

Untersuchung der Adhärenz und Analyse der Adhärenz-determinierenden Faktoren bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes unter Therapie mit oralen Immunsuppressiva

Dissertation zur Erlangung des Grades „Doktor der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Pharmazie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften

der Johannes Gutenberg-Universität

Jens Helmut Boventer

geboren in Krefeld

Mainz, 2019

Dekan:

██

1. Gutachter

██

2. Gutachter

██

Tag der mündlichen Prüfung:

25.11.2019

„Doing things changes things.“

Gregory House, M.D.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Systemischer Lupus erythematoses und kutaner Lupus erythematoses . . .	1
1.1.1	Ätiopathogenese	2
1.1.2	Symptomatik und Klassifikationskriterien	4
1.2	Adhärenz	8
1.2.1	Messmethoden der Arzneimitteladhärenz	12
1.2.2	Arzneimitteladhärenz bei SLE	14
1.2.3	Adhärenzfördernde Maßnahmen bei Patienten mit SLE	18
1.2.4	Gesundheits-Apps	18
1.3	Therapieschemata und Wirkstoffprofile von Arzneimitteln zur Behandlung von SLE	20
1.3.1	Biologika	21
1.3.2	Antimalariamittel als Basistherapie	24
1.3.3	Mycophenolatmofetil/Mycophenolsäure	25
1.3.4	Azathioprin	27
1.3.5	Calcineurin-Inhibitoren	28
2	Zielsetzung und Fragestellungen	30
3	Material und Methoden	32
3.1	Studiendesign	32
3.2	Erhebung der Krankheitsaktivität mittels SLEDAI	35
3.3	MEMS [®] -gestützte, elektronische Messung der Arzneimitteladhärenz	36
3.4	Erhebungen mittels Patientenfragebögen	40
3.4.1	Messung der Arzneimitteladhärenz mittels CQR-5-Fragebogen . . .	40
3.4.2	Bestimmung des Fatigue-Syndroms mittels FSS	41
3.4.3	Messung der Lebensqualität mittels WHO-5-Fragebogen	41
3.4.4	Messung von Angst und Depression mittels HADS-D-Fragebogen .	42
3.5	RheumaLive [®] App	43
3.5.1	Bewertung der Nutzerfreundlichkeit mittels System Usability Scale	43
3.6	Statistische Auswertungen	45
4	Ergebnisse	52
4.1	Studiendesign	52
4.2	Demographie und Krankheitsaktivität	54

4.3	Compliance-Raten gemäß MEMS [®] -gestützter, elektronischer Messung . . .	57
4.3.1	Taking Compliance gemäß MEMS [®]	59
4.3.1.1	Taking Compliance-Raten	59
4.3.1.2	Trichotomisierung gemäß Taking Compliance	60
4.3.2	Dosing Compliance gemäß MEMS [®]	62
4.3.2.1	Dosing Compliance-Raten	62
4.3.2.2	Trichotomisierung gemäß Dosing Compliance	63
4.3.3	Timing Compliance mittels MEMS [®]	65
4.3.3.1	Timing Compliance-Raten	65
4.3.3.2	Trichotomisierung der Timing Compliance	66
4.4	Arzneimitteladhärenz gemäß CQR-5	68
4.5	Fatigue-Syndrom gemäß FSS	70
4.6	Lebensqualität gemäß WHO-5	71
4.7	Angst und Depression gemäß HADS	72
4.8	Zusammenhang zwischen Adhärenz und potentiellen Einflussfaktoren . . .	73
4.8.1	Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und Compliance-Raten	73
4.8.2	Zusammenhang zwischen Compliance-Raten und Demographie . . .	76
4.8.2.1	Taking Compliance-Rate und Demographie	76
4.8.2.2	Dosing Compliance-Rate und Demographie	79
4.8.2.3	Timing Compliance-Rate und Demographie	82
4.8.3	Zusammenhang zwischen Compliance-Raten und Fatigue, Lebensqualität, Angst/Depression	85
4.8.3.1	Zusammenhang zwischen Taking Compliance-Raten und Fatigue, Lebensqualität, Angst/Depression	85
4.8.3.2	Zusammenhang zwischen den Dosing Compliance-Raten und Fatigue, Lebensqualität, Angst/Depression	88
4.8.3.3	Zusammenhang zwischen Timing Compliance-Raten und Fatigue, Lebensqualität, Angst/Depression	91
4.8.4	Zusammenhang zwischen subjektiv (CQR-5) und objektiv (MEMS [®]) ermittelten Compliance-Raten	94
4.8.5	Zusammenhang zwischen Fatigue und Demographie, Angst/Depression	97
4.8.6	Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Demographie, Fatigue, Angst/Depression	100
4.8.7	Zusammenhang von Angst, Depression und Demographie	104
4.9	Einfluss von RheumaLive [®]	107
4.9.1	Nutzerfreundlichkeit	110
5	Diskussion und Schlussfolgerung	113
5.1	Studiendesign	113
5.2	Patientenkollektiv	116
5.3	Krankheitsaktivität gemäß SLEDAI	118

5.4	Compliance-Raten	118
5.4.1	Taking Compliance-Rate mittels MEMS®	119
5.4.2	Dosing Compliance-Rate mittels MEMS®	120
5.4.3	Timing Compliance-Rate mittels MEMS®	120
5.4.4	Einfluss der Krankheitsaktivität auf die Adhärenz	121
5.4.5	Determinanten der Arzneimitteladhärenz gemäß MEMS®	121
5.5	Arzneimitteladhärenz gemäß CQR-5	124
5.6	Fatigue-Syndrom gemäß FSS	124
5.7	Lebensqualität nach WHO-5	125
5.8	Angst und Depression gemäß HADS	126
5.9	Einfluss von RheumaLive®	126
6	Ausblick	127
7	Zusammenfassung	129
8	Summary	132
	Literaturverzeichnis	135
	Tabellenverzeichnis	159
	Abbildungsverzeichnis	162
	Anhangsverzeichnis	167

Abkürzungen

ACR	American College of Rheumatology
ApBetrO	Apothekenbetriebsordnung
APS	Antiphospholipidsyndrom
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZA	Azathioprin
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CLE	Kutaner Lupus erythematoses
CQ	Chloroquin
CQR-5	5 Item Compliance Questionnaire Rheumatology
CSA	Ciclosporin A
DC	Dosing Compliance
EULAR	European League Against Rheumatism
FSS	Fatigue Severity Scale
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HCQ	Hydroxychloroquin
IFN	Interferon
INN	International Nonproprietary Name / Internationale Freiname
KG	Körpergewicht
LE	Lupus erythematoses
MEMS	Medication Event Monitoring System
MMF	Mycophenolatmofetil
MPA	Mycophenolsäure
SLE	Systemischer Lupus erythematoses
SLEDAI	Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index
SLICC	Systemic Lupus International Collaborating Clinics
SUS	System Usability Scale
TAC	Tacrolimus
TC	Taking Compliance
TiC	Timing Compliance
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	World Health Organization / Weltgesundheitsorganisation
WHO-5	5 Item WHO Well-being Index

1

Einleitung

1.1 Systemischer Lupus erythematodes und kutaner Lupus erythematodes

Unter rheumatischen Erkrankungen werden mehr als 200 verschiedene Krankheitsbilder zusammengefasst. Sämtliche Erkrankungen betreffen das Bindegewebe des Bewegungsapparats. Man unterteilt rheumatische Erkrankungen entsprechend ihrer Symptomatiken wie nachfolgend dargestellt in vier Hauptgruppen [1]. Der systemische Lupus erythematodes (SLE) lässt sich der Gruppe der *Kollagenosen* zuordnen.

I Entzündliche Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen

- a) Arthritiden unklarer Ätiologie
 - u. a. rheumatoide Arthritis, Juvenile idiopathische Arthritis
- b) Infektiöse und reaktive Arthritiden und Spondylitiden bzw. Spondyloarthritiden
 - u. a. Rheumatisches Fieber
- c) Kollagenosen
 - u. a. Systemischer Lupus erythematodes, Sjögren-Syndrom
- d) Vaskulitiden
 - u. a. Wegener-Granulomatose, Granulomatöse Arteriitis

II Degenerative Gelenk- und Wirbelsäulenerkrankungen

- a) Arthrosen
- b) Degenerative Gelenk- und Wirbelsäulenprozesse

III Extraartikuläre Weichteilerkrankungen des Bewegungsapparats

- u. a. Erkrankungen der Muskulatur, der Sehnen, der Faszien

IV Rheumatische Manifestationen bei anderen Erkrankungen

- u. a. Amyloidose, Gicht, Osteoporose

1.1.1 Ätiopathogenese

SLE kann grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten, wird aber hauptsächlich bei Patienten zwischen 20 und 40 Jahren diagnostiziert. Schätzungsweise kommt der kutane Lupus erythematodes (CLE) zwei- bis dreimal häufiger vor als der systemische [2]. Krankenkassendaten zufolge betrug im Jahr 2002 die Zahl der an SLE Erkrankten 36,7 je 100.000 Einwohner in Deutschland in einem Prävalenzverhältnis von 4 : 1 von Frauen zu Männern. Dies entspricht etwa 31.000 SLE-Patienten deutschlandweit [3]. Aufgrund des variablen Erscheinungsbildes der Erkrankung liegt die Zahl der Erkrankten wahrscheinlich deutlich höher. Weltweit reicht das Verhältnis erkrankter Frauen zu Männern von 2 : 1 bis 15 : 1 [4]. Am häufigsten wird davon ausgegangen, dass Frauen etwa neunmal häufiger am SLE erkranken als Männer [5, 6]. Verschiedene Studien zeigen eine höhere Prädisposition von Afroamerikanern und Asiaten im Vergleich zu Kaukasiern. Während einer Studie in New York wurde die Inzidenz als 3-fach erhöht bei Afroamerikanern nachgewiesen [7]. Weltweit wird von schwankenden Inzidenzen und Prävalenzen berichtet, lediglich das Übergewicht der erkrankten Frauen ist omnipräsent. Die Zahl der Neuerkrankten reicht weltweit von 0,3 bis 23,2 pro 100.000 Einwohner. In Europa schwankt die Prävalenz in dreizehn verschiedenen Staaten zwischen 2,9 bis 97,0 pro 100.000 Einwohnern [4].

Da SLE eine relativ seltene Erkrankung ist und die Symptome sich in uneinheitlicher Form zeigen, fällt die Differentialdiagnostik schwer. Die häufigsten initialen Symptome fallen mit Fieber, Arthralgien und Erschöpfung unspezifisch aus. Patienten suchen erst nach im Durchschnitt 1,5 Jahren nach beginnender Symptomatik einen Rheumatologen auf [8].

Die Ätiologie des SLE ist nicht vollständig geklärt. Es ist davon auszugehen, dass sowohl endogene als auch exogene Reize zur Entstehung und zum Fortschreiten beitragen (siehe *Abbildung 3*). In der Regel liegen genetische Veränderungen als Grundvoraussetzung vor, um einen SLE zu entwickeln, unter anderem im neun Glykoproteine (C1 – C9) umfassenden Komplementsystem. Verschiedene Komplementdefizite stehen nachweislich im Zusammenhang mit klinischen Manifestationen wie Nephritis (C1q, C1r/C1s), Photosensitivität (C2), Raynaud-Syndrom (C3) oder Glomerulonephritis (C4) [9]. Durch genomweite Assoziationsstudien sind heute mehr als 30 Einzelnukleotidpolymorphismen (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs) bekannt [10]. Während im angeborenen (innaten) Immunsystem Gene für die Clearance apoptotischer Zellen, Typ-I-Interferone (Typ-I-IFN) und NF κ B für Veränderungen anfällig sind, stehen im erworbenen (adaptiven) Immunsystem vor allem Gene für Antigenpräsentation und B- bzw. T-Zell-Funktionen im Zusammenhang mit SLE [11]. Das angeborene Immunsystem stellt die erste Verteidigung gegen körperfremde Erreger und Umwelteinflüsse dar. Es umfasst mukosale (lösliche) Barrieren und zelluläre Komponenten wie dendritische Zellen oder neutrophile Granulozyten [12]. Neben Antigenpräsentation sind dendritische Zellen für die Bildung des Typ-I-IFN verantwortlich, einem zentralen Faktor in der Entstehung eines SLE [13]. Aktivierte neutrophile Granulo-

zyten können Fallen, sogenannte *neutrophile extrazelluläre Traps* (NETs), freisetzen, die zum Abbau von Virulenzfaktoren und zum Abtöten von Bakterien führen [14]. NETs gelten zudem als Trigger für die Freisetzung von IFN α aus Dendritischen Zellen. Neben Apoptose und Nekrose stellt die NETose die dritte Art des Zelltods dar. SLE-Patienten weisen eine starke Tendenz zu NETose auf [15], was sich in schwereren Verlaufsformen, erhöhter Inzidenz einer Nephritis und häufiger Schubrate äußert [12]. Auch die fehlerhafte Beseitigung apoptischer Zellen durch Fresszellen wie Makrophagen trägt zur Pathogenese bei. Dadurch kommt es zur sekundären Nekrose von Zellen, bei denen Überreste und Fragmente in die Zellumgebung gelangen und Entzündungsreaktionen sowie oxidativen Stress auslösen können. Bei Phagozyten (Makrophagen und Granulozyten) von SLE-Patienten wurde eine verminderte Partikelaufnahme apoptotischer und nekrotischer Zellen festgestellt [12, 16]. Im adaptiven Immunsystem ist eine B-Zell-Hyperaktivität ausgeprägt, wodurch Autoantikörper-sezernierende kurzlebige Plasmazellen differenziert werden. Mehr als 100 für SLE bekannte Autoantikörper sind mit klinischen Manifestationen assoziiert [12]. Neben den kurzlebigen Plasmazellen, die auf immunsuppressive Medikamente wie Rituximab ansprechen, sind langlebige Gedächtniszellen refraktär gegen diese Arzneimittel. Diese immunen Gedächtnisplasmazellen sind maßgebend an der Autoimmunität, der Unfähigkeit eines Organismus Strukturen als körpereigen zu erkennen, beteiligt [17]. Obwohl auch einzelne Gendefekte einen SLE begünstigen können, ist eine kumulative Wirkung verschiedener Defekte wahrscheinlicher [18].

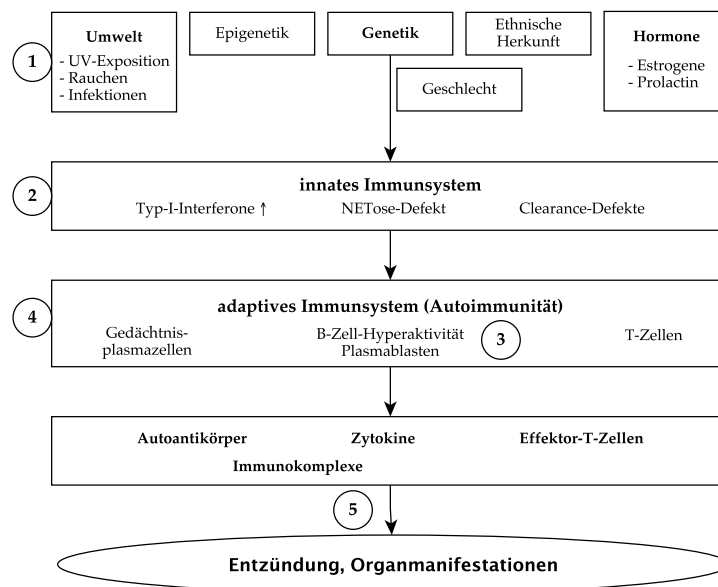


Abb. 1.1: Ätiopathogenese des SLE und Angriffspunkte der Behandlungsmöglichkeiten

- 1) Schutz vor UV-Licht, Vermeiden von Rauchen etc.
- 2) Glucocorticoide, Neutralisierung von Typ-I-IFN; Antimalariamittel hemmen die Freisetzung von Typ-I-IFN
- 3) Glucocorticoide, Immunsuppressiva wie Cyclophosphamid, Azathioprin und Mycophenolatmofetil
- 4) Proteasominhibition
- 5) Plasmapherese, Immunadsorption, Glucocorticoide, TNF-Blocker, Komplementinhibitoren (modifiziert nach [12])

Ein Zusammenhang zum weiblichen Hormonhaushalt wird vermutet [19] und gestützt durch die hohe Inzidenz bei Frauen im gebärfähigen Alter. Sowohl eine frühe Menstruation als auch die Einnahme oraler Kontrazeptiva und postmenopausaler Estrogene erhöhen die Anfälligkeit, an SLE zu erkranken [20]. Neben estrogenhaltigen Arzneimitteln stehen etwa 100 weitere Arzneimittel im Verdacht, SLE zu triggern. Bereits 1988 war bekannt, dass 10 % der SLE-erkrankten Amerikaner durch Arzneimittel ausgelöst wurden [21]. Unter Einsatz von Hydralazin und Procainamid ist dieses Risiko als besonders hoch beschrieben [22].

Raucher haben ein signifikant höheres Risiko an SLE zu erkranken als Nichtraucher [23, 24]. In zahlreichen Studien sind immunmodulierende Effekte von Zigarettenrauch auf den Menschen beschrieben [25, 26].

Auch Umweltfaktoren spielen in der Ätiologie eine Rolle. Energiereiches UV-Licht kann Hautmanifestationen und den progressiven Verlauf eines SLE begünstigen [27]. Photosensitivität gilt bereits seit 1972 als eines der Hauptkriterien zur Diagnostik [28]. UV-B-Strahlen induzieren Apoptose, wodurch Zytokine und Autoantigene freigesetzt werden. Aufgrund ineffektiver Clearance von apoptotischen Zellen bleiben diese Zellreste länger präsent, was eine Immunantwort begünstigt [11].

Die Vermeidung von Sonneneinstrahlung kann wiederum Vitamin-D-Mangel generieren, welcher nach einer Studie von Ben-Zvi et al. invers mit einer SLE-Aktivität korreliert [29]. In einer Studie von Bae et al. von 2018 wurde keine Kausalität zwischen Vitamin-D-Spiegel und SLE-Aktivität gefunden [30]. Auch die These eines signifikanten Zusammenhangs von Infektionen mit Epstein-Barr-Virus (EBV) als Indikator für SLE-Erkrankungen wird bereits seit den 1970er Jahren diskutiert [31] und in einem 2018 erschienenen Review von Li et al. dargestellt [32].

1.1.2 Symptomatik und Klassifikationskriterien

Der Lupus erythematoses ist eine sehr heterogene chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung. Grundsätzlich kann er sich in allen Organen manifestieren, besonders häufig sind Haut, Gelenke, Nieren und das Herz-Kreislaufsystem betroffen [33, 34, 35, 36]. Man unterscheidet zwischen dem *kutanen* und dem *systemischen* Lupus erythematoses. Während beim CLE vorwiegend die Haut betroffen ist, können beim SLE ganz unterschiedliche innere Organe betroffen sein [37].

Hautmanifestationen treten bei ca. 75 % der SLE-Erkrankten auf, bei einem Viertel sogar als Erstsymptom [33]. Charakteristisch und namensgebend sind vornehmlich im Gesichtsbereich auftretende Erytheme, häufig als *Schmetterlingserytheme* bezeichnet.

Bei Verdacht auf einen LE wird der Lupusband-Test (LBT) mittels einer Biopsie einer auffälligen Hautstelle durchgeführt. Charakteristisch sind Ablagerungen von Immunglobu-

linen (IgG, IgM und IgA) und Komplementkomponenten entlang der dermal-epidermalen Übergangszone. Der LBT dient auch der Unterscheidung von kutanem und systemischem LE, da beim CLE nur betroffene Hautstellen, beim SLE zusätzlich auch nicht betroffene Hautstelle positiv ausfallen [38].

Bereits zu Krankheitsbeginn liegt bei 16 % [39] bis 26 % [40] eine Nierenbeteiligung vor. Insgesamt entwickelt etwa jeder zweite SLE-Patient im Laufe seiner Erkrankung eine Lupus-Nephritis [41]. Die aktualisierte Klassifikation der Lupus-Nephritis umfasst Klasse I bis VI, welche unterschiedlich medikamentös therapiert werden [42].

Etwa 50 % der SLE-Patienten erleiden eine Folgeerkrankung der Lunge. Davon gelten 40 – 60 % als trockene oder feuchte Pleuritis. Leitsymptome sind je nach Art der Pleuritis atemabhängige Brustschmerzen und ein charakteristisches knarrendes Atemgeräusch. Deutlich seltener entwickeln Patienten eine gravierend verlaufende akute Lupus-Pneumonitis (3 – 9 %) [34].

Fast 90 % der Patienten lassen bereits zu Beginn Beschwerden am Muskel- und Skelettsystem erkennen. Nahezu alle Patienten entwickeln im Verlauf ihres SLE neben Myalgien und Arthralgien Arthritiden kleiner (Finger) und großer Gelenke (Schulter, Knie) [34]. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung weisen SLE-Patienten ein nahezu fünffach erhöhtes Frakturrisiko auf [43], etwa 12 % haben nachweislich eine Osteoporose diagnostiziert [36]. Bis zu 50 % der SLE-Patienten haben neben ihrer Grunderkrankung drei Risikofaktoren für kardiovaskuläre Ereignisse [35].

Das American College of Rheumatology (ACR) definiert 19 verschiedene neuropsychiatrische Syndrome in SLE-Patienten [44] mit einer Prävalenz von etwa 15 – 50 % der SLE-Patienten [34, 45]. Aufgrund der teilweise unspezifischen Symptomatik wie Kopfschmerz oder Depression ist nicht immer offensichtlich, ob die Symptome direkte oder unmittelbare Folge des SLEs sind [34, 46]. Einerseits können Glucocorticoide negative Auswirkungen auf die mentale Gesundheit haben. Besonders Patienten mit Vorgeschichte neuropsychiatrischer Erkrankungen und erhöhter Glucocorticoiddosis weisen ein 2- bis 7-fach erhöhtes Risiko für Depression, Manie, Konfusion und Selbstmord auf [47]. Andererseits korreliert die Häufigkeit epileptischer Anfälle mit typischen SLE-Markern wie erhöhtem Anti-dsDNA-Antikörper [48], erniedrigtem Komplement C3 [49] und vorhandenem Antiphospholipid-Syndrom (APS) [50].

Die hormonellen Veränderungen während einer Schwangerschaft können entzündliche Krankheitsschübe begünstigen und in Schwangerschaftskomplikationen münden [51]. Das Absetzen von Antimalariamitteln wirkt sich während der Schwangerschaft ungünstig auf die SLE-Krankheitsaktivität aus. Wird die Therapie von Antimalariamitteln fortgeführt, steigt die Krankheitsaktivität nicht und die Glucocorticoiddosis kann nach der Geburt niedriger angesetzt werden. Die Zahl von leichten Schüben fällt mit 25 % bis 90 % sehr unterschiedlich aus [52]. Bei Schwangeren mit APS in der Vorgeschichte haben sich niedrig dosierte Acetylsalicylsäure (ASS) zur Thrombozytenaggregationshemmung mit Heparin

bewährt [53]. Teratogene Arzneistoffe wie Cyclophosphamid, Methotrexat und Mycophenolatmofetil sollten abgesetzt bzw. ersetzt werden [54].

Verlauf und Prognose

SLE äußert sich in Phasen niedriger (Remission, Teilremission) und erhöhter Krankheitsaktivität (Schüben), die unterschiedliche Ausprägung haben können. Auf der einen Seite können Erstmanifestationen wieder abklingen, auf der anderen Seite können sich neue Symptomatiken und Organbefallsmuster ausprägen [35]. Vor allem in Phasen akuter Schübe werden Organe geschädigt, sodass für Lupus-Patienten von einer fünfmal höheren Sterblichkeit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ausgegangen wird [54].

In den letzten mehr als fünfzig Jahren hat sich die Prognose rapide verbessert. Während 1955 noch von einer 5-Jahresüberlebensrate von 5 % berichtet wurde, stieg sie bis 1989 auf 94 % an. Im gleichen Zeitraum verbesserte sich die 10-Jahresüberlebensrate von 0 % auf 87 % [55]. 2002 ist die 5-Jahresüberlebensrate mit 95 % und 10-Jahresüberlebensrate mit 92 % beschrieben. Lag bereits zu Beginn der Studie eine Nierenbeteiligung vor, fielen die Überlebensraten geringer aus [36].

Etwa die Hälfte aller SLE-Patienten hat im Verlauf ihrer Erkrankung mindestens eine schwere Infektion. Auslöser können eine erhöhte Krankheitsaktivität oder die immunsuppressive Therapie sein [56]. Gerade unter der Therapie von oralen Glucocorticoiden nimmt mit steigender Dosis das Risiko von opportunistischen Infektionen durch Erreger wie Herpes zoster und Mykobakterien stark zu [57]. Während zu Beginn der Erkrankung Infektionen und erhöhte SLE-Aktivität für steigende Sterblichkeit verantwortlich sind, dominieren anschließend kardiovaskuläre Ereignisse [36].

Klassifikationskriterien

Die charakteristische Symptomatiken können unterteilt werden in *dermatologische*, *systemische* und *immunologische* Anzeichen. Die Diagnostik stützt sich auf klinische Veränderungen an Haut, Gelenken, Nieren und Zentralem Nervensystem (ZNS) sowie auf serologische Auffälligkeiten wie charakteristische antinukleäre Antikörper (ANA) und Anti-dsDNA-Antikörper.

Zur Diagnosestellung werden die Kriterien des ACR und der Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) eingesetzt (siehe *Tabelle 1.1*). Die Kriterien des ACR wurden 1982 in ihrer ursprünglichen Fassung veröffentlicht [58] und 1997 überarbeitet [59]. Da dermatologische Symptome mit vier von elf Kriterien überrepräsentiert sind, kann ein CLE falsch positive Ergebnisse nach ACR-Kriterien ergeben [60]. Im Jahr 2012 wurden die 17 Symptome umfassenden SLICC-Kriterien entworfen [61]. Für beide Klassifikationskriterien gilt, dass, wenn vier Kriterien erfüllt sind, das Vorliegen eines SLE wahrscheinlich ist [58, 61]. Die SLICC-Kriterien sind ferner an die Bedingung geknüpft, mindestens ein klinisches und ein immunologisches Kriterium oder Lupus-Nephritis als einziges klinisches

Kriterium in Gegenwart von ANA- oder Anti-dsDNA-Antikörpern zu erfüllen [61]. In der klinischen Praxis finden beide Klassifikationskriterien nebeneinander Verwendung [62].

Tab. 1.1: Gegenüberstellung der 11 ACR- (American College of Rheumatology) und 17 SLICC- (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) Klassifikationskriterien des SLE

	11 ACR-Kriterien	17 SLICC-Kriterien
Dermatologisch	Schmetterlingserythem	Akut kutaner LE (inkl. Schmetterlingserythem)
	Diskoides Erythem	Chronisch kutaner LE (z. B. lokalisierter oder diskoider LE)
	Photosensibilität	Orale oder nasopharyngeale Schleimhautulzera
	Orale oder nasopharyngeale Schleimhautulzera	Nicht-vernarbende Alopezie
Systemisch	Nicht-erosive Arthritis mit Befall von ≥ 2 Gelenken	Synovitis (≥ 2 Gelenke) oder Druckschmerzen (≥ 2 Gelenke) und Morgensteifigkeit (≥ 30 min)
	Serositis: Pleuritis, Perikarditis	Serositis (Pleuritis oder perikardiale Schmerzen, die ≥ 1 Tag anhalten)
	Nierenbeteiligung: Lupus-Nephritis mit Erythrozytenzylinder oder Proteinurie > 500 mg/Tag	Nierenbeteiligung: Proteinurie > 500 mg/Tag
	Beteiligung des Zentralen Nervensystems (ZNS)	Neurologische Beteiligung (Epilepsie, Psychose, Myelitis)
Immunologisch	Befall des hämatopoetischen Systems: Coombs-positive hämolytische Anämie, Thrombopenie, Leukopenie	Hämolytische Anämie
	Immunologische Befunde: - Anti-dsDNA-Antikörper - Anti-Sm-Antikörper - Antiphospholipid-Antikörper	Leukopenie ($< 4.000/\mu\text{L}$) oder Lymphopenie ($< 1.000/\mu\text{L}$)
	Antinukleäre Antikörper (ANA)	Thrombozytopenie ($< 1.000/\mu\text{L}$)
		Antinukleäre Antikörper (ANA)
		Anti-dsDNA-Antikörper
		Anti-Sm-Antikörper
		Antiphospholipid-Antikörper
		Erniedrigtes Komplement (C3, C4 oder CH50)
		Positiver direkter Coombs-Test

1.2 Adhärenz

Entsprechend der Definition von Haynes et al. beschreibt die Compliance die Befolgung oder Umsetzung der medizinischen Behandlung [63]. Compliance wird als Maß der Therapietreue angesehen, beschränkt sich aber nicht auf die Arzneimitteltherapie. Auch das Wahrnehmen von ärztlichen Untersuchungen/Dienstleistungen und nicht-medikamentösen Ratschlägen wie ausgewogene Ernährung, ausreichend Sport oder Nichtrauchen sind in der Compliance inbegriffen.

Seit der Erstbeschreibung [63] entwickelte sich die Begrifflichkeit der Adhärenz stetig weiter. 2012 charakterisierten Vrijens et al. mit *initiation*, *implementation* und *persistence* drei neue Faktoren der Arzneimitteladhärenz [64]:

- Therapiebeginn: Startet der Patient seine Therapie?
- Umsetzung der Therapie: Nimmt der Patient seine Arzneimittel zum richtigen Zeitpunkt in korrekter Dosis ein?
- Persistenz: Hält die Therapie entsprechend der ärztlichen Verordnung an?

Während die *Compliance* ein paternalistisches Arzt- bzw. Apotheker-Patientenverhältnis beschreibt, in dem der Patient den Entscheidungen des Arztes zustimmt [65], wird die neuere Begrifflichkeit *Adhärenz* durch die gemeinsame Entwicklung der Therapie durch Arzt bzw. Apotheker und Patient charakterisiert [66]. Zur Förderung geht das Fachpersonal dabei auf die Ängste, Wünsche und individuellen Merkmale des Patienten vermehrt ein [67]. Im englischen Sprachraum hat sich neben der *adherence* [68] auch die *concordance* etabliert [69]. Im deutschsprachigen Sprachgebrauch werden Compliance und Adhärenz häufig als Synonym verwendet, wobei die Adhärenz per Definition die modernere Bezeichnung darstellt. Das Nichteinhalten der Therapie wird dementsprechend als *Non-Compliance* oder heute häufiger als *Non-Adhärenz* bezeichnet.

Für den Therapieverlauf von Langzeiterkrankten gelten Arzneimitteltherapietreue und die Kontinuität [70] sowie nicht-medikamentöse Faktoren [71, 72] als entscheidende Einflüsse für den Therapieerfolg. Einer Meta-Analyse mit nahezu 47.000 Patienten aus randomisierten klinischen Studien zufolge nimmt mit guter Adhärenz nicht nur in der Verum-, sondern auch in der Placebogruppe die Sterblichkeit ab [73]. Es wird davon ausgegangen, dass nur etwa 50 % Patienten mit chronischen Erkrankungen ihrer Arzneimitteltherapie treu folgen [66]. Non-Adhärenz erhöht indikationsübergreifend die Kosten [74]. Alleine in Deutschland ergeben sich pro Jahr etwa 10 Milliarden Euro Kosten für das Gesundheitssystem aufgrund von Non-Adhärenz [75].

In dem Report der Weltgesundheitsorganisation (WHO) *Adherence to long-term therapies: evidence for action* von 2003 wird auf Strategien zur Förderung der Adhärenz hingewiesen. Die Adhärenz gilt als eines der größten Gesundheitsprobleme weltweit. Die Ursachen für Non-Adhärenz sind multifaktoriell, lassen sich nach WHO aber in fünf Kategorien

unterteilen [66]. Eine gezielte Steigerung der Arzneimitteladhärenz könnte einen größeren Einfluss auf die Gesundheit der Bevölkerung als die Erforschung neuer Arzneistoffe haben [76].

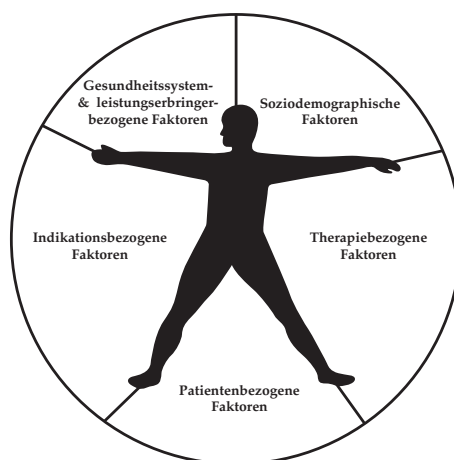


Abb. 1.2: Die fünf Dimensionen der Adhärenz entsprechend der WHO-Einteilung (modifiziert nach [66])

Einige Faktoren treten vermehrt ganz unabhängig von der Indikation bei vielen Patienten auf. Fehlendes Wissen über die eigene Erkrankung [68, 77] kann Non-Adhärenz fördern, Unterstützung von Familien und Freunden hingegen ist positiv mit Adhärenz assoziiert [78, 79]. In einem Review von Mann et al. wird ein nicht-monotoner Zusammenhang zwischen Alter und Adhärenz dargestellt, bei dem besonders Patienten im mittleren Alter (50 – 65 Jahre) eine höhere Adhärenz aufweisen als jüngere (< 50 Jahren) und ältere Patienten (> 65 Jahren). Auch ein Zusammenhang zu Patienten mit höherem Einkommen und Adhärenz ist beschrieben [80].

Einem Review von Claxton et al. nach korreliert die Anzahl der Dosierungen der 76 untersuchten klinischen Studien mit der Einnahmetreue. Während bei einmal täglicher Einnahme etwa 71 % korrekt eingenommen werden, erfolgt bei viermal täglicher Einnahme etwa nur noch jede zweite Einnahme korrekt [81]. Eine Reduktion der Einnahmefrequenz gilt daher als sichere Maßnahme zur Erhöhung der Arzneimitteladhärenz [82], hingegen kann Angst vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAWs) in Non-Adhärenz oder Therapieabbrüche münden [83].

Ein gut aufgestelltes und zugängliches Gesundheitssystem und Vertrauen in Arzneimittel, Therapie und Ärzte können die Adhärenz positiv beeinflussen. Als negative Faktoren gelten eine höhere Krankheitsaktivität und steigende Anzahl von Komorbiditäten [77]. Aufgrund der Substitutionspflicht bei Rabattvertragsarzneimitteln (Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung § 129 Absatz 2 SGB V) kann es im Rahmen der Distribution zum aut-idem-Austausch von Arzneimitteln kommen. Gerade im höheren Alter und bei Polymedikation können identische Wirkstoffe mit häufig wechselnden Packungen für Irritation sorgen. Austausch von Farbe, Form, Darreichungsform oder Teilbarkeit des Medikaments kann zu Verunsicherung der Patienten führen. Einer Umfrage unter

Ärzten zufolge leide sowohl die Adhärenz als auch das Arzt-Patientenverhältnis unter Arzneimittelversorgung auf Basis der Rabattverträge [84].

Tab. 1.2: Ausprägungen der fünf Dimensionen der Adhärenz nach WHO (modifiziert nach [66, 85])

Dimension	Ausprägung
soziodemographisch	finanzielle Situation und kultureller Hintergrund, Bildungsstand und Alter, Entfernung der Artpraxis/Apotheke
therapiebezogen	Anpassung/Komplexität des Therapieschemas, Behandlungsdauer, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Therapieversagen
patientenbezogen	Angst vor UAWs, Motivation, Erwartungen, Vergesslichkeit, Wissen über Arzneimittel/Erkrankung
indikationsbezogen	Schwere der Symptome, Leidensdruck, Krankheitsaktivität, Komorbidität, Verfügbarkeit wirksamer Therapien
gesundheitssystem- und leistungserbringerbezogen	Arzt-Patienten-Verhältnis, Apotheker-Patienten-Verhältnis, Dauer der Beratung, Arzneimitteldistribution, Kostenerstattung

Formen der Non-Adhärenz

Non-Adhärenz lässt sich grundsätzlich in *primäre* und *sekundäre* Non-Adhärenz kategorisieren. Als *primäre* Non-Adhärenz gilt das Nichteinlösen der ärztlichen Verordnung [86], die gemäß einer jüngst erschienenen Meta-Analyse bei etwa 15 % der Patienten mit chronischen Erkrankungen auftritt [87]. Besonders patientenindividuelle und gesundheitssystembezogene Faktoren scheinen die *primäre* Non-Adhärenz zu beeinflussen [88]. Alle Arten von beabsichtigtem oder unbeabsichtigtem Nichteinnehmen oder Nichtapplizieren des jeweiligen Pharmakons nach Einlösen der ärztlichen Verordnung werden als *sekundäre* Non-Adhärenz bezeichnet [86]:

- Auslassen mindestens einer Dosis oder eines gewissen Zeitraums
- Einnahme zur falschen Zeit
- Einnahme einer falschen Dosis (Unter- oder Überdosierung)
- Abbruch der Therapie ohne ärztliche Rücksprache
- Weiterführende Therapie ohne Indikation
- Nichtbeachtung von Einnahmehinweisen
- Applikationsfehler
- Lagerung/Einhalten der Verwendungsfristen

Zufälliges Auslassen oder Vergessen einzelner Arzneimitteldosen treten bei der Mehrheit der Patienten auf [89, 90, 91], insbesondere bei geringem Leidensdruck durch verbesserte Krankheitssymptomatik [92]. Variierende Intervalle zwischen zwei Einnahmen sind besonders für die Einnahme am Wochenende beschrieben. Das Aussetzen der Medikamente von ≥ 3 Tagen in Folge wird als *drug holidays* bezeichnet, wobei diese nicht zwangsläufig im Urlaub auftreten müssen [93]. Ein Zusammenhang zur abweichenden Einnahmeroutine

ist jedoch naheliegend. Das Abbrechen der Therapie erfolgt häufig aufgrund von Angst vor UAWs [94]. Gerade bei Neueinstellungen der Arzneimitteltherapie ist eine intensive Beratung förderlich für die Adhärenz [95]. Nichtbeachtung von Einnahmehinweisen kann zur ausbleibenden/verminderten Wirkung von Arzneimitteln (z. B. Protonenpumpen-Inhibitoren [PPI] nach dem Essen) oder zu vermehrter Toxizität bis hin zur Schädigung des Patienten führen (z. B. Verätzung der Speiseröhre durch Bisphosphonate). Applikationsfehler beschreiben eine Falschanwendung der Arzneiform wie z. B. Vaginaltabletten oral einzunehmen. Eine Falschlagerung kann z. B. Tiefkühl- statt Kühlschranks-temperatur oder nicht ausreichender Schutz vor Licht oder Feuchtigkeit sein. Grundsätzlich können Arzneimittel nur entsprechend der Verfallsdaten (Haltbarkeit) und Aufbrauchfristen (nach Anbruch) verwendet werden. Auch Applikationsfehler können das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Arzneimitteltherapie zu Ungunsten des Patienten verschieben, im schlimmsten Szenario kann der Applikationsfehler den Patienten schädigen.

Arzneimitteladhärenz wird abhängig vom Autor oder von der Messmethode dichotom oder trichotom dargestellt. Während man früher eher ausschließlich zwischen *non-compliant* und *compliant* unterteilte [96], hat sich heute auch eine Unterteilung in *non-adhärenz*, *partiell adhärenz* und *adhärenz* etabliert [97]. In vielen Fällen erscheint eine harte dichotome Unterteilung am Rand des Schwellenwerts als unverhältnismäßig. Die Schwellenwerte sind nicht normiert. Das Festlegen von Grenzen für die Dichotomisierung bleibt dem Studiendesigner überlassen.

Basierend auf Haynes wird in vielen Studien anhand der Anzahl der eingenommenen Dosen im Vergleich zu den verordneten Dosen in *adhärenz* ($\geq 80\%$) und in *non-adhärenz* ($< 80\%$) eingeteilt [96]. Dieser Schwellenwert hat sich über fast 40 Jahre hinweg in zahlreichen Studien bewährt [98, 99, 100]. Eine einheitliche Kategorisierung über alle Studien hinweg ist jedoch nicht etabliert. In einem 2018 erschienenen Systematischen Review stellen Baumgartner et al. die Schwellenwerte der Adhärenz aus 6 Arbeiten mit 7 unterschiedlichen Erkrankungen gegenüber. Zur Adhärenzbestimmung wurden die *Medication Possession Rate* (MPR), *Proportion of Days Covered* (PDC) und *Medication Event Monitoring System* (MEMS[®]) verwendet. Lediglich eine Studie definierte den Schwellenwert mit $\geq 80\%$. In den anderen fünf Studien wurde nach kritischer Hinterfragung des historischen Schwellenwerts und individueller Betrachtung dieser auf zwischen 46 % und 92 % festgelegt [101].

1.2.1 Messmethoden der Arzneimitteladhärenz

Arzneimitteladhärenzmessung wird in *direkte* und *indirekte* Methoden unterteilt (siehe *Tabelle 1.3*). Während direkte Methoden im Allgemeinen als genauer, teurer und unpraktikabler gelten, sind indirekte Methoden insgesamt ungenauer, manipulierbarer, aber einfacher umzusetzen. Für ein aussagekräftiges Gesamtergebnis werden häufig verschiedene Methoden miteinander kombiniert [102].

Tab. 1.3: Unterteilung direkter und indirekter Messmethoden der Arzneimitteladhärenz (modifiziert nach [85])

Methode	Beispiele
direkt	Einnahme unter Sichtkontrolle
	Bestimmung von Wirkstoff-/Metabolitkonzentration im Blut
	Messung biologischer Marker
indirekt	Selbsteinschätzung durch Fragebögen (z. B. MMAS)
	Tablettenzählen (<i>pill count</i>)
	Medikationsdateien (z. B. MPR)
	Verordnungsdaten (<i>pharmacy refill</i>)
	elektronisches Monitoring (u. a. MEMS [®])

MEMS: Medication Event Monitoring System; MMAS: Morisky Medication Adherence Score; MPR: Medication Possession Rate

Als Beispiel für Arzneimitteleinnahme unter Sichtkontrolle von Fachpersonal gelten unzuverlässige heroinabhängige Patienten, welche mit Methadon therapiert werden. Die quantitative Bestimmung von Wirkstoff- und Metabolitkonzentrationen im Blut (Therapeutisches Drug Monitoring, TDM) ist sehr teuer und kann durch viele Störfaktoren beeinflusst werden. Die analytischen Verfahren stehen nicht für alle Wirkstoffe zur Verfügung. Zudem lassen sich aus Blutspiegeln, je nach Wirkstoffprofil, keine Aussage über die zeitliche Einnahme treffen. Sowohl die Halbwertszeiten als auch individuelle patientenspezifische Faktoren können die Analytik stören. Die Messung biologischer Marker im Blut wird in der Regel nur in klinischen Studien durchgeführt.

Die einfachste, kostengünstigste und am Häufigsten verwendete indirekte Methode ist die Selbsteinschätzung der Arzneimitteladhärenz mittels Fragebogen. Bewährt haben sich u. a. die *Morisky Medication Adherence Scales* mit 4 bzw. 8 Items (MMAS-4 bzw. 8) [103]. Beim *pill count* werden die verbliebenen Tabletten über einen definierten Zeitraum gezählt und als *pill count adherence ratio* (PCAR) bestimmt. Basierend auf Apothekenaufzeichnungen werden u. a. die *medication possession ratio* (MPR) und Pharmacy-refill-Daten erstellt. Der MPR gibt die Anzahl der bevorrateten Tabletten im Verhältnis zum Beobachtungszeitraum an. Nachteiligerweise werden für die MPR unterschiedliche Definitionen verwendet [101, 104]. *Pharmacy refill* wird beschrieben als das Verhältnis der Gesamtzahl verordneter Dosen zur Anzahl der Tage zwischen zwei Nachfüllungen mal der Tagesdosis in Prozent [105]. Insgesamt gibt es eine Vielzahl unterschiedlicher Arten der Adhärenzbestimmung

die trotz unterschiedlicher Bezeichnung identische Ergebnisse liefern [104].

Elektronische Messsysteme

Die verschiedenen elektronischen Systeme zur Messung der Arzneimitteladhärenz lassen sich unterteilen in *elektronische Dosen*, *elektronische Blister* und *wirelessly observed therapy* (WOT). Park et al. bewerteten Vor- und Nachteile zahlreicher Geräte der elektronischen Adhärenzmessung [106]. Eine exemplarische Darstellung folgt im weiteren Verlauf.

Elektronische Dosen wie MEMS[®] Caps finden seit etwa 30 Jahren Verwendung [93] und gelten als Goldstandard in der klinischen Arzneimitteladhärenzmessung [107]. Wie MEMS[®] Caps enthält auch eCap[™] einen elektronischen Chip, der bei jedem Öffnen des Deckels Datum und Uhrzeit speichert. Diese Daten können per spezifischem Scanner an einen Computer übertragen werden [108]. Aufgrund der Verwendung der MEMS[®] Caps in diesem Forschungsvorhaben werden diese in *Kapitel 3.3* näher dargestellt.

