtCM-Bliestern störend. Der Mittelbalken zwischen den zwei Tablettenreihen, unter dem die Technik untergebracht ist, behinderte das Ausdrücken der kleinen Tabletten. Gerade ältere Patienten haben schon bei den üblichen Bliestern Probleme kleine Tabletten auszudrücken. Diese Patienten empfanden, dass durch die zusätzlich aufgebrachte Folie für das Durchdrücken der Tabletten mehr Kraft notwendig war. Das Problem des störenden Mittelbalkens kann durch seitliches Anbringen der Technik an den Bliester gelöst werden (s. Abb. 5.5-1 Rekawan<sup>®</sup>-OtCM-Bliester S. 144). Die Hälfte der Patienten gab an, aufgrund der elektronischen Aufzeichnung ihre Medikamente regelmäßiger einzunehmen. Ein Drittel der Patienten fühlten sich überwacht. Nicht in allen Fällen wurde das Überwachen negativ gesehen. Mehrere Patienten gaben an sich „im positiven Sinne“ eher bewacht als überwacht zu fühlen. Ein Patient der Kontrollgruppe sah keinen Nutzen der OtCM-Bliester, wenn er nicht selbst nachsehen kann, ob er das Arzneimittel eingenommen hat oder nicht. Ein anderer Patient schrieb: *„Bliester müsste ein LED-Lämpchen haben, welches um 18 Uhr z.B. leuchtet. Daran könnte man erkennen, dass man sein Medikament noch nicht genommen hat. Dies ist technisch 100% möglich und patientenfreundlich.“* Bliester mit Erinnerungsfunktion gibt es bereits auf dem Markt. Diese zusätzliche Erinnerungsfunktion hätte auf jedenfall eine positive Auswirkung auf die Compliance. Denn bei verschiedenen Compliance-Mustern der Patienten konnte gesehen werden, dass diese wahrscheinlich eine Erinnerungsfunktion z.B. Handy-Wecker nutzten. Sie hatten akkurat um die gleiche Uhrzeit das Arzneimittel entnommen. Für Arzneimittel, welche in einem sehr engen Zeitfenster eingenommen werden müssen, um eine optimale Wirkung zu erreichen und UAW zu reduzieren (z.B. Immunsuppressiva), wäre eine Erinnerungsfunktion tatsächlich von Interesse. Patienten der Interventionsgruppe schlugen auch vor, dass das Lesegerät anzeigen soll, wann (Datum und Uhrzeit) die letzte Tablette eingenommen wurde. Ein Patient hätte es als hilfreich empfunden, wenn auf den einzelnen Tablettenkammern die Wochentage aufgedruckt gewesen wären. Diese Art der Kennzeichnung wird bei anderen Tabletten z.B. zur Antikonzeption genutzt. Daran lässt sich leicht erkennen, ob die Einnahme an einem Wochentag vergessen wurde. Bei der Phenprocoumon-Therapie gestaltet sich diese Funktion jedoch schwierig. Das Phenprocoumon wird patientenindividuell dosiert. Es besteht meistens keine 1:1 Beziehung zwischen Wochentag und Tablette. Das bedeutet, dass einige Patienten nur jeden zweiten Tag eine Tablette einnehmen müssen oder dreimal in der Woche zwei Tabletten. Phenprocoumon gibt es nur in einer Stärke und viele Patienten müssen die Tabletten teilen und nehmen am nächsten Tag dann die andere Hälfte ein. Somit würde der aufgedruckte Wochentag eher für Verunsicherung sorgen, da er häufig nicht dem Entnahmewochentag entsprechen wird. Viele Patienten beklagten das häufige Zerbrechen und Zerbröseln der

Tabletten beim Ausdrücken aus der Blisterpackung. Die Phenpro-gamma<sup>®</sup>-Tabletten haben eine schlechte Qualität (geringer Härtegrad und hohe Friabilität). Ein exaktes Teilen der Phenprogamma<sup>®</sup>-Tabletten ist nicht möglich. Das Teilen der Phenprogamma<sup>®</sup>-Tabletten führt zu einer Dosierungsungenauigkeit. Dieses Problem darf jedoch nicht auf die OtCM-Technik zurückgeführt werden. Der Pill Count und das „real-time“ Monitoring war dadurch aufwändiger (z.B. erhöhter Zeitaufwand für Anrufe durch den Apotheker) und fehlerträchtig: Folglich sollte die gute Teilbarkeit einer Tablette bei der Auswahl der Arzneimittel, wenn es mehrere Generikapräparate auf dem Markt gibt, berücksichtigt werden.

Die Aussagen der Patienten zu dem Handling der Lesegeräte fielen überwiegend positiv aus. Bei 86% der Patienten funktionierte das Senden in der Regel beim ersten Versuch. Die benötigte Zeit betrug bei 90% der Patienten unter 5 Minuten. Somit empfanden die Patienten das Senden auch nicht als lästig. Im Gegenteil viele Patienten verbanden die Tabletteneinnahme mit dem Ritual des Sendens, was sich positiv auf die Compliance auswirkte. Die Patienten wurden auch im Beratungsgespräch geschult, die Tabletten-einnahme mit einem Ritual zu verbinden, was nachweislich der Vergesslichkeit entgegen wirkt. Durch eine Einweisung in das Lesegerät und zusätzliche schriftliche Beschreibung bereitete die Handhabung keine Probleme. Ein Patient äußerte starke Kritik an dem System, da er massive Schwierigkeiten hatte, die Daten mit dem Lesegerät zu senden. Von der Sache an sich war er sehr begeistert, sieht aber Verbesserungsbedarf.

Die Praktikabilität des Telemonitorings der OtCM-Technologie wurde von den Studienpatienten insgesamt als gut bewertet. Das OtCM-System kann in Zukunft eingesetzt werden, um Compliance-Messungen und auch „Echtzeitkontrolle“ der Compliance-Messung durchzuführen. Die Anregungen und Wünsche der Patienten leisten einen wichtigen Beitrag, die Technik im Sinne einer patientenfreundlichen und compliancefördernden Technologie weiter zu entwickeln.

## **5.4 Ausblick**

### **5.4.1 Weiterentwicklung der Methoden zur Compliance-Messung**

Es gibt zurzeit keine Methode zur Compliance-Messung, welche allen Anforderungen gerecht wird. Es werden ständig neue Methoden zur Compliance-Messung entwickelt. Das OtCM-System, welches das „real-time“ Monitoring der Tablettenentnahme als Alleinstellungsmerkmal hat, unterliegt ebenfalls einer ständigen Weiterentwicklung. Im Rahmen dieser Studie wurden viele Anregungen von Patientenseite gesammelt. Die aufgebrachte Technik auf den OtCM-Blistern sollte in Zukunft so angebracht werden, dass sich kein Patient bei der Entnahme von Tabletten/Kapseln dadurch gestört fühlt. Das seitliche

Anbringen der Technik stellt eine Möglichkeit dar (s. Abb. 5.5-1; S. 144). Wünschenswert wäre es, die Technik derart weiterzuentwickeln, dass sie nicht sichtbar und damit nicht störend wäre. Durch einen Aufdruck der elektronischen Funktionen auf die Blisterfolie wäre dies machbar. Diese Nanotechnologie ist allerdings bisher ein sehr teures Verfahren und noch im Versuchsstadium. Die Firma TCG arbeitet daran die Batterien auf die Folie aufzudrucken. Dadurch könnten die Blister im normalen Hausmüll entsorgt werden. Mit den OtCM-Blistern könnte dann auch eine verdeckte Compliance-Messung durchgeführt werden. Eine Erinnerungsfunktion in Form von Licht, akustischem Signal oder Zählfunktion am Blister wäre für die Patienten hilfreich. Es gibt bereits elektronische Blister, welche diese Funktion besitzen, beispielsweise Cypak/Cerepak™, das die Patienten zusätzlich mittels Licht, Tönen oder Vibration an die Arzneimitteleinnahme erinnert. Ein anderes vergleichbares System ist DDSi™ (Intelligent discreet dose slider), bei dem der Patient zusätzlich sein Einnahmeverhalten abrufen kann und eine Einteilung von excellent über gut, ausreichend bis mangelhaft angezeigt bekommt. Eine solche Funktion könnte auch in das Lesegerät integriert werden.

Zur Vereinfachung soll in Zukunft für den Patienten ein normales Handy mit NFC-Funktion (Near Field Communication) als Lesegerät eingesetzt werden. Diese Funktion haben bisher nur wenige Handys, aber in naher Zukunft werden die meisten Handys NFC-Technik besitzen. Die Patienten müssen nicht lernen ein zusätzliches neues Gerät zu bedienen. Die meisten Patienten besitzen heute ein Handy und können damit auch umgehen. Eine Erinnerungsfunktion oder Zählfunktion in dem Handy zu integrieren, dürfte technisch kein Problem darstellen. Auch im Alltag könnten interaktive Verpackungen, die durch visuelle oder akustische Signale auf die erforderliche Arzneimitteleinnahme aufmerksam machen, einen Beitrag zur Compliance-Förderung leisten [53]. Die bisher beschriebenen Systeme haben alle den Nachteil, dass sie eine indirekte Messmethode zur Compliance-Messung darstellen. Eine neu entwickelte Technologie von der Firma Philips Research aus Eindhoven, stellt die iPill dar. Diese könnte zur direkten „real-time“ Compliance-Messung eingesetzt werden. Das System befindet sich derzeit noch in Entwicklung und soll zukünftig Einsatz in klinischen Studien finden. Die iPill wird geschluckt, gibt die zuvor programmierte Arzneimitteldosis am Resorptionsort frei und wird dann wieder ausgeschieden. Die iPill besteht aus einem Arzneistoffbehälter, einem Mikroprozessor, einer Pumpe, Säure- und Temperatursensoren, einem Chip, einem Funkmodul, einer Batterie, ist 26 mal 11 Millimeter groß und wird durch die Magensäure aktiviert [96]. Alle aufgezeichneten Daten, wie Temperatur- und pH-Wert-Angaben oder Datum und Uhrzeit der Wirkstofffreigabe werden über RFID kontinuierlich an eine Kontrolleinheit außerhalb des Körpers übermittelt. Diese neue Technologie könnte auch eine Innovation in der Compliance-Messung darstellen.

Der Preis der elektronischen Compliance-Messmethoden ist immer noch sehr hoch, so dass der Einsatz auf Studien beschränkt bleiben wird und zurzeit diese Systeme nicht in der Routine eingesetzt werden.

#### **5.4.2 Weiterentwicklung der telemedizinischen Betreuung**

Das OtCM-System kann einen wichtigen Beitrag bei der telemedizinischen Betreuung von Patienten leisten. Es gibt bereits zahlreiche Möglichkeiten, dass die Patienten selbst Vitaldaten, wie z.B. Blutzucker oder Blutdruck messen, und die Messergebnisse an eine elektronische Gesundheitsakte bzw. ein personalisiertes Online-Tagebuch senden. Autorisierte Personen (medizinisches Personal) können diese Daten jederzeit abrufen und bei Bedarf umgehend in die Therapie eingreifen. Auf diese Weise werden bereits vor allem Patienten mit chronischen Erkrankungen, z.B. kardiologische Patienten, betreut. Das OtCM-System könnte für diese Form der Betreuung genutzt werden. An das Lesegerät können auch Geräte, wie z.B. Blutzucker-, Blutdruck- und INR-Messgerät angeschlossen werden. Compliance-Daten können in Kombination mit gemessenen Befund-Daten online „real-time“ gesendet werden. Für den Behandler ist zu erkennen, ob mangelnde Compliance ursächlich oder ob medizinische Ursachen für abweichende Messwerte verantwortlich waren. So kann der Arzt z.B. durch Dosisanpassung direkt reagieren.

In Kürze startet eine Pilotstudie in Wien, in welcher das OtCM-System bei chronisch kranken Patienten zur Verbesserung der Effizienz medikamentöser Therapien eingesetzt wird. Die Patienten werden intensiv in die Therapie eingebunden. Sie senden ihre Compliance- und Befund-Daten (z.B. Blutzuckerwerte, Blutdruckwerte) an eine Internet-Datenbank. Die Ärzte verfolgen online die Therapie und kontaktieren bei Auffälligkeiten die Patienten. Das Projekt wurde vom Gesundheitsministerium initiiert und wird von der österreichischen Regierung finanziell unterstützt.

Zur Förderung der Compliance bei Patienten mit Multipler Sklerose ist die BETAPATH-Studie angelaufen. In der Studie soll untersucht werden, ob das Selbstmanagement und die Therapietreue der MS-Patienten durch das BETAPOCKET-MDA (s. Abb. 5.4-1) mit elektronischer Erinnerungsfunktion für die Betaferon<sup>®</sup>-Injektion (elektronisches Tagebuch) weiter optimiert werden kann. Das neue elektronische Pocket-Tagebuch könnte bei vorteilhaften Ergebnissen voraussichtlich im Jahre 2011 in den Markt eingeführt werden.



Abbildung 5.4-1 BETAPOCKET-MDA von Bayer HealthCare (Quelle: Pressemeldung der Bayer HealthCare AG 2009)

Telemedizinische Betreuung wird bisher punktuell mit großem Erfolg durchgeführt. Ein flächendeckender Einsatz telemedizinischer Betreuung für die Zukunft wäre wünschenswert. Bis dahin ist es allerdings noch ein langer Weg.

### 5.4.3 Weiterentwicklung des Thrombosedienstes

Ein Ziel des Thrombosedienstes Mainz ist es, die Betreuung von VKA-Patienten weiter auszubauen. In Holland werden alle Patienten flächendeckend durch solche speziellen Zentren betreut. Die Strukturen des Gesundheitssystems von Holland und Deutschland sind jedoch nicht vergleichbar. In Holland gibt es keine andere Betreuungsmöglichkeit der Patienten. In Deutschland hingegen gibt es niedergelassene Fachärzte und spezialisierte Hausärzte, welche Patienten mit VKA-Therapie betreuen. Die meisten Patienten mit einer VKA-Therapie werden von ihrem Hausarzt betreut. Einzelne Hausärzte in der Umgebung von Mainz arbeiten bereits eng mit dem Thrombosedienst zusammen. So wurde neben der Betreuung von Patienten im Thrombosedienst direkt und den Hausbesuchen durch den Thrombosedienst, nun auch die Betreuung von Patienten in Hausarztpraxen übernommen. Der Hausarzt vertraut die Betreuung der VKA-Therapie seiner Patienten dem Thrombosedienst an. Das bedeutet zweimal in der Woche steht medizinisches Personal des Thrombosedienstes zur Verfügung, um in der Arztpraxis den Patienten Blut abzunehmen. Die komplette Betreuung bezüglich der VKA-Therapie, wie beispielsweise die Dosierung, die Beratung und ggf. auch das Bridging wird vom Thrombosedienst übernommen. Durch die enge Zusammenarbeit zwischen dem Hausarzt, dem Thrombosedienst und dem Patienten kann eine optimale Betreuung des Patienten gewährleistet werden. Alle Seiten profitieren von dieser Zusammenarbeit. Die Betreuung soll auf diese Weise weiter ausgebaut werden. Vielleicht können dadurch auch Patienten, bei denen

eine VKA-Therapie indiziert ist, sie aber bisher nicht erfahren, identifiziert und dann auch therapiert werden.

Erste Auswertungen des Thrombosedienstes Mainz wurden bereits durchgeführt und im Rahmen von Kongressen mittels Poster vorgestellt. Die Daten zeigten, dass bereits in der Startphase (im ersten Jahr) internationales Qualitätsniveau bei der Einstellung der INR-Werte im Zielspiegelbereich erreicht wurde, auch wenn die ausgewertete Patientenzahl erst 118 Patienten umfasste. Die Gesamtzahl der gemessenen INR-Werte betrug 1588 in einer Beobachtungszeit von insgesamt 18.366 Patiententagen. Über 70% der INR-Werte lagen im individuellen Zielbereich ( $\pm 0$ ) und über 80% im individuellen erweiterten Zielbereich ( $\pm 0,2$ ) [41]. Es werden bisher 350 Patienten (Stand: September 2010) im Thromboseservice betreut mit rasch steigender Tendenz. 60% der Patienten sind Neueinstellungen, 40% sind schon längere Zeit mit VKA therapiert. 10% der 350 Patienten sind Selbstmesser. Die Hauptindikationen für die VKA-Therapie der betreuten Patienten sind Schlaganfallprophylaxe bei Vorhofflimmern (ca. 50%), Sekundärprophylaxe nach venösen Thromboembolien (ca. 35%) und mechanische Herzklappen (7%). 25% der 350 Patienten nehmen als Komedikation einen Thrombozytenfunktionshemmer ein. Bereits 20% der 350 Patienten wurden während der aktuellen Betreuung erfolgreich gebriegt.

## 6 ZUSAMMENFASSUNG

Der Erfolg einer VKA-Therapie hängt von der Erreichung und Einhaltung des INR-ZSB, als Maß für die Gerinnungsfähigkeit des Blutes, ab. Viele Faktoren, wie z.B. die Ernährung, Veränderungen des Gesundheitszustands, die Einnahme weiterer Arzneimittel und die Compliance können die Einhaltung des INR-ZSB beeinflussen. Das Risiko von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist bei INR-Werten außerhalb des ZSB stark erhöht. Der Schweregrad der UAW reicht von leichten bis schweren Blutungen, über thromboembolische Ereignisse bis zu bleibenden gesundheitlichen Schäden oder Tod. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde erstmals die Effektivität einer intensiven medizinisch-pharmazeutischen Betreuung von Patienten mit Phenprocoumon-Therapie in Deutschland untersucht. Von besonderem Interesse war zudem der Einfluss der Compliance mit der Phenprocoumon-Einnahme auf die Effektivität der Therapie. Zusätzlich zur spezialisierten Betreuung wurde die Machbarkeit und Effektivität des „real-time“ Telemonitorings erprobt.

71 Patienten mit Phenprocoumon-Therapie wurden in die offene, prospektive, vergleichende Studie eingeschlossen und der Interventionsgruppe (31) bzw. der Kontrollgruppe (40) zugeordnet. Die Patienten der Interventionsgruppe wurden im Thrombosedienst, einer in Deutschland neuartigen, spezialisierten Einrichtung zur ambulanten Betreuung von VKA-Patienten, intensiv medizinisch-pharmazeutisch bezüglich ihrer Phenprocoumon-Therapie betreut. Dabei wurden in regelmäßigen Abständen INR-Kontrollen durchgeführt und mindestens alle zwei Wochen fand ein Patientengespräch durch einen Apotheker über mögliche Veränderungen des Gesundheitszustands oder Arzneimitteländerungen statt. Die Patienten der Kontrollgruppe wurden, wie in Deutschland üblich, vom Hausarzt betreut. Der Beobachtungszeitraum betrug pro Patient sechs Monate. Zusätzlich fand eine offene Compliance-Messung mittels OtCM-Blistern statt. Während die Compliance der Kontrollgruppe retrospektiv am Ende des Beobachtungszeitraums ausgewertet wurde, erfuhren die Patienten der Interventionsgruppe ein „real-time“ Monitoring der Phenprocoumon-Entnahme aus den Blistern. Dazu sendeten die Patienten nach jeder Tabletteneinnahme die Entnahme-Daten mit Hilfe eines Lesegeräts online an die OtCM-Datenbank. Jede fehlende Übertragung oder mangelnde Compliance bedingte ein Erinnerungsanruf durch einen Apotheker. Als primärer Zielparameter wurde zur Darstellung der Einhaltung des INR-ZSB die Zeit im therapeutischen Bereich (TTR, Rosendaal Methode) nach „stabiler“ INR-Einstellung (d.h. drei aufeinander folgende INR-Werte im ZSB und mindestens eine vierwöchige Phenprocoumon-Therapie) bestimmt und zwischen den beiden Gruppen verglichen. Die INR-Einhaltung wurde für den definierten ZSB ( $\pm 0$ ) und den erweiterten ZSB ( $\pm 0,2$ ) bestimmt. Neben der TTR wurde der Prozentsatz der Besuche/INR-Kontrollen im ZSB (traditionelle Methode) ausgewertet. Die Art und Anzahl

von UAW, Zahl der Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte aufgrund von UAW wurde zwischen den Gruppen verglichen. Folgende Compliance-Parameter wurden erhoben und vergleichend zwischen beiden Gruppen dargestellt: Dosing (DC)-, Taking (TC)-, Timing Compliance (TiC), Drug Holidays (DH) und Pill Count (PC). Es wurde auf mögliche Zusammenhänge zwischen der Dosing Compliance und der TTR/UAW/Arztbesuche/Krankenhausaufenthalte und auf mögliche Zusammenhänge zwischen der TTR und dem Auftreten von UAW/Arztbesuche/Krankenhausaufenthalte untersucht. Der erstmalige Einsatz der OtCM-Technik in einer klinischen Studie wurde auf Funktionalität und Machbarkeit des Telemonitorings mit der OtCM-Technik geprüft.

Nach per Protokoll-Analyse (Drop outs: 13 Patienten) konnten die Daten von 58 Patienten, je 29 Patienten der Interventionsgruppe und Kontrollgruppe ausgewertet werden. Der Median der TTR nach „stabiler“ INR-Einstellung betrug in der Interventionsgruppe 76% und in der Kontrollgruppe 53%. Die Patienten, welche eine intensive medizinisch-pharmazeutische Betreuung erfahren hatten, zeigten eine signifikant bessere INR-Einhaltung im ZSB im Vergleich zur Kontrollgruppe ( $p=0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test). Der Abstand zwischen zwei INR-Kontrollen unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen ( $p=0,712$ ; Mann-Whitney-U-Test). Es vergingen im Median bei der Interventionsgruppe 34 Tage (Spannweite: 28-180 Tage) und bei den Patienten der Kontrollgruppe 48 Tage (Spannweite 28-180 Tage) bis eine „stabile“ INR-Einstellung erreicht wurde. Zwei Patienten der Interventionsgruppe und elf Patienten der Kontrollgruppe erreichten während des gesamten Beobachtungszeitraums (sechs Monate) keine „stabile“ INR-Einstellung. Deshalb wurde neben der Auswertung per Protokoll, auch eine Auswertung der INR-Einhaltung im ZSB nach einmaligem Erreichen des INR-ZSB durchgeführt. Bei der Auswertung waren sowohl für den INR-ZSB ( $\pm 0$ ) sowie für den erweiterten ( $\pm 0,2$ ) INR-ZSB die Patienten mit intensiver Betreuung eine deutlich längere Zeit im INR-ZSB im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe (Unterschiede der Mediane etwa 10%). Die intensive medizinisch-pharmazeutische Betreuung führte eindeutig zur einer besseren Einhaltung des INR-ZSB. Die Patienten der Kontrollgruppe waren tendenziell eher untertherapiert ( $p < 0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test). Die Anzahl der INR-Werte oberhalb des ZSB unterschieden sich zwischen beiden Gruppen nicht ( $p=0,390$ ). Die Anzahl der Blutungen waren bei beiden Gruppen vergleichbar. Thromboembolische Ereignisse und Arztbesuche aufgrund von UAW wurden bei beiden Gruppen nicht verzeichnet. In der Kontrollgruppe ereignete sich ein Krankenhausaufenthalt aufgrund einer schwerwiegenden Blutung.

Die Patienten mit „real-time“ Monitoring der Phenprocoumon-Compliance zeigten eine tendenziell höhere Dosing- und Taking Compliance gegenüber den Patienten ohne „real-time“ Monitoring ( $p < 0,001$ ; Mann-Whitney-U-Test). Die Timing Compliance war in beiden Gruppen ähnlich hoch ( $p=0,586$ ; Mann-Whitney-U-Test). Allerdings war es auch nicht das



Ziel des „real-time“ Monitorings die Timing Compliance zu verbessern. Aufgrund der langen Halbwertszeit des Phenprocoumons spielt die Timing Compliance eine untergeordnete Rolle. Der Pill Count ergab in beiden Gruppen ähnliche Ergebnisse. Die Häufigkeit von Drug Holidays (keine Arzneimittelaufnahme über 72 Stunden) war in beiden Gruppen deutlich unterschiedlich. Die Patienten der Kontrollgruppe waren bezüglich der Drug Holidays nur zu 69%, die Patienten der Interventionsgruppe hingegen zu 93% als compliant einzustufen. Folglich hatte das „real-time“ Monitoring und die intensive Betreuung einen positiven Effekt auf die regelmäßige und richtige Phenprocoumon-Einnahme. Es konnte eine schwach positive Korrelation zwischen der Dosing Compliance und der TTR verzeichnet werden. Je zuverlässiger die Patienten ihre Tabletten einnahmen, desto häufiger befanden sich die Patienten in ihrem ZSB.

Die Rate der beobachteten UAW, Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte war in dieser Studie zu gering, um auf einen Zusammenhang zwischen der DC oder der TTR und dem Auftreten von UAW, Arztbesuche und Krankenhausaufenthalte zu prüfen. Die Patientenzahl und die Beobachtungsdauer waren zu klein, um einen Zusammenhang nachweisen zu können. Dennoch kann festgehalten werden, dass das Risiko für das Auftreten von UAW in der Kontrollgruppe höher war im Vergleich zur Interventionsgruppe, denn die Patienten der Kontrollgruppe hatten eine längere Zeit außerhalb des INR-ZSB verbracht.

Die Handhabung des OtCM-Systems wurde von dem größten Teil der Patienten positiv bewertet. Trotz einiger Schwierigkeiten waren die Funktionalität und die Machbarkeit der OtCM-Technik in dieser Studie gegeben. Mehr als 99% der erhobenen Compliance-Daten konnten ausgewertet werden. Die Erreichbarkeit der Patienten beim „real-time“ Monitoring lag bei rund 100%. Die innovative OtCM-Blister-Technik leistete insbesondere mit dem „real-time“ Monitoring einen positiven Beitrag, die Phenprocoumon-Compliance zu verbessern.

## 7 LITERATURVERZEICHNIS

1. Alstad AD, et.al. Vitamin K treatment of sweet clover poisoning in calves. J Am Vet Med Assoc 1985;187(7):729-31.
2. Alsuwaidan S, Malone DC, Billups SJ, Carter BL. Characteristics of ambulatory care clinics and pharmacists in Veterans Affairs medical centers. IMPROVE investigators. Impact of Managed Pharmaceutical Care on Resource Utilization and Outcomes in Veterans Affairs Medical Centers. Am J Health Syst Pharm 1998 Jan 1;55(1):68-72.
3. Anderson RJ. Cost Analysis of Managed Care Decentralized Outpatient Pharmacy Anticoagulation Service. Journal of Managed Care Pharmacy 2004;10(2):159-65.
4. Arbeitskreis Versorgungsforschung beim wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer 2004. Definition und Abgrenzung der Versorgungsforschung; <http://www.definitionen.versorgungsforschung.net/>. 2004.
5. Arnsten JH, Gelfand JM, Singer DE. Determinants of compliance with anticoagulation: A case-control study. Am J Med 1997 Jul;103(1):11-7.
6. Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM. Drugtherapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. Br J Clin Pharmacol 2001;51(6):615-22.
7. Bauersachs R, Breddin HK. Moderne Antikoagulation; Probleme des Bewährten, Hoffnung auf das Neue. Der Internist 2004;45:717-26.
8. Beyth RJ, Quinn L, Landefeld CS. A multicomponent intervention to prevent major bleeding complications in older patients receiving warfarin. A randomized, controlled trial. Ann Intern Med 2000 Nov 7;133(9):687-95.
9. Boddy C. Pharmacist involvement with warfarin dosing for inpatients. Pharm World Sci 2001;23:31-5.
10. Bodem SH. Compliance in der Arzneitherapie: Herausforderung für den Apotheker. Pharmazeutische Zeitung 1995;19(140):9-18.
11. Bond CA, Raehl CL. Pharmacist-provided anticoagulation management in United States hospitals: death rates, length of stay, Medicare charges, bleeding complications, and transfusions. Pharmacotherapy 2004 Aug;24(8):953-63.
12. Bristol-Myers Squibb GmbH & Co.KGaA. Fachinformation Coumadin 5 mg. 2008.

13. Bundesärztekammer: Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft. "UAW-News-International" Blutungsrisiko bei Patienten mit Myokardinfarkt unter der Behandlung mit verschiedenen Kombinationen von ASS, Clopidogrel und Vitamin-K-Antagonisten. Deutsches Ärzteblatt 2010;107(18):883-4.
14. Bungard TJ, Ghali WA, Teo KK, McAlister FA, Tsuyuki RT. Why Do Patients With atrial Fibrillation Not Receive Warfarin? *Ann Intern Med* 2000;160:41-6.
15. Chiquette E, Amato MG, Bussey HI. Comparison of an anticoagulation clinic with usual medical care: anticoagulation control, patient outcomes, and health care costs. *Arch Intern Med* 1998 Aug 10;158(15):1641-7.
16. Cortelazzo S, Finazzi G, Viero Pea. Thrombotic and hemorrhagic complications in patients with mechanical heart valve prosthesis attending an anticoagulation clinic. *Thromb Haemost* 1993;69(316):320.
17. Coxeter PD, McLachlan AJ, Duke CC, Roufogalis BD. Herb-Drug Interactions: An Evidence Based Approach. *Current Medicinal Chemistry* 2004;11:1513-25.
18. Dager WE, Branch JM, King JH, White RH, Quan RS, Musallam NA, et al. Optimization of inpatient warfarin therapy: impact of daily consultation by a pharmacist-managed anticoagulation service. *Ann Pharmacother* 2000 May;34(5):567-72.
19. Denhaerynck K, Schäfer-Keller P, Young J, Steiger J, Bock A, De Geest S. Examining assumptions regarding valid electronic monitoring of medication therapy: development of a validation framework and its application on a European sample of kidney transplant patients. *BMC Med Res Methodol* 2008;8:5.
20. Denhaerynck K, Steiger J, Bock A, Schäfer-Keller P, Köfer S, Thannberger N, et al. Prevalence and risk factors of non-adherence with immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2007;7(1):108-16.
21. Deschamps AE, Van WE, Denhaerynck K, De Geest S, Vandamme A.M. Use of electronic monitoring induces a 40-day intervention effect in HIV patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43(2):247-8.
22. Douketis JD, Berger P, Dunn A. et al. The perioperative management of antithrombotic therapy: the Eighth ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2008;(133):299S-339S.
23. Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Ann Intern Med* 1990;150(9):1881-4.
24. Erzberger C. Der zufriedene Patient? Die auffallend positive Bewertung von Krankenhausleistungen durch die Patienten. Ein Erklärungsversuch aus sozialpsychologischer Sicht. *Medizin, Mensch und Gesellschaft* 1989;14:140-5.

25. Esmerio FG, Souza EN, Leiria TL, Lunelli R, Moraes M.A. Constant Use of Oral Anticoagulants: Implications in the Control of Their Adequate Levels. *Arq Bras Cardiol* 2009;93(5):508-12.
26. Fachinformation. Sintrom. ch oddb org (abgerufen 20 8 2010) 2010.
27. Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther* 1999;21(6): 1074-90.
28. Federative van Nederlandse Thrombosediensten. FNT Medisch Jaarverslag 2008. <http://www.fnt.nl/patienten/lijst-thrombosediensten> 2009.
29. Feldmann JAea. Medication non-compliance: an issue to consider in the drug selection process. *Hosp Formul* 1994;29:204-11.
30. Framm J. Anwendungsplan vom Apotheker für den Patienten. *Pharmazeutische Zeitung* 1997;142:613-4.
31. Franco.V.et al. Role of Dietary Vitamin K Intake in Chronic Oral Anticoagulation: Prospective Evidence from Observational and Randomized Protocols. *Am J Med* 2004;116:651-6.
32. Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006 Aug 15;48(4): 854-906.
33. Ganso M, Areschin S, Lange P, Emser A, Rössler J, Krämer I. Verlässlichkeit eines Klassifikationssystems für pharmazeutische Interventionen. *Krankenhauspharmazie* 2007;28(7):273-8.
34. Garrelts JC, Gagnon M, Eisenberg C, Moerer JCJ. Impact of telepharmacy in a multihospital health system. *Am J Health Syst Pharm* 2010;67:1456-62.
35. Glazer NL, Dublin S, Smith NL, French B, Jackson LA, Hrachovec JB, et al. Newly detected atrial fibrillation and compliance with antithrombotic guidelines. *Arch Intern Med* 2007 Feb 12;167(3):246-52.
36. Göbel R, Schaefer M. Blutdruckkontrolle in Apotheken - Ergebnisse zweier Studien in Brandenburg und Thüringen, Teil III. *Deutsche Apotheker Zeitung*. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2003;143:1314-26.
37. Goldinger A. Therapie mit Cumarinderivaten Teil 1: Pharmakologie und Klinik von Phenprocoumon. *Krankenhauspharmazie* 1996;17(5):189-209.
38. Goldinger A. Therapie mit Cumarinderivaten Teil 2: Beratung stationärer Marcumar-Patienten. *Krankenhauspharmazie* 1996;17(6):277-84.

39. Gong H Jr, Simmons MS, Clark VA, Tashkin DP. Metered-dose inhaler usage in subjects with asthma: comparison of Nebulizer Chronolog and daily diary recordings. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82(1):5-10.
40. Gorenai V, Schönermark MP, Hagen A. Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg. Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2007. Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland 2007;Bd 65.
41. Harenberg J, Koscielny J, Kiesewetter H. Das erste Thrombosezentrum in Deutschland hat seine Pforten geöffnet. *Vascular care* 2010;2:26-7.
42. Haynes RB, Taylor D.W., Sackett D.L. Compliance in health care, Baltimore, Maryland. Johns Hopkins University Press 1979.
43. Heuer HO, Heuer S, Lennecke K. Compliance in der Arzneimitteltherapie: von der Non-Compliance zur pharmazeutischen Kooperation. 1999.
44. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason Klea. Medication adherence in HIV-infected adults: Effect of patients age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS* 2004;18(1):19.
45. Hirsh J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1991;(324):1865-75.
46. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest* 2001;119:8S-21S.
47. Hohmann A, Freidank A, Klotz JM, Radziwill R. Pharmazeutische Betreuung eines Marcumar-Patienten im stationären Bereich. *MMP* 2007;30(2):65-70.
48. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic Overview of Warfarin and its Drug and Food Interactions. *Ann Intern Med* 2005;165:1095-106.
49. Hu Z, Yang X, Ho PC, Chan SY, Heng PW, Chan E, et al. Herb-drug interactions: a literature review. *Drugs* 2005;65(9):1239-82.
50. IFAT - Institut für angewandte Telemedizin in Bad Oeynhausen. URL: [www.telemedizin24.de/tm24inhalte/content/res/tm24finder/versorgungseinrichtungen/ifat/e89](http://www.telemedizin24.de/tm24inhalte/content/res/tm24finder/versorgungseinrichtungen/ifat/e89) (Stand: 7.8.2010). 2010.
51. Jaehde U, Radziwill R, Mühlebach S, Schunack W. Lehrbuch der klinischen Pharmazie. 2 ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart; 2003.
52. Jank S, Kappler M, Markmann A, Bertsche T, Klimm HD, Haefeli WE. Individualisierte Patientenberatung zur Antikoagulations-Therapie: Entwicklung eines elektronischen Hilfsmittel und Bewertung durch die Patienten. *Krankenhauspharmazie* 2010;31(5):211.

53. Janning M. Wenn der Blister zweimal klingelt. Pharmazeutische Zeitung 2008;Ausgabe 24.
54. Jekle C, Krämer I. Evaluation eines innovativen Systems zur elektronischen Compliancemesung: OtCM (Objective therapy compliance measurement). Krankenhauspharmazie 2009;30(2):69-74.
55. Jekle C, Krämer I. Blister Packages for Objective Therapy Compliance Measurement. Pharm Ind 2010;72(6):1070-6.
56. Kaiser V. Evaluation der Langzeitcompliance lebertransplantierte Patienten mit der immunsuppressiven Therapie und eines Betreuungsmodells zur intersektoralen kooperativen Pharmazeutischen Betreuung durch eine Krankenhausapotheke und öffentliche Apotheken; Mainz. 2009.
57. Kass MA, Metzler DW, Gordon M. A miniature compliance monitor for eyedrop medication. Arch Ophthalmol 1984;102(10):1550-4.
58. Keiner N, Keiner D, Schaefer M. Leitlinienorientierte Arzneimittelversorgung von COPD-Patienten - Beitrag des Apothekers im therapeutischen Team. Krankenhauspharmazie 2005;26:114-8.
59. Kimmel SE, Chen Z, Price M, Parker CS, Metlay JP, Christie JD, et al. The influence of patient adherence on anticoagulation control with warfarin: results from the International Normalized Ratio Adherence and Genetics (IN-RANGE) Study. Arch Intern Med 2007 Feb 12;167(3):229-35.
60. Kjellgren KJ, Ahlner J, Saljo R. Taking antihypertensive medication - controlling or cooperation with patients? International Journal of Cardiology 1995;47:257-68.
61. Klein A. Pharmazeutische Betreuung lebertransplantierte Patienten unter besonderer Berücksichtigung der Compliance mit der immunsuppressiven Therapie; Mainz. 2006.
62. Kleist P. Vier Effekte, Phänomene und Paradoxe in der Medizin - Ihre Relevanz und ihre historischen Wurzeln. Schweiz Med Forum 2006; 6:1023-7.
63. Kutner MNG, Silverstone F. Physicians' Attitudes Toward Oral Anticoagulants and Antiplatelet Agents for Stroke Prevention in Elderly Patients With Atrial Fibrillation. Arch Intern Med 1991;151(10):1950-3.
64. Laporte S, Quenet S, Buchmuller-Cordier A, Reynaud J, Tardy-Poncet B, Thirion C, et al. Compliance and stability of INR of two oral anticoagulants with different half-lives: a randomised trial. Thromb Haemost 2003 Mar;89(3):458-67.
65. Lohr HN, Steinwachs DM. Health services Research: An Evolving Definition of the Field. Health Services Research 2010;37:15-7.

66. Matchar DB, Samsa GP, Cohen S, et al. Improving the quality of anticoagulation of patients with atrial fibrillation in managed care organization: results of the managing anticoagulation services trial. *Am J Med* 2002;113:42-51.
67. Moulding T. Proposal of a time-recording pill dispenser as a method for studying and supervising the self-administration of drugs. *American review of Respiratory Diseases* 1962;48:32-7.
68. Mullen PD. Compliance becomes concordance. *BMJ* 1997;314:661-2.
69. Münzel T. Integrated research and treatment center: D. Scientific and structural overall concept of the Thrombosezentrum Mainz (TZM). 2010.
70. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Schäfer-Korting M. *Mutschler Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. 8 ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart 2001; 2001.
71. Nichol MB, Knight TK, Dow T, Wygant G, Borok G, Hauch O, et al. Quality of anticoagulation monitoring in nonvalvular atrial fibrillation patients: comparison of anticoagulation clinic versus usual care. *Ann Pharmacother* 2008 Jan;42(1):62-70.
72. Nutescu E, Shapiro N, Ibrahim S, West P. Warfarin and its interactions with foods, herb and other dietary supplements. *Informa Healthcare - Expert Opinion on Drug Safety* 2006;5(3):433-51.
73. Oake N, Fergusson DA, Forster AJ, van Walraven C. Frequency of adverse events in patients with poor anticoagulation: a meta-analysis. *CMAJ* 2007;176(11):1589-94.
74. Oldenburg J. Vitamin K intake and stability of oral anticoagulant treatment. *Thromb Haemost* 2005;93:799-800.
75. Oldenburg J, Watzka M, Rost S, Müller CR. VKORC1: molecular target of coumarins. *J Thromb Haemost* 2007;5(1):1-6.
76. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487-97.
77. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348(9025):423-8.
78. Palareti G, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, et al. Thrombotic events during oral anticoagulant treatment: results of the inception-cohort, prospective, collaborative ISCOAT study: ISCOAT study group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). *Thromb Haemost* 1997;78(6):1438-43.