Zu den *Elektronischen Blistern* zählen IDAS II (*Intelligent Drug Administration System*) oder MEMS[®] Helping Hand. IDAS II ist eine elektronische Box, die Arzneimittelblister enthält, die auf der Unterseite mit einer elektronischen Folie versehen sind. Wird ein Arzneimittel aus dem Blister herausgedrückt, wird die Folie zerrissen und der Einnahmezeitpunkt gespeichert. Das Einrichten einer visuellen oder auch akustischen Erinnerungsfunktion ist möglich [109]. Die Helping Hand[™] ist hingegen eine schmale elektronische Hülle, in die jeweils ein Blister hineingeschoben und gelagert wird. Ähnlich der MEMS[®] Caps speichert ein elektronischer Chip beim Wiedereinlegen des Blisters den Entnahmezeitpunkt ab [110].

Die neuste elektronische Messmethode ist die *wirelessly observed therapy*, bei der das Raisin System[™] aus jeweils einem externen und einem einnehmbaren Sensor besteht. Der adhäsive, externe und wasserdichte *Proteus Personal Marker[™]* (PPM[™]) kann bis zu sieben Tagen ununterbrochen am Torso getragen werden. Der verschluckbare *Ingestion Event Marker[™]* (IEM[™]) ist in die Tablette eingebracht und fungiert zur Nachverfolgung und Erfassung des Einnahmezeitpunkts. Durch Magenflüssigkeit wird dieser aktiviert und kommuniziert mit dem am Torso befindlichen PPM[™]. Via Bluetooth findet eine Übertragung auf ein Smartphone statt, von wo aus die Daten auf sichere Server zum behandelnden Arzt übermittelt werden können. Der IEM[™] wird inaktiviert und über Fäzes ausgeschieden [111].

Aus einem offenen Studiendesign kann sich ein Bias der Einnahmetreue ergeben. Anhand zweier Untersuchungen nehmen Patienten bei elektronischer Messung mit offenem Studiendesign vorübergehend 5 bis 6 Wochen ihre Arzneimittel besonders gut ein. Um diesen Bias zu reduzieren, sollen die Beobachtungen über längere Zeiträume erfolgen und die zu Beginn erhobenen Daten unberücksichtigt bleiben [112, 113].

1.2.2 Arzneimitteladhärenz bei SLE

Ein Review von 2010 zeigt, dass Non-Adhärenz mit der Arzneimitteltherapie zu einer erhöhten Krankheitsaktivität des SLEs in Form von steigender Entzündungsrate, Nierenschäden bis hin zu erhöhtem Mortalitätsrisiko führen kann [114, 115]. Die Hospitalisierungsrate von SLE-Patienten kann durch bessere Adhärenz niedriger ausfallen [116].

In der Literatur sind abhängig von der Art der Messmethode unterschiedliche Compliance-Raten für SLE-Patienten beschrieben. Lediglich eine einzige Studie wurde mit MEMS[®] durchgeführt. Während die elektronische Messung mit MEMS[®] eine Dosing Compliance-Rate von 62,5 % ausmachte [117], waren nach Beantwortung unterschiedlicher Fragebögen 45 bis 63 % der SLE-Patienten als adhärenz einzustufen [118, 119, 120, 121]. Je nach Art der Adhärenzmessung und des Erhebungslandes schwanken die Adhärenzraten der SLE-Patienten stark.

Betrachtet man die Adhärenzraten und Verteilung adhärenzter Patienten anderer rheumatischer Erkrankungen, ergibt sich ein ebenso heterogenes Bild. Nach systematischen Reviews sind Patienten mit Gicht zu 10 bis 46 % [122] und Patienten mit Psoriasis zu 27 bis 97 % [123] als adhärenz einzustufen. Die Gründe für (Non-)Adhärenz lassen sich auch bei SLE Patienten entsprechend der fünf Dimensionen der WHO darstellen (siehe *Abbildung 1.2*).

Soziodemographische Faktoren

Die Wahrscheinlichkeit für Non-Adhärenz von SLE-Patienten geht einher mit niedrigerem Bildungsniveau [119, 124] und Arbeitslosigkeit [125], während umgekehrt Adhärenz mit höherem Bildungsstatus korreliert [118, 126]. Einer Studie von Nived et al. zufolge ändern aber Patienten mit höherem Bildungsstatus eher ihre Glucocorticoiddosis ohne ärztliche Rücksprache [127]. Höheres Alter erhöht die Arzneimitteladhärenz von SLE-Patienten [116]. Eine aktuelle Studie von Feldman et al. ergab eine geschlechtsspezifische Adhärenz. Männer nehmen ihre SLE-Arzneimittel adhärenzter ein als Frauen [128]. In der Mehrzahl der Studien ist hingegen kein geschlechterspezifischer Unterschied in der Arzneimitteladhärenz zu finden [116, 119, 120, 124].

Therapiebezogene Faktoren

Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie oder die Angst davor stellen für SLE-Patienten einen der häufigsten Gründe für Non-Adhärenz dar [124, 129]. Die patientenindividuelle Auswahl des Arzneimittels [121] und Dauertherapie in der gleichen Institution können einen positiven Einfluss auf die Adhärenz haben. In der gleichen Studie konnte aber kein Zusammenhang zwischen Adhärenz und Erkrankungsdauer gefunden werden [130]. Es wird aber auch von abnehmender Adhärenz mit zunehmender Krankheitsdauer berichtet [118]. Die Studienlage zum Einfluss der Anzahl der einzunehmenden Arzneimittel ist kontrovers. Einerseits korreliert eine steigende Anzahl der Arzneimittel mit

Non-Adhärenz [117, 119], andererseits nimmt die Wahrscheinlichkeit für Non-Adhärenz mit Polymedikation ab [128]. In einer Studie von Mazur-Nicorici et al. war jüngeres Alter zu Krankheitsbeginn mit höherer Adhärenz assoziiert [118]. In einer anderen Studie hingegen steht jüngeres Alter bei Erstdiagnose im Zusammenhang mit Non-Adhärenz [125].

Patientenbezogene Faktoren

Unterstützung durch Familienmitglieder fördert Adhärenz [126], während fehlendes Vertrauen in die Therapie mit Non-Adhärenz bei SLE-Patienten korreliert [124]. Vor allem depressive SLE-Patienten zeigen non-adhärentes Verhalten, häufig schlichtweg durch das Vergessen der Einnahme [131].

Indikationsbezogene Faktoren

In einer moldawischen Studie ging niedrige Krankheitsaktivität mit hoher Arzneimitteladhärenz einher [118]. Es ist ein Zusammenhang zwischen depressiver Stimmung und Krankheitsaktivität erkennbar [120]. Des Weiteren steigt die Wahrscheinlichkeit von Non-Adhärenz mit zunehmenden depressiven Symptomen [117, 119, 120]. Eine brasilianische Studie zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen steigender Anzahl von Komorbiditäten und zunehmender Arzneimitteladhärenz [130]. Patienten mit Gelenkbeteiligung und Manifestationen im Mundraum zeigen vermehrt non-adhärentes Einnahmeverhalten [126]. In einer deutschen Studie waren Zusammenhänge zu klinischen Faktoren wie Krankheitsaktivität oder Vorhandensein eines Fatigue-Syndroms nicht auf geringe Arzneimitteladhärenz zurückzuführen [121].

Gesundheitssystem- und leistungserbringerbezogene Faktoren

Hohe Krankheitsaktivität des SLE gehen einher mit erhöhten Kosten [132]. Einen großen Einfluss auf die Adhärenz hat die Struktur des Gesundheitssystems und Regulierung der Arzneimittelverordnung und Eigenanteile. Müssen Patienten selber die Kosten für ihre Arzneimittel tragen und sind dazu nicht im Stande, verschlechtert sich das weitere klinische Outcome. Weitere Belastungen für das gesamte Gesundheitssystem sind die Folge [133]. Insbesondere das Verhältnis zwischen Arzt und Patient gilt als relevant. Patienten sollten in der Therapie mit einbezogen werden, um Vertrauen zu Arzneimittel und Arzt zu schaffen, um die Adhärenz zu fördern [134]. Auch mangelnde Lesbarkeit der ärztlichen Verordnung kann mit Non-Adhärenz zusammenhängen [126].

Eine Übersicht der zuvor zitierten SLE-betreffenden Adhärenzstudien ist *Tabelle 1.4* zu entnehmen. Aus Deutschland wurde bisher nur eine Studie zur Arzneimitteladhärenz bei SLE-Patienten publiziert. Die Erhebung erfolgte mit Fragebogen und nur zu einem Zeitpunkt [121]. Objektive elektronische Messungen sind nicht bekannt.

Tab. 1.4: Ausgewählte Studien zur Arzneimitteladhärenzmessung bei SLE-Patienten

Studie	Land	Patienten [N]	Dauer	Definition für Outcome	Outcome		
					Adhärenz [%]	Non-Adhärenz [%]	DC-Rate [%]
Marengo et al., 2012 [117]	USA	78	24 Monate	DC \geq 80 %	24	–	62,5
Chehab et al., 2018 [121]	Deutschland	579	Einmalige Bestimmung	MMAS-4 = 4*	62,7	–	–
Alsowaida et al., 2017 [120]	Saudi-Arabien	140	Einmalige Bestimmung	MMAS-4 = 0**	–	62,1	–
Mazur-Nicorici et al., 2018 [118]	Moldawien	132	Einmalige Bestimmung	MMAS-8 = 0**	45,46	–	–
Xie et al., 2018 [124]	China	140	Einmalige Bestimmung	MMAS-8 \leq 6*	–	75	–
Oliveira-Santos et al., 2011 [126]	Brasilien	246	Einmalige Bestimmung	MMAS-4 = 0**	31,7	–	–
Prudente et al., 2016 [130]	Brasilien	37	Einmalige Bestimmung	MMAS-4 = 4*	45,9	–	–
Abdul-Sattar et al., 2015 [119]	Ägypten	80	Einmalige Bestimmung	CQR-19 > 80 %	52,5	–	–
Julian et al., 2009 [131]	USA	834	Einmalige Bestimmung	CSI > 0	–	46	–

* positive Antworten gezählt; ** negative Antworten gezählt; CSI: *cognitive symptoms inventory*, Fragebogen über das Vergessen von Arzneimitteln: *never a problem* bis *problem all of the time*; DC: Dosing Compliance; MASRI: *medication adherence self-report inventory*; MPR: *medication possession ratio*; PDC: *proportion of days covered*; PRE: *Prednison*

Fortsetzung Tab 1.4: Ausgewählte Studien zur Arzneimitteladhärenzmessung bei SLE-Patienten

Studie	Land	Patienten [N]	Dauer	Definition für Outcome	Outcome		
					Adhärenz [%]	Non-Adhärenz [%]	DC-Rate [%]
Costedoat-Chalumeau et al., 2018 [125]	Frankreich	301	Einmalige Bestimmung	MASRI \geq 80 % MMAS-8 < 6**	–	39,9	–
		304	Einmalige Bestimmung	HCQ-Blutspiegel < 200 ng/ml	–	18,4	–
Durcan et al., 2015 [135]	USA	686	> 2400 Visiten	HCQ-Blutspiegel: 500 – 2000 ng/ml	56	–	–
Koneru et al., 2007 [105]	USA	HCQ: 37 PRE: 41	Retrospektiv (4 Nachfüllungen)	Pharmacy Refill \geq 80 %	–	HCQ: 51 PRE: 39	–
Feldman et al., 2015 [116]	USA	9600	12 Monate	MPR \geq 80 %	21,3	–	–
Feldman et al., 2018 [128]	USA	4379	12 Monate	PDC > 80 %	38	–	–
Lee et al., 2018 [89]	Südkorea	235	Retrospektiv (01/2002 – 04/2016)	MPR \geq 80 %	–	19,9	–

* positive Antworten gezählt; ** negative Antworten gezählt; CSI: *cognitive symptoms inventory*, Fragebogen über das Vergessen von Arzneimitteln: *never a problem bis problem all of the time*; DC: Dosing Compliance; MASRI: *medication adherence self-report inventory*; MPR: *medication possession ratio*; PDC: *proportion of days covered*; PRE: *Prednison*

1.2.3 Adhärenzfördernde Maßnahmen bei Patienten mit SLE

In einer jüngst publizierten Studie entwickelten Scalzi et al. für jugendliche und junge erwachsene SLE-Patienten eine Website zur Förderung der Adhärenz. Deren Inhalte setzten sich u. a. mit der Erkrankung, deren Symptomen, der Arzneimitteltherapie, dem Umgang mit Freunden und Familie und den persönlichen Zielen auseinander. Die Arzneimitteladhärenz ($MPR \geq 80\%$) verbesserte durch den Einsatz der Website von 50 % auf 92 % [136]. Durcan et al. bestimmten die HCQ-Blutspiegel und kommunizierten die Ergebnisse und Maßnahmen zur Verbesserung der Arzneimitteladhärenz per E-Mail mit Patienten mit subtherapeutischen HCQ-Spiegeln. Während zu Studienbeginn 56 % der Patienten therapeutische HCQ-Spiegel aufwiesen, waren es nach der dritten Konsultation 80 % [135].

Zhang et al. setzten gezielt Pflegepersonal zur Adhärenzförderung der SLE-Patienten ein, das u. a. die Familienmitglieder in die Beaufsichtigung der Arzneimitteleinnahme involvierte. Die Patienten wurden ferner gezielt auf UAWs, Vorbeugung von Infektionen und auf die Wichtigkeit der kontinuierlichen Arzneimitteleinnahme hingewiesen. Während die durch reguläres Pflegepersonal betreute Kontrollgruppe auf einer Likert-Skala (10 Fragen, max. 20 Punkte) im Durchschnitt 7,7 Adhärenzpunkte angaben, betrug die Adhärenz in der Interventionsgruppe mit gezielten Maßnahmen durch geschultes Pflegepersonal 15,6 Adhärenzpunkte [137].

In der einzig bekannten Smartphone-gestützten Interventionsstudie bei SLE-Patienten untersuchten Ting et al. den Effekt von *cellular text messaging reminders* an 70 junge SLE-Patienten über 14 Monate. Obwohl die Adhärenz der Kliniktermine signifikant zunahm, konnte die Arzneimitteladhärenz gemessen mit Pharmacy-refill-Daten nicht verbessert werden [138]. In einem systematischen Review mit 34 inkludierten Studien konnte hingegen die Verbesserung der Adhärenz unterschiedlicher chronischer Erkrankungen durch den Einsatz von Textnachrichten belegt werden. Lediglich fünf Studien, darunter auch das Forschungsvorhaben von Ting et al. mit SLE-Patienten, erbrachten keinen Benefit der Intervention [139].

In einer indischen Studie untersuchten Ganachari et al. den Einfluss von Apothekern auf die Therapie von SLE-Patienten. In der Testgruppe von 45 Patienten verbesserten alle Patienten ihr Wissen über die krankheitsspezifischen Medikamente und ihre Arzneimitteladhärenz gemessen anhand eines modifizierten Morisky Scales [91].

1.2.4 Gesundheits-Apps

Als App, Abkürzung für den Fachbegriff *Applikation*, wird ein Computerprogramm für Mobilgeräte wie Smartphones und Tablets bezeichnet. Auch im Gesundheitssektor sind Apps in zahlreichen Leistungen und Funktionen für medizinisch-professionelle Nutzergruppen und Patienten präsent. Der vielfältige Einsatz erstreckt sich von simplen Fitness- und Wellness-Apps bis hin zu komplexen Anwendungen für Therapie und Diagnostik [140].

Die vom Bundesministerium für Gesundheit (BMG) geförderte Studie *Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps*, kurz *CHARISMHA*, untersuchte den aktuellen Stand des Einsatzes von Gesundheits-Apps in Deutschland. Apple mit dem Betriebssystem iOS und Google mit Android nehmen 97 % des Marktes ein. Die 2016 veröffentlichte detaillierte Analyse zählte etwa 90.000 Apps, die unter den Kategorien *Medizin* und *Gesundheit und Fitness* zu finden sind. Zum Zeitpunkt der Datenerhebung besaßen 63 % der Deutschen ein Smartphone, der Markt für Gesundheitsangebote (Mobile Health/mhealth) ist dementsprechend groß. Aktuell fehlen einheitliche Qualitätskriterien im sensiblen medizinischen Bereich und Transparenz mit dem Umgang der Patientendaten. Die Autoren sprechen sich daher für ein Vigilanzsystem ähnlich dem RAPEX-Systems, einem Schnellwarnsystem der EU, und für einen multidisziplinären Austausch über den weiteren Fortschritt, Qualitätssicherung und Bewertung aus. Gesundheits-Apps können als Medizinprodukt nach Medizinproduktegesetz (MPG) § 3 Nr. 1 zugelassen werden, wenn die App Diagnose und/oder Therapie unterstützt. Nach dem EU-Konformitätsverfahren entsprechend der Richtlinie 93/42/EWG können diese Apps im Anschluss ein CE-Kennzeichen tragen [140].

2014 wurden 29 Adhärenzstudien mit einem Zusammenhang zu Mobiltelefonen untersucht. Bei allen Studien bestand die Intervention aus dem Versenden von Textnachrichten. 18 dieser Studien belegten eine signifikante Verbesserung der Arzneimitteladhärenz [141]. In einem 2017 erschienenen Review wurden 15 Smartphone-gestützte Interventionsstudien verschiedener chronischer Erkrankungen dargelegt, von denen 3 Studien Smartphone-Apps und 12 weitere Textnachrichten einsetzten. Elf Studien wurden in den USA durchgeführt, eine deutsche Studie war nicht enthalten. Auch wenn 7 Studien eine Verbesserung der Adhärenz belegen konnten, ist die Mehrheit nur mit niedriger bis moderater Qualität bewertet worden [142]. In beiden Reviews war die Interventionsstudie von Ting et al. [138] als einzige Studie mit SLE-Patienten als Teilnehmern aufgeführt.

1.3 Therapieschemata und Wirkstoffprofile von Arzneimitteln zur Behandlung von SLE

Eine AWMF-Leitlinie zu SLE ist nicht vorhanden. Basierend auf publizierten randomisierten klinischen Studien erstellte die EULAR (*European League Against Rheumatism*) Empfehlungen für die Therapie des SLE. Weitere Studien zur Beantwortung offener Fragestellungen und Aktualisierungen der EULAR-Empfehlungen sollen folgen [41, 46, 54]. Aus den Therapieempfehlungen der EULAR [41, 54] haben Kuhn et al. tabellarische Übersichten zur Arzneimitteltherapie von SLE zusammengestellt [62]. Es wird differenziert zwischen einem *SLE mit keiner bis mittelschwerer Organmanifestation* (Tabelle 1.5) und *SLE mit schwerer Organbeteiligung* (Tabelle 1.6).

Die Steroidtherapie soll auf die niedrigst mögliche Dosis und Dauer beschränkt werden. Ab mehr als drei Monaten Steroideinnahme ist eine Knochendichtemessung indiziert. Körperliche Aktivität und medikamentöse Osteoporoseprophylaxe mit Calcium und Vitamin D sind zusätzlich empfohlen [35].

Tab. 1.5: Therapieempfehlung bei SLE mit keiner, leichter und/oder mittelschwerer Organmanifestation (modifiziert nach [62])

Indikation	Medikament	Evidenzlevel	Grad der Empfehlung	Dosierung
Therapie der ersten Wahl und Basistherapie	HCQ <i>oder</i> CQ	2 [54]	A [54]	$\leq 6,0 - 6,5$ mg/kg Idealkörpergewicht/Tag $\leq 3,5 - 4,0$ mg/kg Idealkörpergewicht/Tag
	gegebenenfalls initial NSAR	- [54]	D [54]	Berechnung Idealkörpergewicht: - Männer: [Körpergröße - 100] - 10 % - Frauen: [Körpergröße - 100] - 15 %
	<i>und/oder</i> Glucocorticoide	2 [54]	A [54]	
falls kein Ansprechen oder langfristig keine Reduktion von Glucocorticoiden $\leq 7,5$ mg möglich	AZA <i>oder</i>	4 [54]	B [54]	2 - 3 mg/kg KG/Tag
	MTX <i>oder</i>	2 [54]	A [54]	15 - 20 mg/Woche (vorzugsweise s. c.)
	MMF	6 [54]	D [54]	2 g/Tag
Zusatztherapie bei Autoantikörperpositivem SLE, wenn trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität besteht	Belimumab			10 mg/kg KG i. v. Infusion (1 h), zu Beginn, dann nach 14 Tagen und danach alle 4 Wochen

AZA: Azathioprin; CQ: Chloroquin; HCQ: Hydroxychloroquin; KG: Körpergewicht; MMF: Mycophenolatmofetil; MTX: Methotrexat; NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika

Tab. 1.6: Therapieempfehlung bei SLE mit aktiver Organbeteiligung am Beispiel der proliferativen Lupus-Nephritis Klasse III – IV (modifiziert nach [62])

Indikation	Medikament	Evidenzlevel	Grad der Empfehlung	Dosierung
Beibehaltung der Therapie mit Antimalariamitteln	HCQ	3 [41]	C [41]	$\leq 6,0 - 6,5$ mg/kg Idealkörpergewicht/Tag Berechnung Idealkörpergewicht: – Männer: $[\text{Körpergröße} - 100] - 10\%$ – Frauen: $[\text{Körpergröße} - 100] - 15\%$
Induktionstherapie	<i>Kombination von Glucocorticoiden mit:</i>			Initial Methylprednisolon 500 – 750 mg i. v. an 3 aufeinanderfolgenden Tagen (Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad C); danach Glucocorticoide per os 0,5 mg/kg KG/Tag für 4 Wochen (Empfehlungsgrad: C), danach weitere Reduktion
	MMF <i>oder</i>	1 [41]	A [41]	3 g/Tag bzw. MPA 2,16 g/Tag für 6 Monate (vor allem bei ausgeprägter Proteinurie)
	Cyclophosphamid (niedrig dosiert) i.v. <i>oder</i>	1 [41]	B [41]	Gesamtdosis 3 g (6×500 mg 14-tägig) über 3 Monate
Erhaltungstherapie bei Ansprechen auf die Induktionstherapie	AZA	2 [41]	B [41]	2 mg/kg KG/Tag, selektiv bei günstigen Prognosefaktoren oder wenn MMF oder Cyclophosphamid kontraindiziert, nicht tolerabel oder nicht verfügbar sind
	<i>Kombination von niedrig-dosierten Glucocorticoiden mit:</i>			
	MMF <i>oder</i>	1 [41]	A [41]	2 g/Tag beziehungsweise MPA 1,44 g/Tag
Therapierefraktär <i>oder</i> Kontraindikation	AZA	1 [41]	A [41]	2 mg/kg KG/Tag MMF bzw. AZA jeweils über 3 Jahre (Evidenzlevel 3, Empfehlungsgrad: C), zuerst langsame Reduktion der Glucocorticoide
	Calcineurin-inhibitoren (Ciclosporin A, Tacrolimus)	–		
	Rituximab (anti-CD20)	–		

AZA: Azathioprin; HCQ: Hydroxychloroquin; KG: Körpergewicht; MMF: Mycophenolatmofetil; MPA: Mycophenolsäure; MTX: Methotrexat; NSAR: Nicht-steroidale Antirheumatika

1.3.1 Biologika

Als zugelassener Antikörper gegen SLE befindet sich ausschließlich Belimumab (Benlysta[®]) auf dem deutschen Markt. Der humane monoklonale Antikörper gegen das B-Lymphozyten-Stimulator-Protein (BLyS) [Synonym: B-Zell-aktivierender Faktor (BAFF)] reduziert die Differenzierung von B-Zellen zu Immunglobulin-bildenden Plasmazellen. Belimumab ist indiziert bei Patienten, die trotz Standardtherapie eine hohe Krankheitsaktivität aufweisen, beispielsweise durch niedriges Komplement oder hohe Anti-dsDNA-Antikörper. Die Dosierung der Infusionen erfolgt mit 10 mg/kg Körpergewicht im vierwöchentlichen Zyklus.

Wenn nach 6 Monaten Therapie keine nachweisliche Besserung eingetreten ist, sollte ein Abbruch der Belimumab-Therapie erwogen werden [143].

Zu Beginn der Studie war das Biologikum Belimumab ausschließlich als Pulver zur Herstellung einer Infusionslösung auf dem Markt. Während der Beobachtungszeit wurde Benlysta® mit abweichender Konzentration und anderem Applikationsregime als Fertigen bzw. Fertigspritze zugelassen [144]. Off-label findet bei Lupus-Nephritis, der u. a. bei rheumatoider Arthritis zugelassene anti-CD20-Antikörper Rituximab, Verwendung [41, 62].

Zahlreiche neue, aber auch bereits aus anderen Indikationen bekannte Biologika mit unterschiedlichen Zielstrukturen befinden sich aktuell in klinischer Untersuchung (siehe *Tabelle 1.7*). In einem Review von Sciascia et. al wurde ein Teil dieser und weitere für SLE erprobte Therapeutika dargestellt [145].

Nach der Zulassung von Belimumab sind mit Tabalumab [146], Blisibimod [147] und Epratuzumab [148] vielversprechende Biologika in Phase-III-Studien gescheitert. Atacicept [149] und Dapirolizumab [150] erreichten in ihren Phase-IIb-Studien jeweils nicht den primären Endpunkt. Dennoch zeigte sich eine robuste Unterscheidung der Atacicept- zur Placebo-Behandlung, insbesondere in Subgruppen mit erhöhter Krankheitsaktivität. Die Ergebnisse weiterer klinischer Untersuchungen sind abzuwarten [149]. Das Polypeptid Rigerimod (Lupuzor™) wies in einer Phase-III-Studie eine hohe Ansprechrate gegenüber Placebo auf. Aufgrund des hohen Ansprechens in der Placebogruppe wurde der primäre Endpunkt nicht erreicht. Ergebnisse einer Erweiterungsstudie sind 2019 zu erwarten [151]. Als potentielle Therapieoption galten die drei $\text{INF}\alpha$ -Blocker Anifrolumab, Rontalizumab und Sifalimumab. Anifrolumab verpasste in der ersten Phase-III-Studie (TULIP 1) bei Patienten mit mäßig bis schwerem aktivem, Autoantikörper-positiven SLE den primären Endpunkt. Eine detaillierte Evaluation der Ergebnisse beider Phase-III-Studien sollte nach Beendigung von TULIP 2 Ende 2018 erfolgen [152], steht aber weiterhin aus. Während die Phase-II-Studie von Rontalizumab [153] fragwürdige Ergebnisse lieferte [154], wurde Sifalimumab nach vielversprechender Phase-IIb-Studie [155] nicht weiter verfolgt [154].

Nach aussichtsreicher Phase IIb hinsichtlich der Wirkung und akzeptabler Sicherheit wird IFN-kinoid in einer Phase-III-Studie weiter untersucht werden [156]. Die humane, lösliche, nicht-glykolysierte Version des inhibierenden $\text{Fc}\gamma$ -Rezeptors IIb ($\text{Fc}\gamma\text{RIIb}$) SM101 schloss bereits 2014 mit aussichtsreichen Ergebnissen eine Phase-IIa-Studie ab [157], seitdem stehen weitere klinische Studien aus. Eine präklinische Studie zeigte, dass der anti- $\text{Fc}\gamma\text{RIIb}$ -monoklonale Antikörper SM201 eine inhibitorische Wirkverstärkung aufwies und dadurch zu einer besseren Hemmung von B-Zellen führte [158]. Für eine valide Einschätzung sind klinische Studien notwendig [154].

Nachdem sich der Antikörper Ustekinumab gegen IL-12 und IL-13 bereits bei Morbus Crohn und Psoriasis bewährte und zugelassen ist, wurde bei Patienten mit SLE in einer Phase-II-Studie zusätzlich zur Standardtherapie ein gutes Ansprechen auf Ustekinumab erzielt. Eine Phase-III-Studie mit größerer Zahl von Patienten soll die Ansprechrate und das

Sicherheitsprofil bestätigen [159]. Etwa 11 % der mit dem chimären anti-CD20-Antikörper Rituximab behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis weisen humane antichimäre Antikörper auf [160]. Mit Ofatumumab und Obinutuzumab sind zwei humanisierte anti-CD20-Antikörper gegen chronische lymphatische Leukämie (CLL) zugelassen. In einer kleinen Fallstudie mit 16 Patienten, die auf Rituximab mit Angioödem, anaphylaktoiden oder anaphylaktischen Symptomen reagierten, stellte Ofatumumab eine effektive und sichere Alternative dar [161]. Klinische Studien werden aktuell nicht durchgeführt [154]. Für Obinutuzumab wird in einer Phase-II-Studie die Sicherheit und Wirksamkeit bei SLE-Patienten mit Lupus-Nephritis Klasse III und IV untersucht. Resultate stehen dabei noch aus [162].

Neben Biologika gelten mit Ibrutinib (bereits zugelassen bei CLL) [163] und GDC-0853 [164] zwei orale Tyrosinkinase-Inhibitoren als aussichtsreicher Therapieansatz bei SLE.

Tab. 1.7: Bei SLE eingesetzte Biologika und deren Zielstrukturen, Evidenzlage, Resultate und Planung (modifiziert nach [154])

Biologikum	Zielstruktur	Effekt	Evidenz	Resultat	Planung
Atacicept	BAFF + APRIL	B-Zell-/Plasmazellen-Depletion	Phase-IIb [149]	Primärer Endpunkt verpasst	Follow-up-Studie
Dapirolizumab	CD40L	T-Zell-Co-Stimulation-Blockade	Phase-IIb [150]	Primärer Endpunkt verpasst	nicht bekannt
Rigerimod	–	T-Zell-Blockade	Phase-III [151]	Primärer Endpunkt verpasst	Follow-up-Studie
Anifrolumab	INF α	INF α -Blocker	Phase-III [152]	Primärer Endpunkt verpasst	Evaluation nach Abschluss TULIP 2
Rontalizumab	INF α	INF α -Blocker	Phase-II [153]	Primärer + sekundärer Endpunkt verpasst	nicht bekannt
Sifalimumab	INF α	INF α -Blocker	Phase-IIb [155]	Primärer Endpunkt erreicht	nicht bekannt
IFN-kinoid	–	Induktion von anti-INF α -Antikörper	Phase-IIb [156]	Teilweise primärer Endpunkt erreicht	Phase-III-Studie
SM101	Autoimmun-komplexe	Autoimmun-komplex-blockade	Phase-IIa [157]	Zweifach erhöhtes Ansprechen im Vergleich zu Placebo	nicht bekannt
SM201	Fc γ RIIb	Autoimmun-komplex-blockade	Präklinik [158]	Spezifität zu Fc γ RIIb bewiesen	nicht bekannt
Ustekinumab	IL-12/IL-23	T-Helferzellen-Depletion	Phase-II [159]	Primärer Endpunkt erreicht	Phase-III-Studie
Ofatumumab	CD20	B-Zell-Depletion	Fallstudie [161]	Verbesserung von Titern (ANA, Anti-dsDNA, Komplement)	Nicht verfolgt [154]
Obinutuzumab	CD20	B-Zell-Depletion	Phase-II [162]	Aktuell laufende Studie; Resultate ausstehend	–

ANA: antinukleärer Antikörper; Anti-dsDNA: anti-doppelsträngige Desoxyribonukleinsäure; APRIL: *a-proliferation-inducing ligand*; BAFF: B-Zell-aktivierender Faktor; Fc γ RIIb: Fc γ -Rezeptor IIB; IL: Interleukin; INF: Interferon

1.3.2 Antimalariamittel als Basistherapie

Die Antimalariamittel Hydroxychloroquin (HCQ) und Chloroquin (CQ) gelten als Mittel der Wahl der medikamentösen Therapie des SLE, sofern keine Kontraindikationen vorliegen [165]. Eine Kombination mit oralen Glucocorticoiden ist üblich [54]. Aufgrund des guten Sicherheitsprofils sollte die Therapie mit Antimalariamitteln (HCQ, CQ) so früh wie möglich nach Diagnosestellung begonnen werden [46, 166]. Beide Wirkstoffe werden der Gruppe der *disease modifying antirheumatic drugs* (DMARDs) zugeordnet und nach Körpergewicht dosiert. HCQ wird bis 49 kg Körpergewicht (KG) einmal täglich, bei 50 bis 64 kg KG einmal, jeden zweiten Tag zweimal täglich und ab 65 kg KG dauerhaft zweimal täglich gegeben. Bei bis zu 39 kg KG wird eine halbe CQ-Tablette eingenommen, ab 65 kg KG eine ganze Tablette [167].

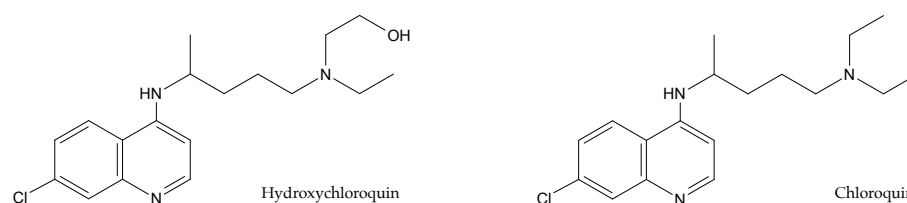


Abb. 1.3: Strukturformeln der Antimalariamittel Hydroxychloroquin (HCQ) und Chloroquin (CQ)

Nachweislich ist CD154 auf der Zelloberfläche von CD4⁺-T-Zellen bei zahlreichen Autoimmunerkrankungen wie z. B. Arteriosklerose und Alzheimer überexprimiert [168], so auch bei Patienten mit SLE [169]. Erst neuere Untersuchungen ergaben, dass HCQ einen dosisabhängigen inhibierenden Effekt auf CD154 in CD4⁺-T-Zellen von SLE-Patienten besitzt [170]. Die gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpenhemmern wie Pantoprazol kann die Resorption und Wirkung von HCQ/CQ vermindern [171].

HCQ kann nachweislich Hautmanifestationen eines bestehenden CLE und SLE innerhalb von acht Wochen signifikant verringern [172]. HCQ werden protektive Effekte auf thromboembolische Ereignisse zugeschrieben. Es hemmt die bei Patienten durch Antiphospholipid-Antikörper ausgelöste Thrombozytenaggregation ohne Einfluss auf die Blutungszeit zu nehmen [166, 173]. In einem Review von Rempenault et al. werden positive Einflüsse auf den Glukose- und Lipidstoffwechsel bei Patienten mit rheumatoider Arthritis dargelegt [174].

Insgesamt werden HCQ und CQ gut vertragen. Als schwerwiegendste unerwünschte Arzneimittelwirkung gelten unterschiedlichste Augenschäden. Von Bedeutung sind Hornhauttrübungen, Akkomodationsstörungen, irreversible Schädigungen des Farbsehens und der Sehschärfe. Um diesen Schädigungen vorzubeugen, empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh) während der ersten vier Monate alle 14 Tage, danach alle 2 Monate regelmäßige Kontrolluntersuchungen beim Ophthalmologen. [167]. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden zwischen 1997 und 2017 insgesamt 2898 Patienten mit

rheumatischen Erkrankungen, u. a. rheumatoider Arthritis und SLE, bezüglich ihrer HCQ-Verordnung ausgewertet. Bei 31 Patienten wurde Blindheit oder toxische Makulopathien auf einem oder beiden Augen diagnostiziert. Diese konnten bei 28 Patienten auf andere Ursachen wie z. B. diabetische/hypertensive Retinopathie oder Katarakt zurückgeführt werden. Lediglich bei drei Patienten wurde ein Zusammenhang der Retinopathie zur regelmäßigen Einnahme von HCQ 400 mg täglich über mindestens 18 Jahre hergestellt. Alle drei Patienten hatten keine visuellen Einbußen zu verzeichnen [175]. Das Risiko zu Erblinden wird daher als extrem niedrig eingeschätzt [176].

1.3.3 Mycophenolatmofetil/Mycophenolsäure

Die Lupus-Nephritis wird 6 Monate lang mit 3 g Mycophenolatmofetil (MMF) täglich (entsprechend 2,16 g Mycophenolsäure [MPA]) behandelt, bevor eine Erhaltungsdosis von 2 g MMF täglich (entsprechend 1,44 g MPA) angestrebt wird [41]. Bei Patienten ohne Organbeteiligung in Kombination mit HCQ und oralen Glucocorticoiden gilt 2 g MMF täglich als Standard [62]. In einer Studie von Salvadori et al. wurde gezeigt, dass 1 g MMF täglich der Wirkung von 720 mg MPA täglich entsprechen [177]. Sind Protonenpumpenhemmer als Medikation verordnet, wird die Bioverfügbarkeit von MMF herabgesetzt. Eine Umstellung auf das magensaftresistente MPA ist empfehlenswert [178].

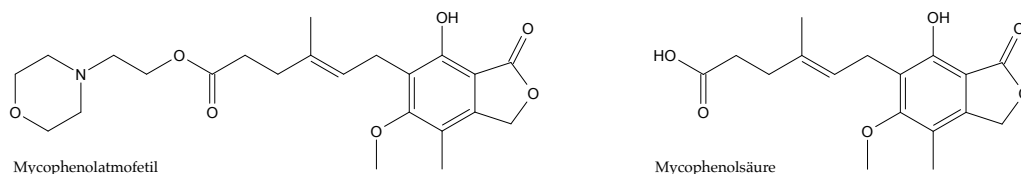


Abb. 1.4: Strukturformeln der Immunsuppressiva in Form des Prodrugs Mycophenolatmofetil (MMF) und der aktiven Mycophenolsäure (MPA)

Das Prodrug MMF wird nach peroraler Aufnahme zu seinem aktiven Metaboliten MPA hydrolysiert. MMF hemmt selektiv, nicht-kompetitiv die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH) und blockiert damit die Synthese von Guanosinnukleotiden. Ein weiterer Vorteil ist die Selektivität gegenüber dem Isotyp II, der IMPDH, der vorwiegend in Lymphozyten exprimiert wird [179]. Da B- und T-Zellen zur Proliferation zwingend auf Guanosinnukleotide angewiesen sind, werden deren Proliferation 5-fach stärker gehemmt als die anderer Zelltypen [180].

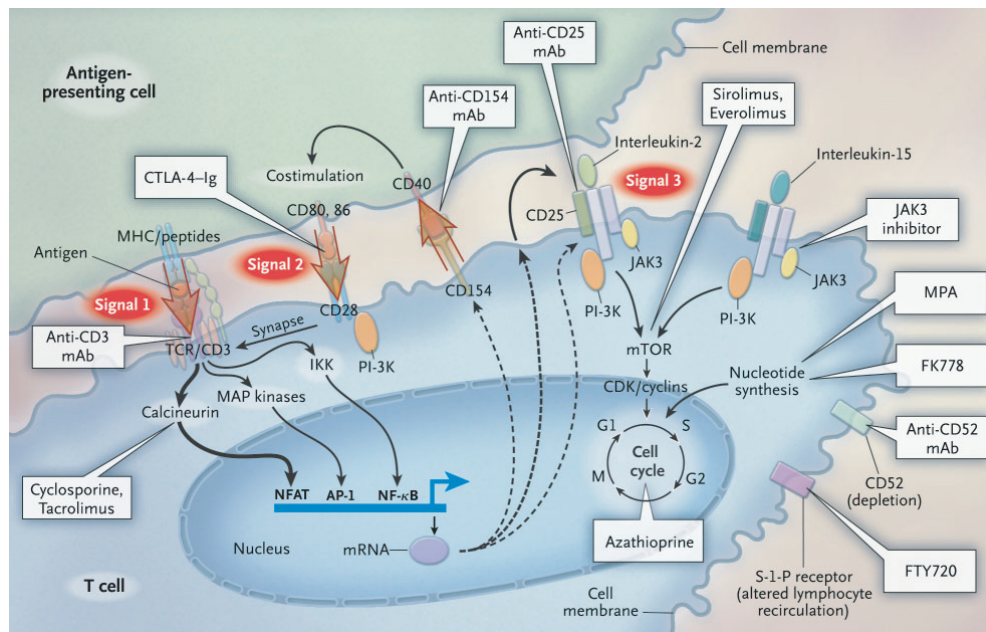


Abb. 1.5: Übersicht der Zielstrukturen und Wirkmechanismen der Immunsuppressiva Mycophenolatmofetil (MMF), Mycophenolsäure (MPA), Azathioprin (AZA), Tacrolimus (TAC) und Cyclosporin A (CSA) [181]

Grundsätzlich ist bei Lupus-Nephritis die Kombination von MMF mit HCQ empfohlen, da dies die renale Remission nachweislich verbessert [182]. MMF und MPA werden zur Induktions- und Erhaltungsdosis bei Patienten mit Lupus-Nephritis Klasse III bis IV eingesetzt [41]. Auch in der Behandlung der Lupus-Nephritis Klasse V zeigt MMF Gleichwertigkeit zu Cyclophosphamid [183]. Bei therapieresistenten Patienten ohne Organbeteiligung können MFA/MPA als Zusatzmedikation eingesetzt werden. Voraussetzung ist das nicht ausreichende Ansprechen auf HCQ/CQ und orale Glucocorticoide unter der Cushing-Schwelle ($< 7,5$ mg/Tag Prednisolon-Äquivalente) [46]. In einer offenen, randomisierten Studie wurde die deutliche Überlegenheit von MPA gegenüber AZA zur Behandlung bei Patienten ohne Nierenbeteiligung dargelegt [184].

Bis Ende 2017 wurden MMF und MPA ausschließlich im *off-label-use* zur Therapie des SLE mit Nierenbeteiligung eingesetzt. Im September 2017 hat der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) durch die Aufnahme in die Anlage VI der Arzneimittelrichtlinie MMF/MPA als Induktions-/Erhaltungstherapie bei Patienten mit Lupus-Nephritis als verordnungsfähig eingestuft [185].

Insgesamt gilt MMF als gut verträglich. Als häufigste Nebenwirkungen sind Diarrhö, Übelkeit und leichte Infektionen bei ca. bis zu 30 % der Patienten zu verzeichnen. Lebensbedrohliche Nebenwirkungen wie schwere Infektionen mit Todesfolge fallen deutlich seltener aus [186, 187, 188]. Diese Nebenwirkungen sind gerade in den ersten Therapiemonaten beschrieben und lassen sich häufig durch Anpassung der Dosis vermeiden [114]. MMF ist besser verträglich als Cyclophosphamid, aber als teratogen eingestuft [189] und gilt im Vergleich zu Azathioprin oder Hydroxychloroquin als kontraindiziert während der

Schwangerschaft. Zwischen Absetzen und Befruchtung der Eizelle sind 6 Wochen Abstand empfohlen [53].

1.3.4 Azathioprin

Das Immunsuppressivum Azathioprin (AZA) gehört zu den Purinanaloga (*Abbildung 1.6*) und wird in der Leber in seinem aktiven Metaboliten 6-Mercaptopurin umgewandelt. Auf der einen Seite wird die Synthese der Purinnukleotide gehemmt, auf der anderen Seite wird 6-Mercaptopurin anstelle von Adenin und Guanin in die DNA und RNA eingebaut [190]. Die Proliferation von Lymphozyten und natürlichen Killerzellen wird inhibiert, die Produktion von Antikörpern reduziert [114].

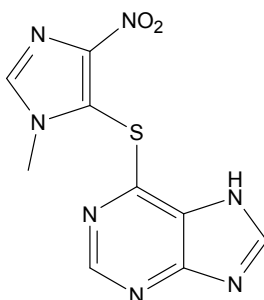


Abb. 1.6: Strukturformeln des Purinanalogen Azathioprin (AZA)

Anstelle von MMF kann auch AZA zur Einsparung von hohen Glucocorticoiddosierungen bei SLE ohne Organbeteiligung eingesetzt werden [41, 54]. AZA wird bei bestehender Lupus-Nephritis zur Induktionstherapie lediglich bei günstigen Prognosefaktoren der Lupus-Nephritis, Unverträglichkeit oder Kontraindikation der bevorzugten Arzneistoffe MMF oder Cyclophosphamid eingesetzt. Ohne Organmanifestation wird AZA mit 2 – 3 mg/kg KG/Tag dosiert, mit Organmanifestation hingegen mit 2 mg/kg KG/Tag [41]. Anhand von neun Studien wurde die bessere Wirksamkeit von MMF in der Erhaltungstherapie gegenüber AZA beschrieben [191]. Generell steht AZA im Zusammenhang mit höherem Risiko für Entzündungen [41]. Auch im direkten Vergleich zu MMF ist das Entzündungsrisiko erhöht und die Wirkung geringer [192]. Lassen sich die oralen Glucocorticoide nicht einsparen oder sind Patienten therapierefraktär auf Antimalariamittel, kann nach EULAR-Empfehlung als Alternative zu MMF auch eine Kombination mit AZA verordnet werden [54].

Als gängige Nebenwirkungen gelten Übelkeit, Erbrechen und Durchfall. Je nach Schwere der gastrointestinalen Nebenwirkungen muss AZA abgesetzt werden [114]. AZA gilt nicht als teratogen und kann daher auch in der Schwangerschaft eingenommen werden [53]. In einer kleinen Studie mit 12 stillenden Frauen konnten geringe Menge an 6-Mercaptopurin in der Muttermilch, nicht aber im Blut der Neonaten nachgewiesen werden [193]. Durch ein Defizit an Thiopurinmethyltransferase (TPMT) kann sich der toxische Metabolit Methylmercaptapurin anreichern und eine Knochenmarkssuppression induzieren. Diese

kann jedoch auch bei normaler TPMT-Aktivität vorkommen. [194] Gardiner et al. kamen nach Untersuchung von 4 stillenden Müttern unter Azathioprineinnahme zu dem Schluss, dass Stillen unter „normaler“ TPMT-Enzymaktivität sicher sei [195]. Eine schwerwiegende Arzneimittelinteraktion erfolgt mit den Urikostatika Allopurinol und Febuxostat. Durch deren Xanthinoxidase-Hemmung wird Azathioprin langsamer zu 6-Mercaptopurin metabolisiert [196]. Eine Kontraindikation bei gleichzeitiger Einnahme von AZA und Allopurinol liegt nicht vor. Um Nebenwirkungen zu vermeiden, sollte die Dosis von AZA auf 25 % der ursprünglichen Dosis reduziert werden [197].