79. Patel-Naik B, Szeinbach SL, Seoane-Vazquez E, Snider MJ, Hevezi MS. Managing oral anticoagulation therapy by the pharmacists in a specialty heart hospital. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2008;16:192-5.
80. Penning-van Beest FJ, Koerselman J, Herings RM. Quantity and quality of potential drug interactions with coumarin anticoagulants in the Netherlands. *Pharm World Sci* 2007 Dec;29(6):671-5.
81. Pfaff H. Versorgungsforschung - Begriffsbestimmung, Gegenstand und Aufgaben. In: Pfaff, Schrappe, Lauterbach u.a. *Gesundheitsversorgung und Disease Management*. Verlag Hans Huber, Bern u.a.; 2003.
82. Porst R. *Fragebogen - Ein Arbeitsbuch*. 2. Auflage ed. 2009.
83. Rieder MJ, D. Ph, Reiner AP, et al. Effect of VKORC1 Haplotypes on Transcriptional Regulation and Dose. *The New England Journal of Medicine* 2005;(352):2285-93.
84. Rose AJ, Ozonoff A, Berlowitz DR., Henault L, Hylek EM. Warfarin dose management affects INR control. *J Thromb Haemost* 2009;7:94-101.
85. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briet E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69(3):236-9.
86. Rudd P. The measurement of compliance: medication taking. In: Krasnegor, N.A.; Epstein, L.; Bennet Johnson, I.; Yaffe, I.J.; (Hrsg): *Develepmental aspects of health compliance behavior*. Hillsdale, Lawrence Erlbaum 1993;185-213.
87. Schaefer M. Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc. *Pharm World Sci* 2002;2:120-7.
88. Schaefer M. Sind die Apotheken noch zu retten? *Pharmazeutische Zeitung* 1994;134(48):26-8.
89. Schinzel H. *Antithrombotika und Fibrinolysetherapie in Internistische Therapie* 2010/2011 von Wolf, Weihrauch. 18 ed. 2010.
90. Schneider BL, Gulseth MP, Cusick MA, Sisson DC, Tomsche J.J. Computer programm to assist pharmacy management of an inpatient warfarin dosing service. *Am J Health Syst Pharm* 2005;62:2393-6.
91. Schurgers LJ, Shearer MJ, Stöcklin E, Vermeer C. Effect of Vitamin K intake on the stability of oral anticoagulant treatment: dose-response relationships in healthy subjects. *Blood* 2004;104(9):2682-9.
92. Schwanitz R. *Telemedizin - Notwendigkeit, Herausforderungen und Finanzierung in der Diskussion*. Books on Demand GmbH, Noerderstedt Germany 1 ed. 2009.
93. Schweitzer RT, Rovelli M, Palmeri D, Vossler E, Hull D, Bartus S. Noncompliance in organ transplant recipients. *Transplantation* 1990;49:374-7.



94. Sconce E, Khan T, Mason J, Noble F, Wynne H, Kamali F. Patients with unstable control have a poorer dietary intake of vitamin K compared to patients with stable control of anticoagulation. *Thromb Haemost* 2005;93:872-5.
95. Shearer MJ. Vitamin K and vitamin-dependent proteins. *Br J Haematol* 1990;(75):156-62.
96. Siebenand S. Pille mit hohem IQ. *Pharmazeutische Zeitung* 2008; Ausgabe 50.
97. Soumerai SB, Pierre-Jacques M, Zhang F, Ross-Degnan D, Adams AS, Gurwitz J et al. Cost-related medication nonadherence among elderly and disabled medicarebeneficiaries: a national survey 1 year before the medicare drug benefit. *Arch Intern Med* 2006;166(17):1829-35.
98. Sullivan PW, Arant TW, Ellis SL, Ulrich H. The cost effectiveness of anticoagulation management services for patients with atrial fibrillation and at high risk of stroke in the US. *Pharmacoeconomics* 2006;24(10):1021-33.
99. Sullivan SD, Kreling DH, Hazlet TK. Noncompliance with medication regimes and subsequent hospitalizations: a literature analysis and cost of hospitalization estimate. *J Res Pharm Econ* 1990;2:19-33.
100. Susenso M, Tedeski L, Kent S, Rough S. Impact of documented pharmacists interventions on patient care and cost. *Hospital Pharmacy* 1998;33:676-81.
101. Tangelder MJ, Algra A, Lawson JA, Hennekes S, Eickelboom BC. Optimal oral anticoagulant to prevent secondary ischemic and hemorrhagic events in patients after infrainguinal bypass graft surgery, Dutch BOA Study Group. *J Vasc Surg* 2001;33(3):522-7.
102. Tashkin DP, Rand C, Nides M, Simmons M, Wise R, Coulson AH, et al. A nebulizer chronolog to monitor compliance with inhaler use. *Am J Med* 1991 Oct 21;91(4A):33S-6S.
103. Telemedizin-Atlas des Instituts Arbeit und Technik an der Fachhochschule Gelsenkirchen. URL: [www.iat.eu/ehealth/index.php](http://www.iat.eu/ehealth/index.php) (Stand: 7.8.2010). 2010.
104. TeleQin (Telemedical Quality Assurance in INR Self-monitoring versus INR Self-management after a mechanical heart valve replacement). URL: [www.telemedizin24.de/tm24inhalte/content/res/tm24finder/versorgungseinrichtungen/ifat/e89?projekt={%e87/e955/e364/e300}](http://www.telemedizin24.de/tm24inhalte/content/res/tm24finder/versorgungseinrichtungen/ifat/e89?projekt={%e87/e955/e364/e300}). (Stand: 7.8.2010). 2010.
105. Thorpe KE. Cost sharing, caps on benefits, and the chronically ill - a policy mismatch. *N Engl J Med* 2006;354(22):2385-6.
106. Torn M, Algra A, Rosendaal FR. Oral anticoagulation for cerebral ischemia of arterial origin: high initial bleeding risk. *Neurology* 2001;57(11):1993-9.

107. Urquhart J. The electronic event monitor: lessons for pharmacotherapy. *Clinical Pharmacokinetics* 1997;32:345-56.
108. Urquhart J, de Klerk E. Contending paradigms for the interpretation of data on patient compliance with therapeutic drug regimes. *Statistics in Medicine* 1998;17:251-67.
109. Urquhart JVB. New findings about patient adherence to prescribed drug dosing regimes: an introduction to pharmionics. *Europ J hosp pharm Science* 2005;11(5):103-6.
110. van der Meer FJ, Briet E, Vandenbroucke JP, Sramek DI, Versluijs MH, Rosendaal FR. The role of compliance as a cause of instability in oral anticoagulant therapy. *Br J Haematol* 1997 Sep;98(4):893-900.
111. van Gastel C, Meulenhoff JS, Kraayenbrink-De Zeeuw GS, Vles SJ, Zelvelder WG, Knops W. Medication compliance in long term phenprocoumon therapy - Experiences of a thrombosis service in The Netherlands. *Pharmaceutisch Weekblad Sci* 1981;3:232-6.
112. Vasquez EM, Tanzi M, Benedetti E, Pollak R. Medication noncompliance after kidney transplantation. *Am J Health Syst Pharm* 2003;60(3):266-9.
113. Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Hillege HL, Crijns HJ, van der Meer J. Early detection of patients with a poor response to vitamin K antagonists: the clinical impact of individual time within target range in patients with heart disease. *J Thromb Haemost* 2006;4(7):1625-7.
114. Veeger NJ, Piersma-Wichers M, Tijssen JG, Hillege HL, van der Meer J. Individual time within target range in patients treated with vitamin K antagonists: main determinant of quality of anticoagulation and predictor of clinical outcome. A retrospective study of 2300 consecutive patients with venous thromboembolism. *Br J Haematol* 2005;128(4):513-9.
115. Waterman AD, Milligan PE, Bayer L, Banet GA, Gatchel SK, Gage BF. Effect of warfarin nonadherence on control of the International Normalized Ratio. *Am J Health Syst Pharm* 2004 Jun 15;61(12):1258-64.
116. Wilson SJ, Wells PS, Kovacs MJ, Lewis GM, Martin J, Burton E, et al. Comparing the quality of oral anticoagulant management by anticoagulation clinics and by family physicians: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2003 Aug 19;169(4):293-8.
117. Witt DM, Humphries TL. A retrospective evaluation of the management of excessive anticoagulation in an established clinical pharmacy anticoagulation service compared to traditional care. *J Thromb Thrombolysis* 2003 Apr;15(2):113-8.
118. Witt DM, Sadler MA, Shanahan RL, Mazzoli G, Tillman DJ. Effect of a centralized clinical pharmacy anticoagulation service on the outcomes of anticoagulation therapy. *Chest* 2005 May;127(5):1515-22.

119. World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Geneva WHO 2003.
120. Wörwag Pharma GmbH und CO.KG. Fachinformation zu Phenprogamma 3 mg. 2007.
121. Yee RD, Hahn PM, Christensen RE. Medication monitor for ophthalmology. American Journal of Ophthalmology 1974;78:774-8.
122. Zugck C, Frankenstein L, Nelles M, Froehlich H, Schellberg DCR, Remppis A, et al. Telemedicine reduces hospitalisation rates in patients with chronic heart failure - results of the randomized HiTel trial. European Journal of Heart Failure Supplements 2008;7(1):9.

## 8 ANLAGE

Anlage 1	Patienteninformation
Anlage 2	Einwilligungserklärung
Anlage 3	Patienteninformation zu den Phenprogamma <sup>®</sup> -Blistern (Kontrollgruppe)
Anlage 4	Patienteninformation zu den Phenprogamma <sup>®</sup> -Blistern und dem Lesegerät (DataGator oder DataTaker) (Interventionsgruppe)
Anlage 5	Informationsbrief an den Hausarzt (Kontrollgruppe)
Anlage 6	Beobachtungsbogen des Hausarztes für UAW (Kontrollgruppe)
Anlage 7	Dokumentationsbogen für Arzneimittel (Kontrollgruppe)
Anlage 8	Dokumentationsbogen für UAW (Kontrollgruppe)
Anlage 9	Patientenstammdaten
Anlage 10	Aufnahmebogen Patient
Anlage 11	Beratungsgespräch zur Antikoagulationstherapie – Phenprocoumon
Anlage 12	Informationsmappe zur Phenprocoumon-Therapie – Merkblatt
Anlage 13	Informationsmappe zur Phenprocoumon-Therapie – Lebensmitteltabelle
Anlage 14	Informationsmappe zur Phenprocoumon-Therapie – Schwangerschaft
Anlage 15	Informationsmappe zur Phenprocoumon-Therapie – Antikoagulantienausweis
Anlage 16	Informationsmappe zur Phenprocoumon-Therapie – Notfallausweis
Anlage 17	Informationsmappe zur Phenprocoumon-Therapie – Internationaler Antikoagulantien-Pass
Anlage 18	Dossierbrief für den Patienten (Interventionsgruppe)
Anlage 19	Das PI-Doc <sup>®</sup> -Klassifizierungssystem
Anlage 20	Medikationsprofil
Anlage 21	Gesprächsdokumentation – SOAP
Anlage 22	Dokumentation pharmazeutischer Interventionen
Anlage 23	Funktionsbeschreibung des DataGators

- 
- |           |  |
|-----------|--|
| Anlage 24 | Fragebogen zur Patientenzufriedenheit mit dem Betreuungsservice (Interventionsgruppe)                |
| Anlage 25 | Fragebogen zur Patientenzufriedenheit des Beratungsservice der Apotheke (Kontrollgruppe)             |
| Anlage 26 | Fragebogen zur Handhabung der OtCM-Blister (Kontrollgruppe)  |
| Anlage 27 | Fragebogen zur Handhabung der OtCM-Blister und des Lesegeräts (Interventionsgruppe)                  |
| Anlage 28 | Patientenbroschüre – Thrombosedienst (Interventionsgruppe)   |
| Anlage 29 | Indikationen zur zeitlich begrenzten/unbegrenzten Behandlung mit VKA                                 |
| Anlage 30 | Übersicht der wichtigsten verwendeten Daten zur Auswertung der primären und sekundären Zielparameter |
| Anlage 31 | Einflussfaktoren für Einhaltung des INR-Zielspiegelbereichs  |
| Anlage 32 | Mögliche Ursachen der INR-Verschiebung   |

**Anlage 1 Patienteninformation**

JOHANNES-GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ  
Apotheke der Universitätsmedizin  
Gebäude 704  
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz  
Tel.: 06131/17-4573  
Fax: 06131/17-5525

**Patienteninformation**

Titel der Studie:

**Optimierung der oralen Antikoagulantientherapie durch intensiviertere Pharmazeutische Betreuung und real-time Monitoring der Arzneimittel-Compliance**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir laden Sie ein an der oben genannten Studie teilzunehmen.

Lesen Sie dazu bitte folgende Informationen:

Im Sommer 2008 startet am Universitätsklinikum Mainz eine Studie, die untersucht, ob durch die Pharmazeutische Betreuung durch eine Apothekerin die Therapie mit dem blutverdünnenden Phenprocoumon (z.B. Marcumar®) verbessert werden kann.

Die Studie wird in Kooperation der II. Medizinischen Klinik unter der Leitung von Herr Prof. Dr. Münzel, Direktor der II. Medizinischen Klinik und Poliklinik, und der Klinik für Neurologie unter der Leitung von Herr Prof. Dr. Thömke, kommissarischer Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie, durchgeführt und ist von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt worden.

**Was ist Ziel dieses Projekts?**

Blutgerinnungshemmer werden eingesetzt, um die Gerinnungsfähigkeit des Blutes herabzusetzen. Typische Einsatzgebiete von blutverdünnenden Arzneimitteln sind beispielsweise Herzrhythmusstörungen, Einsatz einer künstlichen Herzklappe oder wiederkehrende Blutgerinnsel. Die Gerinnungshemmung darf nicht zu schwach und nicht zu stark erfolgen, um unerwünschte Wirkungen wie wiederkehrende Blutgerinnsel und Blutungen zu vermeiden. Die Gerinnungsfähigkeit Ihres Blutes wird daher durch die Bestimmung des INR (International Normalized Ratio, früher Quickwert) überwacht. Der INR muss sich in einem festgelegten Zielbereich befinden. Die Wirkung von Phenprocoumon kann durch gleichzeitige Einnahme anderer Arzneimittel beeinflusst werden (Wechselwirkungen). Das Ziel dieses Projektes ist es durch intensive Betreuung durch einen Apotheker die Wirksamkeit und die Sicherheit der Therapie mit Phenprocoumon, u.a. durch Vermeidung von Wechselwirkungen, zu erhöhen.

**Das Projekt dient nicht der Erprobung neuer Arzneimittel.****Wie läuft das Forschungsprojekt ab?**

Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer werden jeweils einer von 2 Gruppen zugeteilt:

- A) Patienten mit Pharmazeutischer Betreuung und Echtzeit-Kontrolle der Einnahme
- B) Patienten ohne Pharmazeutische Betreuung und Echtzeit-Kontrolle der Einnahme

Alle für die Studie relevanten Daten werden in beiden Gruppen zum Vergleich erfasst und dokumentiert. Alle Patienten bekommen einen individuellen Arzneimitteleinnahmeplan in dem ihre aktuellen Arzneimittel aufgeführt sind und in dem Sie alle Änderungen der Arzneimitteltherapie dokumentieren. Ihr Hausarzt wird über Ihre Studienteilnahme informiert. Die INR-Messungen führt Ihr Hausarzt durch und legt daraufhin Ihre Phenprocoumon-Dosierung fest. Sie tragen die INR-Werte und die Phenprocoumon-Dosierung in Ihren Antikoagulantienausweis ein. Treten Nebenwirkungen (z.B. Nasenbluten) auf, tragen Sie diese in einen Dokumentationsbogen ein. Sie erhalten Ihr blutverdünnendes Arzneimittel für 6 Monate in speziellen Arzneimittel-Blistern. Die Arzneimittel-Blistern speichern den Tag und die Uhrzeit der Tablettenentnahme. Somit wird die regelmäßige Tabletteneinnahme geprüft.

Befinden Sie sich in Gruppe A, erhalten Sie eine intensivierete Beratung bezüglich Ihres Blutverdünners durch einen Apotheker und Sie werden in den Umgang mit dem DataGater (Lesegerät für Blister) eingewiesen. Nach jeder Tabletteneinnahme senden Sie mit Hilfe des DataGaters die Entnahmedaten, indem sie den Arzneimittel-Blister auf den DataGater auflegen. Die Daten werden mittels Funk übertragen. Der Apotheker ruft die Daten per Internet ab. Vergessen Sie eine Tabletteneinnahme, bedingt dies ein Erinnerungsanruf durch einen Apotheker. Sie werden während des gesamten Beobachtungszeitraums intensiv betreut. Ein Apotheker ruft Sie 1x in der Woche an, um sich nach ihrem Gesundheitszustand zu erkundigen, um Ihren aktuellen INR und Ihre aktuelle orale Antikoagulantien-Dosierung zu erfahren.

Befinden Sie sich in Gruppe B, sammeln Sie Ihre leeren Arzneimittel-Blister und schicken Sie uns per Post zu. Die Auslesung der Daten übernimmt ein Apotheker.

**Wie lange dauert die Teilnahme an dem Projekt?**

6 Monate

**Gibt es Risiken oder Nutzen bei einer Teilnahme?**

Es entstehen für die Teilnehmer der Studie keinerlei zusätzliche Risiken.

Die Teilnahme an diesem Projekt ist freiwillig und unentgeltlich. Der Nutzen könnte eine verbesserte Qualität der medikamentösen Therapie und weniger unerwünschte Wirkungen durch eine engere Zusammenarbeit von Arzt, Apotheker und Patient sein.

Sie können jederzeit ohne Angaben von Gründen die Teilnahme mündlich oder schriftlich beenden, ohne dass Ihnen dadurch ein Nachteil entsteht.

**Datenschutzrechtliche Informationen:**

Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck der oben genannten Studie.

Erhoben werden Daten zur Anwendung Ihrer Arzneimittel, zum Gesundheitszustand, zu verordneten Medikamenten und zu Inhalten der Fragebögen.

Die erhobenen Daten werden Dritten nicht zugänglich gemacht, d.h. die wissenschaftliche Verwertung und ggf. Veröffentlichung der Daten erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form.

Die Bestimmungen der Datenschutzgesetze werden eingehalten. Zugriff auf die erhobenen Daten haben nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremdem Zugriff geschützt.

**Haben Sie noch Fragen?**

Sollten noch weitere Fragen zu diesem Projekt aufkommen, so werden diese gerne ausführlich und umfassend von der Krankenhausapothekerin Bettina Zeiter (Telefon: 06131/174573) beantwortet.

Wir hoffen, dass Sie an einer Teilnahme interessiert sind. Hierzu ist es aus datenschutzrechtlichen Gründen notwendig, dass Sie eine Einverständniserklärung ausfüllen und unterschreiben.

Für Ihre Bereitschaft zum Lesen und ggf. zur Teilnahme an dieser Studie möchten wir uns ganz herzlich bedanken.

Besten Dank

**Bettina Zeiter**  
Apothekerin

**Prof. Dr. I. Krämer**  
Direktorin der Apotheke

**Prof. Dr. Dr. H. Schinzel**  
II. Med. Klinik und Poliklinik

**Anlage 2 Einwilligungserklärung**

JOHANNES-GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ  
 Apotheke der Universitätskliniken  
 Gebäude 704  
 Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz  
 Tel.: 06131/17-4573  
 Fax: 06131/17-5525

**Einwilligungserklärung**

Titel der Studie:

**Optimierung der oralen Antikoagulantientherapie durch intensivierete  
 Pharmazeutische Betreuung und real-time Monitoring  
 der Arzneimittel-Compliance**

Ich, \_\_\_\_\_  
 wurde von Frau Apothekerin B. Zeiter vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der wissenschaftlichen Studie mit dem oben genannten Titel aufgeklärt. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit Frau Zeiter über die Durchführung der Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie freiwillig ist. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf spätere Behandlungen durch meinen Arzt und Beratung und Betreuung durch meinen Apotheker auswirken wird.

Bei wissenschaftlichen Studien werden persönliche Daten und medizinische Befunde erhoben. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor Teilnahme an der Studie folgende freiwillige Einwilligung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der wissenschaftlichen Studie teilnehmen:

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden. Mir wurde versichert, dass dabei die Grundsätze des Datenschutzes beachtet werden, d.h. meine personenbezogenen Daten vertraulich behandelt werden. Soweit gesetzliche Vorschriften keine längeren Aufbewahrungspflichten vorsehen, werden meine Daten spätestens zehn Jahre nach der letzten Eintragung von der Apotheke gelöscht.

Ich erkläre mich auch einverstanden mit der wissenschaftlichen Veröffentlichung der Forschungsergebnisse unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen.

**Ich habe eine Kopie der Patientenaufklärung und dieser Einverständniserklärung erhalten. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie.**

Mainz, den \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 Unterschrift des Patienten

Mainz, den \_\_\_\_\_

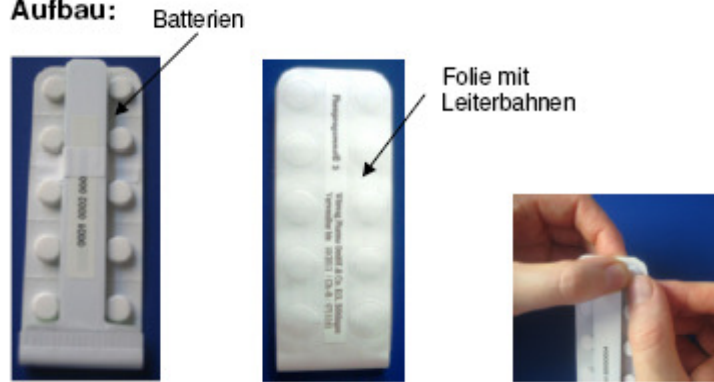
\_\_\_\_\_  
 Unterschrift des aufklärenden Apothekers



### Anlage 3 Patienteninformation zu den Phenprogamma®-Blister (Kontrollgruppe)

#### Information zu den Phenprogamma®-Blister

##### Aufbau:



##### Anwendung: Wie nehme ich Phenprocoumon ein?

Drücken Sie leicht mit beiden Daumen eine Tablette aus.  
Es kann vorkommen, dass eine Tablette beim Herausdrücken zerbricht. Sammeln Sie die zerbrochenen Tabletten bitte in der vorgesehenen Sammeldose. Die Sammeldose mit den geteilten, zerbrochenen Tabletten schicken Sie bitte an das Studienzentrum zurück.

##### Einnahme einer ganzen Tablette:

- Entnahme einer Tablette durch Herausdrücken
- Einnahme der ganzen Tablette

##### Einnahme von geteilten Tabletten:

- Entnahme einer Tablette durch Herausdrücken
- Teilen der Tablette in 2 Hälften
- Einnahme einer halben Tablette
- Sammeln der anderen Tablettenhälfte in der Sammeldose: **die 2. Tablettenhälfte nehmen Sie bitte auch nicht später ein, diese benötigt das Studienzentrum zur Auswertung! Wenn sie Tabletten vierteln verfahren sie bitte genauso. Die Sammeldose schicken Sie an das Studienzentrum zurück.**

##### Lagerung: Wie bewahre ich die Phenprogamma®-Blister auf?

Die Tabletten sollten Sie vor Feuchtigkeit und Hitze geschützt bei Raumtemperatur aufbewahren.

##### Was tun mit den leeren Phenprogamma®-Blister?

Schicken Sie bei Anbruch des letzten Blister Ihre leeren Blister an das Studienzentrum zurück. Sie bekommen per Post neue Phenprogamma®-Blister zugeschickt, so dass Sie immer einen ausreichenden Vorrat an Phenprogamma® zu Hause haben.

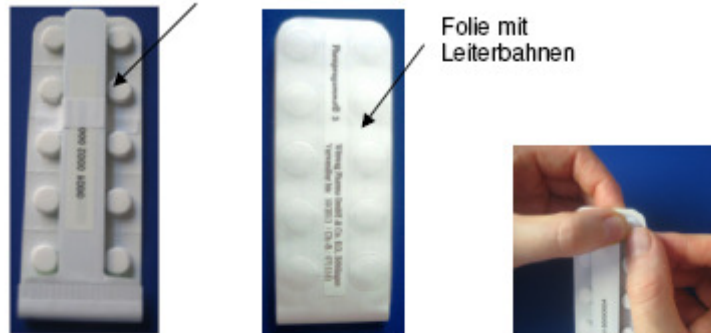
Sollten Sie Fragen haben, stehe ich Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung.

Frau Zeiter, Apothekerin  
Apotheke des Klinikums  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
Langenbeckstr. 1  
55131 Mainz  
Tel.: 06131 – 174573  
Fax: 06131 – 172262  
Email: zeiter@apotheke.klinik.uni-mainz.de

## Anlage 4 Patienteninformation zu den Phenprogamma®-Blistern und dem Lesegerät (DataGator™ oder DataTaker™) (IG)

### Information zu den Phenprogamma®-Blistern

#### Aufbau: Batterien



#### Anwendung: Wie nehme ich Phenprocoumon ein?

Drücken Sie leicht mit beiden Daumen eine Tablette aus.  
Es kann vorkommen, dass eine Tablette beim Herausdrücken zerbricht. Sammeln Sie die zerbrochenen Tabletten bitte in der vorgesehenen Sammeldose. Die Sammeldose mit den geteilten, zerbrochenen Tabletten geben Sie bitte an uns zurück.

#### Einnahme einer ganzen Tablette:

- Entnahme einer Tablette durch Herausdrücken
- Einnahme der ganzen Tablette

#### Einnahme von geteilten Tabletten:

- Entnahme einer Tablette durch Herausdrücken
- Teilen der Tablette in 2 Hälften
- Einnahme einer halben Tablette
- Sammeln der anderen Tablettenhälfte in der Sammeldose: **die 2. Tablettenhälfte nehmen Sie bitte auch nicht später ein, diese wird zur Auswertung benötigt! Die Sammeldose bringen Sie bei Ihrer INR-Messung ins Thrombosezentrum mit.**

#### Lagerung: Wie bewahre ich die Phenprogamma®-Blister auf?

Die Tabletten sollten Sie vor Feuchtigkeit und Hitze geschützt bei Raumtemperatur aufbewahren.

#### Was tun mit den leeren Phenprogamma®-Blistern?

Bei Anbruch des letzten Blisters bringen Sie bitte Ihre leeren Blister zu Ihrer nächsten INR-Kontrolle ins Thrombosezentrum mit. Sie bekommen dann dort neue Phenprogamma®-Blister, so dass Sie immer ausreichend Tabletten haben.



Abb.: Blister mit DataGator

#### Achtung:

Sollten Sie das Land wechseln (Bsp. wenn Sie in Urlaub fahren) funktioniert das Lesen/Übertragen erst beim 2. Versuch. Sie müssen das Gerät ausmachen und wieder neu starten.

## Anwendung des Lesegerätes (DataGator)

### Blister auslesen und Daten übertragen

- A. Anschalten des Lesegerätes auf der Unterseite: off (aus) - on (an):
- B. Aufleuchten aller Lämpchen an der Oberseite für einige Sekunden
- C. (Netzstecker in die Steckdose stecken: Das 1. Lämpchen von links blinkt kontinuierlich).
- D. Drücken Sie die Taste mit dem roten Telefonhörer bis das Licht der Batterie (2. von links) grün leuchtet.
- E. Gerät baut eine Verbindung auf. Das Verbindungslämpchen fängt an zu blinken (4. Lämpchen von links).
- F. Kontinuierliches leuchten des Verbindungslämpchen: Verbindung aufgebaut
- G. Legen/Halten Sie das Gerät über den Phenprogamma®-Blister (siehe Abbildung)
- H. Drücken Sie auf die blaue Pfeiltaste bis das Lämpchen leuchtet (2. von rechts)
- I. Das ganz rechte Lämpchen fängt an zu blinken. Die Daten werden übertragen.

### Variante A: die Datenübertragung war erfolgreich

- J. Das ganz rechte Lämpchen leuchtet kontinuierlich grün und ein heller Signalton erklingt: Die Übertragung war erfolgreich.
- K. Drücken Sie den roten Telefonhörer um das Gerät auszuschalten (alle Lämpchen gehen aus).
- L. Schalten sie das Lesegerät auf der Unterseite aus.

### Variante B: Die Datenübertragung war nicht erfolgreich

- M. Das ganz rechte Lämpchen leuchtet rot und ein dunkler Signalton erklingt: Die Übertragung war nicht erfolgreich.
- N. Versuchen Sie erneut die Daten zu senden
- O. Schalten Sie das Gerät mit dem Roten Telefonhörer aus und danach wieder an. Wiederholen sie die Punkte (E-K)

### Laden des DataGators

Wenn das 2. Lämpchen von links rot leuchtet ist die Batterie zu schwach, bitte verwenden Sie den Netzstecker zum Übertragen.

Sie können den DataGator mit dem Netzstecker aufladen wenn Sie den das Gerät auf der Unterseite einschalten (on). Nach dem Aufladen bitte wieder ausschalten (off).

### Anrufen mit dem DataGator

- P. Schalten Sie das Gerät an und bauen Sie eine Verbindung auf (siehe A-F)
- Q. Drücken sie den grünen Telefonhörer. Die Telefonnummer wird automatisch gewählt. Der Signalton erklingt.
- R. Warten Sie bis der Anruf angenommen wird.
- S. Zum Beenden drücken Sie auf den roten Telefonhörer.
- T. Schalten Sie das Gerät auf der Unterseite aus.

Sollten Sie Fragen haben, stehe ich Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung.

Frau Zeiter, Apothekerin  
 Apotheke des Klinikums  
 der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
 Langenbeckstr. 1  
 55131 Mainz  
 Tel.: 06131 – 174573  
 oder Anruf mit dem DataGator (siehe oben)  
 Fax: 06131 – 172262  
 Email: [zeiter@apotheke.klinik.uni-mainz.de](mailto:zeiter@apotheke.klinik.uni-mainz.de)

## Anwendung des Lesegerätes (DataTaker)

Um die Daten zu übertragen müssen Sie den Status **Blister auslesen** wählen. Sie gehen folgendermaßen vor:



### 1. Blister auslesen

- A. Netzstecker in die Steckdose stecken (Volt:?)
- B. Anschalten des Lesegerätes auf der Rückseite:  
o aus/ - an
- C. Gerät sucht automatisch eine Verbindung
- D. Warten bis auf dem Display folgende Auswahl erscheint:  
→ Option wählen?  
    > 1. Blister auslesen  
    2. Blisterstatus
- E. Bitte die 1 drücken. Sie befinden sich im Auslesestatus.
- F. Blister auf das Lesegerät legen (siehe Abbildung) und ok drücken
- G. Gerät liest Blister: es leuchtet blau

#### Variante A: das Auslesen hat funktioniert

- H. Daten senden? ok drücken
- I. Gerät sendet Daten Bitte warten...
- J. Daten gesendet ok drücken
- K. Ist der Vorgang abgeschlossen erscheint auf dem Display wieder folgende Auswahl:  
→ Option wählen?

- > 1. Blister auslesen
2. Blister Status

- L. Das Auslesen und senden der Daten hat funktioniert.
- M. Entnehmen Sie den Blister von dem Lesegerät, schalten Sie das Lesegerät auf der Rückseite aus und ziehen Sie den Netzstecker aus der Steckdose

#### Variante B: das Auslesen hat nicht funktioniert

- N. Blister nicht lesbar ! Bitte Warten....
  - O. Blister nicht lesbar! ok drücken
- Versuchen Sie erneut den Blister auszulesen, indem Sie den Blister auf das Lesegerät legen und ok drücken. Wenn es wieder nicht funktioniert, bitte das Gerät ausschalten und wieder anschalten. Wiederholen Sie den Auslesevorgang erneut.

Sollten Sie Fragen haben, stehe ich Ihnen gerne jederzeit zur Verfügung.

Frau Zeiter, Apothekerin

Apotheke des Klinikums  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz  
Langenbeckstr. 1

55131 Mainz

Tel.: 06131 – 174573

Fax: 06131 – 172262

Email: zeiter@apotheke.klinik.uni-mainz.de



**Anlage 5 Informationsbrief an den Hausarzt (Kontrollgruppe)**

Apotheke der Universitätsmedizin Mainz  
Bettina Zeiter  
Langenbeckstr.1  
55131 Mainz  
Tel.: 06131- 174573  
Email: [zeiter@apotheke.klinik.uni-mainz.de](mailto:zeiter@apotheke.klinik.uni-mainz.de)

Mainz, den

Sehr geehrte Frau Kollegin/ Sehr geehrter Herr Kollege.....

*Ihre Patientin/ Ihr Patient* ..... hat zugestimmt an einer **Untersuchung zur Compliance (Therapietreue)** am Uniklinikum Mainz teilzunehmen. Wir möchten untersuchen, welche Rolle die Compliance bei der oralen Antikoagulantientherapie spielt. Der Beobachtungszeitraum beträgt 6 Monate von.....bis.....

Dazu bekommen die Patienten Ihr Phenprocoumon kostenlos in speziellen Arzneimittelblistern zur Verfügung gestellt. Für Sie entstehen keinerlei zusätzliche Kosten. Ihre Therapie, d.h. die INR-Kontrollen und die Dosierung des Phenprocoumons, wird in keiner Weise beeinflusst.

Anbei erhalten Sie vorgefertigte Dokumentationsbögen zur Erfassung auftretender Unerwünschter Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit dem OAK und auch dadurch bedingte Krankenhausaufenthalte. **Bitte füllen Sie den Dokumentationsbogen aus und senden Sie diesen an uns zurück. Verwenden Sie für jedes unerwünschte Ereignis (Thrombose, Embolie oder Blutung) einen neuen Bogen.**

Vielen Dank für Ihre Unterstützung!

Haben Sie Fragen zu diesem Projekt, wenden Sie sich bitte an die Krankenhausapothekerin Bettina Zeiter (Tel. 06131/174573).

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Dr. H. Schinzel  
II. Med. Klinik und Poliklinik

Prof. Dr. I. Krämer  
Direktorin der Apotheke

Bettina Zeiter  
Apothekerin

## Anlage 6 Beobachtungsbogen des Hausarztes für UAW (Kontrollgruppe)

<b>Beobachtungsbogen von Unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)</b> <b>während des Beobachtungszeitraums von _____ bis _____</b> (Auszufüllen vom Arzt; Für jedes Ereignis bitte einen eigenen Bogen verwenden)	
Name des Patienten _____	Geburtsdatum _____
Indikation für OAK _____	
Beginn der OAK-Therapie _____	
INR-Zielbereich _____	
Präparat, Stärke, Wochendosis (Anzahl der Tabletten, z.B. Mo-Mi und Fr.-So. 1Tab.; Do 0,5 Tab.) _____	
<input type="checkbox"/> Keine UAW	<input type="checkbox"/> UAW, dann bitte nähere Angaben weiter mit
<b>1) Thromboembolisches Ereignis unter OAK?</b>	
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, Datum _____ TT MM JJ und zwar
<input type="checkbox"/> Thrombose _____ und/oder	<input type="checkbox"/> Embolie _____
<input type="checkbox"/> venös <input type="checkbox"/> tiefe Venenthrombose <input type="checkbox"/> andere _____	<input type="checkbox"/> Lungenembolie <input type="checkbox"/> andere _____
<input type="checkbox"/> arteriell _____	
Wie wurde dieses Ereignis objektiviert?	
<input type="checkbox"/> rein klinisch <input type="checkbox"/> Ultraschall/Duplexsonographie <input type="checkbox"/> Phlebographie <input type="checkbox"/> Spiral-CT <input type="checkbox"/> UKG (Ultraschallkardiographie) <input type="checkbox"/> andere _____	
Wurde ein bildgebendes Verfahren angewandt, um dies zu bestätigen?	
<input type="checkbox"/> ja mit positivem Ergebnis <input type="checkbox"/> ja, mit negativem Ergebnis <input type="checkbox"/> nein/weiß nicht	
INR-Wert während des Ereignisses _____	
Krankenhausaufenthalt erforderlich?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, wie viele Tage? _____
<b>2) Blutung unter OAK?</b>	
<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Ja, Datum _____ TT MM JJ dann weiter mit
Welche Art von Blutungen?	<input type="checkbox"/> Zahnfleisch <input type="checkbox"/> Nasen- und Rachenraum <input type="checkbox"/> Nieren- und Harnwege <input type="checkbox"/> Gastrointestinaltrakt _____ <input type="checkbox"/> Auge <input type="checkbox"/> ZNS <input type="checkbox"/> Hämatome <input type="checkbox"/> Andere _____
INR-Wert während des Ereignisses? _____	
Krankenhausaufenthalt erforderlich?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, wie viele Tage? _____
War eine Bluttransfusion notwendig?	<input type="checkbox"/> Nein <input type="checkbox"/> Ja, Anzahl? _____

**Anlage 7 Dokumentationsbogen für Arzneimittel (Kontrollgruppe)**

**Arzneimittleinnahmeplan**

Name:

Geburtsdatum:

Beobachtungszeitraum:

Datum TTMMJJ	Medikament/ (Wirkstoff)	Stärke	Dosierung				Hinweise	Grund der Verordnung	Medikament	
			Morgens	Mittags	Abends	zur Nacht			Angesetzt	Abgesetzt

Anlage 8 Dokumentationsbogen für UAW (Kontrollgruppe)

**Beobachtungsbogen von Unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW)**

Name: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Beobachtungszeitraum: \_\_\_\_\_

UAW/Nebenwirkung	Datum TTMMJJ	<sup>1</sup> Arztbesuch/ Krankenhaus- aufenthalt	Datum TTMMJJ	<sup>1</sup> Arztbesuch/ Krankenhaus- aufenthalt	Datum TTMMJJ	<sup>1</sup> Arztbesuch/ Krankenhaus- aufenthalt	Datum TTMMJJ	<sup>1</sup> Arztbesuch/ Krankenhaus- aufenthalt
Hämatom (Bluterguss)								
Zahnfleischbluten								
Nasenbluten								
Rötlich bis schwärzlich verfärbter Urin								
Schwarzer Stuhl								
Plötzlich auftretende Sehstörungen, Schwindel								
Hauterkrankung: ..... .....								
Thrombose								
Embolie								
Übelkeit								
Erbrechen								
Durchfall								
Andere:								
1.								
2.								
3.								
4.								

<sup>1</sup>Zutreffendes Bitte eintragen, ist keines von beidem zutreffend bitte nein eintragen



**Anlage 9 Patientenstammdaten**

Patientenstammdaten	
<b>✓ Daten zur Person</b>	
Fallnummer _____	Klinik/Station/Zimmernr. _____
Name _____	
Geschlecht <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/> m	Geburtsdatum _____
Größe _____	Gewicht _____
Anschrift _____	
Telefon _____	
Krankenkasse _____	
Hausarzt (Anschrift) _____	
_____ Tel.: _____	
<b>✓ Aufnahmediagnose über ISH (elektronisch)?</b>	
_____	
_____	
<b>✓ Vorerkrankungen (z.B. an Herz, Niere, Leber...)</b>	
_____	
_____	
_____	
_____	
_____	
_____	
_____	
_____	
<b>✓ OAK Einnahme</b>	
Indikation	
<input type="checkbox"/> Herzklappenersatz	
<input type="checkbox"/> Aortenklappenersatz	
<input type="checkbox"/> Mitralklappenersatz	
<input type="checkbox"/> Tricuspidalklappenerstaz	
<input type="checkbox"/> Kombination mehrerer Klappen	

- Arrhythmien
  - Vorhofflimmern
  - andere \_\_\_\_\_
- rezidivierende Thrombose
- sonstiges

Beginn \_\_\_\_\_

Präparat \_\_\_\_\_

INR-Zielbereich \_\_\_\_\_

INR-IST-Wert bei Entlassung \_\_\_\_\_

Dauer der Einnahme \_\_\_\_\_

Überlappung mit NMH

Präparat, Stärke, Dosierung \_\_\_\_\_

Dauer \_\_\_\_\_

INR-Wert bei Ende \_\_\_\_\_

✓ **Patientenstatus bei Entlassung**

1) Ist eine INR-Selbstmessung bei dem Patienten vorgesehen?

- Nein  Ja

2) anstehende interventionelle oder operative Eingriffe innerhalb der nächsten 6 Monate?

- Nein  Ja

3) zu erwartende Unterbrechungen der OAK innerhalb der nächsten 6 Monate?

- Nein  Ja

4) zu erwartende/bestehende Kontraindikationen gegenüber OAK?

- Nein  Ja

**Interventionsgruppe**

**Kontrollgruppe**

**Anlage 10 Aufnahmebogen Patient****Anamnesebogen – Aufnahmegespräch**

Name: \_\_\_\_\_

Datum: \_\_\_\_\_

**➤ Hausmedikation**

Name	Wie oft haben Sie das AM eingenommen?	Wie haben Sie das AM eingenommen/angewendet?	Weshalb haben Sie das AM eingenommen?	Sind Sie der Meinung, dass Ihnen das AM hilft?	Seit wann nehmen Sie das AM ein?