1.3.5 Calcineurin-Inhibitoren

Ciclosporin A (CSA) ist ein immunsuppressiver Naturstoff, der erstmalig aus dem Pilz *Tolypocladium inflatum* isoliert wurde. Das zyklische Peptid enthält elf Aminosäuren [198, 199]. 1987 publizierten japanische Forscher die Isolation des immunsuppressiven Makrolidlaktons FK-506 aus dem Bakterium *Streptomyces tsukubaensis* [200]. Die INN-Bezeichnung Tacrolimus (TAC) ist abgeleitet von *Tsukuba macrolide immunosuppressant*, wobei der japanische Berg Tsukuba den Fundort des Bakteriums darstellt [201]. Die beiden lipophilen Arzneistoffe (siehe *Abbildung 1.7*) binden an Immunophiline.

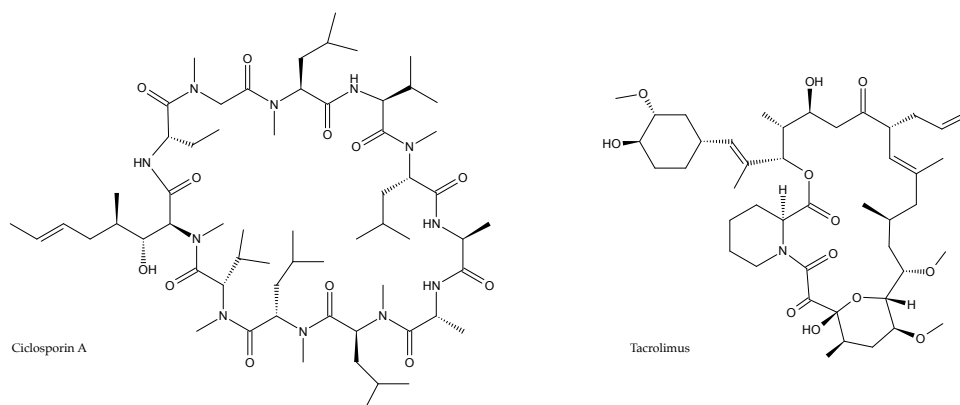


Abb. 1.7: Strukturformeln der Calcineurin-Inhibitoren Ciclosporin A und Tacrolimus

Immunophiline sind zelluläre Rezeptoren für immunsuppressive Arzneistoffe wie Ciclosporin A, Tacrolimus und Sirolimus. Abhängig vom Bindungspartner werden Immunophiline in zwei Kategorien eingeteilt. Während Cyclophilin CSA bindet, können FKBP's (*FK-506-binding proteins*) Tacrolimus und Sirolimus binden [202]. Die pharmakologisch wirksamen Rezeptor-Arzneistoff-Komplexe binden an die Phosphatase Calcineurin und inhibieren damit ein Schlüsselenzym der Immunantwort. Ohne Calcineurin-Inhibitoren erfolgt durch Antigen-präsentierende Zellen ein Calciumeinstrom in Lymphozyten, wodurch freies Calcineurin aktiviert wird und den Transkriptionsfaktor für Lymphozyten NFAT (*nuclear factor activating T cells*) dephosphoryliert. Durch diese Aktivierung wird Interleukin 2 (IL-2) gebildet, welches die Proliferation von Lymphozyten induziert [203]. Darüber wird die die

Zytokinproduktion von $\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, $\text{IFN}\gamma$, IL-6 und IL-10 sowie die T-Zell-abhängige Produktion von Immunglobulinen inhibiert [204].

1989 wurde CSA erstmals bei Patienten mit Lupus-Nephritis eingesetzt [205]. TAC wird heute zur Immunsuppression nach Organtransplantation wie Nieren, Pankreas, Leber, Herz, Lunge angewandt [206]. Bei SLE werden Calcineurin-Inhibitoren in der Regel nur bei therapierefraktären Patienten mit Organmanifestation oder Kontraindikationen eingesetzt [62]. MMF und die Kombination mit TAC verbessern im Vergleich zu Cyclophosphamid-Infusionen das Outcome von Patienten mit Lupus-Nephritis und werden daher als überlegen angesehen [191].

CSA und TAC werden als Substrate u. a. von CYP3A4 metabolisiert [207] und gelten ferner als Substrat des P-Glykoproteins (P-gp). Beide Calcineurin-Inhibitoren können als Induktor und Inhibitor des P-gp [208] und als Inhibitor von CYP3A4 bzw. CYP3A5 mit anderen Arzneimitteln wechselwirken [209]. CSA und TAC weisen ein hohes Interaktionspotential mit zahlreichen Arzneistoffen auf und können in ihren Spiegeln beeinflusst werden [208, 210].

Im direkten Vergleich ist die Inzidenz von UAWs wie Hypertonie, Hyperlipidämie und kosmetischen Nebenwirkungen wie Gingivahyperplasie und Hirsutismus bei TAC geringer als bei CSA [211]. Gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Diarrhö treten nur selten auf [212]. Die Häufigkeit von UAWs wie Infektionen, Nephro- und Neurotoxizität korreliert mit dem Blutspiegel von TAC [213]. Im Vergleich zu MMF gelten TAC [214] und CSA [53] als verhältnismäßig sicher in der Behandlung der Lupus-Nephritis während der Schwangerschaft. Die Aufnahme von Tacrolimus über die Muttermilch gilt als vernachlässigbar [215], Stillen unter CSA als wahrscheinlich unbedenklich, aber nicht als empfehlenswert [212].

Kapitel 2

2 Zielsetzung und Fragestellungen

Patienten mit der chronisch-entzündlichen Autoimmunerkrankung Systemischer Lupus erythematoses müssen ihre immunsuppressive Arzneimitteltherapie lebenslang einnehmen. Aufgrund der relativ niedrigen Prävalenz des SLE und des heterogenen Krankheitsbildes können Jahre bis zur korrekten Diagnosestellung vergehen. SLE ist gekennzeichnet durch Phasen mit niedrigerer (Remission) und erhöhter Krankheitsaktivität (Schübe) [35]. Besonders während akuter Schübe können sich Schäden in allen Organen manifestieren, sodass eine fünfmal erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung angenommen wird [54]. Häufig betroffen sind Haut, Gelenke, Nieren und das Herz-Kreislaufsystem [33, 34, 35, 36]. Ein früher Beginn und die andauernde Fortführung der Arzneimitteltherapie können den progressiven Krankheitsverlauf begrenzen. Bestenfalls wird eine Teilremission/Remission erreicht. Eine zuverlässige Arzneimitteladhärenz der Patienten ist ausschlaggebend für den Therapieerfolg. Es wird davon ausgegangen, dass nur 50 % der Patienten mit chronischen Erkrankungen ihre Therapie treu umsetzen [66]. Non-Adhärenz begünstigt progressive Krankheitsverläufe, unnötige Hospitalisierungen bis hin zum frühzeitigen Tod. Durch unzureichende Adhärenz werden allein in Deutschland pro Jahr etwa 10 Milliarden Euro Kosten zu Lasten des Gesundheitssystems generiert [75]. In der einzigen deutschen Studie wurde die Adhärenz der immunsuppressiven Arzneimitteltherapie ausschließlich mit Hilfe von Fragebögen zu einem einmaligen Zeitpunkt erhoben [121]. Eine kontinuierliche elektronische Messung der Arzneimitteladhärenz von SLE-Patienten in Deutschland ist nicht bekannt.

Ziel dieser Beobachtungsstudie war die Bestimmung der Arzneimitteladhärenz mit der oralen Immunsuppressiva-Therapie von Patienten mit SLE über einen Beobachtungszeitraum von 6 bzw. 9 Monaten. In der prospektiven, nicht-interventionellen, nicht-randomisierten, monozentrischen Beobachtungsstudie wurden die Compliance-Raten (TC, DC, TiC) mittels MEMS[®] gemessen. Als primäre Fragestellung wurde der Einfluss der Krankheitsaktivität auf die Arzneimitteladhärenz untersucht. Die Bestimmung der Arzneimitteladhärenz mit der peroralen immunsuppressiven Therapie und deren Adhärenz-determinierenden Faktoren sollen die Basis für die künftige Behandlung von Patienten mit SLE darstellen.

Insbesondere folgende Fragestellungen sollen hierfür beantwortet werden:

Primäre Fragestellung

- Gibt es einen Unterschied in der Arzneimitteladhärenz von Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsaktivität ihres Systemischen Lupus erythematoses?

Sekundäre Fragestellungen

- Wie verlässlich nehmen die Patienten ihre verordneten Arzneimittel ein (gemessen als Taking-, Dosing-, Timing-Compliance)?
- Gibt es einen Einfluss von Angst, Depression, Fatigue-Syndrom oder Lebensqualität auf die Arzneimitteladhärenz?
- Gibt es einen Unterschied in der Arzneimitteladhärenz für die SLE-Medikation in Abhängigkeit von der Dauer der Erkrankung (neu diagnostiziert, Langzeit-behandelt)?
- Gibt es alters- oder geschlechterspezifische Unterschiede in der Arzneimitteladhärenz und dem Vorkommen eines Fatigue-Syndroms und der Lebensqualität?
- Kann eine Smartphone-App (RheumaLive[®]) mit Erinnerungs- und Tagebuchfunktion die Arzneimitteladhärenz mit der SLE-Medikation steigern?

3

Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Für die prospektive, nicht-interventionelle, nicht-randomisierte, monozentrische Beobachtungsstudie zur Arzneimitteladhärenz bei Patienten mit SLE wurde 2016 von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz ein zustimmendes Votum erteilt. Die letzte überarbeitete Version 4 des Ethikantrags, die zugehörige Patienteninformation und der Prüfplan sind Gegenstand von *Anlage 1 Ethikantrag*, *Anlage 2 Patienteninformation* und *Anlage 3 Prüfplan*. Die Studie wurde offen durchgeführt. In Kooperation mit der Rheumaambulanz der I. Medizinischen Klinik und der Krankenhausapotheke der Universitätsmedizin Mainz wurden die Patienten rekrutiert. Die Richtlinien der *Good Clinical Practice* wurden hinsichtlich der Durchführung, Dokumentation und Auswertung der Beobachtungsstudie eingehalten. Die Deklaration von Helsinki diente als ethische Grundlage zur Forschung am Menschen. Die vertrauliche Behandlung von persönlichen Daten wurde entsprechend dem Datenschutzgesetz umgesetzt.

Zur Studienteilnahme wurden Patienten mit bekanntem SLE rekrutiert. Die in *Tabelle 3.1* dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien wurden realisiert. Mittels statistischer Annahmen und der Realisierbarkeit im Rahmen einer Doktorarbeit wurde eine Patientenzahl von 50 angestrebt.

Tab. 3.1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
diagnostizierter Systemischer Lupus erythematoses	Keine Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie
Einwilligungserklärung bezüglich Datenerfassung und Teilnahmebereitschaft	Fehlende Einsichtsfähigkeit oder Einwilligungsfähigkeit
Einnahme von Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure, Azathioprin, Ciclosporin, Tacrolimus, Methotrexat oder Applikation von Methotrexat s.c.	Alter < 18 Jahre
Patienten, die Deutsch oder Englisch sprechen	
Alter \geq 18 Jahre	

Die Rekrutierung und Aufklärung der Patienten erfolgte durch den behandelnden Arzt. Jedem potentiellen Teilnehmer wurde im Einzelgespräch die Beobachtungsstudie anhand der Patienteninformation samt Einwilligungserklärung (siehe *Anlage 2 Patienteninformation*) detailliert beschrieben und erläutert. Bei Zustimmung wurde eine schriftliche Einwilligung unterzeichnet. Die Patienten wurden aufgeklärt, dass ihnen durch Nicht-Teilnahme kein Nachteil entstehe und die Studie jederzeit ohne Angabe von Gründen beendet werden könne. Eine Umstellung der SLE-Therapeutika aufgrund der Teilnahme in der Studie wurde ausgeschlossen. Eine Arzneimittelumstellung oder -dosisanpassung aufgrund von Unverträglichkeiten oder verschlechternder Symptomatik wurde unabhängig vom Studiendesign nach ärztlichem Ermessen durchgeführt. Die Patienteninformation samt Einwilligungserklärung wurde in der Rheumaambulanz von der aufklärenden Person und dem Patienten unterzeichnet. Das Original wurde im Rekrutierungszentrum dokumentiert, der Patient erhielt eine Kopie.

Im Anschluss hatte jeder Patient die Gelegenheit, offene, noch ungeklärte Fragen mit dem verantwortlichen Krankenhausapotheker Jens Boverter zu klären. Der Studienablauf ist schematisch in *Abbildung 4.1* dargestellt. Es erfolgte während einer 6-monatigen Beobachtungszeit für jeden Patienten die Messung der Arzneimitteladhärenz mit der SLE-Medikation objektiv mittels MEMS[®]-Dosen. Zwecks Anpassung an die routinemäßigen Besuche in der Rheumaambulanz wurde für die Beobachtungszeit von 6 Monaten eine Abweichung von ± 4 Wochen toleriert. Zu vorab festgelegten Zeitpunkten wurde die Arzneimitteladhärenz subjektiv mit Fragebogen sowie die Lebensqualität und Krankheitsaktivität erhoben. Nach etwa 5 Monaten erhielten die Patienten ein Anschreiben zwecks Zustimmung der Verwendung von RheumaLive[®] (siehe *Anlage 7 Zustimmung RheumaLive[®]*). Bei zustimmender Rückmeldung bekamen die Patienten ein Anschreiben, wie die RheumaLive[®] über den Google Play Store und den iTunes App-Store herunterzuladen ist (siehe *Anlage 8 Anschreiben RheumaLive[®]*). Eine selbsterstellte Anleitung für die in der Studie verwendete Erinnerungsfunktion der Medikamente lag bei (siehe *Anlage 9 Anleitung*).

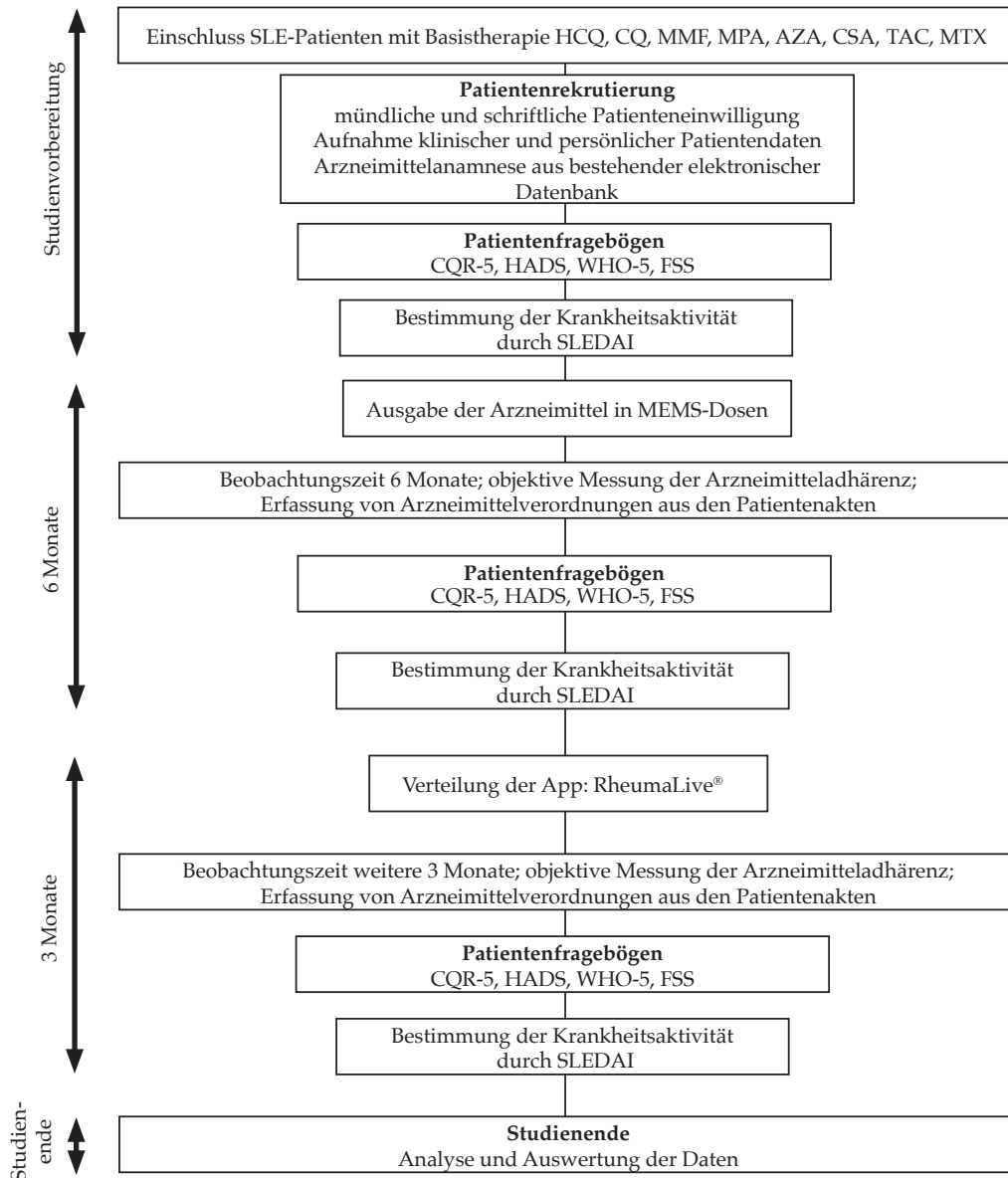


Abb. 3.1: Flussdiagramm des Studienablaufs; AZA: Azathioprin, CSA: Ciclosporin A, CQ: Chloroquin, CQR-5: 5 Item Compliance Questionnaire Rheumatology, FSS: Fatigue Severity Scale, HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale, HCQ: Hydroxychloroquin, MMF: Mycophenolatmofetil, MPA: Mycophenolsäure, MTX: Methotrexat, TAC: Tacrolimus, WHO-5: 5 Item WHO Well-being Index

3.2 Erhebung der Krankheitsaktivität mittels SLEDAI

Die ursprüngliche Version des SLEDAI wurde 1985 eingeführt. Die 24 Items des SLEDAI setzen sich zusammen aus 16 Klinik- und 8 Laborparametern. Jeder der Symptomparameter wird bei Vorliegen mit einer vorgegebenen Punktzahl bewertet (siehe *Tabelle 3.2*). Durch Addition der Punkte ergibt sich ein Gesamtwert von 0 bis 105 Punkten. Je höher der SLEDAI ausfällt, desto höher ist der Grad der Erkrankung [216]. Scores > 5 gelten als klinisch relevant und sind in 50 % der Fälle mit einem Therapiebeginn verbunden [217].

Der SLEDAI wird zu Therapieentscheidungen im klinischen Alltag genutzt. Die EULAR empfiehlt, bei jeder Patientenvorstellung anhand einer standardisierten Messmethode die Krankheitsaktivität zu bestimmen [54]. Der vollständige SLEDAI samt Definitionen der Symptome ist *Anlage 10 SLEDAI* [218] zu entnehmen.

Tab. 3.2: Die 24 Items des SLEDAI (Systemic Lupus erythematodes Activity Index) und zu vergebende Punktzahl bei Vorliegen des jeweiligen Symptoms [216, 219]

Organsystem	Beschreibung	Punkte
Neurologisch	Anfall	8
	Psychose	8
	Psychoorganisches Syndrom	8
	Sehstörung	8
	Hirnnerven-Störung	8
	Lupus-Kopfschmerzen	8
	Zerebrovaskulärer Insult	8
Vaskulär	Vaskulitis	8
Muskuloskelettal	Arthritis	4
	Myositis	4
Renal	Harnzylinder	4
	Hämaturie	4
	Proteinurie	4
	Pyurie	4
Dermal	Erythem	2
	Alopezie	2
	Schleimhautulzera	2
Serös	Pleuritis	2
	Perikarditis	2
Immunologisch	Komplementverminderung	2
	erhöhte dsDNA-Antikörper	2
Konstitutionell	Fieber	1
Hämatologisch	Thrombozytopenie	1
	Leukopenie	1

3.3 MEMS[®]-gestützte, elektronische Messung der Arzneimitteladhärenz

Zur Ermittlung der Arzneimitteladhärenz wurden folgende Utensilien der AARDEX Group erworben und verwendet:

- MEMS[®] TrackCap der Größe 45 mm
- HDPE Behältnisse der Größe 250 cc
- MEMS[®] Reader
- medAmigo[®] Software

Das MEMS[®]-System setzt sich zusammen aus einem gewöhnlichen High-Density-Polyethylen-Behältnis und einem elektronischen MEMS[®]-Deckel. Der Kern des robusten weißen Deckels besitzt einen Mikrochip, der bei jedem Aufdrehen des Deckels Datum und Uhrzeit abspeichert. Die MEMS[®]-Deckel sind kindersicher, wasserresistent und weisen eine Batterielaufzeit von 36 Monaten nach Auslieferung auf. Die MEMS[®]-Deckel wurden in einer Version bestellt, die eine direkte Verwendung ohne Initialisierung erlaubt. Für das Auslesen der Daten wird der MEMS[®]-Reader mittels USB-Port mit einem Computer verbunden. Der zu lesende MEMS[®]-Deckel wird kopfüber auf den Reader gelegt. Die Auswertungsoberfläche medAmigo[®] ist passwortgeschützt über herkömmliche Internet-Browser webbasiert zugänglich.

Vor der Aushändigung wurden die Patienten über den sachgemäßen Umgang mit den MEMS[®]-Dosen mit Hilfe einer MEMS[®]-Anleitung (*Anlage 4 Information Handhabung*) geschult und der Studienablauf erläutert. Im Austausch zu einer ärztlichen Verordnung wurde die Erstverordnung der Studienmedikation in HDPE-Behältnissen ausgehändigt. Über den kompletten Beobachtungszeitraum hinweg wurden die Patienten auf Vorlage einer Verordnung durch die Krankenhausapotheke der Universitätsmedizin Mainz mit ihrer SLE-Therapie versorgt. Die sonstigen Medikamente wurden unverändert über öffentliche Apotheken bezogen. Die Patienten wurden gebeten, anfallende Dosis- oder Arzneimittelumstellungen und versehentliches Öffnen der MEMS[®]-Behältnisse in einem vorgefertigten Dokumentationsbogen (*Anlage 5 Dokumentationsbogen Abweichung Entnahme*) zu notieren.

Für die Arzneimitteladhärenzmessung war es unerheblich, welches SLE-Arzneimittel die Patienten einnehmen. Alle Patienten werden in die selbe Beobachtungsgruppe eingeteilt. In der Regel erhielten die teilnehmenden Patienten das in der Krankenhausapotheke gelistete und bevorratete Arzneimittel (siehe *Tabelle 3.3*).

Tab. 3.3: Als Studienmedikation verwendete Fertigarzneimittel

Fertigarzneimittel	Wirkstoff	Stückzahl pro MEMS®-Behältnis
Quensyl® 200 mg Filmtabletten	Hydroxychloroquin	100
Resochin® 250 mg Tabletten	Chloroquin	100
CellCept® 250 mg Kapseln / 500 mg Filmtabletten	Mycophenolatmofetil	50
Myfortic® 180 mg / 360 mg magensaftresistente Tabletten	Mycophenolsäure	50 / 25
Advagraf® 1 mg / 3 mg retardierte Hartkapseln	Tacrolimus	50
Sandimmun® Optoral 25 mg / 50 mg / 100 mg Weichkapseln	Ciclosporin A	25 / 20 / 10
Azathioprin Hexal® 25 mg / 50 mg / 75 mg Filmtabletten	Azathioprin	100
metex® 2,5 mg / 7,5 mg / 10 mg	Methotrexat	nicht ermittelt

Für die Abpackung in MEMS®-Dosen wurden verblisterte Arzneimittel so ausgeschnitten, dass die Luftpolster nicht zerstört wurden. Da Advagraf® zwecks Schutzes vor Licht/Feuchtigkeit in hermetisch dichten Beutel vertrieben wird, wurde das Haltbarkeitsdatum nach Öffnen der Beutel wie vom Hersteller gekennzeichnet herabgesetzt. Die ausgeeinzelten, verblisterten Darreichungsformen wurden in die Arzneimitteldosen überführt. Die Kennzeichnung jeder Abpackung erfolgte nach Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) § 14. Je nach Arzneimittel und Wirkstärke wurden unterschiedliche Etikettenfarben zur besseren Unterscheidung gewählt. In *Abbildung 3.2* sind beispielhaft abgepackte Studienmedikationen veranschaulicht. Zur optimalen Befüllung der MEMS®-Behältnisse wurde für jedes Arzneimittel die passende Anzahl ermittelt. Diese standardisierte Füllmenge wurde beibehalten. Entsprechend der verordneten Stückzahl wurden den Patienten mehrere Dosen pro Arzneimittel ausgehändigt. Diese Füllmengen wurde z. B. bei Quensyl Filmtabletten auf 100 Stück, bei CellCept 500 mg Filmtabletten auf 50 Stück festgelegt. Für Folgeverordnungen wurden jeweils diese Füllmengen in Folie eingeschweißt. Um die Patienten umgehend mit Folgemedikationen versorgen zu können, wurden die am häufigsten verordneten Medikamente Hydroxychloroquin und Mycophenolatmofetil auf Vorrat in Tüten eingeschweißt.

Für Folgemedikation erhielten die Patienten gegen eine ärztliche Verordnung vom Krankenhausapotheker die Medikation in einer versiegelten Tüte. Den Patienten wurde erläutert, bei der letzten Entnahme aus der MEMS®-Dose die Tüte der Folgemedikation vorsichtig aufzureißen und den Inhalt in die noch geöffnete MEMS®-Dose zu überführen.



Abb. 3.2: Beispielhafte Studienmedikation von Quensyl® (HCQ), CellCept® 500 mg (MMF) und Myfortic® 360 mg (MPA) in MEMS®-Behältnissen und Nachfüllpackungen

Jeweils eine Patientin blieb auf ihr vertrautes Ciclosporin 1A Pharma® bzw. Immunosporin® (Firma Novartis Pharma GmbH) eingestellt. Bei der ersten Verordnung der SLE-Medikation nach Studieneinschluss erhielten die Patienten für jedes verordnete Medikament je Wirkstärke ein separates MEMS®-Behältnis inklusive MEMS® Cap. Zur besseren Differenzierung wurden sie mit unterschiedlich farbigen Etiketten versehen. Diese Behältnisse samt elektronischen Deckeln blieben ohne Unterbrechung bis zum Ende der Beobachtungszeit bei den Patienten. Nach Rückgabe der MEMS®-Dose bzw. nach Beobachtungsende des jeweiligen Patienten wurden für die Adhärenzbestimmung die im folgenden dargestellten drei etablierten Formen der Compliance ausgewertet [220]:

Die *Taking Compliance* beschreibt die Gesamtheit aller eingenommenen Dosen in Bezug auf die verschriebenen Dosen. Sie gibt keinen Aufschluss auf Korrektheit der Einnahme bezüglich der Einnahmezeit und der Tagesdosis. Es können Überdosierungen ($TC > 100\%$) und Unterdosierungen oder Therapieferien ($TC < 100\%$) abgebildet werden. Allerdings können auch Überdosierungen durch Unterdosierungen kaschiert werden.

$$TC [\%] = \frac{\text{Anzahl eingenommener Dosen}}{\text{Anzahl verordneter Dosen}} \cdot 100$$

Die *Dosing Compliance* stellt die Tage mit korrekter Dosierung im Verhältnis zur Gesamtheit der Tage des Beobachtungszeitraums dar. Die DC liefert aber keinen Aufschluss über die Korrektheit der Einnahmezeiten.

$$DC [\%] = \frac{\text{Anzahl Tage mit korrekter Dosierung}}{\text{Anzahl Tage Beobachtungszeitraum}} \cdot 100$$

Die *Timing Compliance* definiert die Regelmäßigkeit der Einnahmezeitpunkte. Das Zeitintervall zwischen mehreren Einzeldosen wird betrachtet. Bei einmaliger Einnahme sollte dies 24 Stunden, bei zweimaliger Einnahme 12 Stunden, bei dreimaliger Einnahme 8 Stunden, usw. entsprechen. Als Zeitpuffer wird das jeweilige Zeitintervall mit $\pm 25\%$ versehen. Daraus ergeben sich Zeitintervalle von 24 ± 6 Stunden, für 12 ± 3 Stunden, für 8 ± 2 Stunden.

$$TiC [\%] = \frac{\text{Anzahl Einnahmen im korrekten Zeitintervall}}{(\text{Anzahl verordneter Dosen}) - 1} \cdot 100$$

Nachfolgend werden die Compliance-Raten der einzelnen Patienten und in Abhängigkeit der Determinanten dargestellt. Diese Gesamtraten eines Patienten werden aus den Einzelraten der ein bis drei SLE-Arzneimittel anteilig ihrer Beobachtungszeit auf die Gesamtbeobachtungszeit errechnet. Beispielsweise weist Patient 27 eine TC-Rate von 93 % über 195 Tage Beobachtung seiner HCQ- und 96 % über 188 Tage seiner AZA-Einnahme auf (siehe *Anlage 14 Übersichtstabelle patientenbezogener Compliance-Raten*). Es ergibt sich:

$$\frac{195}{195 + 188} \cdot 93\% + \frac{188}{195 + 188} \cdot 96\% = 94\%$$

Kategorisierung der Arzneimitteladhärenz

In dieser Beobachtungsstudie wird die Arzneimitteladhärenz trichotomisiert in *non-adhärenz*, *partiell adhärenz* und *adhärenz*. Die Kategorisierung erfolgt auf Basis von prozentualen Raten der TC, DC und TiC (siehe *Tabelle 3.4*).

Tab. 3.4: Prozentuale Grenzen zur Trichotomisierung (non-adhärenz, partiell adhärenz, adhärenz) für die Taking Compliance (TC), Dosing Compliance (DC) und Timing Compliance (TiC)

	non-adhärenz	partiell adhärenz	adhärenz
Taking Compliance	< 70 %	≥ 70 % bis < 90 %	≥ 90 bis 110 %
Dosing Compliance	< 60 %	≥ 60 % bis < 80 %	≥ 80 bis 100 %
Timing Compliance	< 60 %	≥ 60 % bis < 80 %	≥ 80 bis 100 %

3.4 Erhebungen mittels Patientenfragebögen

Die Patienten erhalten während ihres Termins in der Rheumatologischen Ambulanz Fragebögen (siehe *Anlage 6 Fragebögen enthaltend MMAS-4, CQR-5, FFS, WHO-5, HADS-D*) zur Ermittlung der Arzneimitteladhärenz, Fatigue, Lebensqualität, Angst und Depression. Die Fragebögen werden allen Patienten zu Studienbeginn (t_0) und nach sechs Monaten (t_{6m}) ausgehändigt. Patienten, die der Verwendung der Smartphone-App RheumaLive[®] zugestimmt haben (siehe *Anlage 7 Zustimmung RheumaLive[®]*), erhalten nach 9 Monaten (t_{9m}) einen weiteren Fragebogen mit identischen Fragen. Die Beantwortung der Fragebögen dauert etwa 20 Minuten.

3.4.1 Messung der Arzneimitteladhärenz mittels CQR-5-Fragebogen

Der *Compliance Questionnaire Rheumatology* (CQR) ist ein spezifischer Fragebogen zur Ermittlung der Arzneimitteladhärenz mit Rheuma-Medikamenten. In seiner ursprünglichen Form enthält der CQR 19 Fragen. Hughes et al. stellten fest, dass beim CQR mit steigender Fragenzahl die Beantwortung der Fragen stark abnimmt. Daraufhin wurde der Fragebogen auf 5 Fragen reduziert, wobei die Aussagekraft erhalten bleibt. Die verbleibenden Fragen legen eine starke Gewichtung auf das Vertrauen in die Arzneimitteltherapie und das gute Arzt-Patientenverhältnis (siehe *Tabelle 3.5*). Die Likert-Skala zur Beantwortung reicht von 1 (*ich stimme überhaupt nicht zu*) bis 4 (*ich stimme voll zu*) [221]. Der Adhärenz-Score errechnet sich wie nachfolgend beschrieben:

$$CQR-5 = \frac{\sum \text{Punkte} - 5}{0,15}$$

Der sich ergebende Score umfasst einen Bereich von 0 bis 100 Punkte. 0 Punkte stehen für eine vollständige Non-Adhärenz, während 100 Punkte eine ideale Arzneimitteladhärenz darstellen. Wird eine der fünf Fragen nicht beantwortet, wird diese Frage mit dem Mittelwert der übrigen vier Fragen ausgefüllt, um ein Ergebnis zu erhalten. Bei zwei und mehr nicht beantworteten Fragen kann keine Auswertung erfolgen. Die Trichotomisierung erfolgt in *non-adhärenz* ($< 60\%$), *partiell adhärenz* (≥ 60 bis $< 80\%$) und *adhärenz* ($\geq 80\%$).

Tab. 3.5: Die fünf Aussagen des CQR-5 (Compliance Questionnaire Rheumatology)

Aussage
Ich nehme meine Rheuma-Arzneimittel, weil ich dann weniger Probleme habe.
Ich werde nicht in Gefahr laufen, meine Rheuma-Arzneimittel zu vergessen.
Ich lagere meine Arzneimittel immer am selben Platz, deshalb vergesse ich nie die Einnahme.
Ich nehme meine Arzneimittel, da ich meinem Rheumatologen vertraue.
Was der Arzt mir sagt, daran halte ich mich.

3.4.2 Bestimmung des Fatigue-Syndroms mittels FSS

Zur Bestimmung eines Fatigue-Syndroms gibt es verschiedene etablierte Fragebögen. Der *Fatigue Severity Scale* (FSS) wird aufgrund seiner Reliabilität auch zur Validierung neuer Fatigue Scores verwendet [222]. Vor allem auf dem Gebiet des SLE hat sich der FSS bewährt [223]. Der FSS wurde für Patienten mit Multipler Sklerose und Systemischem Lupus erythematodes im Jahr 1989 in englischer Sprache erstmals veröffentlicht. Er enthält 9 Aussagen, die auf einer Skala von 1 (*trifft nicht zu*) bis 7 (*trifft voll zu*) beantwortet werden. Im Original liegt der Grenzwert für die Diagnostik einer erhöhten Fatigue bei Werten $FSS > 4$ [224], es wird jedoch auch ein Schwellenwert von ≥ 4 verwendet [225]. Manche Wissenschaftler postulieren für eine schwere Fatigue einen Schwellenwert von $FSS > 5$ [226]. Mittlerweile wurden in mehreren Studien die Schwellenwerte in drei Gruppen eingeteilt. *Keine Fatigue* ($FSS < 4$), *grenzwertige Fatigue* ($4 \leq FSS \leq 5$) und *Fatigue* ($FSS > 5$) [227, 228]. Für die Auswertung in dieser Arbeit wurde der Schwellenwert für eine Fatigue auf $FSS \geq 5$ festgelegt.

3.4.3 Messung der Lebensqualität mittels WHO-5-Fragebogen

Der *5 Item World Health Organization Well-being Index* (WHO-5) ist ein kurzer Fragebogen über das Wohlbefinden und die Lebensqualität. Er entwickelte sich aus zuvor publizierten 28 Fragen [229] über 10 Fragen [230] zu 5 markanten Fragen (*Tabelle 3.6*). Der reduzierte WHO-5 beinhaltet fünf positive Aussagen über das Befinden, Energie und Motivation der letzten zwei Wochen. Diese werden auf einer Skala von 0 (*zu keinem Zeitpunkt*) bis 5 (*die ganze Zeit*) beantwortet. Die Summe der gesamten Antworten umfasst 0 bis 25 Punkte. Null Punkte stehen für die *schlechteste*, 25 für die *beste Lebensqualität*. Zur besseren Vergleichbarkeit wird diese Summe mit 4 multipliziert und als Prozentangabe dargestellt. Als Schwellenwert für ein gutes Wohlbefinden gilt ≥ 13 bzw. $\geq 52\%$ [231].

Tab. 3.6: Die fünf Aussagen des WHO-5 (5 Item WHO Well-being Index)

In den letzten zwei Wochen...
... war ich froh und guter Laune.
... habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt.
... habe ich mich energisch und aktiv gefühlt.
... habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt.
... war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren.

3.4.4 Messung von Angst und Depression mittels HADS-D-Fragebogen

Die 14 Fragen des *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) wurden 1983 veröffentlicht. In abwechselnder Reihenfolge werden Aussagen zur Angst und Depression in der vergangenen Woche getätigt. Auf einer Skala von 0 bis 3 wird den Aussagen zugestimmt oder nicht. Anhand von 7 Fragen à maximal 3 Punkten ergeben sich maximal 21 Punkte für Angst/Depression. Die Auswertung für Angst und Depression erfolgt durch Bildung der Summe der jeweils 7 Fragen. 0 bis 7 Punkte gelten als *unauffällig*, 8 bis 10 als *grenzwertig* und 11 bis 21 als *abnormal* [232]. Der HADS wurde in zahlreiche Sprachen, u. a. ins Deutsche (HADS-D) übersetzt. Zur besseren Lesbarkeit wird im Fortlaufenden lediglich HADS statt HADS-D genannt werden.

Um einen Durchschnittswert zwischen zwei Messzeitpunkten zu erhalten, werden die Punkte des HADS gemittelt. Da die Grenzwerte wie in *Tabelle 3.7* ab ganzen runden Zahlen abgegrenzt (0 – 7, 8 – 10 bzw. 11 – 21) sind, könnten Zahlen wie 7,5 oder 10,5 nicht eindeutig zugeordnet werden. Um dies zu vermeiden, wurden die beschriebenen Grenzbereiche durch die Erweiterung auf eine Nachkommastelle nahtlos aneinander gegliedert.

Tab. 3.7: Grenzwerte des HADS-Fragebogens zur Kategorisierung in unauffällige, grenzwertige und abnormale Angst/Depression

Klassifikation	Herkömmliche Schwellenwerte	Für diese Arbeit verwendete Schwellenwerte
unauffällig	0 bis 7	0 bis < 7,5
grenzwertig	8 bis 10	7,5 bis 10,5
abnormal	11 bis 21	> 10,5 bis 21

Um der Klassifikation *grenzwertig* mehr Gewicht zu verleihen, wurde dieser Bereich von 7,5 bis 10,5 gelegt. Falls ein Patient z. B. 10 und 11 als Score angegeben hätte, wäre der Mittelwert bei 10,5. Würde man aufrunden ohne Nachkommastelle, fiel er mit 11 in die Klassifikation *abnormal*. Die Grenzwerte der Extrema *unauffällig* und *abnormal* wurden daher auf < 7,5 bzw. > 10,5 festgelegt.

3.5 RheumaLive[®] App

3.5.1 Bewertung der Nutzerfreundlichkeit mittels System Usability Scale

Im Anschluss an die dreimonatige Benutzung von RheumaLive[®] bewerten die Patienten die Smartphone-App mittels des *System Usability Scale* (SUS). Der SUS ist eine zehn Aussagen umfassende subjektive Bewertung der Benutzerfreundlichkeit (siehe *Tabelle 3.8*). Die nach Studienende an die Patienten gesendete App-Bewertung mittels SUS ist in *Anlage 11 RheumaLive[®]-Bewertung mittels SUS* angefügt.

Tab. 3.8: Die zehn Aussagen des System Usability Scale (SUS)

Nummer	Aussage
1	Ich kann mir sehr gut vorstellen, das System regelmäßig zu nutzen.
2	Ich empfinde das System als unnötig komplex.
3	Ich empfinde das System als einfach zu nutzen.
4	Ich denke, dass ich technischen Support brauchen würde, um das System zu nutzen.
5	Ich finde, dass die verschiedenen Funktionen des Systems gut integriert sind.
6	Ich finde, dass es im System zu viele Inkonsistenzen gibt.
7	Ich kann mir vorstellen, dass die meisten Leute das System schnell zu beherrschen lernen.
8	Ich empfinde die Bedienung als sehr umständlich.
9	Ich habe mich bei der Nutzung des Systems sehr sicher gefühlt.
10	Ich musste eine Menge Dinge lernen, bevor ich mit dem System arbeiten konnte.

Jede Aussage wird mit Punkten auf einer Likert-Skala von 1 (*stimme gar nicht zu*) bis 4 (*stimme voll zu*) beantwortet. Jede Aussage wird anschließend mit einem Wert von 0 bis 4 entsprechend *Tabelle 3.9* versehen. Die positiven Aussagen (1, 3, 5, 7 und 9) werden mit 1 bis 4 Punkten minus 1 bewertet. Die negativen Aussagen (2, 4, 6, 8, 10) werden mit 5 minus dem Likert-Skalen-Wert bewertet. Die Summe aller Punkte wird anschließend mit 2,5 multipliziert. Der SUS-Score erstreckt sich von 0 (*schlechte*) bis 100 Punkte (*gute Benutzerfreundlichkeit*) [233].

Bangor et al. haben den SUS in unterschiedliche Kategorien eingeteilt [234]. Die Einteilung lässt einen Rückschluss zu auf die Handhabbarkeit über die Bewertung des Einzelnen und für den Durchschnitt des SUS aller Teilnehmer.

- Scores unter 60 deuten auf *erhebliche Probleme der Nutzerfreundlichkeit* hin.
- Werte von 60 bis 80 entsprechen einer *grenzwertigen bis guten Handhabbarkeit*.
- Scores über 80 einer guten bis *exzellenten Handhabbarkeit*.
- 100 stellt eine *perfekte Handhabbarkeit* ohne nennenswerte Probleme dar.

Tab. 3.9: Punktwerte des System Usability Scale (SUS) anhand der positiven (1, 3, 5, 7, 9) bzw. negativen (2, 4, 6, 8, 10) Aussagen

	Zustimmung	Positive Aussagen (1, 3, 5, 7, 9)	Negative Aussagen (2, 4, 6, 8, 10)
Punktwerte	Stimme gar nicht zu	0	4
	Stimme nicht zu	1	3
	Neutral	2	2
	Stimme zu	3	1
	Stimme voll zu	4	0

3.6 Statistische Auswertungen

Die statistische Beratung erfolgte durch Prof. Dr. Manfred Berres des RheinAhrCampus Remagen der Hochschule Koblenz und des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz.

Nach Abschluss der elektronischen Arzneimitteladhärenzmessung mit Hilfe von MEMS[®] erfolgte das Auslesen der Rohdaten über die browserbasierte Studienoberfläche medAmigo[®]. Die statistische Auswertung und die grafische Darstellung wurde in SPSS Version 23.0.0.3 durchgeführt. Alle Tabellen sind mit LaTeX bzw. LyX erstellt worden. Wegen der besseren Lesbarkeit und des kleinen Patientenkollektivs werden berechnete prozentuale Angaben auf ganze Zahlen gerundet. Abgesehen von der primären Fragestellung werden bei allen statistischen Auswertungen Ergebnisse mit $p \leq 0,05$ als *auffällig* bezeichnet.

Die kontinuierliche Arzneimitteladhärenzbestimmung mittels MEMS[®] über einen Zeitraum von 6 bzw. 9 Monaten wird mit den Fragebogenergebnissen zu drei ausgewählten Zeitpunkten (t_0 , t_{6m} , t_{9m}) verglichen. Um eine Vergleichbarkeit herzustellen, wurden die Mittelwerte aus zwei Befragungszeitpunkten gebildet: Monat 0 und Monat 6 ($\emptyset_{t_0, t_{6m}}$), Monat 6 und Monat 9 ($\emptyset_{t_{6m}, t_{9m}}$). Dieses Vorgehen wird für CQR-5, FSS, WHO-5, HADS und SLEDAI umgesetzt.

Primäre Fragestellung

Für die primäre Fragestellung wird die mittels SLEDAI ermittelte Krankheitsaktivität in Zusammenhang mit den drei unterschiedlichen Compliance-Raten (TC, DC, TiC) gesetzt. Für den Ergebnisvergleich zwischen den beiden Beobachtungszeiträumen t_0 und t_{6m} bzw. t_{6m} und t_{9m} wird jeweils der Mittelwert des SLEDAI zu den beiden Befragungszeitpunkten zugrunde gelegt. Die drei für die Compliance-Raten ermittelten p-Werte werden mit Bonferroni mit k (Anzahl der Tests) adjustiert. In diesem Fall ist $k = 3$ aufgrund der drei unterschiedlichen Compliance-Raten.

Es können entweder die einzelnen p-Werte mit 3 multipliziert werden oder das Signifikanzniveau α durch drei geteilt werden. Da auch nach Multiplikation p per Definition maximal den Wert 1,000 annehmen kann, wird für die primäre Fragestellung $\alpha = 0,05$ durch drei geteilt. Liegen die Werte anschließend unter $\alpha = 0,017 = 1,7\%$, ist eine Abhängigkeit signifikant.

Sekundäre Fragestellungen

Im Vordergrund steht, die Arzneimitteladhärenz mittels elektronischer Überwachung festzustellen (unterteilt in TC, DC und TiC). Da medAmigo[®] tageweise abwechselnde Einnahmeregimen von einmaliger bzw. zweimaliger Einnahme täglich (im Wechsel 1 – 0 – 0 und 1 – 0 – 1) nicht darstellen kann, wurden alle Ereignisse als Excel-Tabelle exportiert. Die Auswertung erfolgte in Excel anhand der in *Kapitel 3.3* beschriebenen Formeln. Hatte ein Patient mehr als ein SLE-Medikament, wurde die jeweilige Gesamt-Compliance-Rate

(TC, DC, TiC) in Abhängigkeit von der Länge der Beobachtungszeiträume ermittelt.

Die Selbsteinschätzung der Patienten in Bezug auf Fatigue, Lebensqualität, Angst, Depression und Arzneimitteladhärenz durch Beantwortung der unterschiedlichen Fragebögen wurde in Abhängigkeit zu den Compliance-Raten gesetzt. Die des Weiteren erhobenen Patientendaten wie Alter, Geschlecht, Erkrankungsdauer und Zahl der Arzneimittel wurden auf Wechselbeziehungen mit den elektronisch ermittelten Compliance-Raten und den gemittelten Ergebnissen der Fragebögen überprüft.

Zwei rangskalierte Parameter werden mittels Kendalls Tau b (τ_b) berechnet. Bei ordinalen Größen wird aufgrund rechteckiger Kreuztabellen Kendalls Tau c (τ_c) erhoben. Haben zwei gegenüber gestellte Ordinalskalen die gleiche Anzahl an Kategorien, wird wegen der quadratischen Kreuztabelle Kendalls τ_b bevorzugt eingesetzt. Ob ein Unterschied in der Kategorisierung der Arzneimitteladhärenz (*non-adherent*, *partiell adherent*, *adherent*) durch Verwendung einer Smartphone-App vorliegt, wird über den Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bestimmt.

Alle Zielparameter und deren verwendeten Datenquellen sind *Tabelle 3.10* zu entnehmen. Die Auswahl statistischer Verfahren und deren Zielparameter und Einflussfaktoren sind in *Tabelle 3.11* aufgeführt.

Tab. 3.10: Darstellung der zu untersuchenden Zielparameter und der dazugehörigen Datenquellen

Zielparameter		Datenquelle									
		SLEDAI	TC	DC	TC	CQR-5	HADS	FSS	WHO-5	Demographie	RheumaLive®
Primär	Unterschiede in Arzneimitteladhärenz und Krankheitsaktivität	×	×	×	×						
Sekundär	Arzneimitteladhärenz von Patienten mit SLE		×	×	×	×					
	Einfluss von Angst/Depression auf die Arzneimitteladhärenz		×	×	×		×				
	Einfluss von Fatigue auf die Arzneimitteladhärenz		×	×	×			×			
	Einfluss von Lebensqualität auf die Arzneimitteladhärenz		×	×	×				×		
	Unterschied in Arzneimitteladhärenz und Erkrankungsdauer		×	×	×					×	
	Unterschiede in Arzneimitteladhärenz und Alter		×	×	×					×	
	Unterschiede in Arzneimitteladhärenz und Geschlecht		×	×	×					×	
	Unterschiede in Vorkommen von Fatigue und Alter							×		×	
	Unterschiede in Vorkommen von Fatigue und Geschlecht							×		×	
	Unterschiede in Lebensqualität und Alter								×	×	
	Unterschiede in Lebensqualität und Geschlecht								×	×	
		Einfluss einer Smartphone-App auf die Arzneimitteladhärenz		×	×	×					

Tab. 3.11: Statistische Verfahren zur Auswertung primärer und sekundärer Fragestellungen; Kategorisierung der Compliance-Raten (non-adhärenz, partiell adhärenz, adhärenz). der Angst/Depression nach HADS (unauffällig, grenzwertig, abnormal), der Fatigue nach FSS (Fatigue, keine Fatigue) und der Lebensqualität nach WHO-5 (besser, schlechter)

Zielparameter	Einflussfaktor	Kategorie	Statistischer Test
TC- / DC- / TiC-Raten	Alter	Skala	Kendalls τ_b
	Geschlecht	weiblich	t-Test für unabhängige Stichproben mit vorausgegangenem Levene-Test
		männlich	
	Erkrankungsdauer	Skala	Kendalls τ_b
	Arzneimittellanzahl	Skala	Kendalls τ_b
	Fatigue (FSS)	Skala	Kendalls τ_b
		Dichotomisiert	Kendalls τ_c
	Lebensqualität (WHO-5)	Skala	Kendalls τ_b
		Dichotomisiert	Kendalls τ_c
	Angst / Depression (HADS)	Skala	Kendalls τ_b
Trichotomisiert		Kendalls τ_c	

^B nach Bonferroni-Adjustierung $\alpha = 0,017$

Fortsetzung Tab. 3.11: Statistische Verfahren zur Auswertung primärer und sekundärer Fragestellungen

Zielparameter	Einflussfaktor	Kategorie	Statistischer Test
TC / DC / TiC (trichotomisiert)	Alter	Skala	Kendalls τ_b
	Geschlecht	weiblich	t-Test für unabhängige Stichproben mit vorausgegangenem Levene-Test
		männlich	
	Erkrankungsdauer	Skala	Kendalls τ_b
	Arzneimittellanzahl	Skala	Kendalls τ_b
	Fatigue (FSS)	Skala	Kendalls τ_b
		Dichotomisiert	Kendalls τ_c
		Lebensqualität (WHO-5)	Skala
	Angst / Depression (HADS)	Dichotomisiert	Kendalls τ_c
		Skala	Kendalls τ_c
Trichotomisiert		Kendalls τ_b	
Krankheitsaktivität (SLEDAI)	TC- / DC- / TiC-Raten	Skala	Kendalls τ_b ^B
	TC / DC / TiC	Trichotomisiert	Kendalls τ_c ^B

^B nach Bonferroni-Adjustierung $\alpha = 0,017$

Fortsetzung Tab. 3.11: Statistische Verfahren zur Auswertung primärer und sekundärer Fragestellungen

Zielparameter	Einflussfaktor	Kategorie	Statistischer Test
Arzneimitteladhärenz (CQR-5-Score)	TC- / DC- / TiC-Raten	Skala	Kendalls τ_b
	TC / DC / TiC	Trichotomisiert	Kendalls τ_c
Fatigue (FSS)	Alter	Skala	Kendalls τ_b
	Geschlecht	weiblich	t-Test für unabhängige Stichproben mit vorausgegangenem Levene-Test
		männlich	
	Angst / Depression (HADS)	Skala	Kendalls τ_b
Trichotomisiert		Kendalls τ_c	
Fatigue (dichotomisiert)	Alter	Skala	Kendalls τ_c
	Geschlecht	weiblich	t-Test für unabhängige Stichproben mit vorausgegangenem Levene-Test
männlich			
Lebensqualität (WHO-5-Score)	Alter	Skala	Kendalls τ_b
	Geschlecht	weiblich	t-Test für unabhängige Stichproben mit vorausgegangenem Levene-Test
		männlich	
	Fatigue (FSS)	Skala	Kendalls τ_b
Depression / Angst (HADS)	Skala	Kendalls τ_b	

^B nach Bonferroni-Adjustierung $\alpha = 0,017$

Fortsetzung Tab. 3.11: Statistische Verfahren zur Auswertung primärer und sekundärer Fragestellungen

Zielparameter	Einflussfaktor	Kategorie	Statistischer Test
Lebensqualität (dichotomisiert)	Alter	Skala	Kendalls τ_c
	Geschlecht	weiblich männlich	t-Test für unabhängige Stichproben mit vorausgegangenem Levene-Test
Angst/Depression (HADS-Score)	Alter	Skala	Kendalls τ_c
	Geschlecht	weiblich männlich	t-Test für unabhängige Stichproben mit vorausgegangenem Levene-Test
	Angst / Depression (HADS)	Skala	Kendalls τ_c
Angst/Depression (trichotomisiert)	Alter	Skala	Kendalls τ_c
	Geschlecht	weiblich männlich	t-Test für unabhängige Stichproben mit vorausgegangenem Levene-Test
	Angst / Depression	Trichotomisiert	Kendalls τ_b
RheumaLive [®]	TC- / DC- / TiC-Raten	Skala	t-Test für verbundene Stichproben
	TC / DC / TiC	Trichotomisiert	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

^B nach Bonferroni-Adjustierung $\alpha = 0,017$

Kapitel 4

4 Ergebnisse

4.1 Studiendesign

Jeder SLE-Patient wurde während seines Routinetermins zwischen März und Juni 2017 in der Rheumatologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Mainz auf die Teilnahme an der Studie angesprochen, 57 Patienten stimmten der Teilnahme zu. Ein Patient wurde im Erstgespräch mit dem Krankenhausapotheker als Dropout bewertet, da aufgrund der arthritischen Deformationen der Fingergelenke das Öffnen der MEMS[®]-Dose nicht möglich war.

56 Patienten beendeten die 6 Monate Beobachtungszeit entsprechend des Studiendesigns. Im Nachhinein wurden 9 Patienten als Dropout gewertet. 5 Patienten gaben ihre MEMS[®]-Dosen nicht zurück, ein Patient hat seine Folgerezept nicht in der Krankenhausapotheke eingelöst. Drei Patienten haben die Studie vorzeitig abgebrochen, wodurch die Beobachtungszeit weniger als 6 Monate betrug.

47 Patienten wurden nach 6 Monaten Beobachtungszeit mittels MEMS[®] zur Teilnahme mit RheumaLive[®] angefragt. Davon stimmten 12 Patienten der Verwendung der App RheumaLive[®] zu. Ein Patient konnte nicht teilnehmen, da RheumaLive[®] nicht für sein Windows Phone verfügbar ist. In der Folge wurden 11 Patienten drei weitere Monate beobachtet. Im Durchschnitt betrug die Beobachtungszeit zwischen t_0 und t_{6m} 6,0 Monate (= 26,2 Wochen) und zwischen t_{6m} und t_{9m} 2,9 Monate (= 12,5 Wochen). Lediglich Ausnahmen hatten eine kürzere oder längere Beobachtungszeit. Die Entwicklung des Patientenkollektivs ist in *Abbildung 4.1* dargestellt.

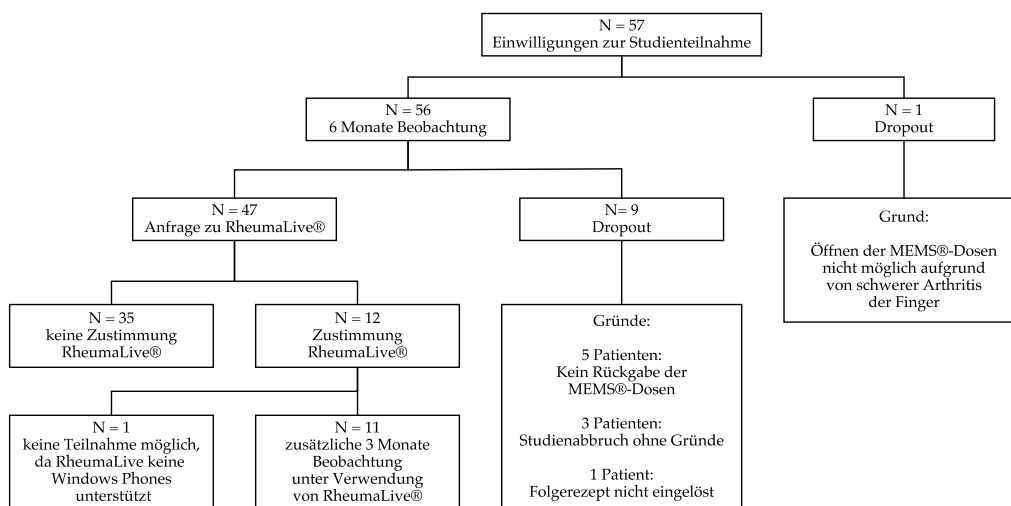


Abb. 4.1: Flussdiagramm zur Entwicklung des Patientenkollektivs und der Dropouts

Die Rücklaufquoten der vier unterschiedlichen Fragebögen betragen zwischen 73 bis 98 % über die 9 Monate Beobachtungszeit (Details, siehe *Tabelle 4.1*). Die durch die Rheumatologen durchgeführte Bestimmung der Krankheitsaktivität mittels SLEDAI belief sich auf eine Quote von 27 % (t_{9m}) bis 72 % (t_0). Zum Zeitpunkt t_{6m} füllte ein Patient keinen der vier ausgehändigten Fragebogen aus.

Tab. 4.1: Rücklaufquote der Fragebögen am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m})

Erhebung	t_0	t_{6m}	t_{9m}
	n (%)	n (%)	n (%)
SLEDAI	34/47 (72)	26/47 (55)	3/11 (27)
CQR-5	45/47 (96)	37/47 (79)	8/11 (73)
FSS	46/47 (98)	38/47 (81)	8/11 (73)
WHO-5	46/47 (98)	37/47 (79)	8/11 (73)
HADS	46/47 (98)	38/47 (81)	8/11 (73)

4.2 Demographie und Krankheitsaktivität

Alle demographischen Daten des Patientenkollektivs wurden Arztbriefen und ärztlichen Verordnungen entnommen. Zu Studienbeginn lag das Durchschnittsalter der Patienten bei 46 Jahren. Der jüngste Patient war 21, der älteste 75 Jahre alt. In die Auswertungen gingen 44 Frauen (94 %) und 3 Männer (6 %) ein. Im Durchschnitt waren die Patienten seit 12,5 Jahren mit SLE diagnostiziert, bei einer Spannweite von 0 bis 41 Jahren. Im Schnitt nehmen die Patienten zu Studienbeginn 7,0 verschiedene Arzneimittel regelmäßig oder bei Bedarf ein. Davon sind durchschnittlich 1,6 Arzneimittel als SLE-Therapie einzuordnen. Glucocorticoid- und Vitamin D₃-Einnahmen flossen dabei in die Gesamtanzahl ein, nicht in die Zahl der SLE-Arzneimittel. Verschiedene Stärken, wie beispielsweise MMF 250 mg und 500 mg, wurden als ein Arzneimittel gezählt. Die relevanten Charakteristika sind in *Tabelle 4.2* dargestellt.

Tab. 4.2: Patientenmerkmale im Gesamtkollektiv (N = 47) am Studienbeginn

		Gesamtkollektiv N = 47
Parameter		n (%)
Geschlecht	männlich	3 (6)
	weiblich	44 (94)
Alter (Jahre)	Mittelwert	46
	min	21
	max	75
	18 bis 30	7 (15)
	31 bis 45	15 (32)
	46 bis 55	14 (30)
	56 bis 65	7 (15)
	66 bis 75	4 (9)
Arzneimittellanzahl	Mittelwert	7,0
	min	1
	max	17
SLE-Arzneimittel	Mittelwert	1,6
	min	1
	max	3
Erkrankungsdauer (Jahre)	Mittelwert	12,5
	min	0
	max	41
	≤ 1	1 (2)
	≤ 2	0 (0)
	2 bis 4	7 (15)
	5 bis 9	12 (26)
	10 bis 15	12 (26)
	> 15	15 (32)

Vermehrt vorkommende Neben- oder Folgediagnosen sind in Abhängigkeit der Häufigkeit im Kollektiv in *Tabelle 4.3* abgebildet.

Tab. 4.3: Die zehn häufigsten Nebendiagnosen des Patientenkollektivs geordnet nach Häufigkeit

Nebendiagnose	Anzahl Patienten
Arterielle Hypertonie	15
Osteopenie	14
Arthrose	10
Depression	6
Nikotinabusus	6
Eisenmangelanämie	6
Allergien	6
Lactose-/Fructose-Unverträglichkeit	6
Katarakt	5
Lendenwirbelsäulensyndrom	5

Innerhalb des Patientenkollektivs wurden sieben verschiedene Wirkstoffe verordnet. Die Verteilung der Wirkstoffe zu Studienbeginn kann *Tabelle 4.4* entnommen werden. Zu Studienbeginn erhielten 13 von 47 Patienten immunmodulierende Belimumab-Infusionen.

Tab. 4.4: SLE-Arzneistoffe und Zahl der behandelten Patienten am Studienbeginn geordnet nach Häufigkeit

	HCQ	MMF	CSA	MPA	AZA	TAC	CQ	MTX
Patientenzahl	44	12	6	3	3	1	1	0

Aufgrund von Kombinationstherapien nehmen einige Patienten mehrere SLE-Therapeutika ein. Quensyl wurde für 44 Patienten am häufigsten verordnet, gefolgt von Mycophenolatmofetil und Ciclosporin A. Azathioprin, Chloroquin, Ciclosporin und Tacrolimus werden gemäß Leitlinie lediglich bei Therapieresistenzen, Unverträglichkeiten oder Kontraindikationen verordnet. Methotrexat wurde im Ethikantrag ebenso als mögliche Medikation vorgesehen, fand aber als SLE-Reservetherapeutikums im Patientenkollektiv keine Verwendung. Für zwei Patienten wurde im Beobachtungszeitraum ein zusätzliches SLE-Arzneimittel verordnet. Bei fünf Patienten erfolgten Dosisänderungen der SLE-Medikation während des Studienzeitraums.

In *Abbildung 4.2* ist die mit dem SLEDAI zu den drei unterschiedlichen Messzeitpunkten gemessene SLE-Krankheitsaktivität dargestellt. Zu Studienbeginn ($N = 34$) und nach 9 Monaten Beobachtung ($N = 3$) betrug der Median jeweils 0. Nach 6 Monaten lag dieser bei 0,25. Zu Studienbeginn wird ein SLEDAI-Score von 14 bzw. 8 als Extremwert bzw. Ausreißer bewertet. Nach sechs Monaten Beobachtung werden zwei SLEDAI-Score von 8 als Ausreißer gewertet.

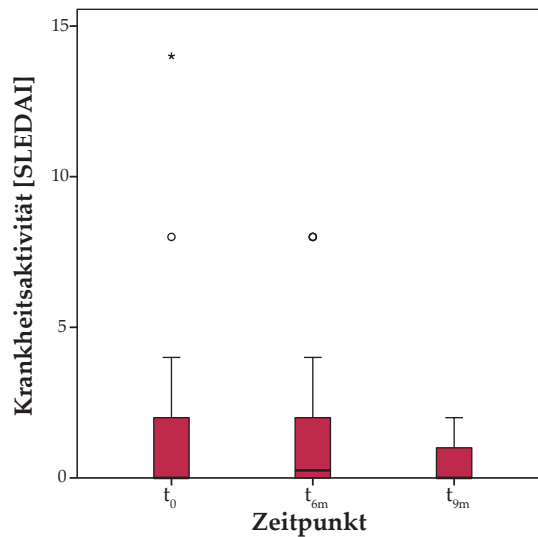


Abb. 4.2: Medianer SLEDAI am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m}) dargestellt in Boxplotform ([Median, 25., 75. Perzentile], Ende des Whiskers = Minimum, Maximum, ° = Ausreißer, * = Extremwert)

Alle erhobenen SLEDAIs sind dem gestapelten Histogramm in *Abbildung 4.3* zu entnehmen. Zu allen drei Zeitpunkten ist der SLEDAI-Score 0 der am häufigsten gemessene Wert. Während zu Studienbeginn die behandelnden Rheumatologen für 22 Patienten (65 %) einen SLEDAI von 0 erhoben, waren es nach 6 Monaten 13 (50 %) und nach weiteren drei Monaten 2 Patienten (67 %).

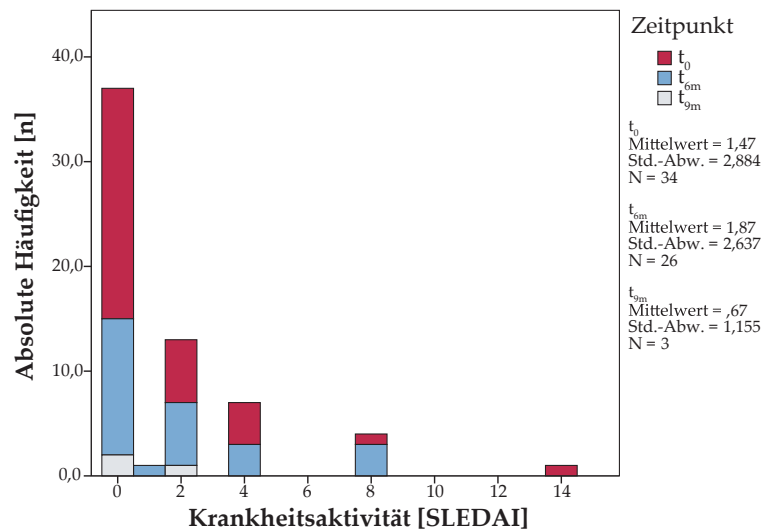


Abb. 4.3: SLEDAI am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m}) dargestellt als Histogramm

Die SLEDAI-Mittelwerte sind in *Abbildung 4.4* dargestellt. Im Beobachtungszeitraum von 0 bis 6 Monaten betrug der SLEDAI bei 16 Patienten den Wert 0. Mehrfachnennungen treten bis zu einem SLEDAI von 4 auf. SLEDAIs von 8 bzw. 14 werden jeweils einmal erhoben. In den Monaten 7 – 9 haben 4 von 7 Patienten einen SLEDAI von 0, zwei weitere einen SLEDAI von 2, ein Patient einen deutlich höheren von 8.

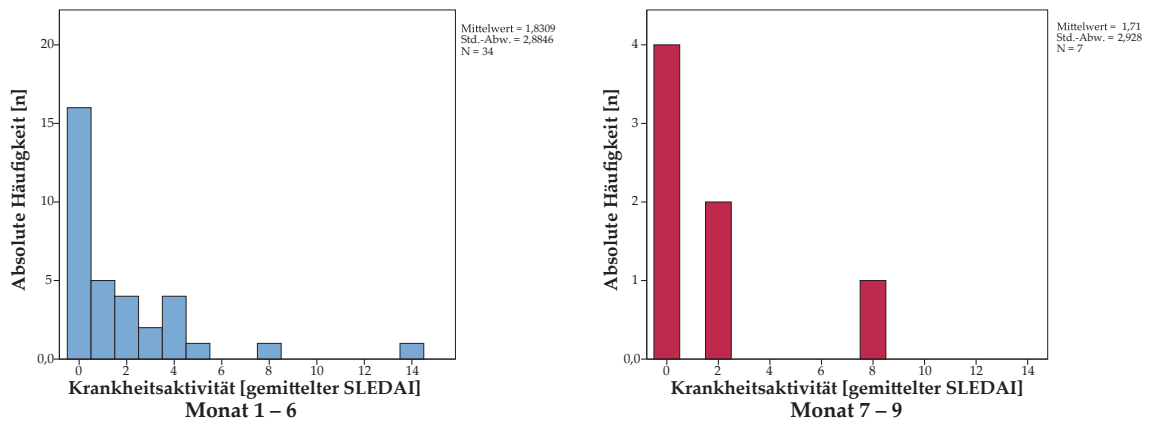


Abb. 4.4: Gemittelte SLEDAI in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt als Histogramm

4.3 Compliance-Raten gemäß MEMS[®]-gestützter, elektronischer Messung

Für 47 Patienten mit 76 SLE-Arzneimitteln wurden die Compliance-Raten mittels MEMS[®] bestimmt. Alle zurückerhaltenen MEMS[®] konnten zuverlässig gelesen und ausgewertet werden. Von den schriftlichen *Dokumentationsbögen für Abweichung bei der Entnahme aus der MEMS[®]-Dose* (Anlage 5 *Dokumentationsbogen Abweichung Entnahme*) konnten 31 von 47 (66 %) berücksichtigt werden. Die restlichen Bögen wurden nicht zurückgegeben. Bei den betreffenden Patienten wurden die MEMS[®]-Daten ohne Korrektur ausgewertet.

Zur Auswertung der MEMS[®] wurde die Beobachtungszeit für jeden Patienten individuell festgelegt. Da Patienten vorübergehend ihre Arzneimittel besser einnehmen, wenn sie mit MEMS[®] beobachtet werden, wurde der Beginn auf genau 14 Tage nach dem ersten Studientermin in der Rheumaambulanz t_0 festgelegt.

Ein Patient entnahm bei seiner abwechselnden einmal bzw. zweimal täglichen Dosierung von Hydroxychloroquin beide Tabletten zeitgleich aus der MEMS-Dose. Ausgewertet wurde daher nur das Einnahmeregime von einmal pro Tag.

Als Übersicht der beobachteten Arzneimittel mittels MEMS[®] und den zugehörigen Beobachtungszeiträumen ist *Tabelle 4.5* zu verstehen. Während in den ersten sechs Monaten 47 Patienten mit 76 MEMS[®] beobachtet wurden, reduzierte sich die Anzahl in der zweiten Beobachtungsphase auf 11 Patienten mit 18 MEMS[®]. Die Antimalariamittel HCQ und CQ wurden zusammengefasst, da lediglich ein Patient mit CQ behandelt wurde. Ebenso wurden das Prodrug MMF und die aktive MPA vereint. AZA, CSA und TAC wurden einzeln ausgewertet. Für alle Arzneistoffe wurden die verschiedenen Dosierungen gemeinsam ausgewertet.

Die 6 Monate andauernde Beobachtungszeit pro Patient entsprechend nicht zwangsläufig auch 180 Tagen mit Arzneimiteleinnahmen. Anhand der *Tabelle 4.5* sind große

Schwankungen der Einnahmetage zu erkennen, z. B. bei MMF/MPA von 35 bis 216 Tage. Dies ist dadurch zu erklären, dass ein Patient zu Studienbeginn mit HCQ und MMF 500 mg kontinuierlich therapiert wurde. Aufgrund unzureichender Wirkung wurde die Dosis auf zweimal 750 mg erhöht.

Tab. 4.5: Anzahl ausgewerteter Beobachtungstage von Arzneimitteln der mit MEMS® elektronisch gemessenen Arzneimitteladhärenz

Monat 1 – 6					
Median (Spannweite)	AZA N = 3	CSA N = 7	HCQ/CQ N = 45	MMF/MPA N = 19	TAC N = 2
Ausgewertete Beobachtungstage	167 (146 – 187)	188 (100 – 209)	183 (152 – 230)	168 (35 – 216)	143 (118 – 167)
Prozentsatz überdosierter Tage [%]	0,0 (0,0 – 0,6)	0,0 (0,0 – 0,5)	0,5 (0,0 – 13,8)	0,0 (0,0 – 4,9)	0,0 (0,0)
Prozentsatz unterdosierter Tage [%]	3,7 (2,7 – 28,1)	1,5 (0,0 – 72,2)	4,7 (0,0 – 77,7)	17,1 (0,0 – 69,0)	10,0 (9,0 – 11,0)

Monat 7 – 9					
Median (Spannweite)	AZA N = 1	CSA N = 3	HCQ/CQ N = 11	MMF/MPA N = 3	TAC N = 0
Ausgewertete Beobachtungstage	91 (91)	77 (77 – 106)	90 (23 – 174)	77 (35 – 101)	–
Prozentsatz überdosierter Tage [%]	1,1 (1,1)	0,0 (0,0)	0,6 (0,0 – 6,7)	4,0 (0,0 – 11,4)	–
Prozentsatz unterdosierter Tage [%]	36,3 (36,3)	0,0 (0,0 – 0,9)	4,2 (0,0 – 54,4)	28,7 (24,7 – 31,4)	–

4.3.1 Taking Compliance gemäß MEMS®

4.3.1.1 Taking Compliance-Raten

Die TC beschreibt alle eingenommenen Tabletten im Verhältnis zu den verordneten Tabletten der Beobachtungsperiode. Bei der Einnahme von mehr als den verordneten Tabletten pro Tag können per Definition bei TC Werte über 100 % erreicht werden.

In *Abbildung 4.5* sind die TC-Raten für die Anwendung der SLE-Arzneimittel als Boxplots dargestellt. Alle Boxplots (unteres, oberes Quartil und Median) betragen ≥ 80 %. In der ersten Beobachtungsphase t_0 bis t_{6m} fallen ein Extremwert bei CSA, drei Extremwerte bei HCQ/CQ und jeweils ein Ausreißer bei HCQ/CQ und MMF/MPA auf. In der Phase t_{6m} bis t_{9m} sind die Boxplots von AZA und CSA auf einen Wert reduziert (AZA nur ein Messwert vorliegend, CSA dreimal die gleiche TC-Rate von 100%). Die Box für HCQ/CQ besitzt im Vergleich zu den vorherigen Monaten eine größeren Interquartilsabstand (73 bis 100 %) und eine größere Spannweite (51 bis 101 %).

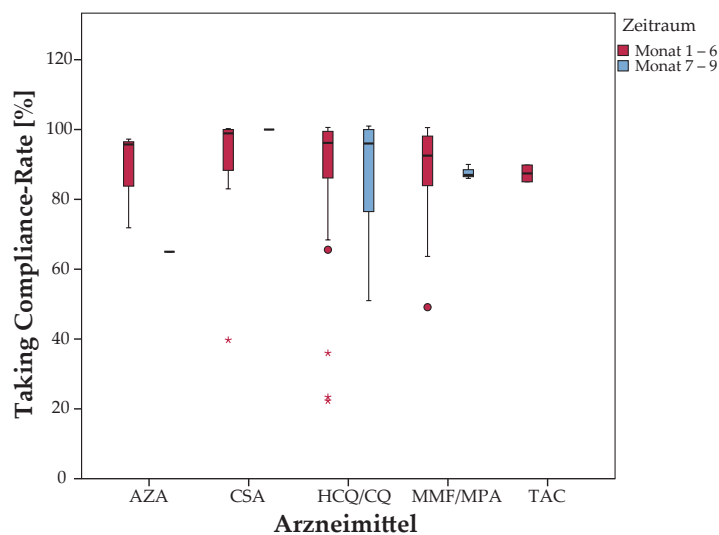


Abb. 4.5: TC-Raten für die Anwendung der SLE-Arzneimittel im Gesamtkollektiv in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt in Boxplotform ([Median, 25., 75. Perzentile], Ende des Whiskers = Minimum, Maximum, ° = Ausreißer, * = Extremwert)

Fasst man die TC-Raten zusammen, beläuft sich die TC-Rate des Gesamtkollektivs für t_0 bis t_{6m} im Median auf 95,0 % bei einer Spanne von 22 – 100 %. Die elf Patienten in der Verlängerungsphase t_{6m} bis t_{9m} wiesen im Median eine TC von 93,0 % bei einer Spanne von 51,0 – 100,0 % auf.

Tab. 4.6: TC-Raten des Gesamtkollektivs gemäß MEMS[®]-Messung in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

		Monat 1 – 6 N = 47	Monat 7 – 9 N = 11
		(%)	(%)
TC-Rate	Mittelwert	87,8	85,5
	Median	95,0	93,0
	Minimum	22	51
	Maximum	100	100
	25. Perzentile	86	72
	75. Perzentile	99	99

Lediglich ein Patient hat das Startdatum der Verwendung von RheumaLive[®] dokumentiert. Bei den anderen Patienten wurde t_{6m} als Beginn der Verwendung der Erinnerungs-App angenommen. Nach der Verwendung der RheumaLive[®]-App sinkt der Median der TC von 95,0 auf 93,0 %, wobei sich die Anzahl der teilnehmenden Patienten von 47 zu 11 reduziert und Vergleichbarkeit nicht gegeben ist.

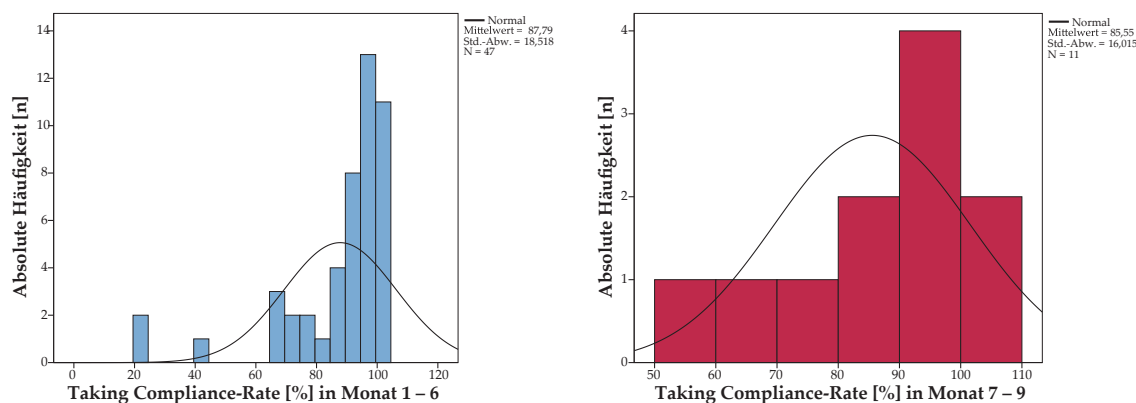


Abb. 4.6: TC-Raten in den Beobachtungszeiträumen Monat 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt als Histogramm (schwarze Kurve: Normalverteilung)

4.3.1.2 Trichotomisierung gemäß Taking Compliance

Als sekundärer Zielparameter war die Häufigkeit der Compliance definiert. Die Patienten wurden als non-adhären, partiell adhären und adhären eingestuft. Die Trichotomisierung erfolgte anhand der TC-Rate 90 bis 110 % (adhären), 70 bis 89 % (partiell adhären) und < 70 % (non-adhären).

In *Abbildung 4.7* ist die Häufigkeit der Compliance-Kategorien in Bezug auf die SLE-Arzneimittel dargestellt. Während der ersten sechs Monate werden 8 Verordnungen von

SLE-Arzneimitteln non-adhärenent eingenommen (fünfmal HCQ/CQ, zweimal MMF/MPA, einmal CSA). Während TAC zweimal partiell adhärenent eingenommen wird, wird AZA zweimal adhärenent und einmal partiell adhärenent verwendet.

Für die drei Folgemonate überwiegen sechs adhärenent und vier partiell adhärenent angewandte HCQ-Verordnungen. Von den 18 verbleibenden SLE-Verordnungen werden jeweils einmal AZA und HCQ/CQ non-adhärenent eingenommen. Während drei Verordnungen von CSA als adhärenent kategorisiert werden konnten, waren bei MMF/MPA eine als adhärenent und zwei als partiell adhärenent einzustufen.

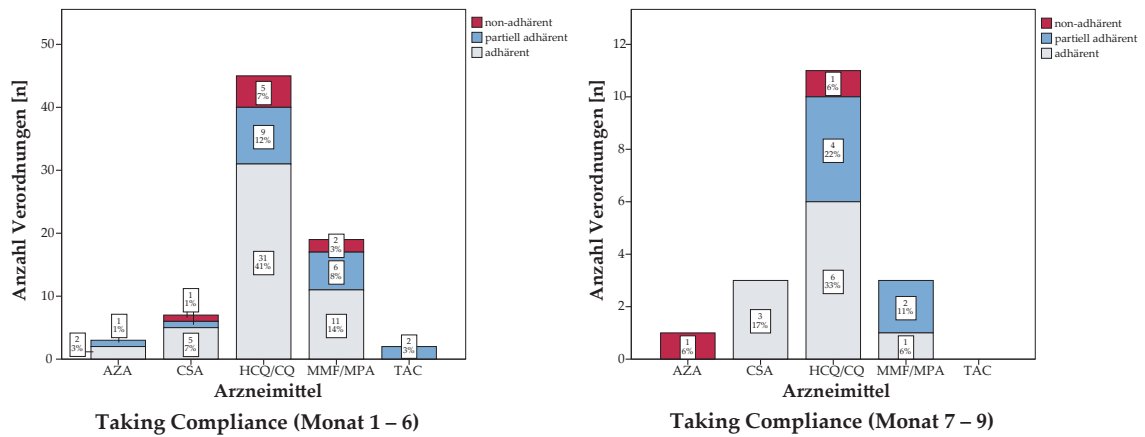


Abb. 4.7: Häufigkeitsverteilung der TC pro SLE-Arzneimittel in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9; Trichotomisierung in non-adhärenent, partiell adhärenent, adhärenent

Insgesamt sind im Beobachtungszeitraum $t_0 - t_{6m}$ 6 Patienten als non-adhärenent, 9 als partiell adhärenent und 32 als adhärenent gemäß TC zu kategorisieren. Im Beobachtungszeitraum $t_{6m} - t_{9m}$ waren 2 Patienten als non-adhärenent, 3 als partiell adhärenent und 5 als adhärenent einzustufen (siehe *Abbildung 4.8*).

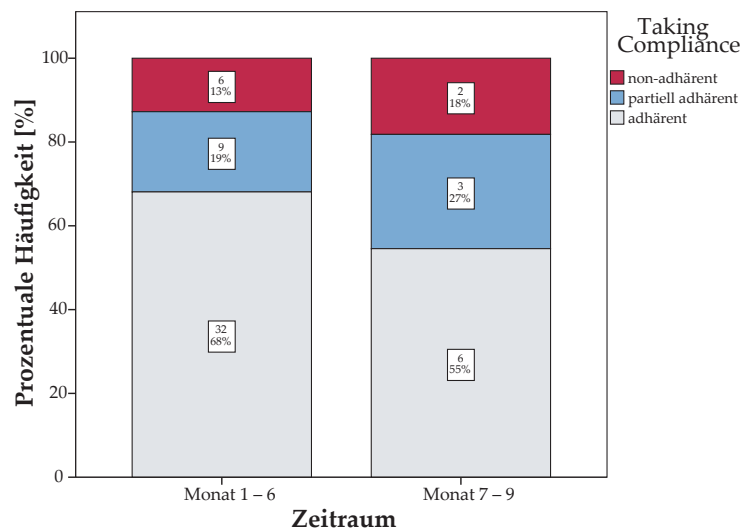


Abb. 4.8: Häufigkeitsverteilung der TC pro Patient (bezogen auf die SLE-Arzneimittel) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9; Trichotomisierung in non-adhärenent, partiell adhärenent, adhärenent

4.3.2 Dosing Compliance gemäß MEMS®

4.3.2.1 Dosing Compliance-Raten

Im Unterschied zur TC werden bei der Dosing Compliance ausschließlich Tage mit korrekter Einnahme positiv bewertet. Somit können Tage mit Unter- oder Überdosierungen aufgezeigt werden.

Abbildung 4.9 sind die DC-Raten der SLE-Arzneimittel entnehmbar. Während des Zeitraums $t_0 - t_{6m}$ liegen die medianen DC-Raten für alle SLE-Arzneimittel zwischen 83 % und 99 %. Bei AZA ($N = 3$) und CSA ($N = 7$) liegen die Verteilungen aufgrund der Mediane am oberen Boxende rechtssteil bzw. linksschief vor. Für HCQ/CQ ($N = 45$), MMF/MPA ($N = 19$) und TAC ($N = 2$) liegen symmetrische Verteilungen vor. Bei MMF/MPA schwanken Interquartilsabstand (64 – 97 %) und die Spannweite (45 – 100 %) im Vergleich zu den anderen Arzneimitteln am stärksten. Es sind vier Ausreißer bei CSA, HCQ/CQ und MMF/MPA und zwei Extremwerte bei HCQ/CQ zu finden.

Im Beobachtungszeitraum $t_{6m} - t_{9m}$ ergibt sich für AZA ($N = 1$) ein Strich, für CSA ($N = 3$) eine Boxplot aus zweimal 100 % und einmal 99 %. Für HCQ ($N = 11$) wurde im Median eine DC-Rate von 96 % gemessen (Interquartilsabstand: 70 – 99 %, Spannweite: 39 – 100 %). MMF/MPA ($N = 3$) weist einen stark symmetrischen Boxplot mit einem Median von 67 % auf.

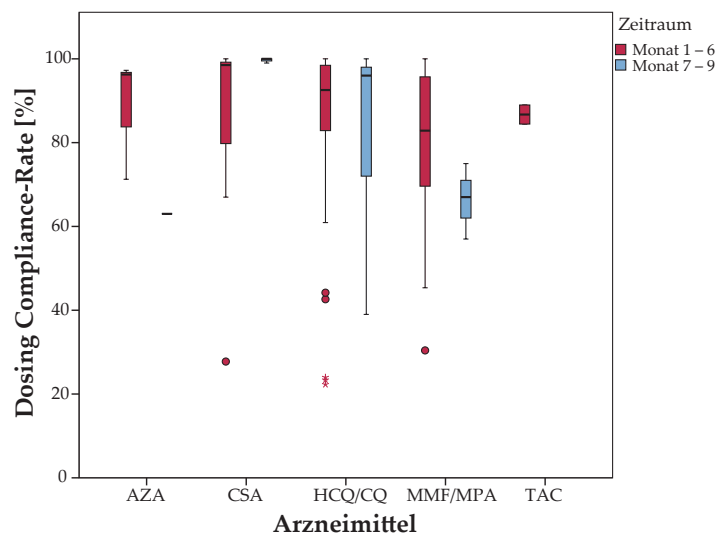


Abb. 4.9: DC-Raten für die Anwendung der SLE-Arzneimittel im Gesamtkollektiv in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt in Boxplotform ([Median, 25., 75. Perzentile], Ende des Whiskers = Minimum, Maximum, ° = Ausreißer, * = Extremwert)

In Tabelle 4.7 sind die Gesamt-DC-Raten für die SLE-Arzneimittel getrennt für die beiden Beobachtungszeiträume dargestellt. Wie bei der TC-Rate sinkt der Median der DC-Rate im Verlauf der beiden Beobachtungsphasen von 93 % auf 82 %.

Tab. 4.7: DC-Rate gemäß MEMS[®]-Messung in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

		Monat 1 – 6 N = 47	Monat 7 – 9 N = 11
		(%)	(%)
DC-Rate	Mittelwert	83,9	80,3
	Median	92,0	84,0
	Minimum	22	39
	Maximum	100	99
	25. Perzentile	78	65
	75. Perzentile	99	98

Eine vollständige Übersicht der ermittelten DC-Raten des Gesamtkollektivs der zwei unterschiedlichen Beobachtungszeiträume ist *Abbildung 4.10* zu entnehmen.

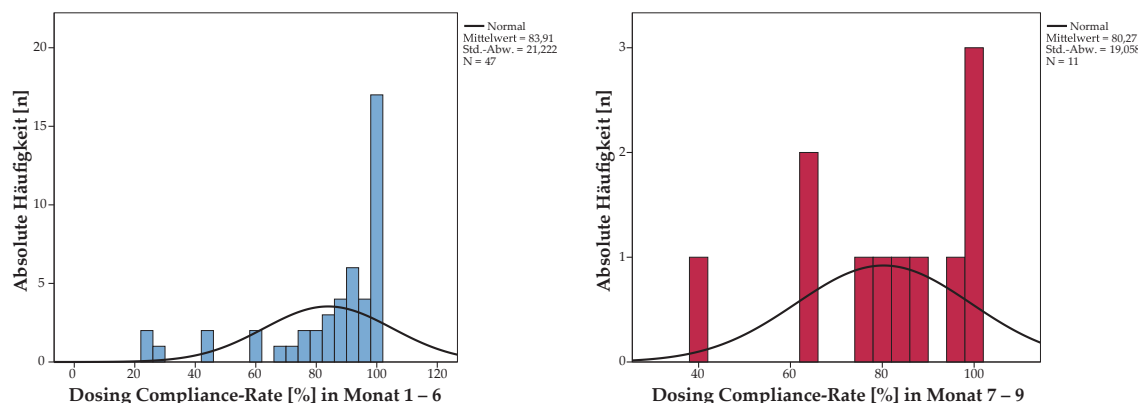


Abb. 4.10: DC-Raten in den Beobachtungszeiträumen Monat 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt als Histogramm (schwarze Kurve: Normalverteilung)

4.3.2.2 Trichotomisierung gemäß Dosing Compliance

Trichotomisiert man die Patienten gemäß der DC in adhären, partiell adhären und non-adhären in Abhängigkeit vom Beobachtungsraum, ergibt sich für die einzelnen SLE-Arzneimittel die in *Abbildung 4.11* dargestellte Verteilung. Jedes der SLE-Arzneimittel wurde entsprechend der DC am häufigsten adhären eingenommen. In dem Beobachtungszeitraum $t_0 - t_{6m}$ wurden acht SLE-Arzneimittelverordnungen gemäß der DC-Rate non-adhären eingenommen (fünfmal HCQ, zweimal MMF/MPA, einmal CSA). Zehn weitere SLE-Arzneimitteltherapien wurden partiell adhären eingenommen (AZA und CSA jeweils einmal, HCQ/CQ und MMF/MPA jeweils viermal). In Phase $t_{6m} - t_{9m}$ werden

alle drei CSA-Verordnungen adhären t eingenommen. Bei HCQ/CQ überwiegen 7 von 11 Verordnungen als adhären t. Der Verordnungen von AZA (1) und MMF/MPA (3) wurden nur non-adhären t bis partiell adhären t umgesetzt.