**➤ Nebenwirkungen**

Traten bei dem AM NW auf? \_\_\_\_\_

Wann traten NW auf und wie lange haben die NW angehalten? \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**➤ Selbstmedikation**

Gegen Schmerzen, z.B. Kopfschmerzen? \_\_\_\_\_

Gegen Magen- oder Darmbeschwerden? \_\_\_\_\_

Vitaminpräparate und andere Supportiva? \_\_\_\_\_

Mittel aus dem Reformhaus oder Drogerie? \_\_\_\_\_

Pflanzliche Mittel, z.B. Johanniskraut? \_\_\_\_\_

Sonstiges? \_\_\_\_\_

**➤ Allergien**

Gegen welche Arzneimittel? \_\_\_\_\_

Welche Symptome traten auf? \_\_\_\_\_

Wie lange dauerten Symptome an? \_\_\_\_\_

➤ **Lebensgewohnheiten**

Sind Sie Raucher?  Nein  Ja von \_\_\_\_\_ bis \_\_\_\_\_

Trinken Sie Alkohol?  Nein  Ja Menge

➤ **Bestehende Risikofaktoren für eine Thromboembolie?**



Bekannte Thrombophilie (angeborene Gerinnungsstörung)

○ heterozygot

○ homozygot

positive Familienanamnese

Malignom

Adipositas (BMI > 30)

Östrogene (> 50Mg/d)

Varikosis

Alter > 65a

Alter > 75 a

Vorhofflimmern

Herzklappe (technisch/Sitz der Klappe?)

➤ **Einnahme von OAK bei Aufnahme?**

Nein

Ja, dann weiter mit:

Indikation für OAK

Herzklappenersatz (technisch)

Aortenklappenersatz

Mitralklappenersatz

Kombination mehrerer Klappen

Arrhythmien

Vorhofflimmern

Sonstige

Thrombose

Embolie

Sonstiges

Beginn der OAK-Therapie \_\_\_\_\_

Präparat, Stärke, Wochendosis \_\_\_\_\_

INR-Zielspiegelbereich \_\_\_\_\_

INR-Selbstmesser

Nein, Häufigkeit der Messung beim Hausarzt

Ja, Häufigkeit der Selbstmessung

Häufigkeit der Messung beim Hausarzt

Werte im INR-Zielbereich (letzten 6 Monate)  Nein  Ja

➤ **Thromboembolische Ereignisse unter OAK?**

Nein  Ja, Datum \_\_\_\_\_ und zwar

Thrombose und/oder  Embolie

Venös  Lungenembolie

tiefe Venenthrombose  andere \_\_\_\_\_

arteriell

Wie wurde dieses Ereignis objektiviert?

- rein klinisch
- Ultraschall/Duplexsonographie
- Phlebographie
- Spiral-CT
- UKG (Ultraschallkardiographie)
- andere

Wurde ein bildgebendes Verfahren angewandt, um dies zu bestätigen?

- Ja mit positivem Ergebnis
- Ja mit negativem Ergebnis
- Nein/weiß nicht

Hat dieses Ereignis ein

- Arztbesuch  Nein  Ja
- Krankenhausaufenthalt  Nein  Ja, wie viele Tage? \_\_\_\_\_  
zur Folge.

INR-Wert während des Ereignisses \_\_\_\_\_

Wurde die Medikation wenige Tage vor dem Ereignis (Thromboembolisch oder Blutung) geändert? (alte Medikamente abgesetzt, neue Medikamente hinzugekommen)

**Medikation:**

Arzneimittel	Datum	Neu angesetzt	abgesetzt
Acetylsalicylsäure: Aspirin <sup>®</sup>			
Ibuprofen: Dolormin <sup>®</sup>			
Diclofenac: Voltaren <sup>®</sup>			
Naproxen			
Thomapyrin <sup>®</sup>			
Vitaminpräparat Name:.....			
Johanniskraut: Felis <sup>®</sup>			
Umckaloabo <sup>®</sup>			
Andere			
1			
2			
3			
4			
5			

➤ **Blutung unter OAK?**

Nein

Ja, Datum \_\_\_\_\_ dann weiter mit

Welche Art von Blutungen?

Zahnfleisch  
Nasen- und Rachenraum  
Nieren- und Harnwege  
Gastrointestinaltrakt  
Auge  
ZNS  
Hämatome  
Andere

Nachweisverfahren von Blutungen (z.B. Endoskopie) \_\_\_\_\_

INR-Wert während des Ereignisses? \_\_\_\_\_

Hat dieses Ereignis ein

- Arztbesuch                       Nein                       Ja  
 Krankenhausaufenthalt                       Nein                       Ja, wie viele Tage? \_\_\_\_\_  
zur Folge.

War eine Bluttransfusion notwendig?                      Nein                      Ja, Anzahl \_\_\_\_\_

**Wurde die Medikation wenige Tage vor dem Ereignis (Thromboembolisch oder Blutung) geändert? (alte Medikamente abgesetzt, neue Medikamente hinzugekommen)**

**Medikation:**

Arzneimittel	Datum	Neu angesetzt	abgesetzt
Acetylsalicylsäure: Aspirin <sup>®</sup>			
Ibuprofen: Dolormin <sup>®</sup>			
Diclofenac: Voltaren <sup>®</sup>			
Naproxen			
Thomapyrin <sup>®</sup>			
Vitaminpräparat Name:.....			
Johanniskraut: Felis <sup>®</sup>			
Umckaloabo <sup>®</sup>			
Andere			
1			
2			
3			
4			
5			

**Anlage 11 Beratungsgespräch zur Antikoagulationstherapie – Phenprocoumon****Beratungsgespräch: Antikoagulation - Phenprocoumon**

Patient \_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

- ✓ Notwendigkeit der Therapie (Gegenspieler Vit. K)
  - Eigenschaft von Phenprocoumon
  - Mögliche Nebenwirkungen
- ✓ Lebenslange Einnahme (ggf.)
- ✓ Umgang mit dem oralen Antikoagulant
  - Name des Antikoagulant (Wirkstoff/Handelsname)
  - Dosierung
  - Spiegelbestimmung (INR/Quick)
  - Zielspiegelbereich
  - Einnahme
  - „Rituale“ zur Erinnerung
  - Vergessen der Einnahme, Dosisnachholung bis wann
  - Vorratshaltung
  - Mögliche Nebenwirkungen, inkl. Blutungen
  - Packungsbeilage
  - Wechselwirkungen
  - Vorsicht bei eigenständiger Einnahme von Medikamenten
  - Wann sollte der Arzt verständigt werden
- ✓ Allgemeine Lebensführung
  - Rauchen
  - Alkoholkonsum
  - Fahr- und Koordinationsvermögen
  - Einfluss auf Reisen/Klimaänderung
  - Ernährung
  - Krankheiten
  - Schwangerschaft
  
  - Mitführung des OAK-Ausweis
  - Vorzeigen des OAK-Ausweis
  - Ärzte/Zahnärzte/Apotheker auf die OAK - Therapie aufmerksam machen
  - Gerinnungskontrolle und Dosisfestlegung beim Hausarzt
  - Notwendigkeit der regelmäßigen Kontrollen (INR – Wert)
  - Sonstiges

**Notizen zum Beratungsgespräch** (z.B. subjektiver Eindruck, Fragen des Patienten, zu klärende Fragen)

---

---

---

---

---

---

---

---



# Merkblatt zu Ihrer Marcumar<sup>®</sup>-Therapie

Name: .....

Adresse: .....

.....

.....

.....

**Im Notfall wenden Sie sich bitte an Ihren Hausarzt:**

Name: .....

Adresse: .....

.....

.....

.....

## Was ist eine Marcumar®-Therapie?

**Es ist eine Therapie zur Senkung der Gerinnungsfähigkeit des Blutes. Sie verhindert ein Verklumpen des Blutes in den Blutgefäßen.**

Die Therapie ist gefahrlos, solange einige wichtige Punkte beachtet werden.

---

## Was soll ich tun?



- Nehmen Sie Ihre Tabletten jeden Tag zur gleichen Zeit ein. Empfehlenswert ist die abendliche Einnahme vor dem Zubettgehen. Es trägt zur sicheren Therapie bei, jede Einnahme in einem Kalender einzutragen.
- Nehmen Sie den Marcumar®-Ausweis immer mit zu Ihrem Arzt oder Zahnarzt und erinnern Sie bei jedem anstehenden chirurgischen oder zahnärztlichen Eingriff an Ihre Marcumar®-Therapie.
- Zeigen Sie diesen Ausweis auch Ihrem Apotheker, wenn Sie Rezepte einlösen oder Arzneimittel kaufen.
- Wenn Sie Marcumar® einnehmen, müssen regelmäßige Blutuntersuchungen durchgeführt werden. Hierbei wird die Gerinnungsfähigkeit getestet und die Ergebnisse dieser Untersuchungen bestimmen die jeweilige Dosis, die Sie benötigen.
- Sollten Sie einen solchen Untersuchungstermin nicht einhalten können, teilen Sie dies Ihrem Arzt oder dem Krankenhaus mit, um einen neuen Termin zu vereinbaren.

## Was soll ich NICHT tun?

→ Vergessen Sie möglichst nie, die von Ihrem Arzt vorgeschriebene Dosis einzunehmen! Sollte es doch einmal passieren, vermerken Sie dies in Ihrem Kalender.

— Bemerken Sie die vergessene Einnahme innerhalb der nächsten 12 Stunden, kann die Einnahme nachgeholt werden.

— Nach mehr als 12 Stunden soll die Einnahme entfallen. — Falls Sie mehrmals hintereinander Ihre Marcumar®-Therapie vergessen haben, fragen Sie Ihren behandelnden Arzt.

→ Wenn Sie unsicher sind, ob Sie Ihr Marcumar® schon eingenommen haben oder nicht, nehmen Sie auf keinen Fall eine Extra-Dosis ein.

→ Nehmen Sie keine **Acetylsalicylsäure** (z.B. ASS, Aspirin®) ein, oder irgendein Arzneimittel, das Acetylsalicylsäure enthält (z.B. Thomapyrin®), es sei denn, es wird Ihnen von einem Arzt, der von Ihrer Marcumar®-Therapie Kenntnis hat, verordnet.

→ Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob in einem Arzneimittel Acetylsalicylsäure enthalten ist (z.B. enthalten viele Schmerzmittel diesen Stoff), fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker. **Paracetamol** (z.B. ben-u-ron®) oder **Ibuprofen** (z.B. Aktren®) kann während einer Marcumar®-Therapie kurzfristig eingenommen werden. Viele andere Arzneimittel können mit Marcumar® zu Wechselwirkungen führen. Daher fragen Sie vor jeder Änderung Ihrer Arzneimittel-Einnahme den Arzt oder

Diese Informationen gelten in gleicher Weise auch für andere auf dem Arzneimittelmarkt befindliche Präparate und Wirkstoffe, beispielsweise Phenprocoumon (Falithrom®, Marcuphen®-CT, Phenprogamma®, Phenpro.-ratiopharm®), Warfarin (Coumadin®) | Stand 10/07

→ Folgende Blutungen, die in der Regel harmlos sind, können auftreten:

- Verlängerte Blutungen nach Schnittverletzungen
- Nasenbluten
- Zahnfleischbluten

Informieren Sie Ihren Arzt sofort, falls Sie roten oder dunkelbraunen Urin oder roten oder schwarzen Stuhl feststellen.

*Bei Frauen: Die Monatsblutungen verlaufen normalerweise wie gewohnt.*

→ Behalten Sie Ihre Essgewohnheiten bei (keine Diäten). Nahrungsmittel mit hohem Vitamin K-Gehalt (siehe beigefügte Nahrungsmitteltabelle) dürfen Sie essen. Sie sollten lediglich keine großen Portionen davon zu sich nehmen.

→ Vermeiden Sie übermäßigen Alkoholgenuss.

→ Sorgen Sie dafür, dass Sie jederzeit einen ausreichenden Vorrat an Tabletten zur Verfügung haben.

---

Sollten Sie oder Ihr Arzt oder Apotheker noch Fragen zur gerinnungshemmenden Therapie haben, stehen wir zu Auskünften gerne zur Verfügung:

Apotheke des Klinikums  
der Johannes Gutenberg-Universität  
Langenbeckstr. 1  
55131 Mainz  
Tel.: 06131/174218  
Fax: 06131/17474218 oder 175525  
E-Mail: [ami@apotheke.klinik.uni-mainz.de](mailto:ami@apotheke.klinik.uni-mainz.de)

## Anlage 13 Informationsmappe zur Phenprocoumon-Therapie – Lebensmitteltabelle

<b>Nahrungsmittel mit hohem Gehalt an Vitamin K</b>		
Blumenkohl	Hühnerei	Rosenkohl
Bohnen	Knollensellerie	Rotkohl (Blaukraut)
Broccoli	Kopfsalat	Rüböl (Rapsöl)
Chicoree	Kresse	Sauerampfer
Chinakohl	Leber	Schalotte
Eisbergsalat	Linsen	Sojabohnen
Endivien	Löwenzahn	Sojaöl
Feldsalat	Mangold	Spinat
Fenchel	Mohnöl	Steinpilz
Frankfurter Grüne Soße	Pfifferling	Straucherbsen
Gemüsezwiebel	Porree	Tomaten Konzentrat
Grüner Tee (Blätter)	Portulak	Traubenkernöl
Grünkohl	Radicchio	Wirsingkohl
		Zwiebeln

Modifiziert nach Wehrauch JL, Chatra AS: United States Department of Agriculture, Agriculture Research Service, Human Nutrition Information Service, Washington, 1994 9/02



**Anlage 14 Informationsmappe zur Phenprocoumon-Therapie – Schwangerschaft****Schwangerschaft und Phenprocoumon<sup>1</sup> / Warfarin<sup>2</sup>**

**1** enthalten in Marcumar<sup>®</sup> / Falithrom<sup>®</sup> / Marcuphen-CT<sup>®</sup> / Phenprogamma<sup>®</sup> / Phenpro-ratiopharm<sup>®</sup>

**2** enthalten in Coumadin<sup>®</sup>

In den ersten Wochen einer Schwangerschaft kann Phenprocoumon / Warfarin möglicherweise das ungeborene Kind schädigen. Das Eintreten einer Schwangerschaft muss daher während der Therapie mit Phenprocoumon / Warfarin und im Zeitraum 3 Monate nach der Beendigung der Einnahme wegen des erhöhten Risikos kindlicher Missbildungen sicher verhütet werden.

Als Frau im gebärfähigen Alter sollten Sie vor Beginn einer Schwangerschaft den Arzt befragen, falls Sie eine Phenprocoumon- / Warfarin-Therapie durchführen müssen. Der Arzt entscheidet dann, ob Sie die Phenprocoumon- / Warfarin-Therapie fortführen können oder nicht.

Falls Sie während einer Phenprocoumon- / Warfarin-Therapie feststellen, dass ihre Periode ausbleibt und Sie eine Schwangerschaft vermuten, konsultieren Sie sofort ihren Arzt.

© Apotheke der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz



## Anlage 16 Informationsmappe zur Phenprocoumon-Therapie – Notfallausweis

<b>Blutungsgefährdeter Patient</b>	
<p>Hier Foto des Patienten einkleben</p>	<p>Name: _____</p> <p>Vorname: _____</p> <p>Geb.-Datum: _____</p> <p>Straße: _____</p> <p>PLZ, Ort: _____</p> <p>Tel.: _____</p>
<p style="text-align: center;"><b>MEDA</b></p> <p>MEDA Pharma GmbH &amp; Co. KG 61352 Bad Homburg</p>	

<b>Blutungsgefährdeter Patient</b>	
<b>Diagnose:</b> _____	
<b>Therapie:</b>	
Heparin	<input type="checkbox"/>
Marcumar®	<input type="checkbox"/>
Fakt.-Konz.	<input type="checkbox"/>
Medizinische Auskünfte für den Notfall erteilt:	



**Anlage 17 Informationsmappe zur Phenprocoumon-Therapie – Internationaler Antikoagulantien-Pass**

**Europäischer Antikoagulantien-Pass  
European Anticoagulant Card  
Carte européenne de médicament anticoagulant  
Documento Europeo Anticoagulante  
Paso europeo de anticoagulantes  
Bilhete Europeu para anticoagulante  
Eurooppalainen antikoagulantti-passi  
Europejski paszport do zatrzymania krzepnięcia krwi  
Evropska antikoagulantna iskaznica  
Ayrupa Kan Pihtilanmasini önleyen Maddeler Tib kimligi  
ΕΥΡΩΠΑΙΚΟΝ ΔΙΑΒΑΤΗΡΙΟΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ**

Dieser Patient steht unter ambulanter Behandlung mit/This patient is undergoing ambulant therapy with/Ce malade est sous le traitement ambulatoire avec/Questo paziente è in terapia ambulante con/Esto paciente encontrase en tratamiento ambulatorial/Este paciente está sob tratamiento ambulante com/Tällä potilaalla on kotilääkityksenä/Pacjent objęty jest ambulatoryjnym leczeniem/Ovaj pacijent je pod ambulantnim liječenjem sa slijedećim lijekovima/Bu hasta Ambulans bakımındadır/O ΑΣΘΕΝΗΣ ΕΥΡΙΣΚΕΤΑΙ ΥΠΟ ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΜΕ:

Handelsname/Trade name/Marque de fabrique/Nome di marca/Nombre comercial/Nome comercial/Kauppanimi/Zaszczezony/Poslovno ime/Uretici veya Satıcı ad/ONOMA ΕΜΠΟΡΙΟΥ

---

Freiname/Non-proprietary name/Principe actif/Principio attivo/Nombre generico/Nome comum/Farmakologinen nimi/Sklad/Slobodno ime/Serbest adi/ΕΝΕΡΓΟΥΣΑ ΥΛΗ

---

Die Behandlung ist erforderlich wegen/Therapy is necessary because of/Le traitement est nécessaire à cause de/La terapia è necessaria a causa di/El tratamiento se hace necesario debido a/O tratamento é necessário porque/Mistä syystä hoito on tarpeellinen/Leczenie wymagane ze względu na/Liječenje je potrebno radi/Bu teda için öneri/H ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟΣ ΕΝΕΚΑ:

---



**Patient/Patient/Patient/Paziente/Paciente/Paciente/Potilas/  
Pacient/Pacijent/Hasta/ΑΣΘΕΝΗΣ**

Name/Name/Nom/Cognome/Apellido/Sobrenome/Nimi/Nazwisko/Prezime/Soy adi/  
ΕΝΩΝΥΜΟ:

Vorname/Christian name/Prénom/Nome/Nombre/Nome/Etunimi/Imie/Ime/Adi/ONOMA:

Geburtsdatum/Date of birth/Date de naissance/Data di nascita/Fecha de nacimiento/Data  
de nascimento/Syntymäaika/Data urodzenia/Datum rodenja/Dogum Tarihi/ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ  
ΓΕΝΝΗΣΕΩΣ:

Straße/Street/Rue/Strada/Calle/Endereço/Katulähiosoite/Ulica/Ulica/Cadde veya Sokagi/  
ΟΔΟΣ:

Land und Ort/Country and Place/Pays et Lieu/Paese e Domicilio/País y Ciudad/País e  
Local/Maa ja Asuinpaikka/Państwo i Miasto/Zemlja i mjesto/Devleti veya ofüdüğü yeri/ΧΩΡΑ  
ΚΑΙ ΤΟΠΟΣ ΕΝΝΗΣΕΩΣ:

Telefon/Telephone/Τέλέφωνο/Telefono/Teléfono/Telefone/Puhelin/Telefon/Telefon/Telefon/  
ΤΗΛΕΦΩΝΟΝ:

Bitte im Notfall folgende Person informieren/In case of emergency please inform following  
person/En cas d'urgence prière d'avertir la personne suivante/In caso di emergenza si  
prega di avvisare/En caso de accidente se pide el favor de informar a la siguiente persona/  
Por favor informar seguinte pessoa em caso urgencia/Hätätapauksessa tiedoitus seuraaville  
henkilöille/In nagkym przypadku proszę poinformować następlijące osoby/U hitnom slučaju  
molim da se obavijeste slijedeće osobe/Lütfen acil vakada bilgilendirilecek kisi/ΠΑΡΑΚΑΛΩ  
ΕΙΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΙΝ ΑΝΑΓΚΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΑΤΕ ΤΟ ΑΚΟΛΟΥΘΟ ΠΡΟΣΩΠΟΝ  
Name/Name/Nom/Cognome/Nombre/Nome/Nimi/Nazwisko/Prezime/Adi/ΕΠΩΝΥΜΟ:

Anschrift/Address/Adresse/Indirizzo/Dirrección/Endereço/Osoite/Adres/Adresa/Adresi/  
ΔΙΕΥΘΥΝΣΙΣ:

Telefon/Telephone/Τέλέφωνο/Telefono/Teléfono/Telefone/Puhelin/Telefon/Telefon/Telefon/  
ΤΗΛΕΦΩΝΟΝ:

Name des betreuenden Arztes/Name of consulting doctor/Nom du médecin traitant/Nome del medico curante/Nombre del medico responsable/Nome do médico acompanhante/  
Kotilääkäriin nimi/Nazwisko opiekującego się lekarza/Prezime i ime liječnika koji se trenutno  
brine za pacijenta/Bakimla görevli Doktor/ΟΝΟΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΟΝΤΟΣ ΙΑΤΡΟΥ:

\_\_\_\_\_  
Anschrift/Address/Adresse/Indirizzo/Dirección/Endereço/Osoite/Adres/Adresa/Adresi/  
ΔΙΕΥΘΥΝΣΙΣ:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
Telefon/Telephone/Téléphone/Telefono/Teléfono/Telefone/Puhelin/Telefon/Telefon/Telefon/  
ΤΗΛΕΦΩΝΟΝ:

\_\_\_\_\_  
Angestrebter INR-Wert/Required INR-  
value/Valeur de INR désirée/Valore di INR  
desiderabile/Valor INR deseado/A medida  
INR que deseja/Tavoiteltava INR-arvo/  
Wtęzony INR vartość/Očekivana INR-  
vrijednost/Istenilen durumu INR/  
ΕΠΙΔΙΩΚΤΟΣ ΒΑΘΜΟΣ ΚΑΤΑ INR:







## Anlage 18 Dosierbrief für den Patienten (Interventionsgruppe)



**Thrombosedienst Mainz**  
Gebäude 403, EG  
Langenbeckstr. 1  
55131 Mainz  
Telefon: 06131 - 17 33 77  
Fax: 06131 - 17 64 64

Bürozeiten:  
MO – FR 9:00 - 16:00 Uhr  
Servicezeiten:  
MO – FR 7:30 - 12:00 Uhr

Herrn / Frau:  
Name  
Adresse  
Postleitzahl

## DOSIERBRIEF ZUR INDIVIDUELLEN GERINNUNGSHEMMUNG

Patientenname: Patientennummer: Geburtsdatum: Indikation zur Antikoagulation: Beginn der Antikoagulation: Präparat: Ort der Blutentnahme:	<b>Dosierschema ab Startdatum Dosierung</b>																																																
Zielbereich: <b>Aktueller INR-Wert:</b> Ihr nächster Termin zur Kontrolle der Einstellung:	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tabletten pro Tag</th> <th>MO</th> <th>DI</th> <th>MI</th> <th>DO</th> <th>FR</th> <th>SA</th> <th>SO</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Woche 1</td> <td>«datum_1»</td> <td>«datum_2»</td> <td>«datum_3»</td> <td>«datum_4»</td> <td>«datum_5»</td> <td>«datum_6»</td> <td>datum_7»</td> </tr> <tr> <td>Woche 2</td> <td>«datum_8»</td> <td>«datum_9»</td> <td>«datum_10»</td> <td>«datum_11»</td> <td>«datum_12»</td> <td>«datum_13»</td> <td>«datum_14»</td> </tr> <tr> <td>Woche 3</td> <td>«datum_15»</td> <td>«datum_16»</td> <td>«datum_17»</td> <td>«datum_18»</td> <td>«datum_19»</td> <td>«datum_20»</td> <td>«datum_21»</td> </tr> <tr> <td>Woche 4</td> <td>«datum_22»</td> <td>«datum_23»</td> <td>«datum_24»</td> <td>«datum_25»</td> <td>«datum_26»</td> <td>«datum_27»</td> <td>«datum_28»</td> </tr> <tr> <td>Woche 5</td> <td>«datum_29»</td> <td>«datum_30»</td> <td>«datum_31»</td> <td>«datum_32»</td> <td>«datum_33»</td> <td>«datum_34»</td> <td>«datum_35»</td> </tr> </tbody> </table>	Tabletten pro Tag	MO	DI	MI	DO	FR	SA	SO	Woche 1	«datum_1»	«datum_2»	«datum_3»	«datum_4»	«datum_5»	«datum_6»	datum_7»	Woche 2	«datum_8»	«datum_9»	«datum_10»	«datum_11»	«datum_12»	«datum_13»	«datum_14»	Woche 3	«datum_15»	«datum_16»	«datum_17»	«datum_18»	«datum_19»	«datum_20»	«datum_21»	Woche 4	«datum_22»	«datum_23»	«datum_24»	«datum_25»	«datum_26»	«datum_27»	«datum_28»	Woche 5	«datum_29»	«datum_30»	«datum_31»	«datum_32»	«datum_33»	«datum_34»	«datum_35»
Tabletten pro Tag	MO	DI	MI	DO	FR	SA	SO																																										
Woche 1	«datum_1»	«datum_2»	«datum_3»	«datum_4»	«datum_5»	«datum_6»	datum_7»																																										
Woche 2	«datum_8»	«datum_9»	«datum_10»	«datum_11»	«datum_12»	«datum_13»	«datum_14»																																										
Woche 3	«datum_15»	«datum_16»	«datum_17»	«datum_18»	«datum_19»	«datum_20»	«datum_21»																																										
Woche 4	«datum_22»	«datum_23»	«datum_24»	«datum_25»	«datum_26»	«datum_27»	«datum_28»																																										
Woche 5	«datum_29»	«datum_30»	«datum_31»	«datum_32»	«datum_33»	«datum_34»	«datum_35»																																										

Liebe Patientin, lieber Patient,

in Vorbereitung zur Ihrem nächsten Kontrolltermin bitten wir Sie, sich zu den folgenden Fragen Gedanken und Notizen zu machen:

- Hat sich Ihre Medikation verändert? Wurde ein Medikament an-, ab- oder umgesetzt?

Nein  Ja, \_\_\_\_\_  
(Name des Präparates, Dosis, jetzige Einnahme (morgens-mittags-abends))

- Planen Sie einen Urlaub bzw. einen Aufenthalt im Ausland?

Nein  Ja, \_\_\_\_\_  
(Reiseziel, Dauer)

- Ist bei Ihnen ein stationärer Aufenthalt, ein Eingriff oder eine Operation geplant?

Nein  Ja, \_\_\_\_\_  
(Art des Aufenthaltes/Eingriff/Operation, veranlassender Arzt, Datum)

- Hatten Sie irgendwelche Veränderungen Ihres körperlichen Befindens?

Nein  Ja, \_\_\_\_\_  
(Art, Beginn, Dauer)

«Fallnummer»

«Barcode\_read»

«Patientnummer»

## Anlage 19 Das PI-Doc®-Klassifizierungssystem

**Das PI-Doc® Klassifizierungssystem**

Nach: Schaefer, M. Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc. Pharm. World and Sci. 2002; 120-7.

- A Unzweckmäßige Wahl eines Arzneimittels durch den Arzt (1. AM Auswahl)**
- A10 Arzneimittel für die Indikation ungeeignet
  - A11 keine Indikation für Arzneimitteltherapie
  - A12 Fortführen der Therapie trotz Therapieversagen (z.B. Antibiose)
  - A20 physiologische Kontraindikation nicht berücksichtigt (Schwangerschaft/Kinder)
  - A30 Kontraindikation durch Begleiterkrankung nicht berücksichtigt
  - A40 unbeabsichtigte Doppelverordnung des gleichen Wirkstoffs
  - A50 unbeabsichtigte Doppelverordnung aus der gleichen Wirkstoffgruppe / Indikationsgruppe
  - A70 falsche Stärke verordnet bzw. nicht vorhanden (z.B. Pantozol 80 1-0-0)
  - A80 unzweckmäßige Darreichungsform (z.B. Pantozol via MS)
  - A100 falsche Schreibweise (des Handelsnamens) oder unleserliche Verordnung
  - A111 unbeabsichtigte Fehlsubstitution/oder Verwechslung eines Präparates
  - A110 Arzneimittel außer Handel
  - A130 Verordnung / pfleg. Dokumentation eines Präparates, das nicht in die Arzneimittelliste eingeführt ist
  - A140 ungünstige Kosten-Nutzen Relation (Oralisierung, Tazobac-Perfusor o. D5, Kosten-effektive Alternative)
  - A150 fehlendes Arzneimittel bei bestehender Indikation / unbehandelte Indikation
  - A160 Therapievereinfachung möglich (Intervall 1-0-1 → 1-0-0 :D5)
  - A170 Beratung des Arztes zur Arzneimittelauswahl
- C Unzweckmäßige Anwendung durch den Patienten/die Pflegekraft/den Arzt Compliance (3. AM Anwendung)**
- C1 ungenügendes Wissen über die Applikation des Arzneimittels (Mörsern von Beloc zok)
  - C2 Handhabungsprobleme (des Patienten / der Pflegekraft) (z.B. Vierteln von Bisohexal mit dem TAB-Teiler)
  - C5 selbstständige Änderung der empfohlenen Dosierung durch den Patienten/Pflegekraft
  - C6 unzweckmäßige Dauer der Anwendung (z.B. Antibiose)
  - C7 unzweckmäßiger Anwendungszeitpunkt (z.B. Zolof 50 1-0-1)
  - C8 kein oder unzureichendes (Therapeutisches Drug) Monitoring, wo erforderlich
  - C9 Anwendung eines Arzneimittels ohne ärztliche Anordnung durch Pflegekräfte/Patient (primäre Non-Compliance)
  - C10 keine Anwendung eines ärztlich angeordneten Arzneimittels durch Pflegekräfte/Patient (primäre Non-Compliance)
  - C11 Klärung der Applikationsroute (A80)
- D Unzweckmäßige Dosierung (2. Dosierung)**
- D1 Patient / Arzt kennt die Dosierung nicht
  - D2 keine Stärke angegeben, wenn mehrere Stärken verfügbar (siehe A70)
  - D3 Überdosierung
  - D31 Überdosierung weil Begleiterkrankungen nicht berücksichtigt
  - D4 Unterdosierung
  - D5 unzweckmäßiges Dosierungsintervall (Isoket 80 ret. 1-0-1)
  - D6 Klärung der Dosierung notwendig
- E Arzneimittelinteraktion (4. AM Interaktion)**
- E1 Hinweis auf eine Arzneimittelinteraktion aus der Literatur (Interaktionschek, Polypharmacy)
  - E2 Symptome einer Interaktion
  - E3 Angst des Patienten vor einer Interaktion
  - E4 Nichtsinnvolle AM-Kombination (PK: Midazolam-Sufenta, PD: Metronidazol-Zienam)
  - E5 physiko-chemische Interaktion (Inkompatibilität)/Stabilität (C1?, z.B. Ambisome in NaCl, Caspo in G5)
  - E6 **Interaktionscheck auf Arztanfrage**
- F Unerwünschte Arzneimittelwirkung (5. UAW)**
- F1 Angst des Patienten vor UAW
  - F2 Symptome einer UAW
  - F3 Arzneimittel wegen nicht tolerierbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen abgesetzt
  - F4 Gefahr einer Unerwünschten Arzneimittelwirkung (nicht dokumentierte/beachtete Allergie)
- G Andere Probleme (6. Sonstiges)**
- Patientenbezogen*
- GP1 Begrenzttes Wissen des Patienten über die Art der Krankheit
  - GP11 **Begrenzttes Wissen des Patienten über die Arzneimitteltherapie (Zusatzschulung)**
  - GP2 Unspezifische Furcht des Patienten vor Arzneimittelanwendung im Allgemeinen
  - GP3 Unzufriedenheit des Patienten mit der gegenwärtigen Behandlung
  - GP4 Ungeeigneter Lebenswandel des Patienten
  - GP5 Patient möchte sein bisheriges Arzneimittel nicht wechseln
  - GP6 Patient kennt seine aktuelle Medikation nicht
  - GP7 **Beratung des Patienten zur Arzneimittelauswahl**
- Arztbezogen*
- GA1 Fehlende oder unvollständige ärztliche Information zur Arzneimittelanwendung
- Kommunikationsbezogen*
- GC1 Text der Packungsbeilage ist zu schwierig
  - GC2 Falsch interpretierte Information anderer Gesundheitsanbieter (A111, Substifax, Arztbriefe)
  - GC3 sprachliche Verständigungsschwierigkeiten
- Technische und/oder logistische Probleme*
- GT1 Verordnung erfolgte für den falschen Patienten
  - GT2 Probleme mit der Krankenkasse (Kostenübernahme)
  - GT3 Unvollständig oder unleserlich ausgefülltes Rezept / Btm auf Normalrezept
  - GT4 Sonderbeschaffungen / Retoure zur Apotheke
  - GT5 schadhafte Arzneiformen, Verpackungen bzw. defekte Geräte oder Applikationshilfen (Disoprivanfl.)



## Ergebnis Klassifizierungssystem

1) NCC MERP Taxonomy of medication errors.

### 1 Sicherheitserhöhung

- 1A Abwendung eines Umstandes/Ereignisses der/das ein Fehler verursachen kann (*kein Fehler am Pat.*).
- 1B Verhinderung, daß ein Fehler entsteht („unterlassene Fehler“ erreichen den Patienten) (*kein Schaden am Pat.*).
- 1C Verhinderung, daß der vorhandene Fehler den Patienten erreicht (*kein Schaden am Pat.*).
- 1C1 Verhinderung, daß die fehlerhafte Medikation dem Patienten weiter appliziert wird (*kein Schaden a. Pat.*).
- 1C2 Verhinderung, daß die fehlerhafte Medikation dem Patienten appliziert wird (*kein Schaden am Pat.*).
- 1D Verhinderung eines Fehlers, der eine Verlaufskontrolle und/oder eine therap. Intervention nötig gemacht hätte, um zu bestätigen, das kein Schaden vorliegt (*kein Schaden am Pat.*).
- 1E Abwendung einer symptomatischen Therapie aufgrund eines *vorrübergehenden Schadens*.
- 1F Abwendung einer verlängerten Hospitalisierung verursacht durch einen *vorrübergehenden Schaden*.
- 1G Abwendung eines *dauerhaften* Schadens.
- 1H Abwendung von *lebenserhaltenden Maßnahmen*, die durch einen Schaden nötig geworden wären (Anaphylaxie).
- 1I Abwendung des *Todes*, der durch einen Schaden hätte eintreten können.

### 2 Wirksamkeitsverbesserung (primäre Wirksamkeit)

- 2A richtige Applikation (Mörsern säuerempfindlicher Arzneiformen, Mörsern retardierter Arzneiformen = Sicherheit)
- 2B Hilfe bei der Auswahl geeigneter AM
- 2C Verbesserung der absoluten Bioverfügbarkeit (Fosamx-Calcium)
- 2D Therapieausweitung zur Erreichung einer erhöhten Wirksamkeit (Add-on)
- 2E Erreichen therapeutischer Dosen (Unterdosierung, TDM)
- 2F wirksames Applikationsintervall/Zeitpunkt (Augmentan 3 x tägl., Penicillin v.d.E, Ranitidin abends)
- 2G Wirksamkeitsverbesserung durch richtig Applikationsreihenfolge (z.B. Asthma:  $\beta$ -Mimetika-Steroide, Migräne: MCP-NSAID, Zytostase: 5HT<sub>3</sub>-A)

### 3 Kostensenkung

- 3A *direkte Kosten*
- 3A10 Ersparnis von Tagestherapiekosten über 100€
- 3A11 Ersparnis von fiktiven Beschaffungskosten über 100€
- 3A20 Ersparnis von Tagestherapiekosten zwischen 50 - 100€
- 3A21 Ersparnis von fiktiven Beschaffungskosten 50 - 100€
- 3A30 Ersparnis von Tagestherapiekosten unter 50€
- 3A31 Ersparnis von fiktiven Beschaffungskosten unter 50€
- 3B *indirekte Kosten*
- 3B10 Reduktion der Liegezeit (Oralisierung mit Entlassung)
- 3B20 Reduktion von Untersuchungskosten
- 3B30 Reduktion von Behandlungskosten

### 4 Compliance/Zufriedenheit (sekundäre Wirksamkeit)

- 4A *Patienten-bezogen* (George et al. 2004)
- 4A10 Anzahl der Medikamente reduziert
- 4A20 Anzahl der Arzneiformen reduziert
- 4A30 Anzahl der Dosierungshäufigkeit reduziert
- 4A40 Reduktion von AM mit besonderen Anwendungshinweisen
- 4A50 Erläuterung zur Anwendung von AM mit besonderen Anwendungshinweisen gegeben
- 4A51 Erstinstruktion gegeben
- 4A60 Verminderung von Symptomen einer UAW
- 4A70 Wissen des Patienten über die Arzneimitteltherapie erhöht
- 4A80 Wissen des Patienten über die Krankheit erhöht
- 4B *Pflege-bezogen*
- 4B10 Verminderter Aufwand für die Pflege bei der AM-Applikation/-Anwendung
- 4B20 Beratung zur optimalen Anwendung von Arzneiformen

### 5 Sonstiges

- 5A

Zeit: ([www.medicines-partnership.org](http://www.medicines-partnership.org))

#### 0 - 15 min

- 1a Review des Optimed-Bogens (Verordnungs-Review +KG, +SCrea, AM-Liste = MLR)

#### 15 - 30 min

- 2a Review des Arzneimittelgebrauchs durch den Patienten (brown bag review = MUR)
- 2b klinischer Review der **gesamten** Akte des Patienten ohne Patient (MRR)

#### > 30 min

- 3a klinischer Review der **gesamten** Akte des Patienten mit Patient (MRR + P)
- 3b klinischer Review der **gesamten** Akte des Patienten incl. des Arzneimittelgebrauchs durch den Patienten (MRR + MUR)

Z:\Apotheker auf Station\Dokumentation\PI-Doc\Ergebnisklassifizierung.doc





**Anlage 21 Gesprächsdokumentation – SOAP**

<b>Gesprächsdokumentation (SOAP-Schema)</b>						
Name:		Geburtsdatum:		Beobachtungszeitraum		
Datum	Subjektive Beschwerden	Objektive Parameter ( incl. Labor und Vitalparameter)	Assessment Problemanalyse	Plan Lösungsmöglichkeit	Sonstiges	Zeitaufwand

Bemerkungen:

Anlage

**Anlage 22 Dokumentation pharmazeutischer Interventionen**

**Pat.-Aufkleber**

Station:

Fallnr.:

Gebdat.:

wbl  männl.  > 65a

(falls kein Aufkleber zur Hand!)

### Dokumentation klinisch-pharmazeutischer Interventionen

(abgewandelt nach J.W.F. van Mil, 1999 (PAS-classification); PCNE-classification, 2003; Schüfer M. 2002, Blix et al, 2004)

**lfd. Interventionsnr.:**

1.....

2.....

3.....

≥ 5 AM	GFR ≤ 30 ml/min	Child-Pugh B/C	DM Typ II	Nicotin	Größe
≥ NYHA III	AM-Allergie/-UAW	Schluckprobleme	TDM-AM	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OH	Gewicht

<b>Problem<sup>1</sup></b>	<input type="radio"/> AM-Auswahl <input type="radio"/> Dosierung <input type="radio"/> AM-Anwendung <input type="radio"/> AM-Interaktion <input type="radio"/> UAW <input type="radio"/> Anderes P.	PI-Doc*	Detail	
		1		
		2		
		3		

<b>AM bisher</b>	N.	Handelsname ●	Stärke	Arzneiform	0-0-0-0	Appl.-Dauer

<b>Empfehlung<sup>1</sup></b>	<input type="radio"/> Subst. e. nicht gel. AM <input type="radio"/> Subst. e. gelisteten AM <input type="radio"/> Änderung Dosis/Appl.-Zeitpkt./Intervall <input type="radio"/> AM absetzen/pausieren	<input type="radio"/> AM ansetzen <input type="radio"/> Monitoring/TDM <input type="radio"/> Beratung/Literatur <input type="radio"/> Andere Empf.	Detail
			1
			2
			3

**Maßnahme<sup>1</sup>:**  Arztgespr.  Pflegegespr.  Pat.gespr.  Pat.-Akte  Hausarztgespr.

<b>AM neu</b>	N.	Handelsname ●	Stärke	Arzneiform	0-0-0-0	Appl.-Dauer

<b>Ergebnis<sup>1</sup></b>	<input type="radio"/> Patientensicherheit ↑ <input type="radio"/> Wirksamkeit d. Therapie ↑ <input type="radio"/> Kosten ↓ <input type="radio"/> Compliance/Zufriedenheit ↑ <input type="radio"/> Anderes Ergebnis	Ergebnis	Detail	
		1		
		2		
		3		

**Relevanz<sup>1,2</sup>:**  groß  moderat  gering  unklar     **Akzeptanz<sup>1,2</sup>:**  ja  nein

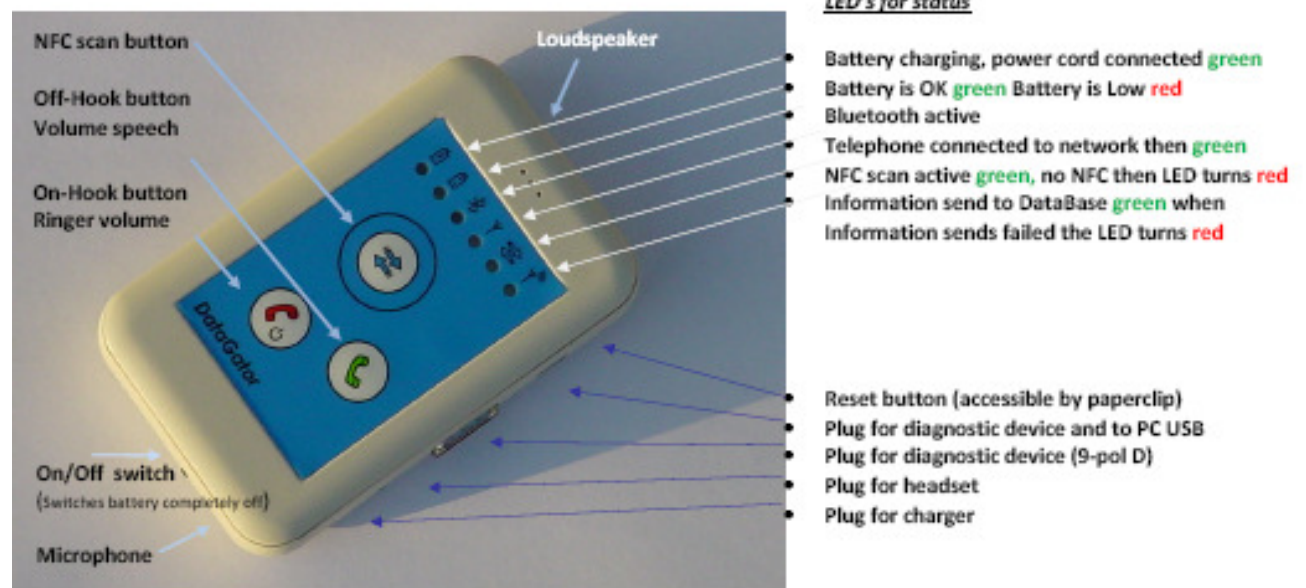
**Zeit:**  ≤ 15min  15-30min  ≥ 30min     **Auswirkung<sup>1,2</sup>:**  negativ  positiv  unklar

1: Doppel-Ankreuzungen sind möglich, sollen aber eindeutig den Einzelnennungen zugeordnet sein (Ausnahme: Zeit - Gesamtzeit!)


2: bitte machen Sie Angaben (Markierung), wie sich die Intervention für den Patienten ausgewirkt hat (follow-up)!

zum Verbleiben in der Apotheke der J. Gutenberg-Universität bestimmt!

## Anlage 23 Funktionsbeschreibung des DataGators



## Anlage 24 Fragebogen zur Patientenzufriedenheit mit dem Betreuungsservice (Interventionsgruppe)

Fragebogen zur Patientenzufriedenheit Thrombosedienst Mainz					
<p>Liebe Patientin, lieber Patient, wir, die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter vom Thrombosedienst, betreuen Sie bezüglich Ihrer Marcumartherapie. Die Qualität und Zufriedenheit unserer Arbeit möchten wir ständig verbessern. Dafür ist uns Ihre Meinung wichtig. Es wäre hilfreich, wenn Sie sich kurz die Zeit nehmen folgende Fragen zu beantworten. Die Ergebnisse werden selbstverständlich vertraulich behandelt.</p>					
Alter _____		Geschlecht:      m <input type="checkbox"/> w <input type="checkbox"/>			
Betreuung im Thrombosedienst seit (Monat u. Jahr): _____					
		Trifft gar nicht zu	Trifft wenig zu	Trifft ziemlich zu	Trifft genau zu
1.	Die Serviceleistung (z.B. Erreichbarkeit, Freundlichkeit, Wartezeit, Urlaubsbriefe) ist ausgezeichnet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Der Thrombosedienst entspricht in vollem Maße meinen Bedürfnissen und Erwartungen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Die intensive Betreuung durch den Thrombosedienst hilft mir angemessen/besser mit meiner Marcumartherapie umzugehen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Die Patientenbroschüre ist verständlich und bietet ausreichende Informationen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Der Dosierbrief ist verständlich und übersichtlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Durch die enge Zusammenarbeit zwischen Krankenschwester, Arzt und Apotheker fühle ich mich gut versorgt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Die zeitnahe Mitteilung der INR-Werte und Information zur Tabletteneinnahme empfinde ich als gut.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Die Parkmöglichkeiten auf dem Gelände sind ausreichend bzw. die Zeit der Parkplatzsuche ist angemessen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Ich würde jederzeit wieder die Betreuung durch den Thrombosedienst wählen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Den Thrombosedienst würde ich jederzeit weiter empfehlen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<p><b>Bitte scheuen Sie sich nicht mit Kritik. Auf Ihre Anregungen sind wir angewiesen!</b></p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>					
<p>Wir danken für Ihre Bereitschaft, die Fragen zu beantworten. Wir werden versuchen, die von Ihnen gegebene Beurteilung für unseren Service zu berücksichtigen.</p>					
<p>Mit bestem Dank Ihr Team vom Thrombosedienst Mainz</p>					

## Anlage 25 Fragebogen zur Patientenzufriedenheit des Beratungsservice der Apotheke (Kontrollgruppe)

### Fragebogen zum Beratungsservice der Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg Universität

Liebe Patientin, lieber Patient,  
wir, die Apothekerinnen und Apotheker des Klinikums, haben Sie während Ihres Krankenhausaufenthaltes zu Ihren Arzneimitteln beraten. Die Qualität unseres Beratungsservices möchten wir ständig überprüfen und verbessern. Dafür ist uns Ihre Meinung wichtig. Es wäre hilfreich, wenn Sie die folgenden Fragen beantworten würden. Die Ergebnisse werden selbstverständlich vertraulich behandelt.

		Trifft gar nicht zu	Trifft wenig zu	Trifft ziemlich zu	Trifft genau zu
1.	Die Information und Beratung durch die Apotheker/innen im Krankenhaus habe ich als nützlich empfunden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Bei den Beratungsgesprächen habe ich für mich Neues erfahren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Die Informationen waren für mich verständlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Die Beratung war von der Zeit und dem Inhalt optimal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Die Beratung war zu knapp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Die Beratung war zu ausführlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Fragen konnten gestellt werden und wurden verständlich beantwortet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Die mitgegebenen schriftlichen Unterlagen waren für mich verständlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Die schriftlichen Unterlagen waren mir nicht ausführlich genug	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Die schriftlichen Unterlagen habe ich mir nicht mehr durchgelesen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Haben Sie sonstige Anregungen, Kommentare, Kritik?

---



---



---



---



---





---



Wir danken für Ihre Bereitschaft, die Fragen zu beantworten. Wir werden versuchen, die von Ihnen gegebene Beurteilung für unseren Service zu berücksichtigen.

Mit bestem Dank  
Apothekerinnen und Apotheker des Klinikums

**Anlage 26 Fragebogen zur Handhabung der OtCM-Blisters (Kontrollgruppe)**

	Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz				
<b>Fragebogen zum Umgang mit OtCM-Blistern</b>					
<p>Liebe Patientin, lieber Patient.</p> <p>Mit den folgenden Fragen wollen wir prüfen, wie sie mit den OtCM - Blistern zu Recht kommen. Ihre Meinung ist uns wichtig. Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage an, inwieweit diese ihren Vorstellungen entspricht.</p> <p>Die Ergebnisse werden selbstverständlich vertraulich behandelt.</p>					
Alter _____                      Geschlecht:      männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/>					
		Trifft nicht zu	Trifft wenig zu	Trifft ziemlich zu	Trifft genau zu
1	Die OtCM – Blisters sind genauso handlich wie herkömmliche Blisters	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Die zusätzlich aufgebrachten Elemente auf den OtCM – Blistern sind störend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Die zusätzlich aufgebrachten Elemente auf den OtCM – Blistern erschweren die Handhabung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Beim Durchdrücken der Tabletten/Kapseln gibt es keinen Unterschied zu herkömmlichen Blistern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Die elektronische Aufzeichnung der Einnahmezeiten gibt mir mehr Sicherheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Durch die elektronische Aufzeichnung der Einnahmezeiten nehme ich meine Medikamente regelmäßiger ein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Durch die elektronische Aufzeichnung der Einnahmezeiten fühle ich mich überwacht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Welche Vor- oder Nachteile sehen Sie in dieser neuen Technik?				
Anmerkungen, Kommentare _____ _____ _____ _____					
Vielen Dank für Ihre Mithilfe!					

## Anhang 27 Fragebogen zur Handhabung der OtCM-Blistern und des Lesegeräts (Interventionsgruppe)

					
Fragebogen zum Umgang mit OtCM-Blistern/Lesegerät					
<p>Liebe Patientin, lieber Patient. <span style="float: right;"></span></p> <p>Mit den folgenden Fragen wollen wir prüfen, wie sie mit den OtCM – Blistern und dem dazugehörigen Lesegerät zu Recht kommen. Ihre Meinung ist uns wichtig. Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage an, inwieweit diese ihren Vorstellungen entspricht. Die Ergebnisse werden selbstverständlich vertraulich behandelt.</p> <p>Alter _____ Geschlecht: männlich <input type="checkbox"/> weiblich <input type="checkbox"/></p>					
		Trifft nicht zu	Trifft wenig zu	Trifft ziemlich zu	Trifft genau zu
1	Die OtCM – Blistern sind genauso handlich wie herkömmliche Tabletten-Blistern (z.B. ASS, Paracetamol)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Die zusätzlich aufgebrachten Elemente auf den OtCM – Blistern sind störend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Die zusätzlich aufgebrachten Elemente auf den OtCM – Blistern erschweren die Handhabung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Beim Durchdrücken der Tabletten/Kapseln gibt es keinen Unterschied zu herkömmlichen Blistern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Die elektronische Aufzeichnung der Entnahmezeiten gibt mir mehr Sicherheit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Durch die elektronische Aufzeichnung der Entnahmezeiten nehme ich meine Medikamente regelmäßiger ein.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Durch die elektronische Aufzeichnung der Entnahmezeiten fühle ich mich überwacht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Die Handhabung des Lesegerätes ist einfach	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Das Lesen der Blistern und das Senden der Entnahmezeiten direkt nach der Tabletteneinnahme empfinde ich lästig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Das Lesegerät ist gut geeignet mitzunehmen (Arbeit, Urlaub)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Das Lesen und Senden funktioniert in der Regel (ca. 90%) beim	1. Mal	2. Mal	>2 Mal	
12	Die benötigte Zeit zum Lesen und Senden der Entnahmezeiten beträgt in der Regel	<5 Min.	5-10 Min.	>10 Min.	
13	Das Lesen und Senden funktioniert zu dem gewünschten Zeitpunkt gar nicht (Lesegerät baut keine Verbindung auf)	1x/Monat	1x/Woche	2x/Woche	>2x/Woche
	Welche Vor- oder Nachteile sehen Sie in dieser neuen Technik? (weiterer Platz auf der Rückseite)				
	_____				
	_____				
	_____				
<p>Wir danken für Ihre Bereitschaft, die Fragen zu beantworten. Wir werden versuchen, die von Ihnen gegebene Beurteilung in die weitere Entwicklung einfließen zu lassen.</p>					

Anlage 28 Patientenbroschüre – Thrombosedienst (Interventionsgruppe)

Patientenbroschüre

Thrombose  
dienst Mainz



Informationen  
zur oralen Antikoagulation



**Anlage 29 Indikationen zur zeitlich unbegrenzten Behandlung von VKA (Tab. nach Schinzel 2010 [89])**

Indikationen (zeitlich unbegrenzte Therapie) <sup>1</sup>	INR	TPZ (%)
Technische Herzklappenprothesen:		
1. Generation (Starr-Edwards®, Björg-Shiley®)	3,0–4,5	25–15
2. Generation (SJM®, Medtronic-Hall®, BS-Monostrut®)	2,0–3,0	30–25
• in Aortenposition		
• in Mitralposition	2,5–3,5	30–20
Biologische Herzklappenprothesen mit	2,0–3,0	35–25
• rezidivierendem oder chronischem Vorhofflimmern		
• linksatrialem Thrombus oder spontanem Echoktrast		
• systemischer Embolie		
• Vorhofvergrößerung links (> 50 mm)		
• Herzinsuffizienz/deutlicher Kardiomegalie		
Mitralklappenstenose mit Vorhofflimmern	2,0–3,0	35–25
Mitralklappenstenose mit Sinusrhythmus	2,0–3,0	35–25
• und linksatrialem Thrombus oder spontanem Echoktrast		
• nach systemischer Embolie		
• und Vorhofvergrößerung links (> 50 mm)		
• und Herzinsuffizienz		
• und schwerer Mitralklappenstenose		
Mitralklappeninsuffizienz mit Sinusrhythmus und	2,0–3,0	35–25
• Vorhofvergrößerung links (> 50 mm)		
• Herzinsuffizienz/deutlicher Kardiomegalie		
Mitralklappenprolaps mit Mitralklappeninsuffizienz und Herzinsuffizienz/Kardiomegalie	2,0–3,0	35–25
Aortenvitien mit	2,0–3,0	35–25
• Vorhofflimmern		
• Herzinsuffizienz		
Trikuspidalklappenvitien mit	2,0–3,0	35–25
• Vorhofflimmern		
• Herzinsuffizienz		
Offenes Foramen ovale	2,0–3,0	35–25
• nach Embolie		
• bei venöser Thrombose oder Lungenembolie		
Dilatative Kardiomyopathie mit	2,0–3,0	35–25
• Vorhofflimmern		
• bei stark eingeschränkter Ejektionsfraktion		
Herzwandaneurysma mit	2,0–3,0	30–25
• schlechter Ejektionsfraktion		
• Thromboembolien		
Thrombosen und Lungenembolien (rezidivierend)	2,0–3,0	35–25
gilt auch bei nachgewiesener Thrombophilie		
Femoro-kruraler Bypass	2,0–3,0	35–25
Femoro-pedaler Bypass	2,0–3,0	35–25
Idiopathisches Vorhofflimmern	2,0–3,0	35–25

<sup>1</sup> Bei der Festlegung des optimalen INR-Zielbereichs gilt es insbesondere bei Herzklappenprothesen, neben der Thrombogenität der Klappen stets auch das individuelle Thromboembolie- und Blutungsrisiko des Patienten mit zu berücksichtigen.

**Indikationen zur zeitlich begrenzten Behandlung (mittlere Erfahrungswerte) mit VKA  
(Tab. nach Schinzel 2010 [89])**

Indikationen	(Zeitlich begrenzte Therapie)	INR	TPZ
Biologische Herzklappen	3 Monate postoperativ	2,0–3,0	0,25–0,35
Vorhofflimmern mit abgelaufener Embolie bzw. Vorhofflimmern persistiert	12 Monate bis unbegrenzt, solange Thrombennachweis im TEE bzw. Vorhofflimmern persistiert	2,0–3,0	0,35–0,25
Elektive Kardioversion bei Vorhofflimmern	Mindestens 3 Wochen vor und 4 Wochen nach Kardioversion	2,0–3,0	0,35–0,25
Erstthrombose tiefer Venen <sup>1</sup>	Nachbehandlung: 3–6 Monate	2,0–3,0	0,35–0,25
Lungenembolie <sup>1</sup>	Nachbehandlung: 6 Monate	2,0–3,0	0,35–0,25
Polyglobulie	Bis zum Verschwinden der Polyglobulie	2,0–3,0	0,35–0,25

<sup>1</sup> Bei idiopathischer Genese oder Thrombophilie 6–12 Monate, bei homozygoter oder kombinierter Thrombophilie oder Anti-Phospholipid-Syndrom 12 Monate

## Anlage 30 Übersicht der wichtigsten verwendeten Daten zur Auswertung der primären und sekundären Zielparmeter

Patienten-ID	Gruppe	TTR [%] (2-3; 2,5-3,5)	TTR [%] (1,8-3,2; 2,3-3,7)	TTR [%] (2-3; 2,5-3,5) „stabil“	TTR [%] (1,8-3,2; 2,3- 3,7) „stabil“	INR [%] (2-3; 2,5-3,5)	INR [%] (1,8-3,2; 2,3-3,7)	INR [%] (2-3; 2,5-3,5) „stabil“	INR [%] (1,8-3,2; 2,3-3,7) „stabil“
1748	1	48,16	82,08	0	100,00	40,00	66,70	0	100,00
1725	1	96,95	100,00	0	0	83,30	100,00	0	0
1750	1	87,12	89,02	98,64	100,00	76,19	85,70	100,00	100,00
1745	1	45,53	67,19	56,24	70,21	53,70	68,50	56,10	71,10
1770	1	69,52	81,94	72,31	83,41	80,00	82,40	88,90	88,90
1754	1	54,41	66,06	54,86	58,93	54,50	54,50	50,00	53,80
1756	1	74,25	83,06	71,83	81,47	81,30	81,30	76,90	76,90
1775	1	71,02	91,80	0	100,00	58,30	83,30	0	100,00
1728	1	26,19	38,59	0	28,02	33,34	53,34	0	40,00
1751	1	69,04	77,37	91,09	95,55	55,60	55,60	86,00	86,00
1747	1	37,93	65,21	40,85	71,09	43,47	60,87	50,00	63,60
1801	1	71,98	80,84	0	0	70,00	90,00	0	0
1741	1	41,16	86,14	0	0	63,64	81,82	0	0
1746	1	80,35	83,63	0	0	46,20	61,50	0	0
1752	1	48,83	63,10	53,43	75,60	42,80	57,10	50,00	66,70
1744	1	69,30	88,02	0	0	69,00	70,00	0	0
1786	1	77,98	86,16	90,43	100,00	76,90	84,80	93,80	95,60
1776	1	72,78	84,60	70,95	83,44	63,20	79,00	60,00	80,00
1726	1	56,08	71,18	66,31	74,39	65,00	75,00	64,30	64,30

1 = Kontrollgruppe, 2 = Interventionsgruppe

Patienten-ID	Gruppe	TTR [%] (2-3; 2,5-3,5)	TTR [%] (1,8-3,2; 2,3-3,7)	TTR [%] (2-3; 2,5-3,5) "stabil"	TTR [%] (1,8-3,2; 2,3- 3,7) „stabil“	INR [%] (2-3; 2,5-3,5)	INR [%] (1,8-3,2; 2,3-3,7)	INR [%] (2-3; 2,5-3,5) "stabil"	INR [%] (1,8-3,2; 2,3-3,7) „stabil“
1800	1	69,03	84,21	72,51	88,80	57,00	71,40	53,80	69,00
1768	1	75,46	90,19	72,56	88,93	66,70	75,00	44,00	66,70
1785	1	64,15	76,56	67,08	81,19	60,00	73,40	66,70	88,90
1743	1	72,56	83,23	70,12	80,00	71,00	77,00	65,20	69,60
1724	1	16,11	18,16	0	14,00	21,70	34,80	0	27,80
1720	1	57,98	80,26	0	78,58	70,00	90,00	0	85,70
1727	1	99,72	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
1771	1	44,76	80,56	0	82,73	43,80	81,00	0	75,00
1722	1	41,53	52,09	39,96	50,47	50,00	60,00	42,80	42,80
1755	1	51,19	85,96	48,40	85,16	66,70	91,60	55,60	88,90
1792	2	57,96	81,58	57,61	79,95	64,30	78,60	50,00	75,00
1826	2	43,17	63,46	46,11	71,97	54,50	67,00	38,00	56,00
1809	2	92,57	98,16	95,29	100,00	85,70	93,00	88,90	100,00
1761	2	80,59	94,30	76,22	91,39	69,00	92,30	75,00	90,00
1789	2	79,69	89,86	78,01	89,17	73,30	93,30	63,30	90,90
1773	2	98,73	100,00	97,75	100,00	93,40	100,00	91,60	100,00
1782	2	64,91	77,19	63,89	76,19	85,70	85,70	81,80	81,80
1765	2	96,07	92,40	100,00	100,00	91,60	92,80	100,00	100,00