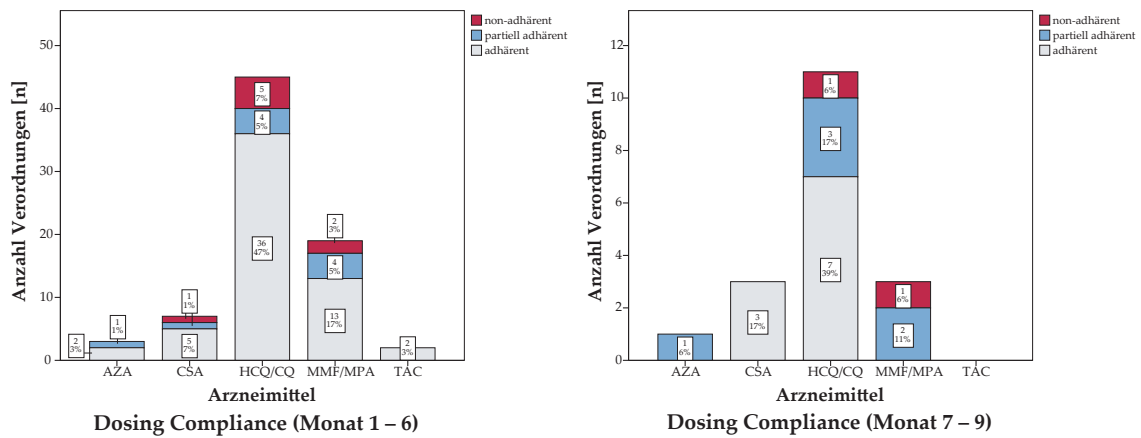


Abb. 4.11: Häufigkeitsverteilung der DC pro SLE-Arzneimittel in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9; Trichotomisierung in non-adhären t, partiell adhären t, adhären t

Als Zusammenfassung der Trichotomisierung gemäß der DC-Raten für die beobachteten 47 bzw. 11 Patienten ergibt sich *Abbildung 4.12*. Basierend auf den DC-Raten können nach 6 Monaten 35 Patienten (74 %) als adhären t angesehen werden, während jeweils 6 Patienten (13 %) als partiell bzw. non-adhären t einzustufen sind. Nach weiteren drei Monaten sind 7 Patienten (64 %) als adhären t kategorisiert, drei als partiell (27 %) und einer als non-adhären t (9 %).

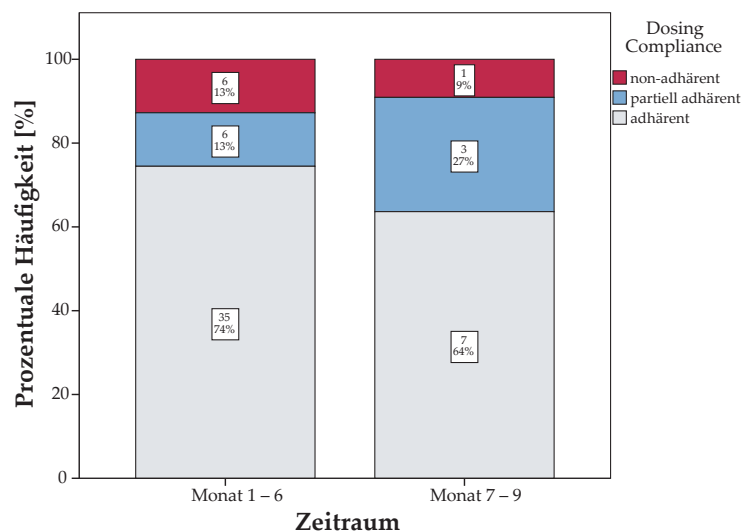


Abb. 4.12: Häufigkeitsverteilung der DC pro Patient (bezogen auf die SLE-Arzneimittel) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9; Trichotomisierung in non-adhären t, partiell adhären t, adhären t

4.3.3 Timing Compliance mittels MEMS[®]

4.3.3.1 Timing Compliance-Raten

Die Timing Compliance beschreibt das Einhalten der korrekten Zeitintervalle zwischen zwei Einnahmen. Vier Patienten des Gesamtkollektivs nehmen HCQ tageweise abwechselnd mit 1 – 0 – 0 und 1 – 0 – 1 ein. Für dieses Dosisregime kann die TiC nicht berechnet werden. Zwei der vier Patienten wurden mit einer Kombinationstherapie behandelt, sodass die TiC für die Kombinationspartner ermittelt werden konnte.

Die TiC-Raten für die Anwendung der SLE-Arzneimittel sind in *Abbildung 4.13* dargestellt. Der Median liegt bei allen Arzneimitteln zwischen 74 % und 83 %. Während der ersten sechs Monate ist nur die Box von TAC (N = 2) deckungsgleich mit ihrer Spannweite. HCQ (N = 41) weist die größten Variationen in Interquartilsabstand (53 – 95 %) und Spannweite (7 – 100 %) auf. Die Spannweiten von CSA (27 bis 98 %) und MMF/MPA (26 bis 98 %) ähneln sich. Während MMF/MPA eine nahezu symmetrische Verteilung aufweist, sind AZA und HCQ/CQ rechtssteiler bzw. linksschiefer und CSA leicht linkssteiler bzw. rechtsschiefer.

Für die Monate 7 – 9 schwanken die Mediane zwischen 36 % (AZA, N = 1) und 92 % (CSA, N = 3) stärker als nach sechs Monaten Beobachtung. Während der Median von HCQ/CQ (N = 11) mit 81 % konstant bleibt, sinkt er bei MMF/MPA (N = 3) auf 54 % im Vergleich zur 6-monatigen Beobachtungsphase ab.

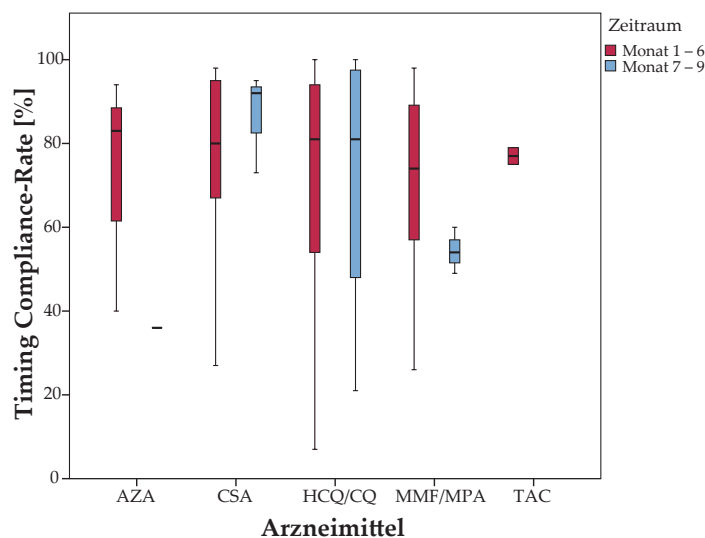


Abb. 4.13: TiC-Raten für die Anwendung der SLE-Arzneimittel im Gesamtkollektiv in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt in Boxplotform ([Median, 25., 75. Perzentile], Ende des Whiskers = Minimum, Maximum, ° = Ausreißer, * = Extremwert)

Die zusammengefassten TiC-Raten der teilnehmenden Patienten sind in *Tabelle 4.8* dargestellt. Die mediane TiC-Rate verändert sich im Verlauf der Beobachtung nicht, wohingegen sich der Interquartilsabstand von 31,5 % auf 47 % erhöht. Während sich der Median in der ersten Beobachtungsphase aus einer annähernd symmetrischen Verteilung ergibt, ist dieser in der zweiten Beobachtungsphase rechtssteil und linksschief.

Tab. 4.8: TiC-Rate gemäß MEMS[®]-Messung in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

		Monat 1 – 6 N = 45	Monat 7 – 9 N = 11
		(%)	(%)
TiC-Rate	Mittelwert	73,1	68,1
	Median	80,0	80,0
	Minimum	7	21
	Maximum	100	96
	25. Perzentile	62	50
	75. Perzentile	93,50	87

Eine vollständige Übersicht der TiC-Raten findet sich als Histogramm dargestellt in *Abbildung 4.14*.

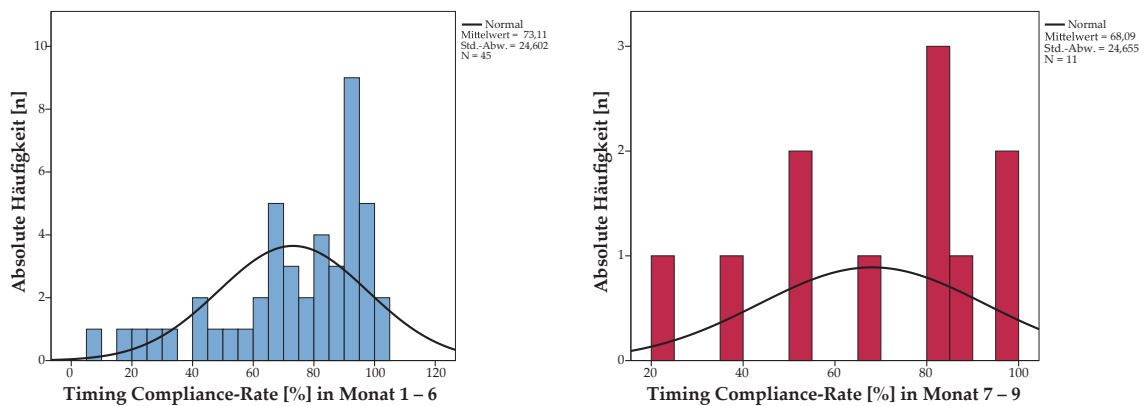


Abb. 4.14: TiC-Raten in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt als Histogramm (schwarze Kurve: Normalverteilung)

4.3.3.2 Trichotomisierung der Timing Compliance

Kategorisiert man die teilnehmenden SLE-Patienten anhand der gemessenen TiC-Raten in non-, partiell- und adhärent, ergeben sich die in *Abbildung 4.15* dargestellten Zuordnungen. Von den 76 untersuchten SLE-Arzneimittelverordnungen werden in den ersten

sechs Monaten 18 (26 %) non-adhärenz eingenommen. Darunter elfmal HCQ/CQ, fünfmal MMF/MPA und jeweils einmal AZA bzw. CSA. HCQ wird 22 mal adhärenz eingenommen, bei MMF/MPA sind adhärenz und partiell adhärenz Einnahmen mit jeweils sieben ausgeglichen. Die Einnahme von CSA wird nur bei einer von sieben Verordnungen adhärenz umgesetzt. Die TAC anwendenden Patienten gelten beide als partiell adhärenz.

Unter Verwendung von RheumaLive[®] während $t_{6m} - t_{9m}$ werden sieben von 18 SLE-Arzneimitteln non-adhärenz eingenommen (einmal AZA, viermal HCQ/CQ und zweimal MMF/MPA).

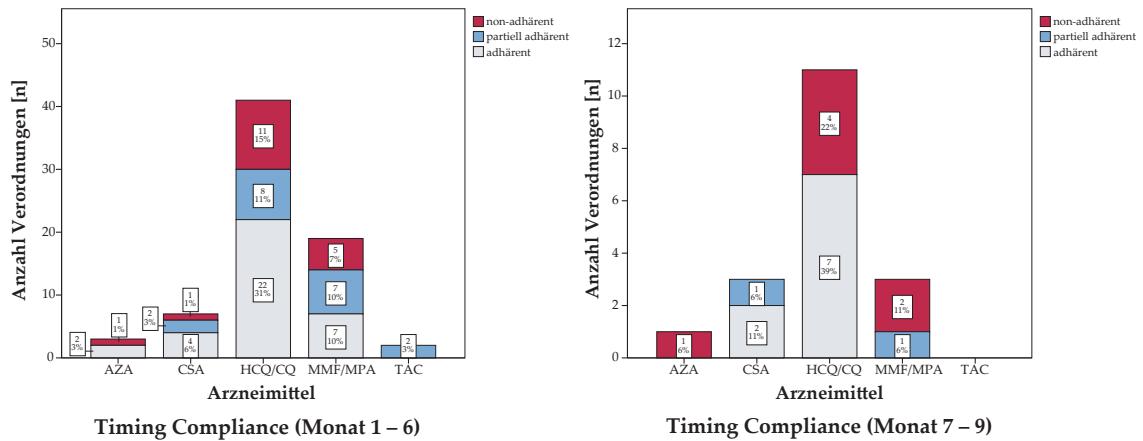


Abb. 4.15: Häufigkeitsverteilung der TiC pro SLE-Arzneimittel in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9; Trichotomisierung in non-adhärenz, partiell adhärenz, adhärenz

Auf Basis der Gesamt-TiC-Raten erfolgte die abschließende Kategorisierung der SLE-Patienten wie in *Abbildung 4.16*. dargestellt. In beiden Beobachtungsphasen sind etwa die Hälfte der Patienten (23 bzw. 6) als adhärenz bezogen auf die TiC einzuschätzen. Nach sechs Monaten Beobachtungszeit sind 12 Patienten (27 %) partiell adhärenz, während 10 Patienten (22 %) als non-adhärenz einzustufen sind. Nach weiteren drei Monaten nimmt der Anteil der non-adhärenz Patienten bei einem kleiner werdenden Kollektiv zu (22 % bzw. 36 %).

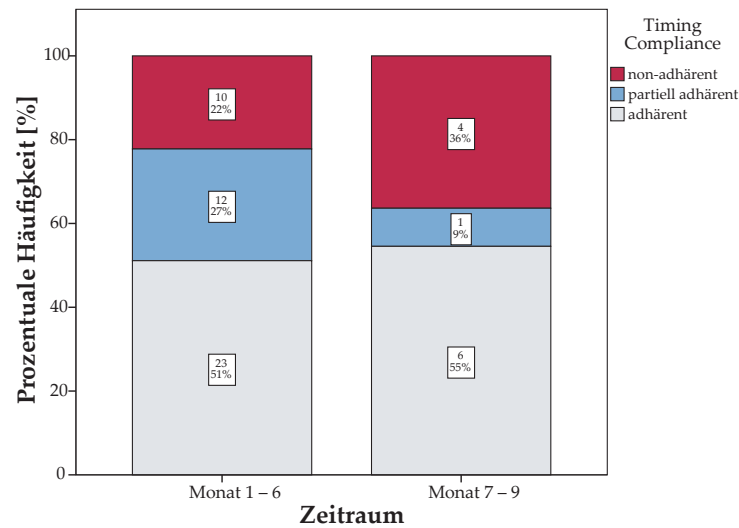


Abb. 4.16: Häufigkeitsverteilung der TiC pro Patient (bezogen auf die SLE-Arzneimittel) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9; Trichotomisierung in non-adhärenz, partiell adhärenz, adhärenz

4.4 Arzneimitteladhärenz gemäß CQR-5

Die CQR-5 Fragebögen zur Arzneimitteladhärenz wurden von 79 % Patienten zum Zeitpunkt t_{6m} vollständig ausgefüllt. Ein Patient beantwortete zwei von fünf Fragen nicht und ging nicht in die Auswertung ein. Von zwei weiteren Patienten wurde jeweils eine Frage nicht beantwortet. Zur Bestimmung des CQR-5 wurde die ausgelassene Frage mit dem Mittelwert der übrigen 4 Fragen ergänzt.

Zu allen drei Messzeitpunkten betragen die Spannweiten des CQR-5-Scores 47 % bis 100 %, die Mediane 87 %. Die Ergebnisse sind in *Abbildung 4.17* dargestellt.

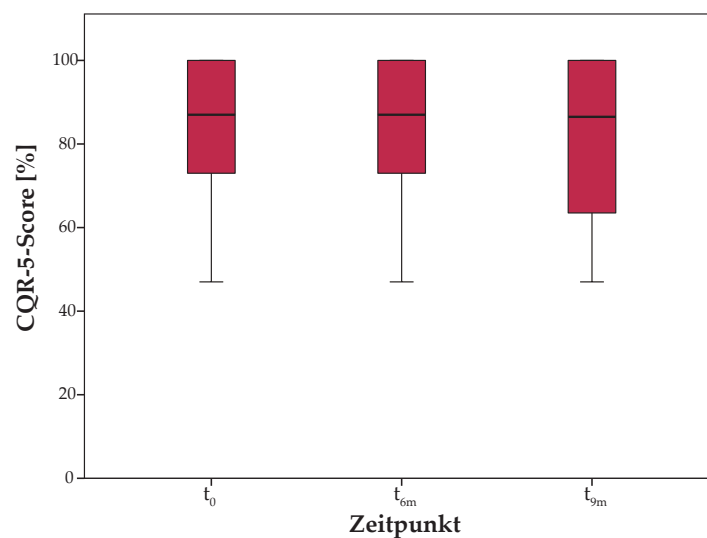


Abb. 4.17: CQR-5-Scores [%] am Studienbeginn (t_0 , $N = 45$), nach 6 (t_{6m} , $N = 37$) und 9 Monaten (t_{9m} , $N = 8$) dargestellt in Boxplotform ([Median, 25., 75. Perzentile], Ende des Whiskers = Minimum, Maximum, ° = Ausreißer, * = Extremwert)

Trichotomisiert man die Patienten gemäß der prozentualen CQR-5-Scores in adhären, partiell adhären und non-adhären, resultieren die in *Abbildung 4.18* dargestellten Adhärenzeinstufungen. Zu Zeitpunkt t_0 und t_{6m} sind die Verteilungen nahezu identisch. Während zu t_0 30 Patienten (67 %) adhären nach CQR-5 zu kategorisieren sind, sind es zu t_{6m} 25 Patienten (68 %). Jeweils 11 von 45 (t_0) bzw. von 37 Patienten (t_{6m}) gelten als partiell adhären, lediglich 4 Patienten (t_0) bzw. ein Patient (t_{6m}) als non-adhären. Zu t_{9m} werden 4 Patienten (50 %) adhären, 3 Patienten (38 %) partiell adhären und ein Patient (13 %) als non-adhären kategorisiert.

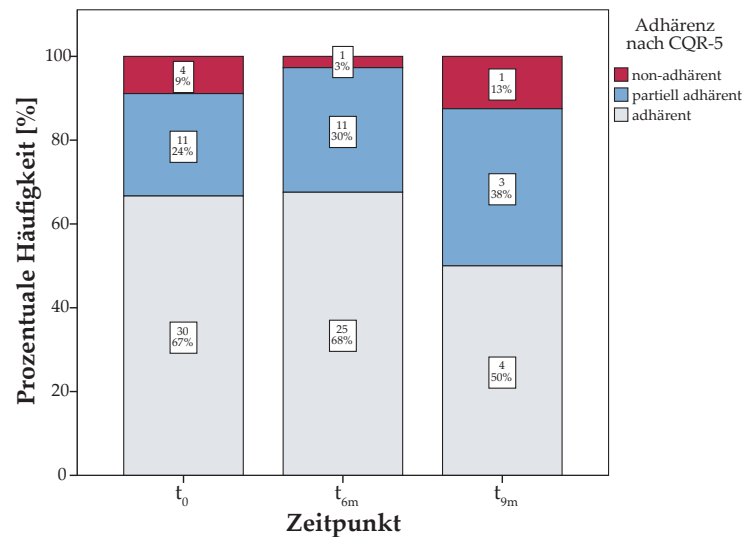


Abb. 4.18: Häufigkeitsverteilung der Arzneimitteladhärenz nach CQR-5-Score am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m})

Die Verteilung der Zustimmung zu den fünf Aussagen des CQR ist in *Abbildung 4.19* zusammenfasst. Die Antwort „*Ich stimme überhaupt nicht zu*“ wird nur in 6 (1 %), die Antwort „*Ich stimme nicht zu*“ in 29 (6 %) von 453 Antworten gegeben. Für alle fünf Aussagen überwiegt die vollständige Zustimmung. Gemäß der Antworten zu Frage 4 vertrauen 69 Teilnehmer (76 %) „voll“ ihrem Rheumatologen, während sich 52 Teilnehmer (57 %) *an das halten, was der Arzt ihnen sagt*.

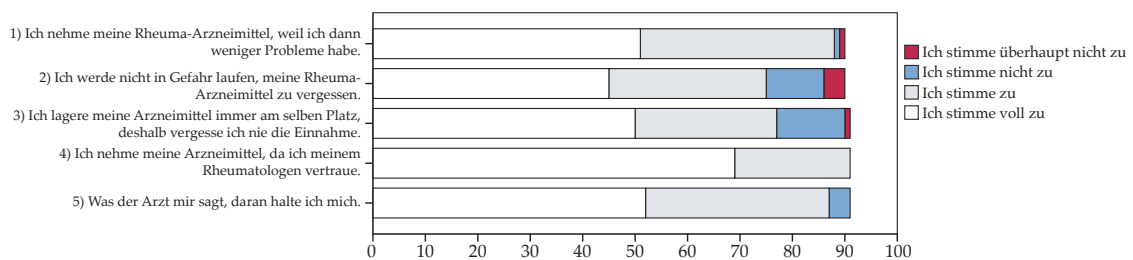


Abb. 4.19: Häufigkeitsverteilung der Zustimmungen zu den fünf Aussagen des CQR-5 zusammengefasst für die drei Erhebungszeitpunkte t_0 , t_{6m} , t_{9m}

4.5 Fatigue-Syndrom gemäß FSS

Bei einem Patienten waren zum Zeitpunkt t_{6m} zwei von neun Fragen des FSS nicht beantwortet. Um den Fragebogen in die Bewertung mit einfließen zu lassen, wurde der Mittelwert aus fünf Antworten berechnet und ergänzt.

Zu Studienbeginn t_0 lag der Median des FSS für die teilnehmenden Patienten bei 5,05 und zu t_{6m} bei 4,80. Da der Schwellenwert für das Vorliegen einer Fatigue bei $FSS \geq 5$ liegt, haben die Patienten im Median zu Studienbeginn eine Fatigue, während der Median nach sechs Monaten leicht unter dem Schwellenwert liegt. Ein relevanter Unterschied im FSS ist nicht gegeben. Die acht teilnehmenden Patienten zum Zeitpunkt t_{9m} erreichten im Median einen FSS von 5,60 (siehe *Tabelle 4.9*).

Tab. 4.9: Fatigue Severity Scales (FSS) der teilnehmenden SLE-Patienten am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m})

	FSS t_0 N = 46	FSS t_{6m} N = 38	FSS t_{9m} N = 8
Mittelwert	4,58	4,42	5,10
Median	5,05	4,80	5,60
Minimum	0	1	2
Maximum	7	7	7
25. Perzentile	2,70	3,13	3,63
75. Perzentile	6,00	5,60	6,50

Kategorisiert man die Patienten entsprechend des FSS in *keine Fatigue* und *Fatigue*, ergibt sich die in *Abbildung 4.20* dargestellte Häufigkeitsverteilung. Zu Studienbeginn lag bei 24 von 46 Patienten (52 %) Fatigue-Symptomatik vor, nach 6 Monaten bei 18 von 38 (47 %), nach drei weiteren Monaten bei 5 von 8 (63 %).

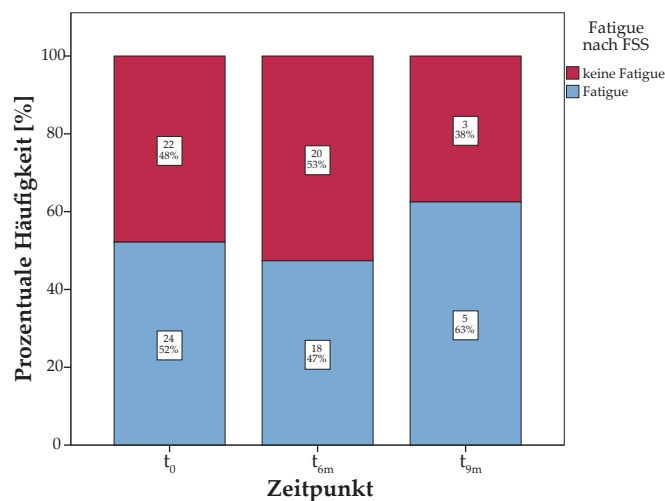


Abb. 4.20: Häufigkeitsverteilung des Fatigue-Syndroms dichotomisiert nach dem erzielten FSS am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m})

4.6 Lebensqualität gemäß WHO-5

Zu Studienbeginn ($N = 46$) und nach 6 Monaten ($N = 37$) beträgt der Median der Lebensqualität gemäß WHO-5 14 Punkte. Nach weiteren 3 Monaten ($N = 8$) sinkt die Lebensqualität auf 12 Punkte (siehe *Abbildung 4.21*).

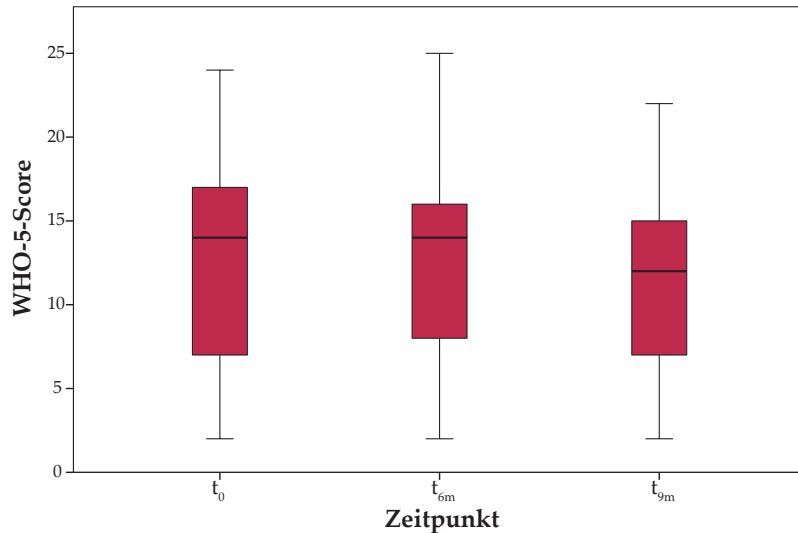


Abb. 4.21: WHO-5-Scores der teilnehmenden Patienten am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m}) dargestellt in Boxplotform ([Median, 25., 75. Perzentile], Ende des Whiskers = Minimum, Maximum, ° = Ausreißer, * = Extremwert)

Transformiert man die Resultate der WHO-5-Fragebögen am Cutoff ≥ 13 in *besseres* und *schlechteres* Wohlbefinden, erhält man das in *Abbildung 4.22* dargestellte Ergebnis. Bei der Betrachtung wird deutlich, dass trotz unterschiedlicher Patientenzahl über die drei Befragungszeitpunkte das ausgeglichene Verhältnis zwischen besserem und schlechterem Wohlbefinden nahezu unverändert bleibt.

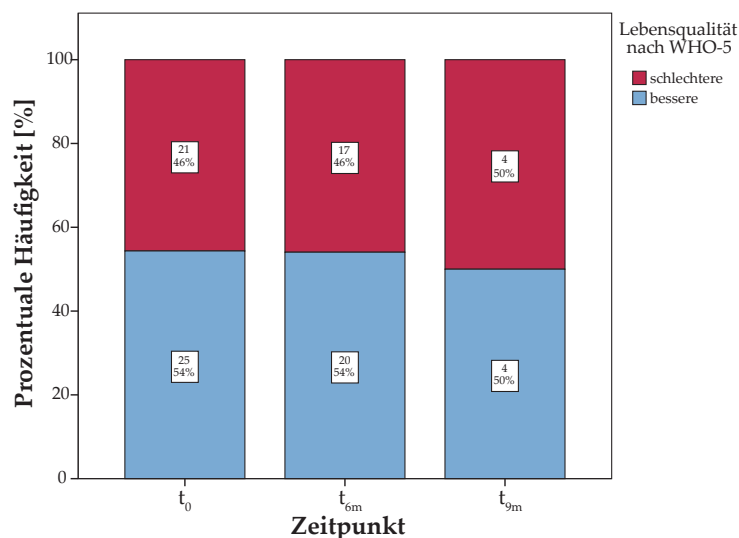


Abb. 4.22: Häufigkeitsverteilung der Lebensqualität dichotomisiert nach dem erzielten WHO-5-Score am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m})

4.7 Angst und Depression gemäß HADS

Die statistische Auswertung der Abfrage auf Angst und Depression mittels HADS ist in *Tabelle 4.10* zu den unterschiedlichen Zeitpunkten aufgeführt. Sowohl bei den Fragen bezüglich Depression als auch Angst reduzierte sich das Ausmaß im Median leicht von Studienbeginn t_0 (6,0 bzw. 7,0) zu Monat 6 t_{6m} (4,0 bzw. 6,0). Bei den weiter teilnehmenden acht Patienten kam es zu t_{9m} zu einem leichten Anstieg der Depression (5,0) und Angst (6,5).

Tab. 4.10: HADS-Scores für Angst und Depression der teilnehmenden Patienten am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m})

	HADS-Score für Angst			HADS-Score für Depression		
	t_0	t_{6m}	t_{9m}	t_0	t_{6m}	t_{9m}
	N = 46	N = 38	N = 8	N = 46	N = 38	N = 8
Median	7,00	6,00	6,50	6,00	4,00	5,00
Minimum	0	0	1	0	0	3
Maximum	21	16	14	16	13	13
25. Perzentile	3,00	3,00	6,00	1,75	1,75	3,25
75. Perzentile	9,00	9,25	9,75	8,00	6,00	8,50

Aufgrund der erreichten Punktzahlen wurden die Patienten in *unauffällig* (0 – 7 Punkte), *grenzwertig* (8 – 10 Punkte) und *abnormal* (11 – 21 Punkte) kategorisiert. Laut HADS leiden zu Studienbeginn t_0 jeweils 4 Patienten (9 %) an Angst/Depression. Nach 6 Monaten bzw. 9 Monaten lässt der HADS bei 4 Patienten (11 %) auf Depression schließen. Die überwiegende Zahl der Teilnehmer war zu allen Zeitpunkten unauffällig bezüglich Angst und Depression (siehe *Abbildung 4.23*).

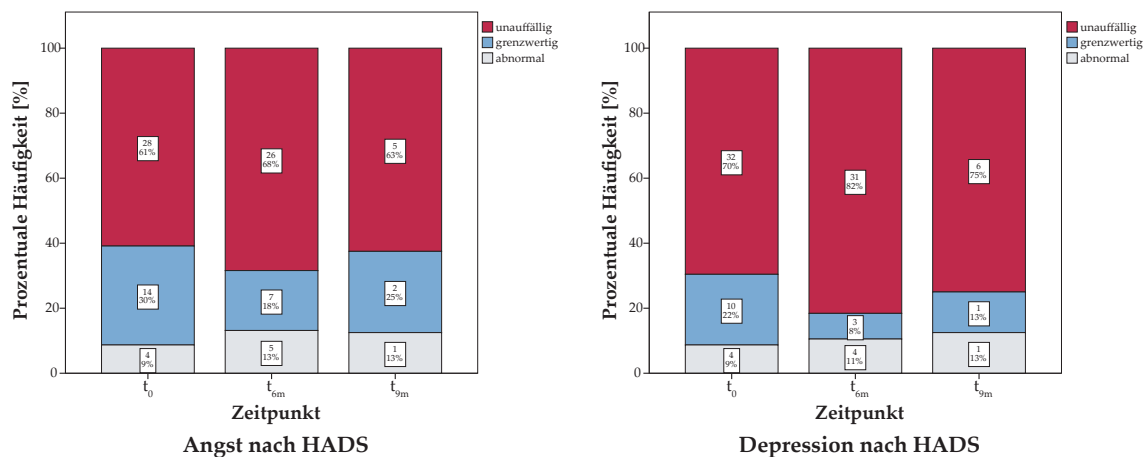


Abb. 4.23: Häufigkeitsverteilung der Angst/Depression trichotomisiert nach dem erzielten HADS-Score am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m})

4.8 Zusammenhang zwischen Adhärenz und potentiellen Einflussfaktoren

4.8.1 Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und Compliance-Raten

Um die zu drei ausgewählten Zeitpunkten mittels SLEDAI gemessene Krankheitsaktivität in Relation zu den kontinuierlich gemessenen Compliance-Raten stellen zu können, wurden die Ergebnisse der ersten beiden bzw. der letzten beiden Messzeitpunkte gemittelt. Wenn für zwei Zeitpunkte nur ein Messergebnis zur Krankheitsaktivität verfügbar war, wurde dieses als Mittelwert angenommen.

Einfluss der Krankheitsaktivität auf die TC-, DC-, TiC-Rate

In *Abbildung 4.24* sind die TC-Raten der zwei Beobachtungsphasen mit den gemittelten SLEDAIs in Abhängigkeit gestellt. Die Mehrzahl der Messpunkte ist im oberen linken Quadranten wiederzufinden.

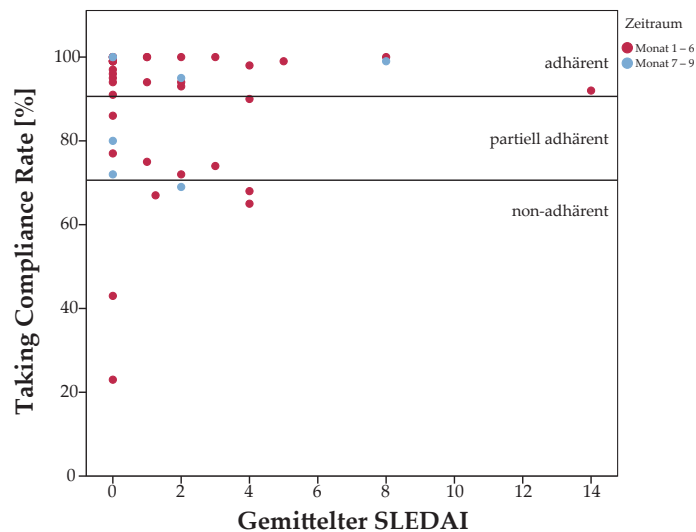


Abb. 4.24: Streudiagramm der TC-Raten in Abhängigkeit von den gemittelten SLEDAIs für die Beobachtungsmonate 1 – 6 (N = 34) bzw. 7 – 9 (N = 6)

In *Abbildung 4.25* sind die gemessenen DC-Raten den gemittelten SLEDAIs der zwei Beobachtungsphasen gegenübergestellt. Für die ersten sechs Monate ($\tau_b = -0,055$, $p = 0,679$) und die folgenden drei ($\tau_b = 0,060$, $p = 0,864$) ergeben sich nahezu keine Korrelationen zur DC-Rate.

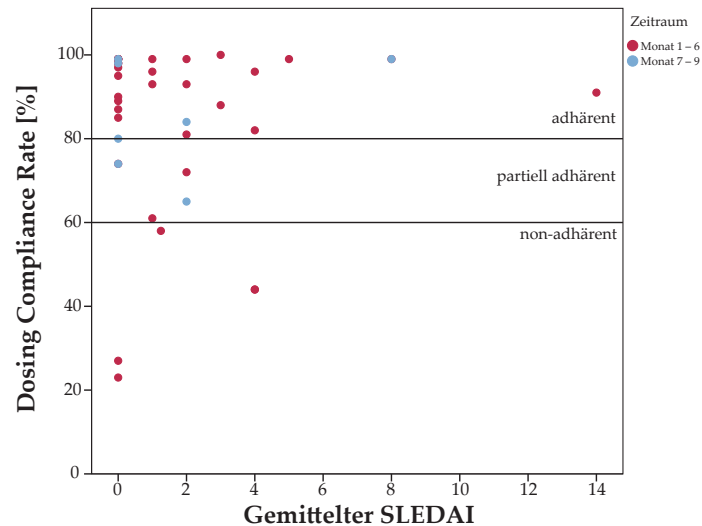


Abb. 4.25: Streudiagramm der DC-Raten in Abhängigkeit von den gemittelten SLEDAIs für die Beobachtungsmonate 1 – 6 ($N = 33$) bzw. 7 – 9 ($N = 6$)

Da für einen Patienten die TiC nicht erhoben werden konnte, gehen 33 Vergleiche für die ersten sechs Monate in die *Abbildung 4.26* ein. Unter Verwendung von Kendalls τ_b kann für die ersten sechs Monate eine sehr schwache negative Korrelation ($\tau_b = -0,107$, $p = 0,426$) ermittelt werden, die sich ebenfalls nicht signifikant von Null unterscheidet. Für die in den Monaten 7 – 9 beobachteten sechs Patienten ist keine Korrelation zwischen Krankheitsaktivität und TiC-Rate vorhanden ($\tau_b = 0,000$, $p = 1,000$).

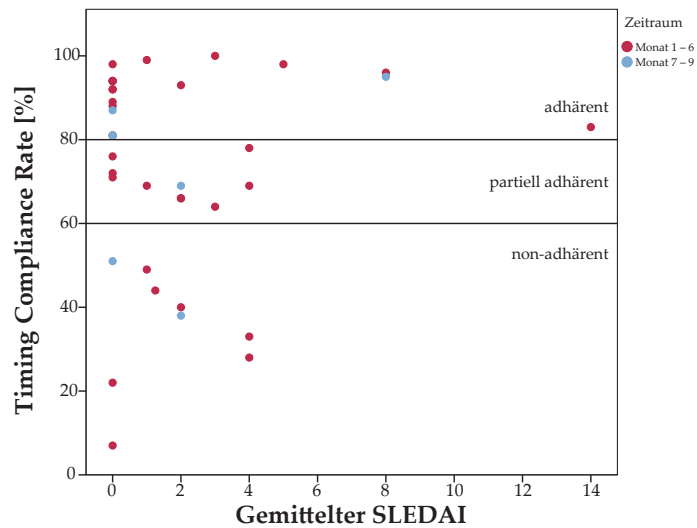


Abb. 4.26: Streudiagramm der TiC-Raten in Abhängigkeit von den gemittelten SLEDAIs für die Beobachtungsmonate 1 – 6 (N = 34) bzw. 7 – 9 (N = 6)

Einfluss der Krankheitsaktivität auf die trichotomisierten TC-, DC-, TiC-Raten

Nach Transformation der TC-, DC- und TiC-Raten in *non-adhären* bis *adhären* bestätigt sich, dass kein signifikanter Zusammenhang zur Krankheitsaktivität vorliegt. Die Gesamtübersicht der statistischen Ergebnisse ist in *Tabelle 4.11* dargestellt.

Tab. 4.11: Statistische Ergebnisse für die Zusammenhänge zwischen Krankheitsaktivität (SLEDAI) und der TC, DC, TiC und deren Raten

Einflussfaktor	Zielparameter	Kategorie	$\varnothing t_0, t_{6m}$		$\varnothing t_{6m}, t_{9m}$	
			Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert
Krankheitsaktivität (SLEDAI)	TC-Rate (%)	Skala	$\tau_b = -0,079$	0,556 ^B	$\tau_b = -0,120$	0,732
	TC	Trichotomisiert	$\tau_c = -0,052$	0,697	$\tau_c = 0,061$	0,843
	DC-Rate (%)	Skala	$\tau_b = -0,055$	0,679 ^B	$\tau_b = 0,060$	0,864
	DC	Trichotomisiert	$\tau_c = -0,047$	0,699	$\tau_c = 0,000$	1,000
	TiC-Rate (%)	Skala	$\tau_b = -0,107$	0,426 ^B	$\tau_b = 0,000$	1,000
	TiC	Trichotomisiert	$\tau_c = -0,185$	0,218	$\tau_c = -0,122$	0,704

^B nach Bonferroni-Adjustierung zu vergleichen mit $\alpha = 0,017$

4.8.2 Zusammenhang zwischen Compliance-Raten und Demographie

4.8.2.1 Taking Compliance-Rate und Demographie

Einfluss des Alters auf die TC

Trägt man die TC-Raten in Abhängigkeit vom Patientenalter auf, erhält man das Punktdiagramm in *Abbildung 4.27*. Patienten im höheren Alter sind im Kollektiv ausschließlich als adhärent einzuteilen. Nach Kendall ergibt sich für Monat 1 – 6 eine Korrelation von $\tau_b = 0,281$ bei einem p-Wert $p = 0,007$ und für Monat 7 – 9 $\tau_b = 0,257$ mit $p = 0,274$. Nach sechs Monaten finden sich non-adhärenente Patienten ausschließlich zwischen den 18- bis 45-Jährigen. Adhärenente Patienten finden sich ab 30 über alle Altersklassen, insbesondere die über 60-Jährigen gelten als adhärenent. Die weiteren statistischen Ergebnisse sind *Tabelle 4.12* zu entnehmen.

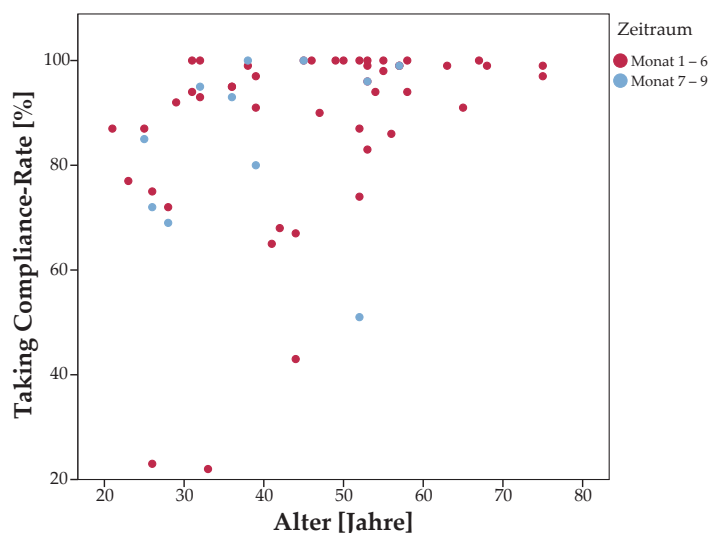


Abb. 4.27: Streudiagramm der TC-Raten in Abhängigkeit vom Patientenalter in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

Einfluss des Geschlechts auf die TC

Trägt man die TC-Raten in Abhängigkeit zu der Determinante Geschlecht auf (siehe *Abbildung 4.28*), liegt nach 6 Monaten Beobachtungszeit der Median der Frauen bei 95 %, vier vereinzelte Ausreißer bzw. Extremwerte sind festzustellen. Nach weiteren drei Monaten Beobachtungszeit sinkt der Median auf 89 %, Ausreißer sind keine vorhanden. Die drei männlichen Probanden weisen nach 6 Monaten eine mediane TC-Rate von 97 %. Entsprechend t-Test ($p = 0,397$) ist kein Zusammenhang zum Geschlecht erkennbar. Auch der Zusammenhang von kategorisierter TC zum Geschlecht bleibt aus (statistische Parameter, siehe *Tabelle 4.12*).

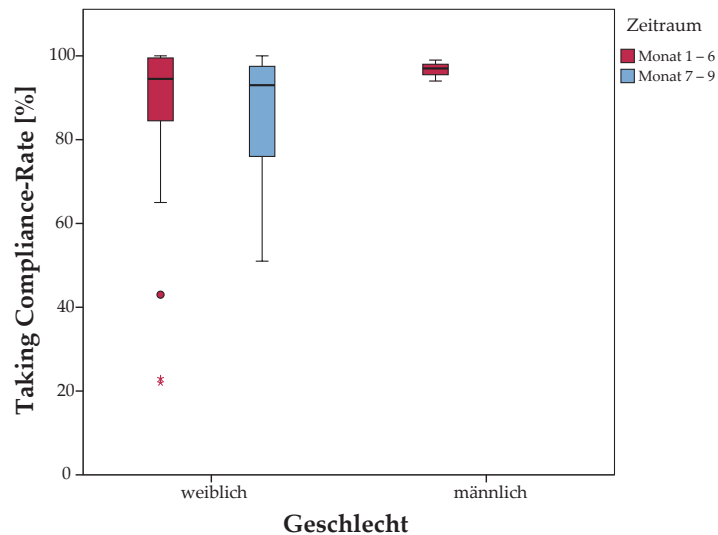


Abb. 4.28: Die TC-Raten in Abhängigkeit vom Geschlecht in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt in Boxplotform ([Median, 25., 75. Perzentile], Ende des Whiskers = Minimum, Maximum, ° = Ausreißer, * = Extremwert)

Einfluss der Erkrankungsdauer auf die TC

Setzt man die TC-Raten der teilnehmenden Patienten in Beziehung zu der Erkrankungsdauer (siehe *Abbildung 4.29*), befinden sich die meisten der Patienten im oberen linken Quadranten des Diagramms bei bis zu 25 Jahren Erkrankungsdauer und einer TC-Rate von $\geq 80\%$. Ein Patient mit Erstdiagnose des SLE vor 41 Jahren weist eine TC-Rate von 91% auf. Vier Patienten im unteren linken Quadranten mit 0 bis 20 Jahren nach Erstdiagnose sind als non-adhärenz einzustufen. Für die ersten sechs Monate ($\tau_b = 0,112$ mit $p = 0,290$) und die letzten drei Beobachtungsmonate ($\tau_b = 0,038$ mit $p = 0,874$) liegt kein Zusammenhang zwischen TC-Rate und der Erkrankungsdauer vor. Auch für die kategorisierte TC ist statistisch kein Zusammenhang zur Erkrankungsdauer erkennbar (siehe *Tabelle 4.12*).

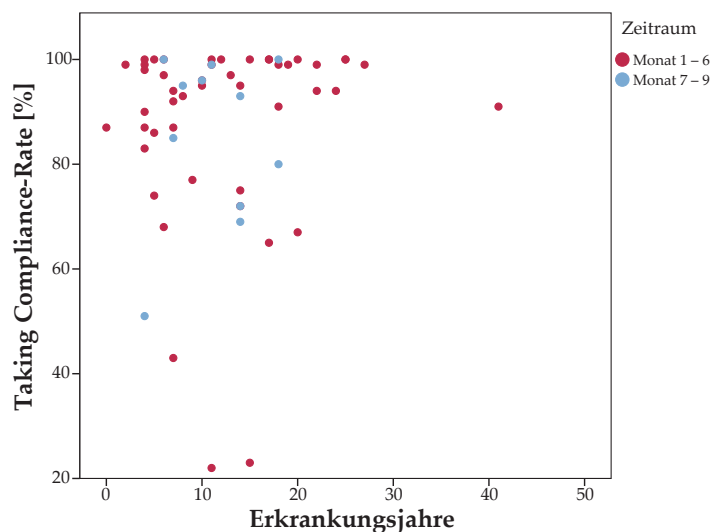


Abb. 4.29: Streudiagramm der TC-Raten in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

Einfluss der Arzneimittellanzahl auf die TC

Die Zusammenhänge zwischen Gesamtanzahl der SLE-Arzneimittel und den für die SLE-Arzneimittel ermittelten TC-Raten ist in *Abbildung 4.30* dargestellt. Die meisten Punkte befinden sich im oberen linken Quadranten bei $\geq 50\%$ TC und ≤ 10 Arzneimitteln. Lediglich ein Patient mit 3 Arzneimitteln besitzt eine TC-Rate von 51%. Drei Patienten mit 11, 12 bzw. 17 Arzneimitteln weisen deutlich unterschiedliche TC-Raten von 43%, 67% bzw. 100% auf. Ein Einfluss der Arzneimittellanzahl auf die TC-Rate ist in den ersten sechs Monaten nicht festzustellen ($\tau_b = 0,084$, $p = 0,442$). In der zweiten Beobachtungsphase mit $N = 11$ hingegen ist ein Einfluss steigender Arzneimittellanzahlen mit steigender Adhärenz zu erkennen ($\tau_b = 0,623$, $p = 0,009$). Diese Tendenz bestätigt sich für die Arzneimittellanzahl zur kategorisierten TC (statistische Parameter, *siehe 4.12*).

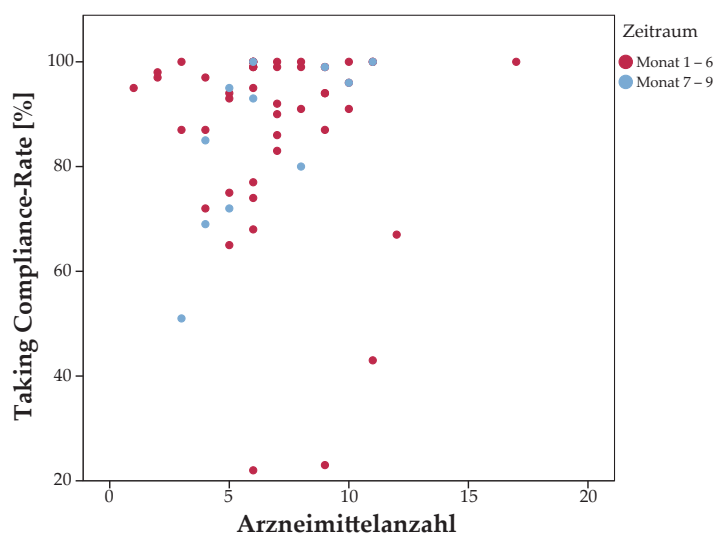


Abb. 4.30: Streudiagramm der TC-Raten in Abhängigkeit von der Arzneimittellanzahl in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

Tab. 4.12: Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen TC-Rate/TC-Trichotomisierung und Alter, Geschlecht, Arzneimittellanzahl, Erkrankungsdauer; Trichotomisierung der TC (non-adhärenz, partiell adhärenz, adhärenz)

Zielparameter	Einflussfaktor	Kategorie	$\emptyset_{t_0, t_{6m}}$		$\emptyset_{t_{6m}, t_{9m}}$	
			Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert
TC-Rate (%)	Alter	Skala	$\tau_b = 0,281$	0,007	$\tau_b = 0,257$	0,274
	Geschlecht	w/m	–	0,397		
	Erkrankungsdauer	Skala	$\tau_b = 0,112$	0,290	$\tau_b = 0,038$	0,874
	Arzneimittellanzahl	Skala	$\tau_b = 0,084$	0,442	$\tau_b = 0,623$	0,009
TC (trichotomisiert)	Alter	Skala	$\tau_c = 0,334$	< 0,001	$\tau_c = 0,298$	0,210
	Geschlecht	w/m	–	0,269		
	Erkrankungsdauer	Skala	$\tau_c = 0,156$	0,143	$\tau_c = 0,050$	0,869
	Arzneimittellanzahl	Skala	$\tau_c = 0,042$	0,731	$\tau_c = 0,694$	< 0,001

t-Test für unabhängige Stichproben mit vorausgegangenem Levene-Test während der Monate 7 – 9 Test nicht möglich, da nur Frauen im Kollektiv vorhanden waren

4.8.2.2 Dosing Compliance-Rate und Demographie

Einfluss des Alters auf die DC

In *Abbildung 4.31* ist das Alter gegen die DC-Raten skaliert. Aus der Grafik ist ersichtlich, dass die Mehrheit der Patienten ($N = 43$) DC-Raten $\geq 80\%$ aufweisen. Besonders auffällig ist, dass im Alter über 60 Jahren alle Patienten eine hohe DC-Rate besitzen. Untersucht man den Einfluss des Alters auf die DC, ist unter Verwendung von Kendalls τ_b für beide Zeiträume ein signifikanter Zusammenhang vorhanden ($p = 0,007$ bzw. $p = 0,042$). Die Korrelationen sind mit $\tau_b = 0,278$ schwach bis moderat ($\tau_b = 0,477$). Die Tendenz bestätigt sich für die Zusammenhänge zwischen trichotomisierter DC und dem Patientenalter (statistische Parameter, *siehe Tabelle 4.13*).

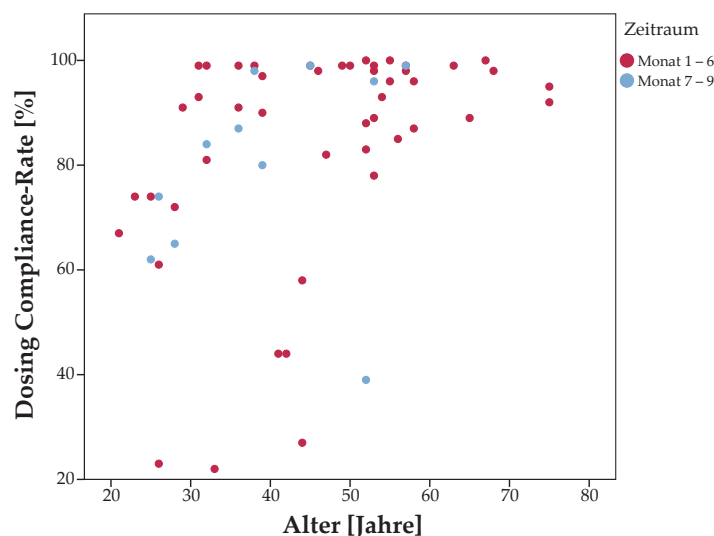


Abb. 4.31: Streudiagramm der DC-Raten in Abhängigkeit vom Patientenalter in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

Einfluss des Geschlechts auf die DC

Während der Median der DC-Rate für weibliche Teilnehmer nach 6 Monaten bei 91 % liegt, sinkt dieser in den Folgemonaten leicht auf 84 %. Die drei männlichen Teilnehmer weisen im Median eine DC-Rate von 93 % auf. Untersucht man den Einfluss des Geschlechts auf die DC-Rate mittels t-Test, findet sich kein statistischer Zusammenhang ($p = 0,385$) (*siehe Abbildung 4.32*). Auch der Zusammenhang zwischen Geschlecht und kategorisierter DC ist statistisch nicht signifikant (*siehe Tabelle 4.13*).

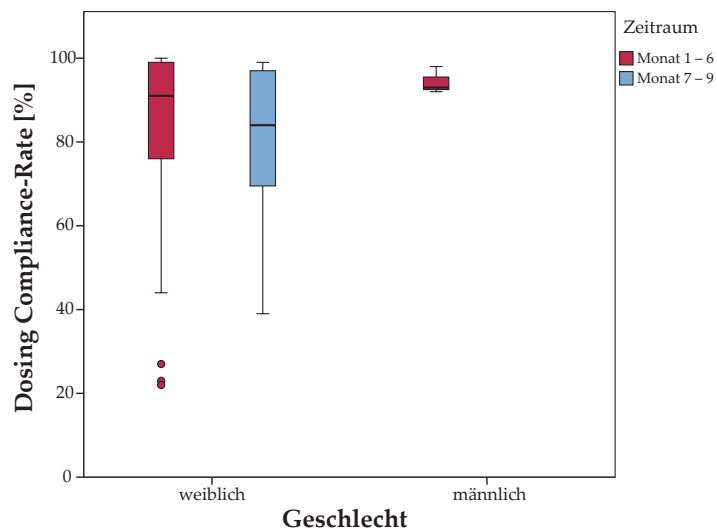


Abb. 4.32: Die DC-Raten in Abhängigkeit vom Geschlecht in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt in Boxplotform ([Median, 25., 75. Perzentile], Ende des Whiskers = Minimum, Maximum, ° = Ausreißer, * = Extremwert)

Einfluss der Krankheitsdauer auf die DC

Skizziert man die prozentualen DC-Raten in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer in Jahren, erhält man *Abbildung 4.33*. Bei Patienten mit Erstdiagnose vor mehr als 2 Jahren ist der Median der DC-Raten über alle Altersklassen hinweg größer als 80 %. Gemäß Kendalls τ_b ist während beider Zeiträume keine Korrelation erkennbar. Weder im ersten ($\tau_b = 0,103$, $p = 0,327$) noch im zweiten Zeitraum ($\tau_b = 0,152$, $p = 0,526$) ist statistisch ein Zusammenhang nachzuweisen. Dies bestätigt sich auch für die kategorisierte DC und die Krankheitsdauer (statistische Parameter, siehe *Tabelle 4.13*).

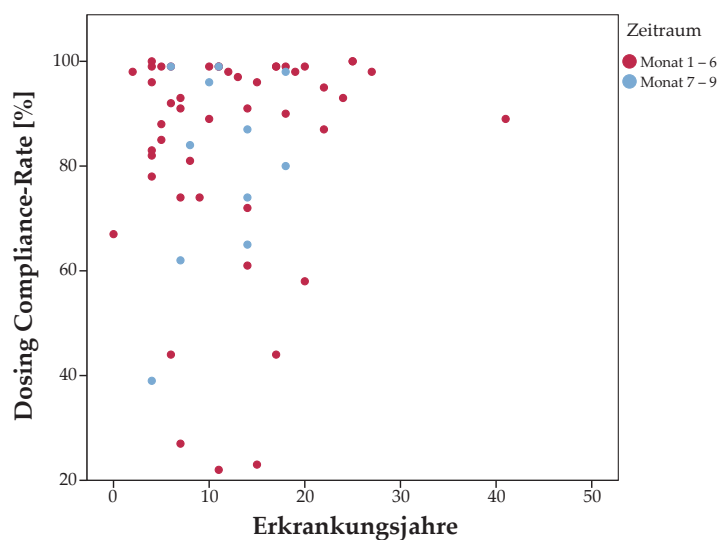


Abb. 4.33: Streudiagramm der DC-Raten in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

Einfluss der Arzneimittellanzahl auf die DC

Zeichnet man die Gesamtzahl der einzunehmenden Arzneimittel gegen die DC-Raten auf, erhält man das Streudiagramm in *Abbildung 4.34*. Unabhängig von der Arzneimittellanzahl weist die Großzahl der Patienten eine DC-Rate $\geq 80\%$ auf. Nach Kendalls τ_b ist während der ersten sechs Beobachtungsmonate keine Korrelation ($\tau_b = 0,010$, $p = 0,926$) zu erkennen. Während der letzten drei Monate ist eine starke Korrelation berechenbar ($\tau_b = 0,774$), die signifikant unter dem Signifikanzniveau liegt ($p = 0,001$). In dieser Beobachtungsphase steigt mit zunehmender Arzneimittellanzahl auch die DC-Rate. Die gleiche Tendenz ist statistisch auch für den Zusammenhang zwischen trichotomisierter DC und die Arzneimittellanzahl gegeben (siehe *Tabelle 4.13*).

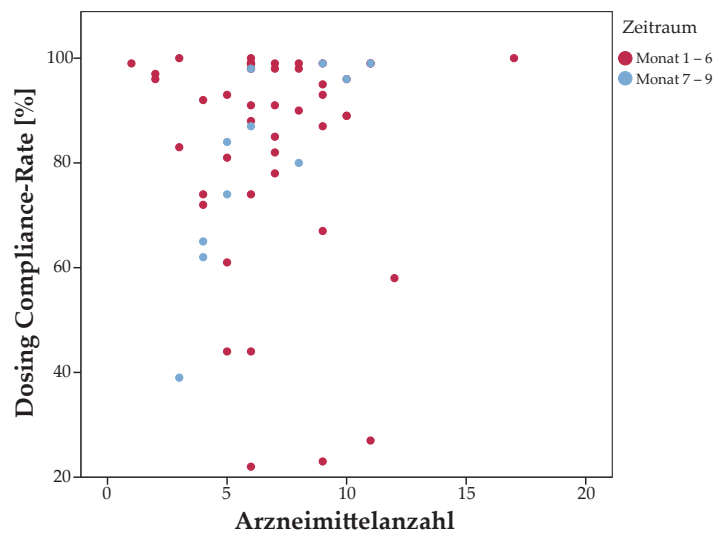


Abb. 4.34: Streudiagramm der DC-Raten in Abhängigkeit von der Arzneimittellanzahl in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

Tab. 4.13: Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen DC-Rate/DC-Trichotomisierung und Alter, Geschlecht, Arzneimittellanzahl, Erkrankungsdauer; Trichotomisierung der DC (non-adhären, partiell adhären, adhären) adhären

Zielparameter	Einflussfaktor	Kategorie	$\emptyset t_0, t_{6m}$		$\emptyset t_{6m}, t_{9m}$	
			Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert
DC-Rate (%)	Alter	Skala	$\tau_b = 0,278$	0,007	$\tau_b = 0,477$	0,042
	Geschlecht	w/m	–	0,385		
	Erkrankungsdauer	Skala	$\tau_b = 0,103$	0,327	$\tau_b = 0,152$	0,526
	Arzneimittellanzahl	Skala	$\tau_b = 0,010$	0,926	$\tau_b = 0,774$	0,001
DC (trichotomisiert)	Alter	Skala	$\tau_c = 0,367$	< 0,001	$\tau_c = 0,372$	0,160
	Geschlecht	w/m	–	0,339		
	Erkrankungsdauer	Skala	$\tau_c = 0,054$	0,588	$\tau_c = 0,273$	0,342
	Arzneimittellanzahl	Skala	$\tau_c = -0,005$	0,962	$\tau_c = 0,744$	< 0,001

t-Test für unabhängige Stichproben mit vorausgegangenem Levene-Test während der Monate 7 – 9 Test nicht möglich, da nur Frauen im Kollektiv vorhanden waren

4.8.2.3 Timing Compliance-Rate und Demographie

Einfluss des Alters auf die TiC

Skizziert man die diskrete Intervallskala der TiC-Rate gegen das Alter, erhält man *Abbildung 4.35*. Im Alter ≥ 55 Jahre liegen die TiC-Raten ausnahmslos bei ≥ 70 %. Die Mehrheit der TiC-Raten sind unabhängig vom Alter über 60 % vorliegend. Während sich für die ersten sechs Monate ($N = 45$) eine schwache Korrelation ($\tau_b = 0,301$) ergibt, ist diese in den drei Folgemonaten ($N = 11$) moderat ausgeprägt ($\tau_b = 0,514$). Der Einfluss des Alters auf die TiC-Rate kann in beiden Beobachtungszeiträumen als signifikant bezeichnet werden ($p = 0,004$ bzw. $p = 0,029$). Statistisch bestätigt sich dies auch für die trichotomisierte TiC (statistische Parameter, siehe *Tabelle 4.14*).

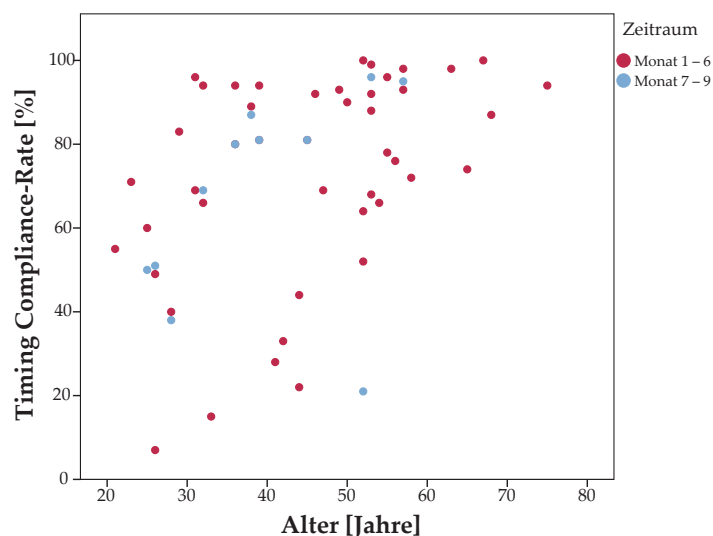


Abb. 4.35: Streudiagramm der TiC-Raten in Abhängigkeit vom Patientenalter in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

Einfluss des Geschlechts auf die TiC

Während bei Männern der Median der TiC bei 81 % nach sechs Monaten liegt, liegt dieser bei den Frauen bei 80 %. Die TiC-Raten der Frauen ($N = 43$) variieren stärker (15 % bis 100 %), während der Interquartilsabstand der Männer durch nur zwei beobachtete Probanden 69 % bis 92 % charakterisiert ist. In den drei weiteren Monaten ($N = 11$) Beobachtung bleibt die mediane TiC-Rate der Frauen bei kleiner werdender Spannweite konstant bei 80 % (siehe *Abbildung 4.36*). Ein signifikanter Unterschied zwischen den weiblichen und männlichen Teilnehmern in Bezug auf die TiC-Rate ist mittels t-Test mit vorangegangenem Levene-Test nicht erkennbar ($p = 0,669$). Dies bestätigt sich auch für die kategorisierte TiC (siehe *Tabelle 4.14*). Für den zweiten Zeitraum konnte aufgrund der ausschließlich weiblichen Teilnehmer kein Unterschied berechnet werden.

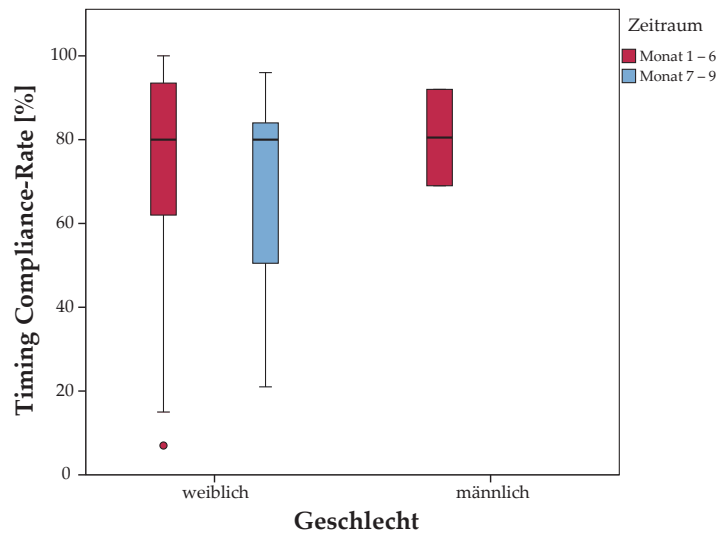


Abb. 4.36: Die TiC-Raten in Abhängigkeit vom Geschlecht in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt in Boxplotform ([Median, 25., 75. Perzentile], Ende des Whiskers = Minimum, Maximum, ° = Ausreißer, * = Extremwert)

Einfluss der Krankheitsdauer auf die TiC

Projiziert man die Erkrankungsdauer in Jahren gegen die TiC-Raten in Prozent, ergibt sich das Streudiagramm in *Abbildung 4.37*. Untersucht man nach Kendalls τ_b die Abhängigkeit, ergeben sich für die ersten sechs Monate eine sehr schwache Korrelation ($\tau_b = 0,121$) und für die drei Folgemonate eine schwache Korrelation ($\tau_c = 0,229$). In beiden Fällen sind die Zusammenhänge als nicht signifikant zu bewerten ($p = 0,251$ bzw. $p = 0,342$). Auch für die trichotomisierte TiC konnte statistisch kein Zusammenhang zur Krankheitsdauer belegt werden (siehe *Tabelle 4.14*).

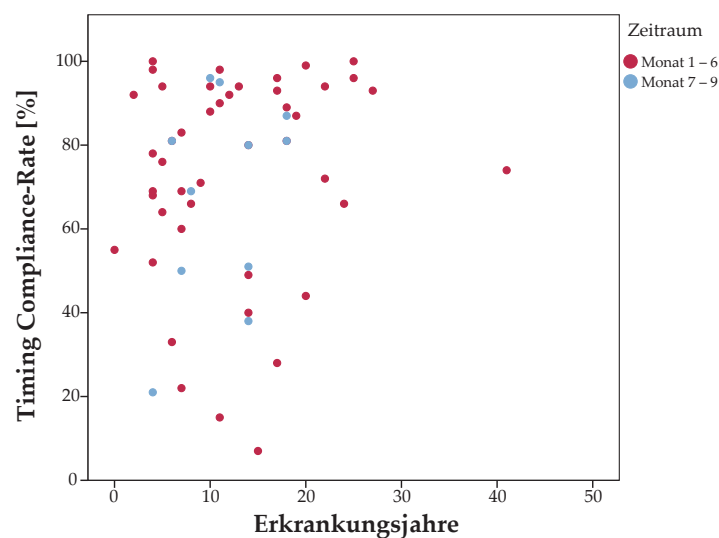


Abb. 4.37: Streudiagramm der TiC-Raten in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

Einfluss der Arzneimittellanzahl auf die TiC

Setzt man die TiC-Raten mit der Zahl der einzunehmenden Arzneimittel in Beziehung, ergibt sich *Abbildung 4.38*. Anhand der Darstellung ist in den ersten sechs Monaten ($N = 45$) kein kausaler Zusammenhang zu erkennen, was durch Kendalls τ_b bestätigt wird ($\tau_b = 0,029$, $p = 0,789$). Während der zweiten Beobachtungsphase ($N = 11$) hingegen ist eine starke Korrelation ($\tau_b = 0,811$) zu erkennen. Der Einfluss zwischen steigender Arzneimittellanzahl und steigender TiC-Rate ist stark signifikant ($p = 0,001$). Die gleiche Tendenz wird auch zwischen kategorisierter TC und Arzneimittellanzahl statistisch belegt (siehe *Tabelle 4.14*).

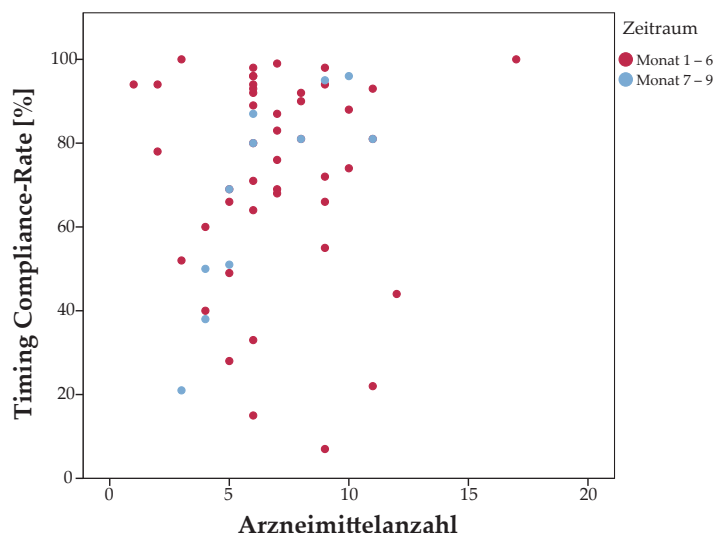


Abb. 4.38: Streudiagramm der TiC-Raten in Abhängigkeit von der Arzneimittellanzahl in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

Tab. 4.14: Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen TiC-Rate/TiC-Trichotomisierung und Alter, Geschlecht, Arzneimittellanzahl, Erkrankungsdauer; Trichotomisierung der TiC (non-adhären, partiell adhären, adhären) adhären

Zielparameter	Einflussfaktor	Kategorie	$\varnothing_{t_0, t_{6m}}$		$\varnothing_{t_{6m}, t_{9m}}$	
			Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert
TiC-Rate (%)	Alter	Skala	$\tau_b = 0,301$	0,004	$\tau_b = 0,514$	0,029
	Geschlecht	w/m	–	0,669		
	Erkrankungsdauer	Skala	$\tau_b = 0,121$	0,251	$\tau_b = 0,229$	0,342
	Arzneimittellanzahl	Skala	$\tau_b = 0,029$	0,789	$\tau_b = 0,811$	0,001
TiC (trichotomisiert)	Alter	Skala	$\tau_c = 0,310$	0,007	$\tau_c = 0,595$	0,015
	Geschlecht	w/m	–	0,713		
	Erkrankungsdauer	Skala	$\tau_c = 0,167$	0,181	$\tau_c = 0,298$	0,264
	Arzneimittellanzahl	Skala	$\tau_c = 0,084$	0,563	$\tau_c = 0,818$	< 0,001

t-Test für unabhängige Stichproben mit vorausgegangenem Levene-Test während der Monate 7 – 9 Test nicht möglich, da nur Frauen im Kollektiv vorhanden waren

4.8.3 Zusammenhang zwischen Compliance-Raten und Fatigue, Lebensqualität, Angst/Depression

Um die kontinuierlichen Compliance-Raten auf Abhängigkeit von den an drei ausgewählten Zeitpunkten erhobenen sozialen Parametern prüfen zu können, wurden für die Zeiträume Studienbeginn bis 6 Monate ($\emptyset t_0, t_{6m}$) bzw. weitere 3 Monate unter Verwendung der App ($\emptyset t_{6m}, t_{9m}$) die Messergebnisse gemittelt.

4.8.3.1 Zusammenhang zwischen Taking Compliance-Raten und Fatigue, Lebensqualität, Angst/Depression

Einfluss eines Fatigue-Syndroms auf die TC

Das Streudiagramm in *Abbildung 4.39* zeigt den FFS-Score in Abhängigkeit von den TC-Raten. Die Ergebnisse häufen sich bei ≥ 80 % TC-Rate im oberen Abschnitt. Über alle FSS hinweg sind Patienten mit hoher TC vorhanden. Die Kennzahlen für den Zusammenhang betragen für Monat 1 – 6 $\tau_b = -0,040$ mit $p = 0,704$ und für Monat 7 – 9 $\tau_b = 0,183$ mit $p = 0,435$).

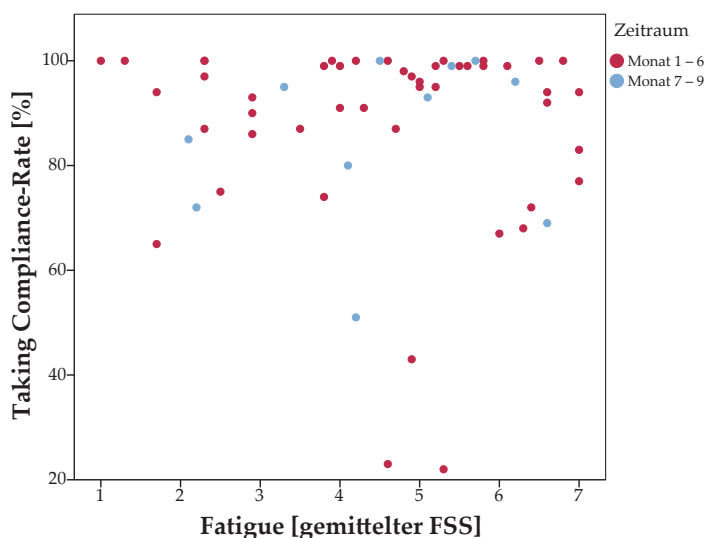


Abb. 4.39: Streudiagramm der TC-Raten in Abhängigkeit von der Fatigue (gemittelte FSS) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

Bezogen auf die An- bzw. Abwesenheit eines Fatigue-Syndroms liegt für Patienten mit Fatigue zu $\emptyset t_{6m}, t_{9m}$ der Median der TC-Rate bei 95 %. Patienten ohne Fatigue haben einen Median von 94 % TC-Rate (Monat 1 – 6: $\tau_c = 0,025$ mit $p = 0,880$ und Monat 7 – 9: $\tau_c = 0,364$ mit $p = 0,276$). Stellt man die TC-Raten nach Kategorien (non-adhären, partiell adhären, adhären) den gemittelten FSS gegenüber, zeigt sich ebenfalls kein Einfluss (siehe *Tabelle 4.15*).

Einfluss der Lebensqualität auf die TC

Das Streudiagramm in *Abbildung 4.40* beinhaltet die TC-Raten in Abhängigkeit der WHO-5-Gesamtscores der teilnehmenden SLE-Patienten. Anhand der Punkteverteilung ist keine Abhängigkeit zu erkennen. Bestimmt man Kendall's τ_b für den ersten Zeitraum, erhält man eine schwache Linearität ($\tau_b = 0,151$) ohne Signifikanz ($p = 0,153$). Für den zweiten Zeitraum besteht eine negative Abhängigkeit mit $\tau_b = -0,187$ und keine Signifikanz ($p = 0,432$). Auch für die anderen Kombinationen von TC und Lebensqualität sind keine Zusammenhänge belegbar (statistische Parameter, siehe *Tabelle 4.15*).

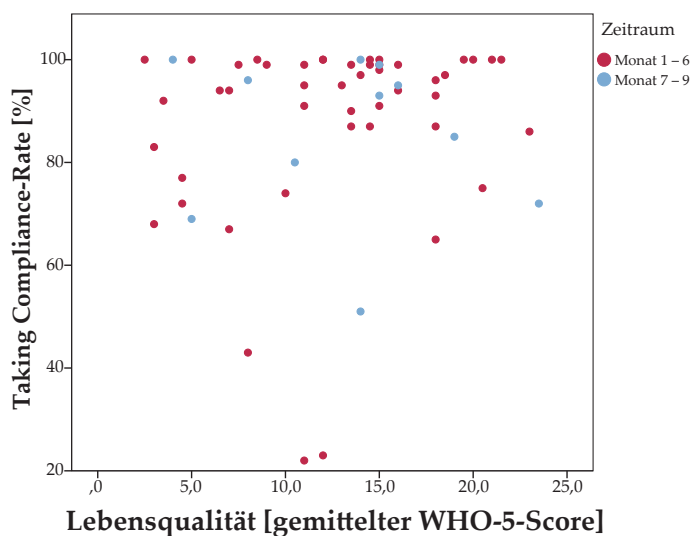


Abb. 4.40: Streudiagramm der TC-Raten in Abhängigkeit von der Lebensqualität (gemittelte WHO-5-Scores) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

Einfluss von Angst/Depression auf die TC

Die TC-Raten und Scores des HADS für Angst bzw. Depression sind in *Abbildung 4.41* gegenüber gestellt. Für den Depressions-Score ergibt sich nach Kendall für die ersten 6 Monate eine schwache umgekehrte Korrelation ($\tau_b = -0,069$) ohne vorhandene Signifikanz ($p = 0,516$). Für die folgenden drei Monate bestätigt sich dies nicht. Auch für die trichotomisierte Angst/Depression sind keine Zusammenhänge mit den TC-Raten zu erkennen. Nur vier Patienten im ersten Beobachtungsabschnitt erreichen abnormale HADS-Scores für Angst > 11 . Für jeweils zwei dieser Patienten wurde eine adhärenzte bzw. partiell adhärenzte TC bestimmt. Statistisch sind keine Zusammenhänge belegbar (statistische Kennzahlen, siehe *Tabelle 4.15*).

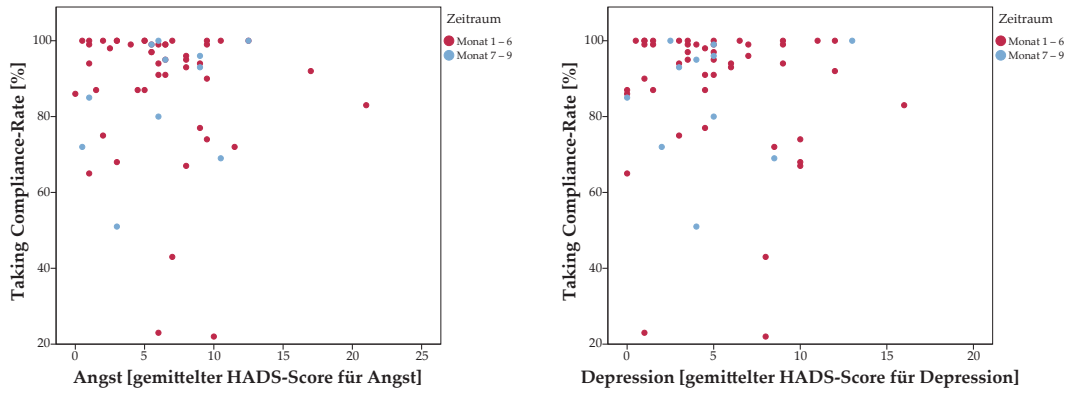


Abb. 4.41: Streudiagramm der TC-Rate in Abhängigkeit von Angst/Depression (gemittelte HADS-Scores) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

Tab. 4.15: Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen TC-Rate/TC-Trichotomisierung und Fatigue, Lebensqualität, Angst/Depression; Kategorisierung der TC-Rate (non-adhären, partiell adhären, adhären), der Angst/Depression nach HADS (unauffällig, grenzwertig, abnormal), der Fatigue nach FSS (Fatigue, keine Fatigue) und der Lebensqualität nach WHO-5 (besser, schlechter)

Zielparameter	Einflussfaktor	Kategorie	$\emptyset t_0, t_{6m}$		$\emptyset t_{6m}, t_{9m}$	
			Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert
TC-Rate (%)	Fatigue (FSS)	Skala	$\tau_b = -0,040$	0,704	$\tau_b = 0,183$	0,435
		Dichotomisiert	$\tau_c = 0,025$	0,880	$\tau_b = 0,364$	0,276
	Lebensqualität (WHO-5)	Skala	$\tau_b = 0,151$	0,153	$\tau_b = -0,187$	0,432
		Dichotomisiert	$\tau_c = 0,221$	0,187	$\tau_c = -0,033$	0,925
	Angst (HADS)	Skala	$\tau_b = -0,126$	0,235	$\tau_b = 0,262$	0,271
		Trichotomisiert	$\tau_c = -0,156$	0,195	$\tau_c = 0,198$	0,491
Depression (HADS)	Skala	$\tau_b = -0,069$	0,516	$\tau_b = 0,152$	0,526	
	Trichotomisiert	$\tau_c = -0,163$	0,187	$\tau_c = 0,050$	0,855	
TC (trichotomisiert)	Fatigue (FSS)	Skala	$\tau_c = -0,024$	0,834	$\tau_c = 0,198$	0,500
		Dichotomisiert	$\tau_c = 0,043$	0,752	$\tau_c = 0,364$	0,246
	Lebensqualität (WHO-5)	Skala	$\tau_c = 0,144$	0,231	$\tau_c = -0,025$	0,929
		Dichotomisiert	$\tau_c = 0,206$	0,131	$\tau_c = 0,099$	0,747
	Angst (HADS)	Skala	$\tau_c = -0,001$	0,991	$\tau_c = 0,322$	0,216
		Trichotomisiert	$\tau_b = -0,074$	0,580	$\tau_b = 0,210$	0,456
	Depression (HADS)	Skala	$\tau_c = -0,019$	0,890	$\tau_c = 0,074$	0,781
		Trichotomisiert	$\tau_b = -0,263$	0,066	$\tau_b = -0,115$	0,732

4.8.3.2 Zusammenhang zwischen den Dosing Compliance-Raten und Fatigue, Lebensqualität, Angst/Depression

Einfluss eines Fatigue-Syndroms auf die DC

Stellt man die DC-Raten der teilnehmenden SLE-Patienten in Abhängigkeit vom FFS-Score im Punktdiagramm (siehe *Abbildung 4.42*) dar, liegen die meisten Messpunkte im oberen rechten Quadranten. Für die Mehrheit der Patienten betragen die DC-Raten $\geq 80\%$. Unter Bestimmung von Kendalls τ_b ist weder für die ersten sechs Monate ($\tau_b = 0,014$, $p = 0,890$) noch für die Folgemonate ($\tau_b = 0,294$, $p = 0,212$) eine signifikante Korrelation zwischen den beiden Merkmalen zu vermuten. Dies bestätigt sich statistisch auch für die anderen Kombinationen zwischen DC-Trichotomisierung und Fatigue-Syndrom (statistische Parameter, siehe *Tabelle 4.16*).

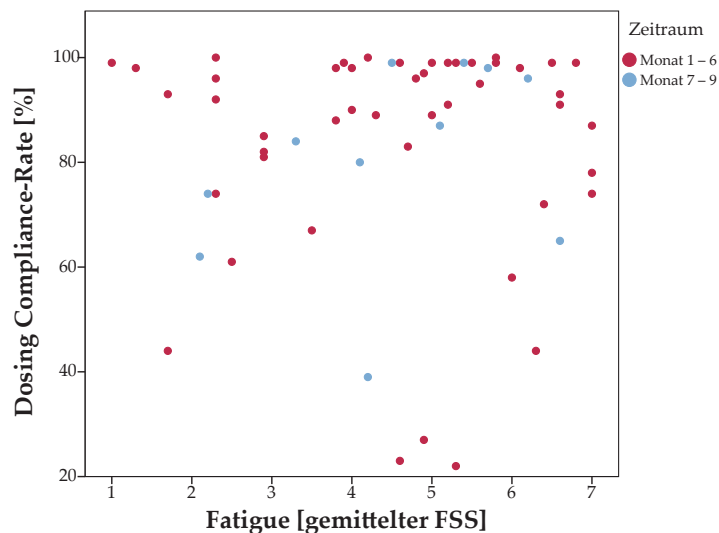


Abb. 4.42: Streudiagramm der DC-Raten in Abhängigkeit von der Fatigue (gemittelte FFS) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

Einfluss der Lebensqualität auf die DC

Der Zusammenhang zwischen DC-Raten und den WHO-5-Scores sind in dem Streudiagramm in *Abbildung 4.43* zusammengefasst. Für die ersten sechs Monate ist rechnerisch nach Kendall keine Korrelation zu erkennen ($\tau_c = 0,083$, $p = 0,427$). Für die Monate 7 – 9 ist eine schwache Korrelation ($\tau_c = -0,224$) ohne erkennbare Signifikanz ($p = 0,346$) vorhanden. Die statistischen Ergebnisse weiterer Zusammenhänge zwischen Lebensqualität und DC sind *Tabelle 4.16* zu entnehmen.

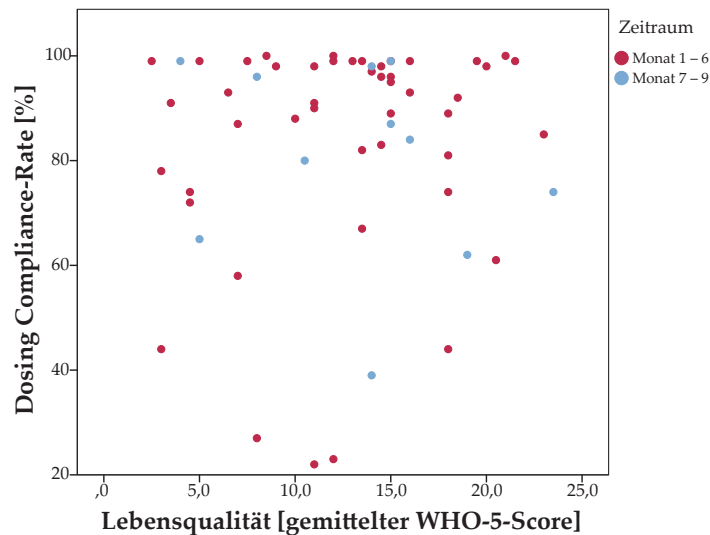


Abb. 4.43: Streudiagramm der DC-Raten in Abhängigkeit von der Lebensqualität (gemittelte WHO-5-Scores) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

Einfluss von Angst/Depression auf die DC

In *Abbildung 4.44* sind die DC-Raten gegen die gemittelten HADS-Scores aufgetragen. Die Angst- und Depressions-Scores sind zum Großteil bei hoher Adhärenz im oberen linken Quadranten zu finden. Während die Korrelationen für Depression ($\tau_c = -0,025$) und Angst ($\tau_c = -0,039$) in den ersten Monaten noch sehr schwach umgekehrt proportional sind, werden diese in den weiteren 12 Wochen für Depression ($\tau_c = 0,267$) und Angst ($\tau_c = 0,299$) schwach proportional. Es ist jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der DC-Rate und den HADS-Scores für Depression ($p = 0,810$ bzw. $p = 0,267$) bzw. für Angst ($p = 0,711$ bzw. $p = 0,209$) nachweisbar. Auch für die weiteren Kombinationen von Angst/Depression und DC sind keine Zusammenhänge belegbar (statistische Parameter, siehe *Tabelle 4.16*).

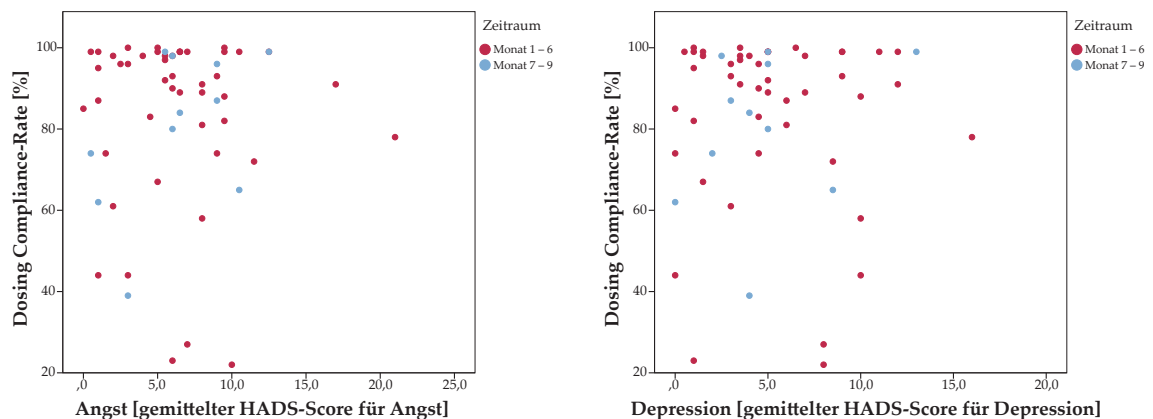


Abb. 4.44: Streudiagramm der DC-Raten in Abhängigkeit von Angst/Depression (gemittelte HADS-Scores) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

Tab. 4.16: Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen DC-Rate/DC-Trichotomisierung und Fatigue, Lebensqualität, Angst/Depression; Kategorisierung der DC-Rate (non-adhären, partiell adhären, adhären), der Angst/Depression nach HADS (unauffällig, grenzwertig, abnormal), der Fatigue nach FSS (Fatigue, keine Fatigue) und der Lebensqualität nach WHO-5 (besser, schlechter)

Zielparameter	Einflussfaktor	Kategorie	$\emptyset t_0, t_{6m}$		$\emptyset t_{6m}, t_{9m}$	
			Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert
DC-Rate (%)	Fatigue (FSS)	Skala	$\tau_b = 0,014$	0,890	$\tau_b = 0,294$	0,212
		Dichotomisiert	$\tau_c = 0,101$	0,547	$\tau_c = 0,496$	0,110
	Lebensqualität (WHO-5)	Skala	$\tau_b = 0,083$	0,427	$\tau_b = -0,224$	0,346
		Dichotomisiert	$\tau_c = 0,139$	0,412	$\tau_c = -0,165$	0,608
	Angst (HADS)	Skala	$\tau_b = -0,039$	0,711	$\tau_b = 0,299$	0,209
		Trichotomisiert	$\tau_c = -0,129$	0,282	$\tau_c = 0,298$	0,277
Depression (HADS)	Skala	$\tau_b = -0,025$	0,810	$\tau_b = 0,267$	0,267	
	Trichotomisiert	$\tau_c = -0,118$	0,313	$\tau_c = 0,099$	0,689	
DC (trichotomisiert)	Fatigue (FSS)	Skala	$\tau_c = -0,075$	0,499	$\tau_c = 0,223$	0,374
		Dichotomisiert	$\tau_c = -0,054$	0,673	$\tau_c = 0,331$	0,210
	Lebensqualität (WHO-5)	Skala	$\tau_c = 0,182$	0,099	$\tau_c = -0,198$	0,401
		Dichotomisiert	$\tau_c = 0,225$	0,076	$\tau_c = -0,198$	0,442
	Angst (HADS)	Skala	$\tau_c = -0,041$	0,717	$\tau_c = 0,226$	0,359
		Trichotomisiert	$\tau_b = -0,090$	0,515	$\tau_b = 0,226$	0,447
Depression (HADS)	Skala	$\tau_c = -0,030$	0,818	$\tau_c = -0,041$	0,880	
	Trichotomisiert	$\tau_b = -0,263$	0,058	$\tau_b = -0,041$	0,891	

4.8.3.3 Zusammenhang zwischen Timing Compliance-Raten und Fatigue, Lebensqualität, Angst/Depression

Einfluss eines Fatigue-Syndroms auf die TiC

Setzt man die TiC-Raten der teilnehmenden SLE-Patienten in Zusammenhang mit den gemittelten FSS (siehe *Abbildung 4.45*), befindet sich ein Großteil der Messpunkte im oberen rechten Quadranten (TiC-Rate ≥ 50 , FSS ≥ 4). Grafisch ist kein Zusammenhang zwischen den TiC-Raten und den FSS festzustellen. Für den Zeitraum 1 – 6 Monate ($N = 45$) ist nahezu keine Korrelation mittels Kendalls τ_b gegeben ($\tau_b = 0,042$, $p = 0,688$). In den Beobachtungsmonaten 7 – 9 ($N = 11$) ergibt sich eine schwache bis moderate ($\tau_b = 0,404$), aber nicht signifikante Korrelation ($p = 0,086$). Auch für die anderen Kombinationen der TiC lässt sich kein Zusammenhang mit einer Fatigue erkennen (statistische Parameter, siehe *Tabelle 4.17*).