1 = Kontrollgruppe, 2 = Interventionsgruppe

Patienten-ID	Gruppe	TTR [%] (2-3; 2,5-3,5)	TTR [%] (1,8-3,2; 2,3-3,7)	TTR [%] (2-3; 2,5-3,5) "stabil"	TTR [%] (1,8-3,2; 2,3- 3,7) „stabil“	INR [%] (2-3; 2,5-3,5)	INR [%] (1,8-3,2; 2,3-3,7)	INR [%] (2-3; 2,5-3,5) "stabil"	INR [%] (1,8-3,2; 2,3-3,7) „stabil“
1790	2	98,71	99,36	100,00	100,00	94,00	94,00	100,00	100,00
1791	2	95,83	100,00	95,83	100,00	90,00	100,00	88,90	100,00
1783	2	89,93	93,29	89,93	93,29	92,90	92,90	92,90	92,90
1774	2	56,28	78,17	56,28	78,17	58,30	75,00	58,30	75,00
1823	2	78,82	100,00	100,00	100,00	72,70	100,00	100,00	100,00
1779	2	91,01	95,39	91,01	95,39	76,90	92,30	76,90	92,30
1781	2	84,62	92,20	84,62	92,20	77,80	88,90	77,80	88,90
1767	2	71,66	89,07	71,10	91,12	73,30	86,70	66,70	83,30
1788	2	92,30	83,51	92,30	83,51	100,00	80,00	100,00	80,00
1762	2	96,83	100,00	99,33	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
1819	2	82,60	99,65	0	100,00	71,00	100,00	0	100,00
1806	2	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
1766	2	71,30	77,72	71,63	77,72	71,40	71,40	75,00	69,20
1825	2	76,78	87,20	73,60	85,45	70,00	90,00	57,00	85,70
1777	2	55,42	100,00	0	100,00	66,70	100,00	0	100,00
1805	2	90,31	93,08	100,00	100,00	90,90	90,90	100,00	90,90
1810	2	54,59	82,14	64,52	93,02	61,00	72,20	66,70	83,30
1787	2	61,17	81,26	59,69	81,77	56,50	70,00	47,00	64,70
1803	2	72,98	100,00	72,98	100,00	81,80	100,00	81,80	100,00
1822	2	55,95	86,11	56,69	88,23	53,00	82,00	46,00	82,00
1813	2	63,95	85,08	60,74	83,75	61,50	77,00	44,40	66,70

Patienten-ID	Gruppe	DC [%] ohne "real-time" M.	TC [%] ohne "real-time" M.	TiC [%]	DH [n]	PC [%]	DC [%] mit "real-time" M.	TC [%] mit "real-time" M.
1748	1	88,00	99,50	99,50	0	98,20	-	-
1725	1	91,40	94,10	94,10	2	101,00	-	-
1750	1	97,10	99,50	98,50	0	99,50	-	-
1745	1	94,40	96,90	94,40	0	98,20	-	-
1770	1	96,60	98,90	93,80	1	99,70	-	-
1754	1	86,50	96,70	94,00	0	108,00	-	-
1756	1	94,40	97,00	95,50	0	99,40	-	-
1775	1	83,70	93,50	92,90	1	103,00	-	-
1728	1	92,30	96,80	92,00	0	102,00	-	-
1751	1	91,60	98,90	98,90	0	99,60	-	-
1747	1	97,00	98,20	98,20	0	98,40	-	-
1801	1	87,90	99,60	99,60	0	97,40	-	-
1741	1	96,30	97,90	97,38	0	99,50	-	-
1746	1	88,60	90,00	87,70	1	95,20	-	-
1752	1	98,30	99,40	99,40	0	100,00	-	-
1744	1	94,60	98,40	100,00	0	100,00	-	-
1786	1	90,00	97,50	91,50	0	95,30	-	-
1776	1	97,50	99,50	99,50	0	99,30	-	-
1726	1	95,20	96,80	95,80	2	99,40	-	-

1 = Kontrollgruppe, 2 = Interventionsgruppe

Ohne „real-time“ Monitoring bedeutet bei der Interventionsgruppe, wenn die Patienten nicht an die Einnahme erinnert worden wären, und somit die Einnahme vergessen hätten.

Patienten-ID	Gruppe	DC [%] ohne „real-time“ M.	TC [%] ohne „real-time“ M.	TiC [%]	DH [n]	PC [%]	DC [%] mit „real-time“ M.	TC [%] mit „real-time“ M.
1800	1	89,50	94,00	87,90	0	106,00	-	-
1768	1	92,20	92,70	91,70	1	110,00	-	-
1785	1	94,00	98,30	94,80	0	98,90	-	-
1743	1	100,00	100,00	100,00	0	98,20	-	-
1724	1	91,80	94,50	92,30	1	100,00	-	-
1720	1	96,20	98,92	98,92	0	99,60	-	-
1727	1	49,50	74,00	37,50	2	110,00	-	-
1771	1	93,50	98,40	98,40	0	99,30	-	-
1722	1	96,60	97,60	96,10	0	102,00	-	-
1755	1	87,70	94,80	94,20	4	-	-	-
1792	2	98,90	98,90	98,90	1	100,00	100,00	100,00
1826	2	96,40	99,40	98,80	0	100,00	100,00	100,00
1809	2	98,27	100,00	99,40	0	100,00	100,00	100,00
1761	2	97,20	97,20	97,20	0	100,00	100,00	100,00
1789	2	100,00	100,00	98,90	0	100,00	100,00	100,00
1773	2	96,30	96,30	94,70	0	-	100,00	100,00
1782	2	93,40	95,50	89,40	0	98,50	98,00	98,00
1765	2	100,00	100,00	100,00	0	100,00	100,00	100,00

1 = Kontrollgruppe, 2 = Interventionsgruppe

Ohne „real-time“ Monitoring bedeutet bei der Interventionsgruppe, wenn die Patienten nicht an die Einnahme erinnert worden wären, und somit die Einnahme vergessen hätten.

Patienten-ID	Gruppe	DC [%] ohne "real-time" M.	TC [%] ohne "real-time" M.	TiC [%]	DH [n]	PC [%]	DC [%] mit "real-time" M.	TC [%] mit "real-time" M.
1790	2	95,90	95,90	94,90	0	100,00	99,50	100,00
1791	2	97,80	97,80	97,20	0	100,00	100,00	100,00
1783	2	91,90	92,90	92,90	0	100,00	98,00	98,00
1774	2	96,10	96,10	95,10	0	99,30	99,00	99,00
1823	2	100,00	100,00	100,00	0	100,00	100,00	100,00
1779	2	100,00	100,00	100,00	0	100,00	100,00	100,00
1781	2	96,50	97,00	92,40	0	101,50	99,40	99,40
1767	2	95,80	95,80	95,30	0	99,20	98,40	98,40
1788	2	97,90	98,90	97,90	0	100,00	100,00	100,00
1762	2	98,90	98,90	96,70	0	100,30	100,00	100,00
1819	2	95,40	97,00	89,80	0	100,00	100,00	100,00
1806	2	95,20	98,20	98,20	0	99,60	98,80	98,80
1766	2	98,50	98,50	98,00	0	101,40	98,50	98,50
1825	2	100,00	100,00	100,00	0	100,00	100,00	100,00
1777	2	93,75	93,75	93,75	0	-	99,00	99,00
1805	2	98,90	98,90	98,90	0	100,00	100,00	100,00
1810	2	93,50	93,50	80,60	0	100,00	100,00	100,00
1787	2	95,60	97,50	90,20	0	100,00	100,00	100,00
1803	2	95,10	95,10	95,10	0	101,40	98,90	98,90
1822	2	93,50	94,60	93,00	1	98,90	91,60	100,00
1813	2	98,40	98,40	98,40	0	100,00	100,00	100,00

1 = Kontrollgruppe, 2 = Interventionsgruppe

Ohne „real-time“ Monitoring bedeutet bei der Interventionsgruppe, wenn die Patienten nicht an die Einnahme erinnert worden wären, und somit die Einnahme vergessen hätten.



## Anlage 31 Einflussfaktoren für Einhaltung des INR-Zielspiegelbereichs

Patienten-ID	Erkrankung	INR-V.	Urlaub	INR-V.	Arzneimittel	INR-V.
1761	Durchfall	JA ↑	-	-	Prednisolon	NEIN
	Durchfall	NEIN			Azathioprin Azathioprin	JA ↑ JA ↓
1762	-	-	Deutschland	NEIN	-	-
1765	-	-			-	-
1766	Bronchitis	JA ↑	-	-	Prednisolon Prednisolon Simvastatin	JA ↑ JA ↑ NEIN
1767	Erkältung	JA ↓	Südtirol Helgoland	JA ↑ JA ↑	-	-
1773	Erkältung	NEIN	-	-	-	-
	Erkältung	NEIN				
	Erkältung	NEIN				
	Erkältung	JA ↓				
1774	-	-	Sylt Holland Schweiz	JA ↑ JA ↑ NEIN	-	-
1777	Erkältung	JA ↓	-	-	Johanniskraut	NEIN
1779	Erkältung	NEIN	Polen	NEIN	-	-
	Durchfall	JA ↑				
	Durchfall	NEIN				
1781	Diät	JA ↑	-	-	-	-
1782	-	-	Deutschland Italien	NEIN NEIN	-	-
1783	Durchfall	NEIN	-	-	Ibuprofen	NEIN
	Durchfall	NEIN				
1787	Durchfall	NEIN	Deutschland	NEIN	-	-
	Erkältung	JA ↑				
	Erkältung	JA ↑				
	Bronchitis	JA ↑				
	Erkältung	NEIN				
1788	Erkältung	NEIN	-	-	-	-
	Durchfall	NEIN				

Patienten-ID	Erkrankung	INR-V.	Urlaub	INR-V.	Arzneimittel	INR-V.
1789	Zahn- entzündung <sup>1</sup>	JA ↓	-	-	Amoxicillin <sup>1</sup> Atorvastatin	JA ↓ JA ↑
1790	Durchfall	NEIN	Holland	NEIN	-	-
1791	-	-	Frankereich	JA ↓	-	-
1792	Alkohol	JA ↑	Paris	JA ↑	Voltaren	JA ↑
1803	-	-	-	-	-	-
1805	Durchfall	NEIN	-	-	-	-
1806	Erkältung Erkältung <sup>1</sup> Erkältung	NEIN NEIN NEIN	-	-	Orthomol cardio® Ceftibuten <sup>1</sup>	NEIN NEIN
1809	Durchfall Erkältung Erkältung	JA ↓ NEIN JA ↑	Deutschland	NEIN	Fluconazol Pantoprazol	NEIN NEIN
1810	-	-	-	-	-	-
1813	Durchfall Durchfall	JA ↓ NEIN	Deutschland Fuerte Ventura	JA ↑ JA ↑	-	-
1819	Erkältung Durchfall Erkältung <sup>1</sup> Durchfall + Erbrechen Durchfall	JA ↑ JA ↑ JA ↓ NEIN NEIN	-	-	Amoxicillin <sup>1</sup>	JA ↓
1822	-	-	-	-	Thiamazol Thiamazol	JA ↓ JA ↓
1823	-	-	-	-	Prednison Prednison Prednison	JA ↓ JA ↓ JA ↓
1825	-	-	-	-	β- Acetyldigoxin	JA ↑
1826	-	-	Toscana	NEIN	-	-
1720	-	-	-	-	-	-
1722	n.b.		n.b.		n.b.	

Patienten-ID	Erkrankung	INR-V.	Urlaub	INR-V.	Arzneimittel	INR-V.
1724	Tinnitus	JA ↑	Ausland	JA ↑	-	-
1725	n.b.		n.b.		n.b.	
1726	Erkältung Erkältung	JA ↑ NEIN	-	-	-	-
1727	-	-	Ausland	NEIN	-	-
1728	-	-	Ausland	JA ↑	-	-
1741	Erkältung	JA ↓	-	-	-	-
1743	Sehenscheiden- entzündung <sup>1</sup>	JA ↓			Ibuprofen <sup>1</sup>	JA ↓
1744	-	-	-	-	-	-
1745	-	-	Deutschland	JA ↑	-	-
1746	-	-	-	-	-	-
1747	-	-	-	-	-	-
1748	-	-	-	-	-	-
1750	n.b.		n.b.		n.b.	
1751	Erkältung	NEIN	-	-	-	-
1752	Erkältung	JA ↓	-	-	-	-
1754	n.b.		n.b.		n.b.	
1755	n.b.		n.b.		n.b.	
1756	-	-	-	-	Simvastatin	NEIN
1768	-	-	-	-	-	-
1770	-	-	Umbrien Normandie Deutschland	NEIN NEIN NEIN	-	-
1771	-	-	-	-	-	-
1775	-	-	-	-	Simvastatin	NEIN
1776	-	-	-	-	-	-
1785	n.b.		n.b.		n.b.	

Patienten-ID	Erkrankung	INR-V.	Urlaub	INR-V.	Arzneimittel	INR-V.
1786	n.b.		n.b.		n.b.	
1800	Durchfall Durchfall	JA ↓ NEIN	-	-	-	-
1801	Kopfschmerzen <sup>1</sup> Durchfall	JA ↑ NEIN	-	-	Paracetamol <sup>1</sup> Allopurinol	JA ↑ NEIN

n.b. = nicht bekannt, Dokumentationsbögen wurden dem Studienzentrum nicht zurückgegeben.

- = nichts aufgetreten/dokumentiert

## Anlage 32 Mögliche Ursachen der INR-Verschiebung

Patienten-ID	INR > ZSB [n]	INR > ZSB [%]	Mögliche Ursache	INR < ZSB [n]	INR < ZSB [%]	Mögliche Ursache
1761	1 3 4	27	Durchfall Azathioprin n.b.	1	4	Azathioprin
1762	0	0	-	0	0	-
1765	0	0	-	1	8	n.b.
1766	1 2 1	29	Bronchitis Prednisolon n.b.	0	0	-
1767	3	20	Urlaub	1	7	Erkältung
1773	0	0	-	1	7	Erkältung
1774	2 3	42	Urlaub n.b.	0	0	-
1777	1 2	33	Erkältung n.b.	0	0	-
1779	1 1	15	Durchfall n.b.	1	8	n.b.
1781	1 1	22	Ernährung n.b.	0	0	-
1782	1 1	14	Erkältung n.b.	0	0	-
1783	1	7	n.b.	0	0	-
1787	3 4	30	Erkältung n.b.	3	13	-
1788	0	0	-	0	0	-
1789	1 1	13	Atorvastatin n.b.	1 1	13	Zahn- entzündung +Amoxicillin n.b.
1790	1	6	n.b.	0	0	-
1791	0	0	-	1	10	Urlaub
1792	1 1 1 1	29	Urlaub Alkohol Erkältung n.b.	1	7	n.b.

Patienten-ID	INR > ZSB [n]	INR > ZSB [%]	Mögliche Ursache	INR < ZSB [n]	INR < ZSB [%]	Mögliche Ursache
1803	0	0	-	2	18	n.b.
1805	1	9	n.b.	0	0	-
1806	0	0	-	0	0	-
1809	1	7	Erkältung	1	7	Durchfall
1810	2	11	n.b.	5	28	n.b.
1813	2 2	31	Urlaub n.b.	1	7	Durchfall
1819	1	14	Erkältung	1	14	Erkältung+ Durchfall +Amoxicillin n.b.
	1		Durchfall	1		
1822	2	12	n.b.	2 4	35	Thiamazol n.b.
1823	0	0	-	3	27	Prednison
1825	0	0	-	1 2	30	β-Acetyldigoxin n.b.
1826	5	46	n.b.	0	0	-
1720	0	0	-	3	30	n.b.
1722	0	0	-	7	50	n.b.
1724	16	70	n.b.	1 1	9	Urlaub Tinnitus
1725	1	17	n.b.	0	0	-
1726	1 5	30	Erkältung n.b.	1	5	n.b.
1727	0	0	-	0	0	-
1728	1	8	Urlaub	4	33	n.b.
1741	3	27	n.b.	1	9	Erkältung
1743	1	3	n.b.	1 7	26	Sehenscheide nentzündung+ Ibuprofen n.b.
1744	0	0	-	4	40	n.b.

Patien-ten-ID	INR > ZSB [n]	INR > ZSB [%]	Mögliche Ursache	INR < ZSB [n]	INR < ZSB [%]	Mögliche Ursache
1745	1 24	46	Urlaub	0	0	-
1746	3	23	n.b.	4	31	n.b.
1747	0	0	-	13	57	-
1748	0	0	-	9	60	n.b.
1750	0	0	-	5	24	n.b.
1751	1	6	n.b.	6	33	n.b.
1752	1	7	n.b.	1 6	50	Erkältung n.b.
1754	1	5	n.b.	11	50	n.b.
1755	3	25	n.b.	1	8	n.b.
1756	2	13	n.b.	1	6	n.b.
1768	1	8	n.b.	3	25	n.b.
1770	0	0	-	3	20	n.b.
1771	2	13	n.b.	7	44	n.b.
1775	1	8	n.b.	4	33	n.b.
1776	0	0	-	7	37	n.b.
1785	6	40	n.b.	0	0	-
1786	0	0	-	6	23	n.b.
1800	3	14	n.b.	1 5	27	Durchfall
1801	1 2	30	Parace- tamol n.b.	0	0	-

n.b. nicht bekannt

## **Eidesstattliche Erklärung**

Hiermit versichere ich, dass die vorliegende Dissertation von mir selbstständig und ohne unerlaubte Hilfsmittel oder fremde Hilfe angefertigt wurde.

---

**Ort, Datum**

---

**Unterschrift**



## **Posterbeiträge:**

**European Symposium on Patient COMPLIance and Persistence (Espacomp), Bangor UK:**

„Feasibility of telemonitoring anticoagulant patients with the OtCM-system (Objective therapy Compliance Measurement)“

**54. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH), 1. Joint Meeting GTH & NVTH, Symposium van de Nederlandse Vereniging voor Trombose en Hemostase (NVTH), Nürnberg:**

A description of the patient population of the Thrombosis Service Mainz (eTTCA-European Telemedicine Treatment Center Anticoagulation)

Feasibility of telemonitoring patients on anticoagulant therapy using the OtCM-system (Objective therapy Compliance Measurement)

**9. Kongress für Versorgungsforschung, 5. Jahrestagung Aktionsbündnis Patientensicherheit e.V., Bonn:**

Machbarkeit der telemedizinischen Betreuung der Vitamin-K-Antagonistischen Therapie mittels OtCM-System (Objective therapy Compliance Measurement)

Patientenkollektiv des Thromboseservice Mainz (eTTCA- European Telemedicine Treatment Center Anticoagulation)

## **Vortrag:**

**Böhringer Ingelheim Symposium, Mainz:**

Orale Antikoagulation – Compliance heute, morgen und übermorgen

## **Workshop:**

**Antikoagulation: Gratwanderung zwischen Blutung und Gerinnung, Basel Schweiz:**

Pharmazeutische Betreuung von Patienten mit oraler Antikoagulation

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Bettina Zeiter, geb. Meyer
Geburtsdatum	28.04.1981
Geburtsort	Annweiler am Trifels
Familienstand	verheiratet
Adresse	Rottstraße 5, 67061 Ludwigshafen
Staatsangehörigkeit	deutsch

### Beruflicher Werdegang

Seit 07/2007	Apothekerin in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz
Seit 07/2007	Beginn der Weiterbildung zum Fachapotheker für Klinische Pharmazie unter der Betreuung von Frau Prof. Dr. I. Krämer, Apotheke der Universitätsmedizin Mainz
Seit 07/2007	Promotion im Fach Klinische Pharmazie bei Frau Prof. Dr. I. Krämer, Apotheke der Universitätsmedizin Mainz

### Schulbildung

1988 – 1992	Grundschule Hauenstein
1992 – 2001	Trifels Gymnasium Annweiler
07/2001	Abitur am Trifels-Gymnasium Annweiler
WS 2001/2002 – WS 2005/2006	Studium der Pharmazie an der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
08/2003	1. Staatsexamen
04/2006	2. Staatsexamen
05/2006 – 10/2006	Pharmaziepraktikantin in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz
11/2006 – 04/2007	Pharmaziepraktikantin in der Hofapotheke in Heidelberg
06/2007	3. Staatsexamen, Approbation zur Apothekerin

Ludwigshafen, den 25.8.2010

.....