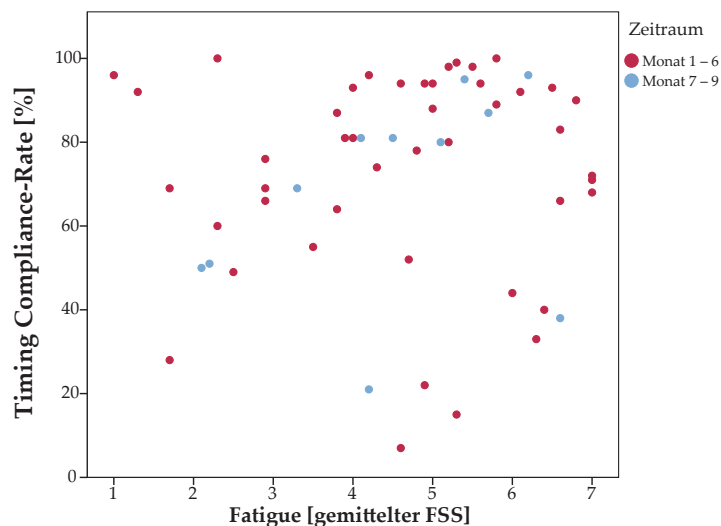


Abb. 4.45: Streudiagramm der TiC-Raten in Abhängigkeit von der Fatigue (gemittelte FSS) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

Einfluss der Lebensqualität auf die TiC

Abbildung 4.46 zeigt den Zusammenhang zwischen den prozentualen TiC-Raten und absoluten WHO-5-Scores. Die Punkte scheinen zufällig verteilt zu sein. Mittels Kendalls τ_b lässt sich weder für die ersten sechs Monate ($\tau_b = 0,105$, $p = 0,317$) noch für die drei Folgemonate ($\tau_b = -0,224$, $p = 0,346$) ein Zusammenhang feststellen. In den ersten sechs Monaten liegt der Median der TiC-Raten bei den Patienten mit schlechterem Wohlbefinden bei 76 % und bei Patienten mit besserer Lebensqualität bei 87 %. Im Zeitraum Monat 7 – 9 weisen Patienten mit schlechterer Lebensqualität höhere mediane TiC-Raten (81 %) auf als Patienten mit besserer Lebensqualität (69 %). Statistisch können keine Zusammenhänge ermittelt werden. Stellt man den Zusammenhang zwischen der Lebensqualität nach WHO-5-

Score und der kategorisierten TiC dar, ergibt sich wiederum keine Korrelation (statistische Parameter, siehe *Tabelle 4.17*).

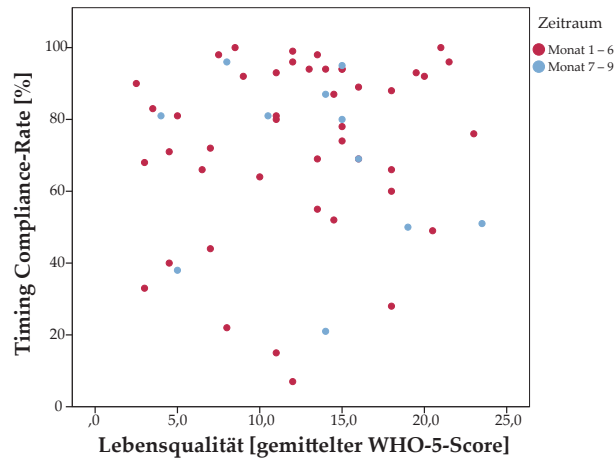


Abb. 4.46: Streudiagramm der TiC-Raten in Abhängigkeit von der Lebensqualität (gemittelte WHO-5-Scores) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

Einfluss von Angst/Depression auf die TiC

Der Zusammenhang zwischen den TiC-Raten und den gemittelten HADS-Scores für Angst bzw. Depression ist in *Abbildung 4.47* dargestellt. Für die ersten sechs Monate ($N = 45$) ist keine Korrelation für den HADS-Score für Depression ($\tau_b = -0,052$) bzw. Angst ($\tau_b = -0,083$) mit den TiC-Raten festzustellen. Es liegt weder für den Depressions-Score ($p = 0,623$) noch für den Angst-Score ($p = 0,432$) ein signifikanter Zusammenhang zur TiC-Rate vor. Für die beobachteten elf Patienten in den Monaten 7 – 9 ist eine schwache Korrelation des HADS-Scores für Depression ($\tau_b = 0,229$, $p = 0,342$) bzw. für Angst ($\tau_b = 0,150$, $p = 0,530$) ohne signifikanten Zusammenhang mit den TiC-Raten nach Kendall vorhanden. Auch in den weiteren Kombinationen zwischen Angst/Depression und TiC ergeben sich keine signifikanten Zusammenhänge (statistische Parameter, siehe *Tabelle 4.17*).

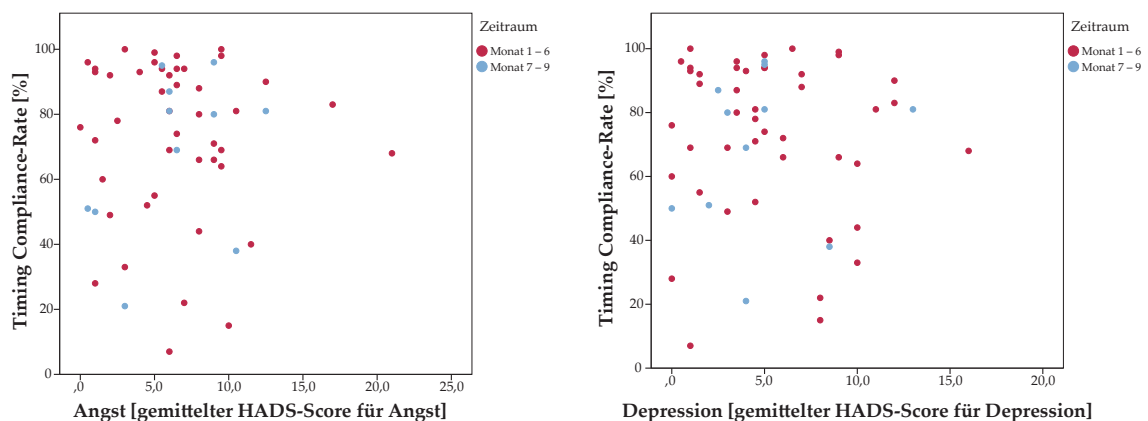


Abb. 4.47: Streudiagramm der TiC-Rate in Abhängigkeit von Angst/Depression (gemittelte HADS-Scores) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9

Tab. 4.17: Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen TiC-Rate/TiC-Trichotomisierung und Fatigue, Lebensqualität, Angst/Depression; Kategorisierung der TiC-Rate (non-adhären, partiell adhären, adhären), der Angst/Depression nach HADS (unauffällig, grenzwertig, abnormal), der Fatigue nach FSS (Fatigue, keine Fatigue) und der Lebensqualität nach WHO-5 (besser, schlechter)

Zielparameter	Einflussfaktor	Kategorie	$\varnothing_{t_0, t_{6m}}$		$\varnothing_{t_{6m}, t_{9m}}$	
			Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert
TiC-Rate (%)	Fatigue (FSS)	Skala	$\tau_b = 0,042$	0,688	$\tau_b = 0,404$	0,086
		Dichotomisiert	$\tau_c = 0,186$	0,275	$\tau_c = 0,529$	0,090
	Lebensqualität (WHO-5)	Skala	$\tau_b = 0,105$	0,317	$\tau_b = -0,224$	0,346
		Dichotomisiert	$\tau_c = 0,170$	0,321	$\tau_c = -0,264$	0,443
	Angst (HADS)	Skala	$\tau_b = -0,083$	0,432	$\tau_b = 0,150$	0,530
		Trichotomisiert	$\tau_c = -0,136$	0,256	$\tau_c = 0,149$	0,525
Depression (HADS)	Skala	$\tau_b = -0,052$	0,623	$\tau_b = 0,229$	0,342	
	Trichotomisiert	$\tau_c = -0,179$	0,102	$\tau_c = -0,099$	0,594	
TiC (trichotomisiert)	Fatigue (FSS)	Skala	$\tau_c = 0,055$	0,660	$\tau_c = 0,397$	0,184
		Dichotomisiert	$\tau_c = 0,186$	0,230	$\tau_c = 0,430$	0,122
	Lebensqualität (WHO-5)	Skala	$\tau_c = 0,089$	0,500	$\tau_c = -0,372$	0,182
		Dichotomisiert	$\tau_c = 0,065$	0,679	$\tau_c = -0,264$	0,355
	Angst (HADS)	Skala	$\tau_c = 0,007$	0,955	$\tau_c = 0,397$	0,159
		Trichotomisiert	$\tau_b = -0,049$	0,720	$\tau_b = 0,277$	0,284
Depression (HADS)	Skala	$\tau_c = -0,018$	0,898	$\tau_c = 0,322$	0,252	
	Trichotomisiert	$\tau_b = -0,150$	0,281	$\tau_b = -0,039$	0,895	

4.8.4 Zusammenhang zwischen subjektiv (CQR-5) und objektiv (MEMS[®]) ermittelten Compliance-Raten

Die patientenindividuellen, mittels Fragebogen ermittelten CQR-5-Scores werden in Relation zu den elektronisch ermittelten Compliance-Raten gesetzt und auf Korrelation überprüft. Die unterschiedlichen Compliance-Raten (TC, DC, TiC) werden wie der CQR-5 auch prozentual von 0 – 100 % dargestellt. Auf der Basis dessen werden diese zwei Größen nacheinander mittels Streudiagrammen in Abhängigkeit gesetzt. Im Anschluss werden die jeweils trichotomisierten Parameter gegenüber gestellt und auf Korrelation überprüft. Für den Vergleich werden vom CQR-5-Score die Mittelwerte für den Zeitraum t_0 und t_{6m} bzw. t_{6m} und t_{9m} gebildet.

Korrelation zwischen CQR-5 und TC-Rate

Setzt man die TC-Raten in Abhängigkeit zu den CQR-Scores der ersten 6 Monate ($\emptyset t_0, t_{6m}$) bzw. der letzten drei Monate ($\emptyset t_{6m}, t_{9m}$), resultiert *Abbildung 4.48*. Mit Hilfe von Kendalls τ_b ergibt sich für die 6-monatige Beobachtungszeit ($N = 47$) eine schwache Korrelation ($\tau_b = 0,272$). Der p-Wert $p = 0,011$ spricht für eine hohe Signifikanz. Für die elf gegenüber gestellten Patienten in den letzten drei Monaten ergibt sich nach Kendall ein starker Zusammenhang ($\tau_b = 0,603$) bei einem statistisch signifikanten p-Wert von $p = 0,013$. Auch für die trichotomisierte TC konnte ein statistischer Zusammenhang zum CQR-5-Score belegt werden (siehe *Tabelle 4.18*).

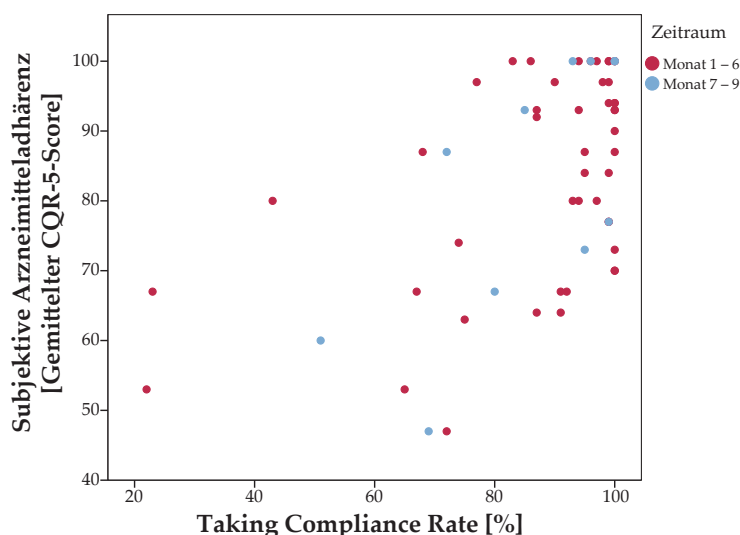


Abb. 4.48: Streudiagramm der TC-Raten in Abhängigkeit von der mittels Fragebogen ermittelten Compliance (gemittelte CQR-5-Scores) in den Beobachtungsmonaten Monat 1 – 6 und 7 – 9

Korrelation zwischen CQR-5 und DC-Rate

Abbildung 4.49 stellt die DC-Raten den CQR-Scores der ersten 6 Monate ($\emptyset t_0, t_{6m}$) bzw. der drei Folgemonaten ($\emptyset t_{6m}, t_{9m}$) gegenüber. Berechnet man für die ersten sechs Monate die Korrelation nach Kendall, ergibt sich eine schwache Korrelation ($\tau_b = 0,213$), die einen signifikanten Zusammenhang erkennen lässt ($p = 0,045$). Für das kleinere Kollektiv ($N = 11$) von Monat 6 bis 9 erhält man mit Kendalls τ_b eine Korrelation von $\tau_b = 0,467$, die keinen signifikanten Zusammenhang erwarten lässt ($p = 0,054$). Für die kategorisierte DC zeigt sich statistisch ein signifikanter Zusammenhang über beide Beobachtungszeiträume zum CQR-5-Score (siehe *Tabelle 4.18*).

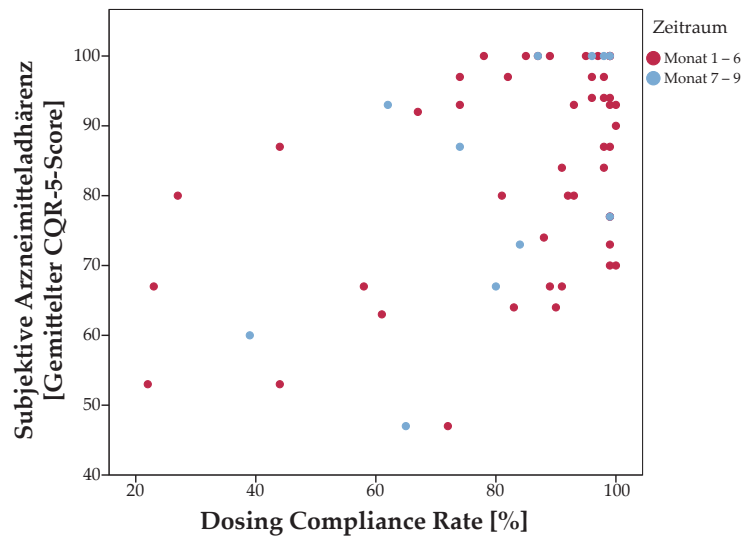


Abb. 4.49: Streudiagramm der DC-Raten in Abhängigkeit von der mittels Fragebogen ermittelten Compliance (gemittelte CQR-5-Scores) in den Beobachtungsmontaten Monat 1 – 6 und 7 – 9

Korrelation zwischen CQR-5 und TiC-Rate

In *Abbildung 4.50* sind die TiC-Raten in Zusammenhang mit den CQR-Scores der ersten 6 Monate ($\emptyset_{t_0, t_{6m}}$) und der Folgemonate ($\emptyset_{t_{6m}, t_{9m}}$) dargelegt. Unter Verwendung des Kendalls τ_b für t_0, t_{6m} wird eine schwache Korrelation erkannt ($\tau_b = 0,281$), die aufgrund von $p = 0,009$ einen signifikanten Zusammenhang erkennen lässt. Untersucht man das dreimonatige Intervall (t_{6m}, t_{9m}) nach Kendall, lässt sich eine moderate Korrelation ($\tau_b = 0,428$) erkennen, die nicht signifikant ist ($p = 0,078$). Wie bei der kategorisierten DC ist auch für die kategorisierte TiC für beide Beobachtungsphasen der Zusammenhang zu den CQR-5-Scores signifikant (siehe *Tabelle 4.18*).

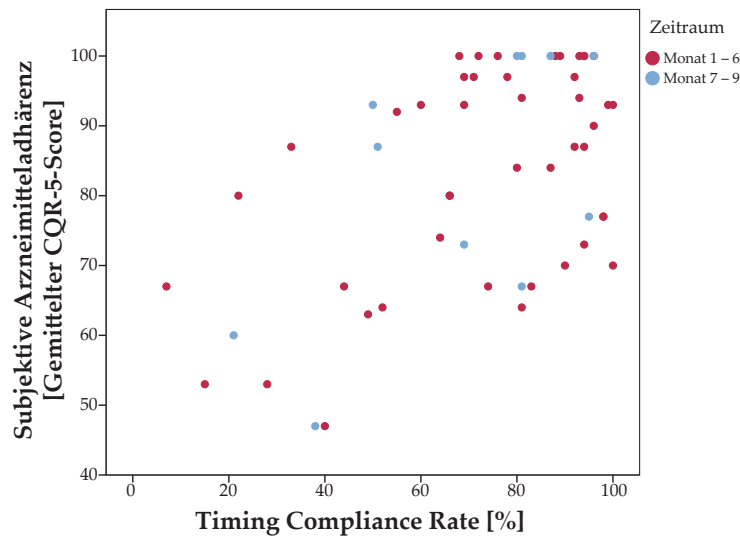


Abb. 4.50: Streudiagramm der TiC-Raten in Abhängigkeit von der mittels Fragebogen ermittelten Compliance (gemittelte CQR-5-Scores) in den Beobachtungsmo-naten Monat 1 – 6 und 7 – 9

Tab. 4.18: Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen CQR-5-Score und TC, DC, TiC und deren Raten; Trichotomisierung der Compliance-Raten (non-adhären, partiell adhären, adhären)

Zielparame-ter	Einflussfaktor	Kategorie	$\emptyset_{t_0, t_{6m}}$		$\emptyset_{t_{6m}, t_{9m}}$	
			Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert
CQR-5-Score	TC-Rate (%)	Skala	$\tau_b = 0,272$	0,011	$\tau_b = 0,603$	0,013
	TC	Trichotomisiert	$\tau_c = 0,280$	0,017	$\tau_c = 0,694$	0,001
	DC-Rate (%)	Skala	$\tau_b = 0,213$	0,045	$\tau_b = 0,467$	0,054
	DC	Trichotomisiert	$\tau_c = 0,246$	0,025	$\tau_c = 0,421$	0,038
	TiC-Rate (%)	Skala	$\tau_b = 0,281$	0,009	$\tau_b = 0,428$	0,078
	TiC	Trichotomisiert	$\tau_c = 0,333$	0,013	$\tau_c = 0,490$	0,019

4.8.5 Zusammenhang zwischen Fatigue und Demographie, Angst/Depression

Einfluss des Alters auf ein Fatigue-Syndrom

In allen Altersklassen und zu allen Messzeitpunkten haben nahezu gleich viele Patienten Fatigue bzw. keine Fatigue (siehe *Abbildung 4.51*). Es lässt sich rechnerisch zu allen Messpunkten anhand des FSS kein Zusammenhang zum Alter feststellen. Auch die dichotomisierte Fatigue in Abhängigkeit vom Alter zeigt statistisch keine Korrelation (statistische Parameter, siehe *Tabelle 4.19*).

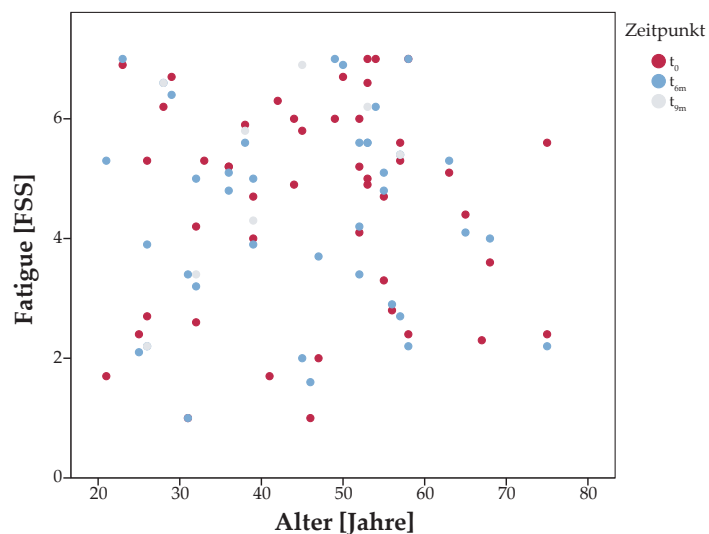


Abb. 4.51: Streudiagramm der Fatigue-Symptomatik (FSS) in Abhängigkeit vom Patientenalter am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m})

Einfluss des Geschlechts auf ein Fatigue-Syndrom

Zu Studienbeginn t_0 ($p = 0,156$) und nach 6 Monaten Beobachtung t_{6m} ($p = 0,466$) ergibt sich kein Zusammenhang zwischen dem FSS und Geschlecht (siehe *Abbildung 4.52*). Statistisch wird dies auch für die dichotomisierte Fatigue bestätigt (statistische Parameter, siehe *Tabelle 4.19*). Aufgrund der Abwesenheit von männlichen Probanden zu t_{9m} ist kein Vergleich des Geschlechtereinflusses möglich.

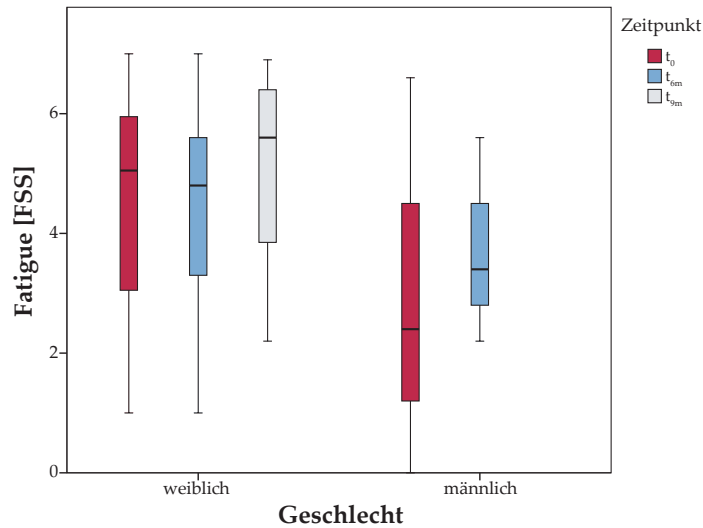


Abb. 4.52: Fatigue-Symptomatik (FSS) in Abhängigkeit vom Geschlecht am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m}) dargestellt in Boxplotform ([Median, 25., 75. Perzentile], Ende des Whiskers = Minimum, Maximum, $^{\circ}$ = Ausreißer, $*$ = Extremwert)

Einfluss von Angst/Depression auf ein Fatigue-Syndrom

In *Abbildung 4.53* ist die Beziehung zwischen FSS und HADS-Score für Angst und Depression als Streudiagramm dargestellt. Zu allen drei Zeitpunkten lassen sich statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen FSS und HADS-Scores für Angst/Depression nachweisen. Für die kategorisierten Angst-/Depressionszustände bestätigen sich die Zusammenhänge zum FSS nur zu den Zeitpunkten t_0 und t_{9m} (statistische Parameter, siehe *Tabelle 4.19*).

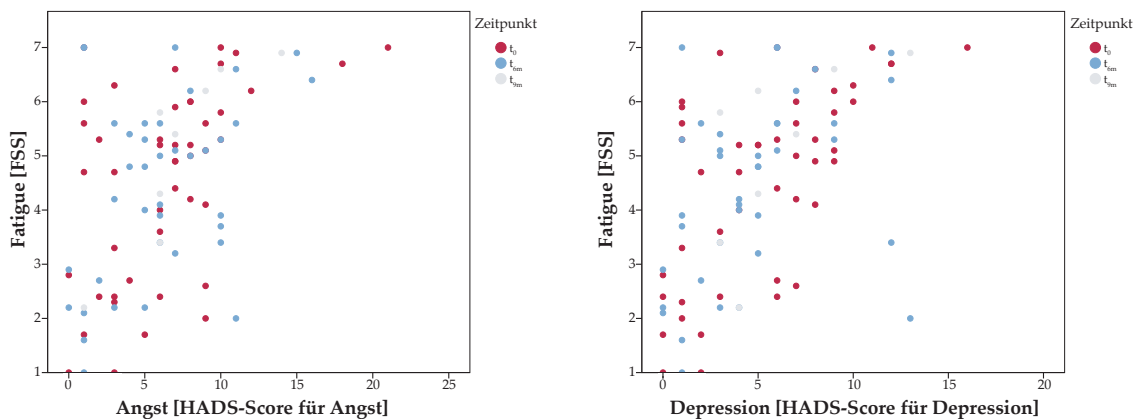


Abb. 4.53: Streudiagramm der Fatigue-Symptomatik (FSS) in Abhängigkeit der HADS-Scores für Angst/Depression am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m})

Tab. 4.19: Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen FSS/Fatigue und Alter, Geschlecht, HADS-Scores für Angst/Depression am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m}); Dichotomisierung der Fatigue (keine Fatigue, Fatigue)

Zielparameter	Einflussfaktor	Kategorie	t_0		t_{6m}		t_{9m}	
			Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert
Fatigue (FSS)	Alter	Skala	$\tau_b = 0,009$	0,932	$\tau_b = -0,017$	0,880	$\tau_b = 0,286$	0,322
	Geschlecht	w/m	–	0,156	–	0,466		
	Angst (HADS)	Skala	$\tau_b = 0,365$	0,001	$\tau_b = 0,245$	0,038	$\tau_b = 0,869$	0,003
		Trichotomisiert	$\tau_c = 0,398$	0,001	$\tau_c = 0,214$	0,143	$\tau_c = 0,797$	< 0,001
	Depression (HADS)	Skala	$\tau_b = 0,462$	< 0,001	$\tau_b = 0,372$	0,002	$\tau_b = 0,593$	0,044
		Trichotomisiert	$\tau_c = 0,459$	< 0,001	$\tau_c = 0,141$	0,268	$\tau_c = 0,609$	0,034
Fatigue (dichotomisiert)	Alter	Skala	$\tau_b = 0,002$	0,992	$\tau_b = -0,066$	0,723	$\tau_b = 0,563$	0,063
	Geschlecht	w/m	–	0,536	–	0,623		

t-Test für unabhängige Stichproben mit vorausgegangenem Levene-Test zum Zeitpunkt t_{9m} Test nicht möglich, da nur Frauen im Kollektiv vorhanden waren

4.8.6 Zusammenhang zwischen Lebensqualität und Demographie, Fatigue, Angst/Depression

Einfluss des Alters auf die Lebensqualität

Skizziert man das Alter in Jahren gegen die absoluten WHO-5-Scores als Messzahl für die Lebensqualität, erhält man das Streudiagramm *Abbildung 4.54*. Aufgrund der zufällig verteilten Punkte kann man keine Aussage über den Zusammenhang zwischen Alter und Lebensqualität treffen. Auch für die dichotomisierte Lebensqualität ist kein Zusammenhang zum Alter erkennbar (statistische Parameter, siehe *Tabelle 4.20*).

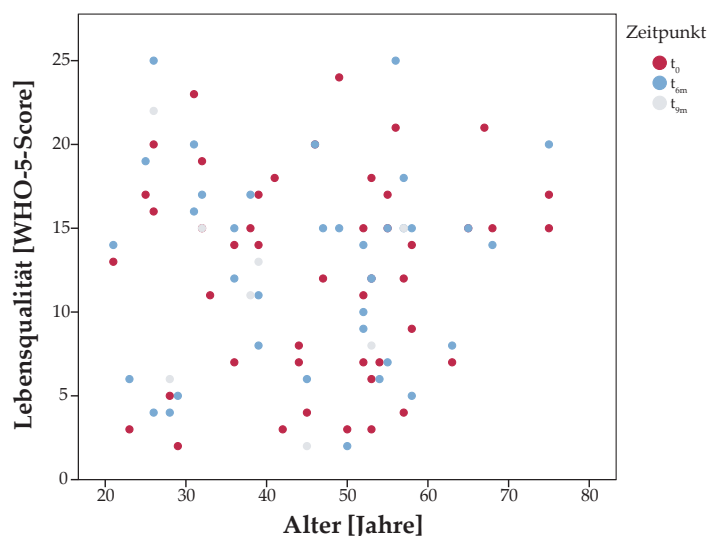


Abb. 4.54: Streudiagramm der Lebensqualität (WHO-5-Scores) in Abhängigkeit vom Patientenalter am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m})

Einfluss des Geschlechts auf die Lebensqualität

Stellt man zunächst die absoluten WHO-5-Scores dem Geschlecht gegenüber, ergeben sich die Boxplots in *Abbildung 4.55*. Erreichen zu Studienbeginn ($N = 46$) und nach 6 Monaten ($N = 37$) die weiblichen Patienten im Median 14 Punkte, fällt dieser zum Zeitpunkt t_{9m} auf 12 Punkte ($N = 8$). Unter Verwendung eines t-Tests für unabhängige Stichproben mit vorherigem Levene-Test ergeben sich für Zeitpunkt t_0 ($p = 0,830$) und t_{6m} ($p = 0,321$) keine Signifikanzen. Für die dichotomisierte Lebensqualität bestätigt sich das Ausbleiben eines Zusammenhangs (siehe *Tabelle 4.20*).

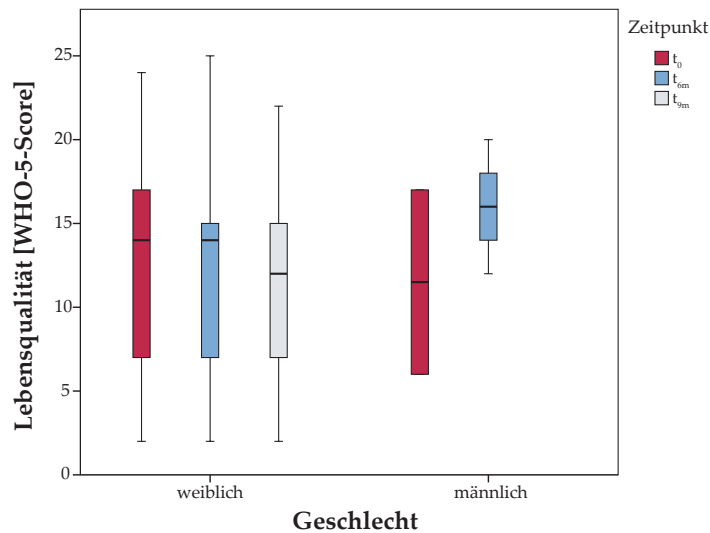


Abb. 4.55: Lebensqualität (WHO-5-Scores) in Abhängigkeit vom Geschlecht am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m}) dargestellt in Boxplotform ([Median, 25., 75. Perzentile], Ende des Whiskers = Minimum, Maximum, ° = Ausreißer, * = Extremwert)

Einfluss eines Fatigue-Syndroms auf die Lebensqualität

Abbildung 4.56 kann entnommen werden, dass zu allen Messzeitpunkten die Lebensqualität durch das Fatigue-Syndrom mittelstark bis stark reduziert wird. Die entsprechenden p-Werte deuten auf einen signifikanten Zusammenhang von Lebensqualität und Fatigue-Syndrom hin (siehe Tabelle 4.20).

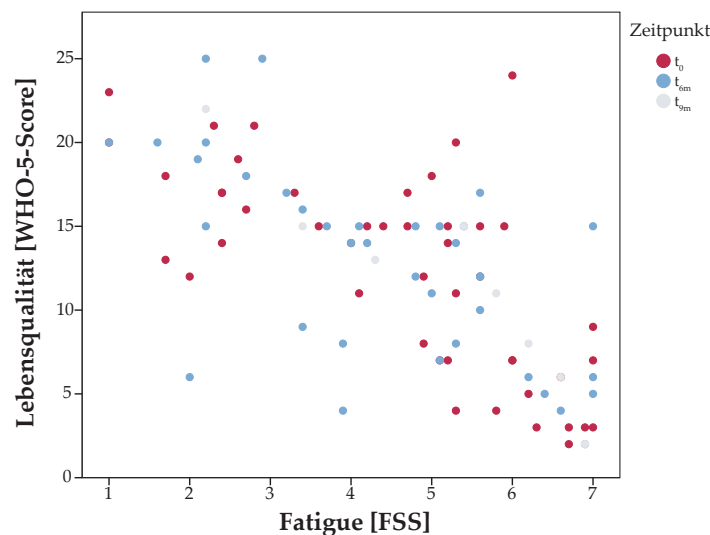


Abb. 4.56: Streudiagramm der Lebensqualität (WHO-5-Scores) in Abhängigkeit von der Fatigue-Symptomatik (FSS) am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m})

Einfluss von Angst/Depression auf die Lebensqualität

Die Abhängigkeit von Lebensqualität gemäß WHO-5-Scores und den HADS-Scores für Angst/Depression ist in *Abbildung 4.57* dargestellt. Am Studienbeginn und nach 6 Monaten ergeben sich signifikante, umgekehrte Korrelationen der Scores für Lebensqualität und Angst/Depression. Zum Zeitpunkt t_{9m} lässt sich dieser Zusammenhang ausschließlich zwischen den Scores für Lebensqualität und Angst belegen (statistische Parameter, siehe *Tabelle 4.20*).

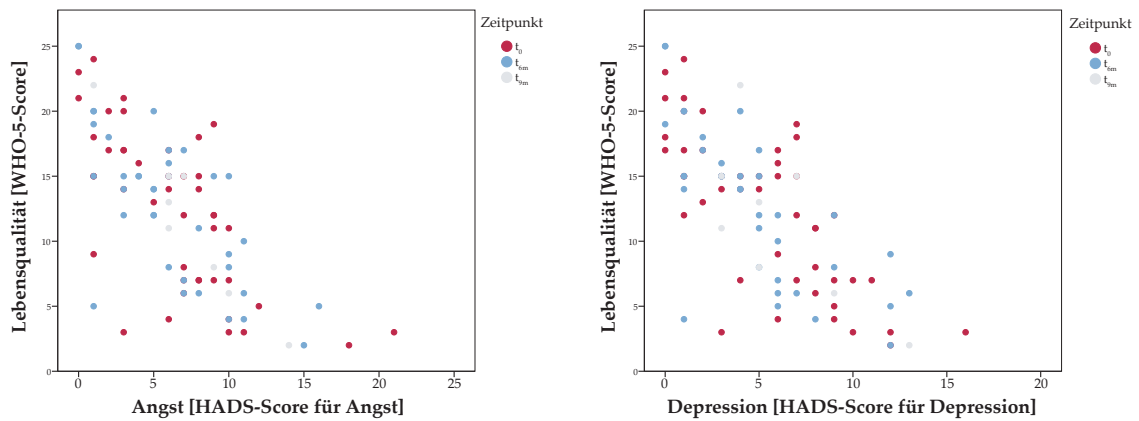


Abb. 4.57: Streudiagramm der Lebensqualität (WHO-5-Scores) in Abhängigkeit der Angst/Depression (HADS-Scores) am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m})

Tab. 4.20: Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen WHO-5-Score/Lebensqualität und Alter, Geschlecht, FSS, HADS-Scores für Angst/Depression am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m}); Dichotomisierung der Lebensqualität (bessere, schlechtere)

Zielparameter	Einflussfaktor	Kategorie	t_0		t_{6m}		t_{9m}	
			Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert
Lebensqualität (WHO-5-Score)	Alter	Skala	$\tau_b = 0,039$	0,702	$\tau_b = 0,031$	0,813	$\tau_b = -0,182$	0,597
	Geschlecht	w/m	–	0,830	–	0,321		
	Fatigue (FSS)	Skala	$\tau_b = -0,529$	< 0,001	$\tau_b = -0,495$	< 0,001	$\tau_b = -0,909$	0,002
	Angst (HADS)	Skala	$\tau_b = -0,542$	< 0,001	$\tau_b = -0,549$	< 0,001	$\tau_b = -0,770$	0,010
	Depression (HADS)	Skala	$\tau_b = -0,582$	< 0,001	$\tau_b = -0,636$	< 0,001	$\tau_b = -0,491$	0,100
Lebensqualität (dichotomisiert)	Alter	Skala	$\tau_c = -0,019$	0,912	$\tau_c = 0,082$	0,666	$\tau_c = -0,125$	0,768
	Geschlecht	w/m	–	0,902	–	0,658		

t-Test für unabhängige Stichproben mit vorausgegangenem Levene-Test zum Zeitpunkt t_{9m} Test nicht möglich, da nur Frauen im Kollektiv vorhanden waren

4.8.7 Zusammenhang von Angst, Depression und Demographie

Einfluss des Alters auf Angst/Depression

In *Abbildung 4.58* sind die HADS-Scores für Angst/Depression dem Patientenalter gegenübergestellt. Berechnet man die Korrelation nach Kendall, ergibt sich weder für den HADS-Score für Angst noch für den Depressions-Score ein Zusammenhang zum Alter. Nach Kendalls τ_c ist auch nach Trichotomisierung der Schweregrade von Angst und Depression kein Zusammenhang zu erkennen (statistische Parameter, siehe *Tabelle 4.21*).

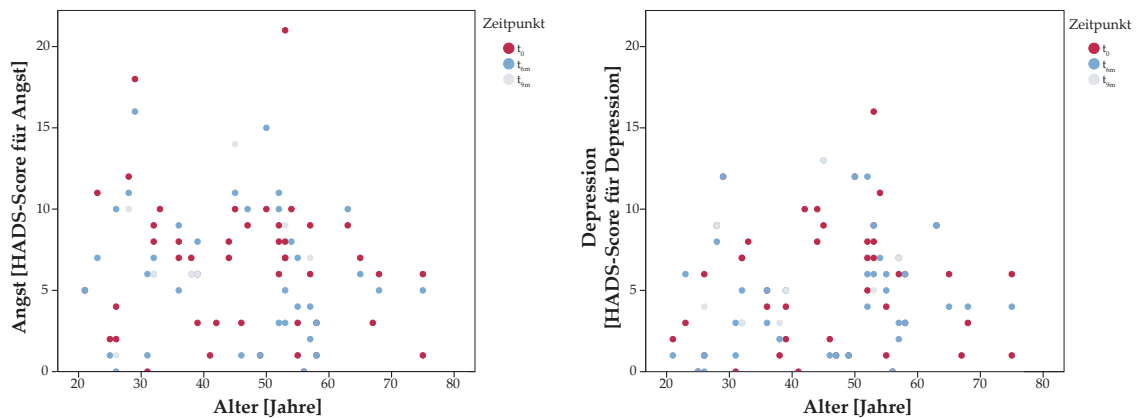


Abb. 4.58: Streudiagramm der Angst und Depression (HADS-Scores) in Abhängigkeit vom Patientenalter am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m})

Einfluss des Geschlechts auf Angst/Depression

Mittels t-Test für unabhängige Stichproben ergeben sich für die Zeitpunkte t_0 und t_{6m} keine Zusammenhänge zwischen Geschlecht und den HADS-Scores für Angst/Depression (siehe *Abbildung 4.59*). Nach Trichotomisierung der Angst/Depression wird der ausbleibende Zusammenhang bestätigt (statistische Parameter, siehe *Tabelle 4.21*).

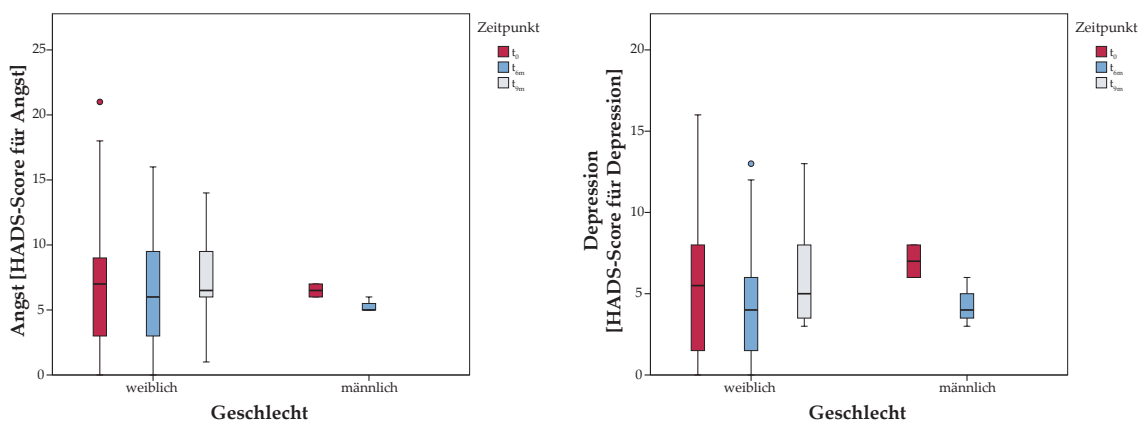


Abb. 4.59: HADS-Scores für Angst/Depression in Abhängigkeit vom Geschlecht am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m}) dargestellt in Boxplotform ([Median, 25., 75. Perzentile], Ende des Whiskers = Minimum, Maximum, $^\circ$ = Ausreißer, $*$ = Extremwert)

Gegenseitiger Einfluss von Angst und Depression

Die HADS-Scores von Angst und Depression werden in *Abbildung 4.60* in Abhängigkeit gestellt. Statistisch ergeben sich unter Verwendung von Kendalls τ_c mittelstarke Korrelationen mit signifikanten p-Werten. Der signifikante Zusammenhang bestätigt sich auch für die trichotomisierten Angst-/Depressionszustände (siehe *Tabelle 4.21*).

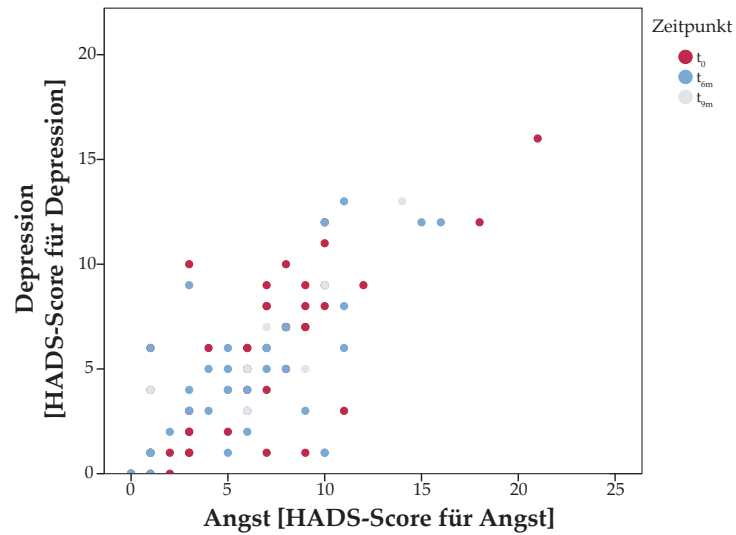


Abb. 4.60: Zusammenhang der HADS-Scores für Depression und den HADS-Scores für Angst am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m})

Tab. 4.21: Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen Angst/Depression (HADS-Scores/HADS-Trichotomisierung) und Alter, Geschlecht, gegenseitiger Einfluss der HADS-Scores für Angst/Depression am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m}); Dichotomisierung der Lebensqualität (bessere, schlechtere)

Zielparameter	Einflussfaktor	Kategorie	t_0		t_{6m}		t_{9m}	
			Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert	Korrelation	p-Wert
Depression (HADS-Score)	Alter	Skala	$\tau_b = 0,025$	0,812	$\tau_b = 0,148$	0,209	$\tau_b = 0,296$	0,315
	Geschlecht	w/m	–	0,555	–	0,862		
	Angst (HADS-Score)	Skala	$\tau_b = 0,616$	< 0,001	$\tau_b = 0,508$	< 0,001	$\tau_b = 0,706$	0,020
Depression (trichotomisiert)	Alter	Skala	$\tau_c = -0,016$	0,887	$\tau_c = -0,017$	0,857	$\tau_c = -0,047$	0,854
	Geschlecht	w/m	–	0,812	–	0,432		
	Angst	Trichotomisiert	$\tau_b = 0,471$	0,001	$\tau_b = 0,596$	< 0,001	$\tau_b = 0,807$	0,022
Angst (HADS-Score)	Alter	Skala	$\tau_b = -0,126$	0,237	$\tau_b = -0,111$	0,342	$\tau_b = 0,340$	0,252
	Geschlecht	w/m	–	0,977	–	0,759		
	Depression (HADS-Score)	Skala	$\tau_b = 0,616$	< 0,001	$\tau_b = 0,508$	< 0,001	$\tau_b = 0,706$	0,020
Angst (trichotomisiert)	Alter	Skala	$\tau_c = -0,193$	0,150	$\tau_c = -0,114$	0,341	$\tau_c = 0,141$	0,604
	Geschlecht	w/m	–	0,298	–	0,271		
	Depression	Trichotomisiert	$\tau_b = 0,471$	0,001	$\tau_b = 0,596$	< 0,001	$\tau_b = 0,807$	0,022

t-Test für unabhängige Stichproben mit vorausgegangenem Levene-Test zum Zeitpunkt t_{9m} Test nicht möglich, da nur Frauen im Kollektiv vorhanden waren

4.9 Einfluss von RheumaLive®

Nach Abschluss der 6-monatigen Beobachtungsphase konnten die Patienten freiwillig an einer 3-monatigen Verlängerungsphase mit Nutzung der Smartphone-App RheumaLive® teilnehmen. Dazu willigten 11 der 47 Patienten ein. Für die folgenden grafischen Darstellungen werden die teilnehmenden Patienten als Patient 1 bis 11 bezeichnet.

Taking Compliance-Rate

Die TC-Raten in Phase Eins ($t_0 - t_{6m}$) ohne elektronische Erinnerungshilfe und Phase Zwei ($t_{6m} - t_{9m}$) mit elektronischer Erinnerungshilfe unterscheiden sich nicht wesentlich. Sie betragen 95 % bzw. 93 % (vgl. *Kapitel 4.3.1*). Vergleicht man die TC-Raten der 11 Patienten im Zeitverlauf, beträgt die mediane TC-Rate in beiden Zeiträumen 93 %. Die minimale TC-Rate reduzierte sich von 72 % auf 51 % und die 25. Perzentile von 87 % auf 72 %. Die 75. Perzentile lag unverändert bei 99 %.

Abbildung 4.61 enthält die mittels MEMS® gemessenen TC-Raten der einzelnen Patienten für beide Beobachtungsphasen. Zwei Patienten weisen mit Smartphone-Unterstützung eine bessere TC-Rate auf (Zunahme von 99 % auf 100 % bzw. 93 % auf 95 %). Drei Patienten haben mit 100 %, 99 % und 96 % gleichbleibende TC-Raten. Bei vier Patienten reduzierte sich die TC-Rate leicht (bei jeweils einem Patienten um 11 bzw. 39 Prozentpunkte). Ein positiver Einfluss auf die TC-Raten durch RheumaLive® ist nicht signifikant (siehe *Tabelle 4.22*).

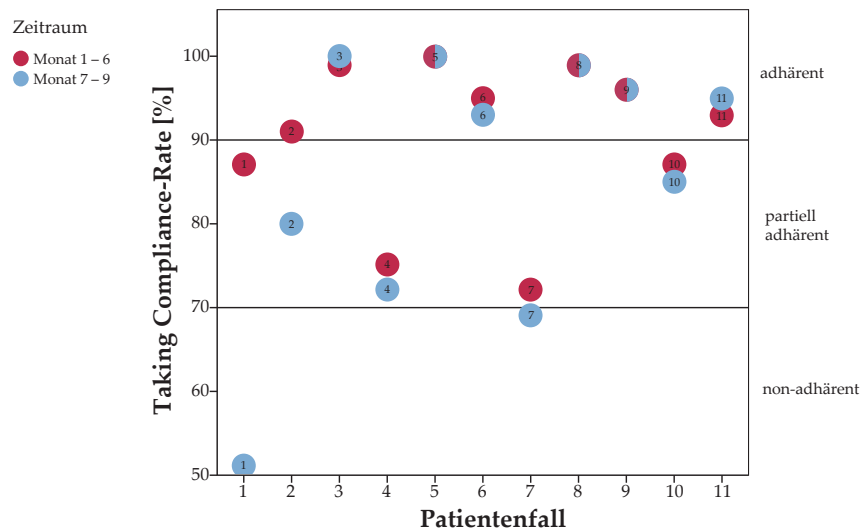


Abb. 4.61: Patientenbezogene TC-Raten im Vergleich der Monate 1 – 6 (ohne) und der Monate 7 – 9 (mit Verwendung der Smartphone-App RheumaLive®)

Während in den ersten sechs Monaten von den 11 Patienten 7 Patienten (64 %) als adhären und 4 Patienten als partiell adhären (36 %) zu kategorisieren sind, sind unter Verwendung der Smartphone-App zwei Patienten non-adhären (18 %), gefolgt von 3

partiell adhären (27 %) und 6 adhären Patienten (55 %).

Drei Patienten fallen eine Adhärenzstufe nach unten ab, einer von adhären zu non-adhären (Patient 2) und zwei von partiell adhären zu non-adhären (Patient 1, 7). Bei acht Patienten veränderte sich die Einordnung in die Adhärenzkategorie nicht. Es ist keine signifikante Verbesserung der TC erkennbar (siehe *Tabelle 4.22*).

Dosing Compliance-Rate

Auch die DC-Rate reduzierte sich bei Benutzung von RheumaLive[®] von 92 % auf 84 % (siehe *Kapitel 4.3.2*). Betrachtet man nur diese elf Patienten im Vergleich $t_0 - t_{6m}$ zu $t_{6m} - t_{9m}$, sinkt die mediane DC-Rate von 89 % auf 84 %.

Abbildung 4.62 zeigt die patientenbezogenen DC-Raten für beide Beobachtungsphasen. Drei Patienten weisen eine verbesserte DC-Rate um maximal 13 % unter der Verwendung von RheumaLive[®] auf. Zwei weitere Patienten (Patient 5, 8) weisen mit 99 % gleichbleibende DC-Raten auf. Die DC-Raten der restlichen sechs Patienten vermindern sich um bis zu 44 Prozentpunkte. Es konnte keine signifikante Veränderung der DC-Rate festgestellt werden (siehe *Tabelle 4.22*).

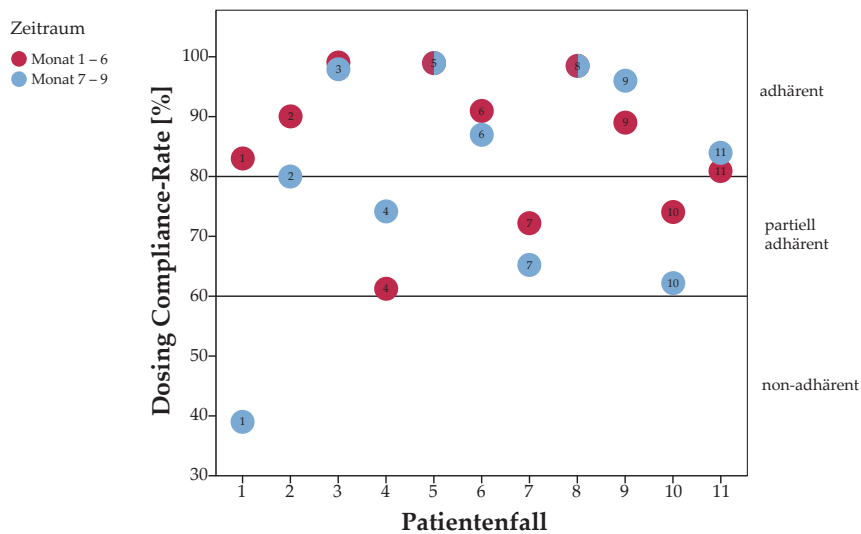


Abb. 4.62: Patientenbezogene DC-Raten im Vergleich der Monate 1 – 6 (ohne) und der Monate 7 – 9 (mit Verwendung der Smartphone-App RheumaLive[®])

Patient 1 hat unter der Verwendung der Erinnerungs-App eine zweifache Abstufung der Therapietreue von adhären zu non-adhären vorzuweisen. Die restlichen zehn Patienten sind nach sechs und nach neun Monaten unverändert als adhären bzw. als partiell adhären einzustufen. Eine signifikante Verbesserung der DC bleibt aus (siehe *Tabelle 4.22*).

Timing Compliance-Rate

Für die elf im zweiten Zeitraum teilnehmenden Patienten verändert sich die mediane TiC nicht. Die TiC-Raten der einzelnen Patienten im Verlauf der Beobachtungszeiträume sind in *Abbildung 4.63* dargestellt. Fünf Patienten zeigen eine im Vergleich verschlechterte TiC-Rate auf. Patient 1 weist mit 31 % Differenz den größten Unterschied auf. Drei Patienten weisen vor und nach der Verwendung von RheumaLive® gleichbleibende TiC-Raten auf (Patient 2, 5, 6). Eine Verbesserung der TiC durch Erinnerungsfunktion ist bei drei weiteren Patienten festzustellen (Patient 4, 9, 11). Es ist kein positiver Einfluss durch die Verwendung der Erinnerungsfunktion auf die TiC-Rate festzustellen (siehe *Tabelle 4.22*).

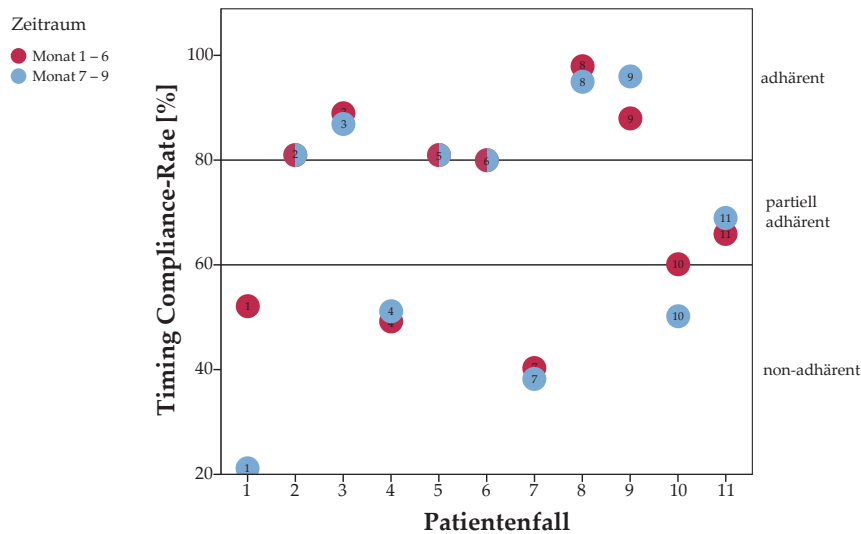


Abb. 4.63: Patientenbezogene TiC-Raten im Vergleich der Monate 1 – 6 (ohne) und der Monate 7 – 9 (mit Verwendung der Smartphone-App RheumaLive®)

Nach sechs Monaten Beobachtung sind 6 Patienten als adhären (55 %), 2 als partiell adhären (18 %) und 3 als non-adhären (27 %) einzustufen. Nur Patient 10 ist nach Verwendung der Smartphone-App niedriger zu kategorisieren (non-adhären statt bisher partiell adhären). Es ist keine signifikante Verbesserung der TiC durch die App gegeben (siehe *Tabelle 4.22*).

Tab. 4.22: Statistische Ergebnistabelle des Einflusses der Smartphone-App RheumaLive® auf die mit MEMS® gemessenen Compliance-Raten (Taking, Dosing, Timing Compliance)

Einflussfaktor	Zielparameter	Kategorie	Statistischer Test	p-Wert
RheumaLive®	TC-Rate (%)	Skala	t-Test für verbundene Stichproben	0,165
	TC	Trichotomisiert	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test	0,083
	DC-Rate (%)	Skala	t-Test für verbundene Stichproben	0,289
	DC	Trichotomisiert	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test	0,317
	TiC-Rate (%)	Skala	t-Test für verbundene Stichproben	0,326
	TiC	Trichotomisiert	Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test	0,317

4.9.1 Nutzerfreundlichkeit

Von elf Patienten, die über drei Monate zur Erinnerung RheumaLive® verwendeten, beantworteten 7 die Fragen zur Nutzerfreundlichkeit mittels SUS. Während Mittelwert und Median bei 64,3 bzw. 72,5 liegen, reicht die Spannweite von schlechter (17,5) bis nahezu perfekter (97,5) Nutzerfreundlichkeit. Die Beurteilung der *usability* fällt sehr unterschiedlich (von schlecht bis perfekt) aus. Von den sieben Teilnehmern bewerten 4 die Nutzerfreundlichkeit eher als *schlecht bis gut* bzw. 3 Teilnehmer als *gut bis perfekt* (siehe *Abbildung 4.64*).

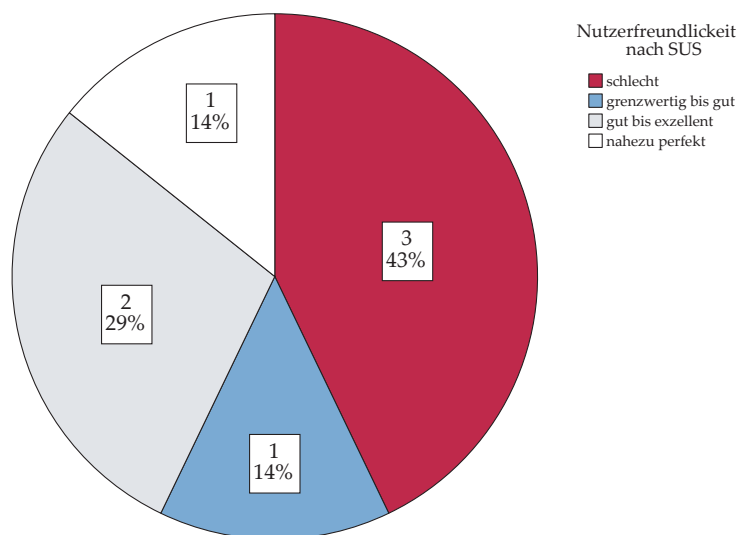


Abb. 4.64: Kreisdiagramm zur Nutzerfreundlichkeit nach SUS-Score nach dreimonatiger Benutzung der RheumaLive® Smartphone-App

Zusätzlich konnten die Patienten ihre Erfahrung mit RheumaLive® in einem Freitext kommentieren. Eine Auswahl der Patientenbewertungen ist nachfolgend dargestellt.

- (i) Die App RheumaLive ist grundsätzlich für Patienten mit rheumatoider Arthritis ausgelegt. Zum Zeitpunkt des Ethikantrags lag keine spezifisch für SLE konzipierte App mit Erinnerungsfunktion für Android- und Apple-Smartphones vor.

„Vorteilhafter wäre eine App die nicht nur mit dem Krankheitsbild 'Rheumatoide Arthritis' Daten aufnimmt, sondern dass es eine Auswahlfunktion gibt; nur für die Medikamente die App zu verwenden ist zu umständlich!“

- (ii) Da RheumaLive für rheumatoide Arthritis ausgelegt ist, finden sich in der Arzneimittelauswahl der Erinnerungsfunktion ausschließlich die Medikamente, die bei rheumatoider Arthritis Einsatz finden. Während Hydroxychloroquin oder Azathioprin auch bei Rheumatoider Arthritis verwendet werden, müssen Mycophenolatmofetil, Tacrolimus oder Ciclosporin manuell vom Patienten eingetragen werden. Die Anleitung (*Anlage 9 Anleitung*) für dieses Vorgehen ist den Patienten ausgehändigt worden.

„[...] Teilweise werden Medikamente nicht gefunden und konnten erst nach mehrmaligen Versuchen gespeichert werden – sehr umständlich“

- (iii) Die Erinnerung der Arzneimittelaufnahme wurde nicht zu der vom Patienten eingestellten Uhrzeit per Push-Nachricht angezeigt.

„RheumaLive hat mich trotz korrekt eingegebener Uhrzeit, zur Einnahme meiner Medikamente, zu einem anderen, späteren Zeitpunkt 'erinnert' – Was aber nicht problematisch oder gar 'schlimm' war.“

„Erinnerung an die Tabletteneinnahme erfolgte um 18:00 Uhr statt wie eingegeben um 20:30 Uhr. [...] Es wäre eine schöne App, wenn es funktionieren würde.“

- (iv) Ein Patient nimmt seine Arzneimittel nicht immer zur gleichen Tageszeit ein. Bei RheumaLive® muss während der Einstellung der Erinnerungsfunktion arzneimittelbezogen für jeden Wochentag die gleiche Uhrzeit der Erinnerungsnachricht definiert werden. Eine wochentagsbezogene Individualisierung ist hingegen nicht möglich.

„Für mich persönlich ist diese App zu unflexibel, da ich meine Medikamente nicht immer genau zur selben Zeit nehmen kann. Ich glaube auch nicht, dass ich sie unbedingt brauche.“

- (v) Mehrere Patienten wurden im täglichen Wechsel mit einmal 200 mg bzw. zweimal 200 mg HCQ therapiert. In RheumaLive® ist dieses abwechselnde Einnahmeregimen nicht vorgesehen, eine Erinnerungsfunktion diesbezüglich ist nicht möglich. Es kann

lediglich an die Einnahme erinnert werden, aber die Erinnerung der einfachen oder doppelten Dosis ist nicht vorhanden.

„Leider komme ich mit RheumaLive gar nicht zurecht. Da ich meine Medikamente nicht richtig eingeben kann. [...] Bei mir ist die Besonderheit, 1 Tag je 5 mg Prednisolon, 2 Tabl. Quensyl, am nächsten Tag 2,5 mg Prednisolon, 1 Tabl. Quensyl.“

Kapitel 5

5 Diskussion und Schlussfolgerung

5.1 Studiendesign

In der nicht interventionellen, prospektiven, monozentrischen Studie wurden alle teilnehmenden SLE-Patienten gemeinsam ausgewertet. Eine an die Praktikabilität angepasste Obergrenze der Patientenzahl gibt der Studie Pilotcharakter. Da mit vorzeitigen Studienabbruchern und Dropouts kalkuliert wurde, wurden insgesamt 57 Patienten rekrutiert. Aufgrund des großen Einzugsgebiets der Rheumaambulanz der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz konnte innerhalb von 12 Wochen die geplante Teilnehmerzahl erreicht werden. Da der zeitliche Aufwand des Ausschneidens in einzelne Tabletten-/Kapselblister ausgesprochen hoch war, wurde trotz der schnellen Rekrutierung auf eine Erhöhung der Teilnehmerzahl verzichtet.

Die Mehrheit der während ihres Routinetermins angesprochenen Patienten stimmte der Teilnahme an der Studie zu. Die SLE-Patienten trafen in der Rheumaambulanz Rheumapatienten, die in der Vergangenheit an einer vergleichbaren Studie mit MTX teilgenommen hatten [235] und die Erfahrungen im positiven Sinne austauschen. Laut den behandelnden Ärzten herrschte bei den SLE-Patienten großes Interesse, nun selber an einer MEMS®-gestützten Studie teilnehmen zu können. Vom leitenden Prof. Dr. Andreas Schwarting wurde der Wunsch geäußert, die Studienteilnahme zwecks vorhandenem Vertrauensverhältnis über das Personal der Rheumaambulanz erfolgen zu lassen.

Es kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob besonders Patienten mit hoher Einnahmetreue motivierter für eine Studienteilnahme waren als Patienten mit niedrigerer Einnahmetreue. Mehrere Patienten gaben im persönlichen Gespräch an, dass sie den positiven Effekt ihrer SLE-Medikamente zu schätzen wissen. Eine Patientin erwähnte beim Einlösen des Rezeptes, nicht immer korrekt in ihrer Arzneimitteleinnahme zu sein.

Die Verordnung der Arzneimitteltherapie erfolgte für die teilnehmenden Patienten durch den behandelnden Arzt unbeeinflusst durch die Studienteilnahme. Da keine pharmazeutische Intervention angestrebt wurde, wurde die Beobachtungsstudie offen durchgeführt. Bei einem offenen Studiendesign nehmen die Teilnehmer bekanntermaßen etwa 5 bis 6 Wochen ihre Arzneimittel verbessert ein, bevor sie ihr übliches Einnahmeverhalten praktizieren [112, 113]. Um diesen Bias zu vermeiden, wurden aufgrund der nur sechsmonatigen Beobachtungszeit die ersten 14 Tage der elektronischen Messung vernachlässigt.

Die Patienten mussten wie üblich in der ambulanten Versorgung selbst dafür Sorge tragen, dass eine lückenlose Versorgung mit ihren Medikamenten gewährleistet war. Wenn die Medikation zur Neige ging, mussten sie ein Rezept besorgen. Fehlte beispielsweise eine

Überweisung zum Facharzt, konnte sich die Ausstellung des Rezeptes und die Versorgung mit der SLE-Medikation verzögern. Diese Selbstständigkeit der Patienten wurde bewusst vorausgesetzt, um eine möglichst reale Situation der Arzneimittelbeschaffung zu gewährleisten. Automatisch verschickte Rezepte können die Adhärenz erheblich steigern [236]. Wurde nach mündlicher Vereinbarung des Sekretariats der Rheumaambulanz ein neues Rezept ausgestellt und der Patient wohnte weit entfernt, konnte dieser in Ausnahmefällen von der Krankenhausapotheke beliefert werden. In diesen Fällen wurde die verordnete Studienmedikation per Post oder Kurier an den Patienten gesendet. Ein Patient wurde im Nachhinein als Dropout gewertet, da er sein Folgerezept nicht zur Versorgung mit Studienmedikation über die Krankenhausapotheke hatte beliefern lassen. Mangels Dokumentation mit der MEMS[®]-Dose konnte er nicht in die Auswertung eingehen.

In einer 24 Monate andauernden US-amerikanischen Adhärenzstudie mit MEMS[®] bei SLE-Patienten ist ein Einschlusskriterium, dass der SLE bei Studienbeginn vor mehr als 12 Monaten diagnostiziert wurde. Während des Beobachtungszeitraum wurden zu den Klinikbesuchen die Krankheitsaktivität (SLEDAI) und der Schädigungsindex (SLICC-ACR) erhoben. Subjektiv vom Patienten wurden Daten zu Krankheitsaktivität, depressiven Symptomen, sozialer Unterstützung und zur Lebensqualität erhoben [117]. Die Einschlusskriterien, das allgemeine Studiendesign und die Auswahl der Adhärenz-determinierenden Faktoren ähnelt der vorliegenden Studie. In einer niederländischen Studie mit drei unterschiedlichen rheumatologischen Erkrankungen wurde die Arzneimitteladhärenz mit der Erstverschreibung nach Diagnosestellung mittels MEMS[®] gemessen [107]. In der vorliegenden Beobachtungsstudie hingegen sind viele der Patienten bereits mit der Anwendung ihrer SLE-Arzneimittel vertraut.

Für die primäre Fragestellung der vorliegenden Studie sollten Krankheitsaktivität und die unterschiedlichen Compliance-Raten in Bezug gestellt werden. Während die Adhärenz aufgrund der Methodik der kontinuierlichen Überwachung durch MEMS[®] für einen Zeitraum von 6 bzw. 3 Monaten überwacht wurde, wurde die Krankheitsaktivität lediglich zu drei Zeitpunkten erfasst. Um Vergleichbarkeit zu erreichen, wurden die Ergebnisse von Zeitpunkt t_0 und t_{6m} bzw. t_{6m} und t_{9m} gemittelt und in Relation zu den Compliance-Raten gestellt. Es ist fraglich, ob ein gemittelter Wert von zwei Messzeitpunkten ausreichend ist, um die Krankheitsaktivität über einen Zeitraum von 6 bzw. 3 Monaten zu bewerten. Eine validere Datenbasis, beispielsweise im 4-Wochen-Rhythmus, hätte eine Änderung der üblichen Praxis bedeutet, die nicht dem beabsichtigten, naturalistischen Studiendesign (*Real-life-Studie*) entsprochen hätte.

Während zu Beginn der Studie die Fragebögen von den Patienten mehrheitlich ausgefüllt wurden, war dies nach sechs Monaten nur noch zu 50 % der Fall (siehe *Tabelle 4.1*). Dies kann u. a. auf organisatorische Gründe, z. B. an einem Ausbleiben des Termins um den Zeitpunkt $t_{6m} \pm 4$ Wochen, zurückgeführt werden. Ein Versenden der ausstehenden Fragebögen per Post wäre die beste Option gewesen, um dies zu korrigieren. Das Fehlen

der SLEDAI-Erfassungen könnte durch Prozessoptimierung vermieden werden.

MEMS®

Ein Bias durch die Verpackung der Arzneimittel in MEMS®-Dosen ist weitestgehend auszuschließen. Fast alle verordneten Fertigarzneimittel liegen primär verpackt in Blistern und sekundär verpackt im Karton vor. Lediglich Azathioprin Hexal 75 mg wird vom Hersteller in einer Dose als Primärpackmittel vertrieben. Bei der Auswahl der Dosengröße wurde sich für alle Patienten bzw. Arzneimittel auf die 250 cc-Dose beschränkt, um einen potentiellen Einfluss durch Variabilität der Dosengröße auszuschließen. Subjektiv betrachtet bietet diese Dosengröße das beste Füllvolumen in Relation zur Praktikabilität, z. B. für ein Mitnehmen in eine Handtasche. Mehrere Patienten erwähnten, dass es ihnen egal sei, aus welchem Behältnis sie ihre Arzneimittel herausnehmen, weil sie ohnehin eingenommen werden müssen. Kein Patient klagte über Schwierigkeiten in der Handhabung der MEMS® oder die Dosengröße. Drei Patienten ließen während ihres Urlaubs die Arzneimitteldosen zuhause und nahmen ihre Arzneimittel aus eigenem Bestand mit. Die diesbezügliche Dokumentation erfolgte bei allen drei Patienten sachgemäß auf den ausgehändigten Dokumentationsbögen.

Das Studiendesign sah vor, Dosisänderungen vom Patienten im Dokumentationsbogen (*Anlage 5 Dokumentationsbogen Abweichung Entnahme*) notieren zu lassen. Da diesbezüglich Lücken aufgetreten und Dosis- oder Therapieumstellungen ohnehin dem behandelnden Arzt vorbehalten waren, wäre eine Informationsweiterleitung durch den behandelnden Arzt z. B. auf dem Rezept sinnvoll gewesen. Zur Verbesserung der Pharmakovigilanz wird auf Gremienebene (z. B. Ausschuss für Verschreibungspflicht beim BfArM) diskutiert, ob bei jeder Verordnung eine Dosierungsangabe auf dem Rezept erfolgen soll. Die Erfahrung dieser Studie gibt einen Hinweis auf die Bedeutung und Notwendigkeit der Dosierungsangabe auf dem Verordnungsformular oder dem bundeseinheitlichen Medikationsplan (wenn dieser dem Patienten zur Verfügung steht und er ihn auch in der Apotheke nutzt).

Fünf Patienten mussten als Dropout wegen ausbleibender Rückgabe der MEMS® Caps gewertet werden. Die Gründe für die fehlende MEMS®-Retoure sind unterschiedlich. Eine Patientin war nach Aushändigung der MEMS®-Dose samt Arzneimittel weder telefonisch noch postalisch zu erreichen. Einer Patientin wurde während ihres Urlaubs ihre Handtasche samt der elektronischen Dosen entwendet, eine Rücksendung der MEMS®-Dose ging auf dem Postweg verloren. Vier weitere Patienten haben ohne Angabe von Gründen die Studie abgebrochen bzw. ihr Folgerezept nicht eingelöst. Mit 9/57 Patienten (16 %) liegt der Anteil der Dropouts zwischen den früheren an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführten Adhärenzstudien, die sich auf 6 % [235] und 24 % [237] beliefen. In zahlreichen Publikationen mit MEMS durchgeführten Studien wird die Dropout-Rate nicht berichtet, sodass ein Vergleich nicht möglich ist.

5.2 Patientenkollektiv

Alter

Trotz des kleinen Patientenkollektivs ist eine gute Verteilung über unterschiedliche Altersklassen mit einem Mittelwert von 46 Jahren zu verzeichnen. In der bisher einzigen in Deutschland durchgeführten Adhärenzstudie bei SLE-Patienten lag das Durchschnittsalter von 458 Patienten bei 51,8 Jahren [121]. Patienten < 18 Jahren sind aufgrund des Studiendesign (Ausschlusskriterium) nicht in der Grundgesamtheit enthalten. Kein Patient > 75 Jahre hat der Studie eingewilligt. In den Altersklassen 31 – 45 Jahren (15 Patienten, 32 %) und 46 – 55 Jahren (14 Patienten, 30 %) liegen zwei Altersgipfel vor. Dies deckt sich nicht mit deutschen Krankenkassendaten. Laut epidemiologischen Erhebungen liegt die höchste Prävalenz bei den 55 – 64-Jährigen vor, gefolgt von 65 – 74-Jährigen und den 45 – 54-Jährigen [3].

Geschlecht

Das Prävalenzverhältnis von 4 : 1 Frauen zu Männern bei SLE in Deutschland [3] spiegelt sich im Patientenkollektiv dieser Studie nicht wieder. Von den ursprünglich 56 beobachteten Patienten waren 5 Männer, was einem Verhältnis von etwa 11 : 1 Frauen zu Männern entspricht. In der 2018 publizierte deutsche Studie waren 94,5 % der Teilnehmer weiblich [121], was mit den 44 weiblichen Teilnehmern (93,6 %) dieser Studie vergleichbar ist. Durch Dropout zweier Männer wurde das Verhältnis zwischen Frauen und Männern unverhältnismäßig groß (44 : 3). Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs und dem unausgeglichene Verhältnis zwischen Männern und Frauen sind die Auswertungen hinsichtlich des Einfluss des Geschlechts statistisch nicht valide. Zum Zeitpunkt t_{9m} konnte der Einfluss des Geschlechts nicht geprüft werden, da ausschließlich Frauen im Kollektiv vorhanden waren.

Erkrankungsdauer

In dieser Studie lag die durchschnittliche Erkrankungsdauer bei 12,5 Jahren (Spanne: 0 – 41 Jahre). Ein Drittel der Patienten ist bereits > 15 Jahre erkrankt. Die Erkrankungsdauer ähnelt denen der deutschen Studie von Chehab et al. mit 16,8 Jahren mittlerer Erkrankungsdauer (Spanne: 0 – 51 Jahre) [121].

Arzneimittelanzahl

Mit durchschnittlich 1,6 immunsuppressiven Oralien gegen SLE (Spanne: 1 – 3) nahmen die Patienten weniger SLE-Arzneimittel (2,1 mit Spanne: 1 – 5) als in der vergleichbaren deutschen Studie ein [121]. Dies kann darin begründet sein, dass in dieser Studie Prednisolon-Tabletten nicht den SLE-, sondern den Gesamtanzahl zugeordnet wurden. Bei Chehab et al. wurde die Arzneimittelzahl für SLE (durchschnittlich 2,1) und Begleiterkrankungen (durchschnittlich 3,3) separat aufgeführt, nicht aber die Gesamtanz-

neimittelzahl [121]. Addiert ergibt sich eine mittlere Gesamtzahl von 5,4 Arzneimitteln, welche deutlich unter der mittleren Gesamtanzahl von 7,0 (Spanne: 1 – 17) in der vorliegenden Studie liegt.

Smartphone-App

RheumaLive[®] ist eine App zur Dokumentation des Krankheitsverlaufs und zur Erinnerung an die anstehende Arzneimittelleinnahme bei Patienten mit rheumatoider Arthritis. Die Entscheidung für diese nicht spezifische App erfolgte, weil keine spezifische App für SLE-Patienten zertifiziert verfügbar ist. Der Einsatz im Rahmen dieser Beobachtungsstudie mit SLE-Patienten wurde vor allem aufgrund der vorhandenen CE-Zertifizierung vorgenommen. RheumaLive[®] soll stellvertretend für Gesundheitsapps stehen, es soll nicht als Werbung für RheumaLive[®] gesehen werden. Der Fokus der App sollte auf der Verwendung der Erinnerungsfunktion für die Arzneimittelleinnahme liegen. Optional war es den Patienten selber überlassen, ob sie die anderen Funktionen wie die Dokumentation des Krankheitsverlaufs für sich aufzeichneten. Die vorgegebenen Symptome Arthritisschmerz, Morgensteifigkeit, körperliche Funktionsfähigkeit und Krankheitsaktivität sind alle für Patienten mit rheumatoider Arthritis ausgelegt. Dies irritierte einige der Teilnehmer.

Bei der Erinnerungsfunktion für Arzneimittelleinnahmen war die Spezifikation für Rheumapatienten ein Problem. Die Eingabe weiterer Immunsuppressiva musste manuell erfolgen und wurde von den Teilnehmern als anspruchsvoll empfunden. Der Einsatz von RheumaLive[®] wurde im einleitenden Erstgespräch zu Studienbeginn angesprochen. Eine rechtzeitige patientenindividuelle Erklärung und Vorstellung der App hätte womöglich für eine höhere Teilnehmerzahl als das Zusenden einer schriftlichen Anleitung sorgen können. Die Verwendung der Smartphone-App RheumaLive[®] stellte kein Einschlusskriterium zu Beginn der Studie dar. Eine Verwendung war für die Patienten optional, die vorrangige Untersuchung galt den Compliance-Raten ohne zusätzliche App als Erinnerungshilfe. Nach etwa fünf Monaten wurde jedem Patienten eine Information zur RheumaLive[®]-Verwendung und ein Zustimmungsf formular (siehe *Anlage 8 Anschreiben RheumaLive[®]* und *Anlage 7 Zustimmung RheumaLive[®]*) postalisch zugeschickt. Nur 11 der 47 Patienten stimmten der Teilnahme an einer 3-monatigen Verlängerungsphase und der Verwendung der App zu. Dies erklärt die geringe Teilnehmerresonanz. Zudem mussten zwei der RheumaLive[®]-Nutzer aufgrund ausbleibender MEMS[®]-Retoure als Dropout gewertet werden.

Bei der Auswertung zeigte sich, dass es sich um eine Positivauswahl handelte. Es konnte weder ein positiver noch ein negativer Effekt der App-Verwendung auf die Arzneimitteladhärenz gezeigt werden, sodass für die 11 teilnehmenden Patienten in der Verlängerungsphase auch eine Auswertung über 9 Monate gesamt erstellt werden könnte. Des Weiteren kann nicht eindeutig kontrolliert werden, ob die Patienten ihre Smartphone-App zur Erinnerung ihrer Arzneimittelleinnahme tatsächlich verwendet haben.

Aufgrund der genannten Punkte werden die Ergebnisse der letzten drei Monate Beobachtungszeit als statistisch nicht valide gewertet, sondern allenfalls als Hinweise einbezogen.

5.3 Krankheitsaktivität gemäß SLEDAI

Der SLEDAI hat sich neben dem BILAG (*British Isles Lupus Assessment Group*) und dem ECLAM (*European Consensus Lupus Activity Measurement*) als die wesentliche Messmethode der Krankheitsaktivität eines SLE bewährt [217]. Aus dem SLEDAI hat sich unter anderem der SLEDAI-2k entwickelt [219]. In der Originalversion des SLEDAI werden Erythem, Alopezie und Schleimhautulzera nur bei Neubeginn oder Wiederauftreten und Proteinurie nur bei Neubeginn oder bei enormer Steigerung um mehr als 0,5 g/24 h gezählt [216]. In der überarbeiteten 2k-Variante wird jede Art des Auftretens von Erythem, Alopezie und Schleimhautulzera sowie neue, wieder auftretende oder persistente Proteinurie um mehr als 0,5 g/24 h bewertet. SLEDAI-2k und der herkömmliche SLEDAI korrelieren stark miteinander, beide Indizes beschreiben die Krankheitsaktivität ähnlich gut [219].

In der klinischen Praxis sind routinemäßige Bestimmungen der Krankheitsaktivität (SLEDAI, ECLAM) empfohlen [54]. Einmal im Jahr sollte auch der Schaden durch den SLICC/ACR erfasst werden. Während die Krankheitsaktivität durch immunsuppressive Therapie behandelt werden kann, ist der Schaden unabhängig davon [62]. In dieser Studie wurde für die Ermittlung der Krankheitsaktivität der SLEDAI ausgewählt. Dabei wurden grundsätzlich die 16 klinischen Parameter abgefragt, die 8 Laborparameter wurden nur in Ausnahmefällen erhoben.

In der jüngst erschienenen Studie von Yang et al. wiesen nur 6,5 % von 123 rekrutierten Patienten einen SLEDAI ≤ 4 auf, die Mehrzahl der Patienten waren nicht ausreichend gut mit SLE-Arzneimitteln behandelt [238]. Der Anteil von 59 % der Patienten mit 0 Krankheitsaktivität in der vorliegenden Studie spricht für die wirksame Therapie in der korrekten Dosierung und wahrscheinlich auch konsequenten Arzneimittelleinnahme. Eine Verifizierung wäre nur möglich, wenn man für die einzelnen Patienten retrospektiv die Patientenakte analysieren würde, um festzustellen, welche Ausgangskrankheitsaktivität vorliegt. Für weitere Veröffentlichungen und eine bessere Aussagekraft könnte man ergänzend die Patientenakten für den Zeitraum dieser Beobachtungsstudie auf die ausstehenden Bestimmungen der Krankheitsaktivität mittels SLEDAI untersuchen.

5.4 Compliance-Raten

Als Compliance-Zielparameter dieser Beobachtungsstudie wurden TC, DC und TiC durch elektronische Überwachung mittels MEMS[®] Caps gemessen. Während in der ersten Beobachtungsphase 47 Patienten mit 76 Arzneimitteln analysiert wurden, reduzierte sich die Anzahl in der Verlängerungsphase auf 11 Patienten mit 18 Arzneimitteln.

Durch den Einsatz von MEMS[®] wird eine indirekte, aber objektive Messmethode zur Bestimmung der Arzneimitteldhärenz verwendet. Die Adhärenzmessung mittels MEMS[®] wurde in zahlreichen Studien [98, 113, 117] verwendet und als Goldstandard bezeichnet [107]. Obwohl es sich um eine indirekte Messmethode handelt, werden MEMS[®] als zu-

verlässig betrachtet. Der Vorteil der Compliance-Messung mit MEMS[®] ist zudem die kontinuierliche Messung über einen längeren Zeitraum und nicht eine Messung an isolierten Zeitpunkten. Es ist aufgrund der insgesamt niedrigen Krankheitsaktivität des Gesamtkollektivs (59 % der Patienten mit SLEDAI = 0) davon auszugehen, dass die aus den MEMS[®]-Dosen entnommenen Arzneimittel auch tatsächlich eingenommen wurden.

In den sechs Monaten Beobachtungszeit wurde wenig überdosiert. Über alle 76 Arzneimittel hinweg lag die Spanne der prozentual überdosierten Tage zwischen 0,0 % bis 13,8 % bei Medianen von 0,0 bis 0,5. Nur zwei HCQ-Patienten fielen durch überdurchschnittlich viele Überdosierungen auf. Dies kann auf das täglich wechselnde Einnahmeschema von 1 – 0 – 1 und 1 – 0 – 0 zurückgeführt werden. Im Vergleich zu einer anderen publizierten MEMS[®]-gestützten Studie mit im Mittel 3,8 % überdosierten Tagen [117] kommen überdosierte Tage in der hier vorgelegten Studie deutlich seltener vor. Aufgrund fehlender Normalverteilung wurden die Ergebnisse im Median bestimmt, wodurch ein direkter Vergleich daher nicht möglich ist.

Es kann abschließend nicht geklärt werden, ob die Patienten tatsächlich mehr HCQ eingenommen haben als verordnet war, da kein *pill count* durchgeführt wurde. Es gilt als wahrscheinlicher, dass die Patienten ihre MEMS[®]-Dosen fälschlicherweise geöffnet haben ohne dies in den Dokumentationsbogen (siehe *Anlage 5 Dokumentationsbogen Abweichung Entnahme*) einzutragen.

Unterdosierungen kommen zu beiden Beobachtungszeiträumen häufiger vor. In den ersten sechs Monaten liegt der mediane Prozentsatz unterdosierter Tage bei 1,5 % (CSA) bis 17,1 % (MMF/MPA). Die absoluten Häufigkeiten schwanken zwischen 0,0 (CSA) bis 77,7 (HCQ) Unterdosierungen. Die große Spannweite der unterdosierten Tage bei HCQ kann mit abwechselnder einmal bzw. zweimal täglicher Gabe begründet werden. Bei Marengo et al. wurden im Durchschnitt mit 33,6 % noch mehr Unterdosierungen als in dieser Studie gemessen [117]. Aufgrund des Vergleich von Median und Mittelwert ist dieser nur bedingt valide.

5.4.1 Taking Compliance-Rate mittels MEMS[®]

Hinsichtlich der unterschiedlichen Arzneimittel fällt während der ersten sechs Monate kein Unterschied in den medianen TC-Raten auf. Auch die Schwankungen innerhalb der jeweiligen Arzneimittelgruppe sind gering. Unabhängig von der Art des verordneten Arzneimittels ist die überwiegende Mehrheit der Patienten bezogen auf die TC als adhärent zu bezeichnen.

Mit einer medianen TC-Rate von 95,0 % (mittlere TC-Rate 87,8 %) während der ersten sechs Monate und 93,0 % (mittlere TC-Rate 85,5 %) während der drei Folgemonate sind die Patienten außerordentlich taking compliant. Die TC-Rate der SLE-Patienten liegt dabei ähnlich hoch wie die der Patienten der Rheumatologischen Ambulanz mit rheumatoider Arthritis. Bei einer vorherigen Beobachtungsstudie in der Universitätsmedizin Mainz lag

die TC-Rate der wöchentlichen MTX-Einnahme bei 100 % [235]. Ein Grund hierfür könnte ein gutes Arzt-Patienten-Verhältnis entsprechend *Kapitel 5.5* sein. Nach einem Review wurden bei drei rheumatologischen Erkrankungen je nach Arzneimittel TC-Raten von 65 – 107 % (gemittelt 85 %) erhoben [107]. Es ist nicht bekannt, dass bereits in früheren Studien TC-Raten für SLE-Patienten ermittelt wurden. Somit ist kein Vergleich zu anderen TC-Raten von SLE-Patienten möglich.

5.4.2 Dosing Compliance-Rate mittels MEMS®

Für sieben unterschiedliche Arzneimittel bei drei rheumatologischen Erkrankungen wurden DC-Raten von 44 – 88 % (gemittelt 69 %) gemessen [107]. Betrachtet man die in dieser Studie gemessenen DC-Raten für die unterschiedlichen SLE-Arzneimittel, fällt während der ersten sechs Monate Beobachtungszeit kein signifikanter Unterschied bezogen auf den Medianwert auf (Spannweite: 83 bis 99 %). Aufgrund der geringen Teilnehmerzahl in der Verlängerungsphase sind die DC-Raten nicht vergleichbar. Insgesamt nimmt die Spannweite und damit die Schwankung der DC-Raten für alle Wirkstoffe von den TC- über DC- bis zu den TiC-Raten zu.

Wertet man die DC-Raten der teilnehmenden Patienten über den gesamten Beobachtungszeitraum aus, ergibt sich im Median für den 6-Monatszeitraum eine DC-Rate von 92 % (N = 47) und von 84 % (N = 11) für die drei Folgemonate. Auch die Mittelwerte der DC-Raten liegen mit 83,9 % bzw. 80,3 % nur geringfügig unter den medianen Raten. In der einzigen ebenfalls mit MEMS® durchgeführten Arzneimitteladhärenzstudie bei SLE-Patienten wurde eine durchschnittliche DC-Rate von 62,5 % gemessen. Im Vergleich mit diesen 78 SLE-Patienten, in der nur 24 % der Patienten adhären waren [117], sind die Anteile der adhären Patienten der Universitätsmedizin Mainz als besser einzustufen (siehe auch *Kapitel 5.4.1*).

5.4.3 Timing Compliance-Rate mittels MEMS®

Soweit bekannt ist dies die erste Studie von SLE-Patienten mit Bestimmung der TiC-Raten. Ein Vergleich zu TiC-Raten bei SLE-Patienten anderer Studien ist nicht möglich. Über die Gesamtbeobachtungsphase von 9 Monaten wurde bei unterschiedlicher Patientenzahl eine konstante TiC-Rate von 80 % im Median berechnet, während die Mittelwerte der TiC-Raten für die Monate 1 – 6 (73,1 %) und für die Monate 7 – 9 (68,1 %) deutlich niedriger ausfallen. Dass die TiC-Raten niedriger als die TC- und DC-Raten sind, ist damit zu erklären, dass es schwieriger ist die Arzneimittel zur richtigen Uhrzeit als mit der korrekten Dosierung einzunehmen. Die Verlängerungsphase kann nicht valide beurteilt werden. Bei Einzelbetrachtung der jeweiligen SLE-Arzneimittels werden Unterschiede festgestellt. Während die medianen TiC-Raten verhältnismäßig konstant bei allen Arzneimitteln sind, schwanken insbesondere die Interquartilsabstände und die Spannweiten deutlich mehr als bei den TC- und DC-Raten. Wochentagsbezogene Unterschiede der TC-Raten wurden

nicht untersucht.

Die TiC gewährt abhängig von der Häufigkeit der täglichen Einnahme per Definition einen zeitlichen Puffer von 25 %. Bei einmaliger Einnahme ergibt dies 24 ± 6 Stunden, bei zweimaliger 12 ± 3 Stunden, bei dreimaliger 8 ± 2 Stunden. Entsprechend der teilweise komplizierten Einnahmeregime und der TiC-Definition ist die TiC in der vorliegenden Studie als sehr gut zu betrachten.

5.4.4 Einfluss der Krankheitsaktivität auf die Adhärenz

Die primäre Fragestellung eines Zusammenhangs zwischen Adhärenz und Krankheitsaktivität gemäß SLEDAI war nach statistischer Berechnung nicht gegeben. Auch Marengo et al. fanden keine Beziehung zwischen elektronisch ermittelter Adhärenz und einem modifizierten SLEDAI [117]. Auch für 140 chinesische SLE-Patienten, von denen 75 % gemäß MMAS-8 non-adhärenz waren, konnte kein Zusammenhang zum SLEDAI-2k dargestellt werden. [124]. Auf der anderen Seite ermittelten Mazur-Nicorici et al. unter Verwendung des MMAS-8 die Adhärenz von 132 SLE-Patienten. Besonders bei den 45 % adhärenz Patienten war die Krankheitsaktivität, bestimmt mit SLEDAI-2k und *Systemic Lupus Activity Measure* (SLAM) [239], auffällig niedrig [118]. Eine US-amerikanische Studie ermittelte die Krankheitsaktivität von 834 Patienten mittels *Systemic Lupus Activity Questionnaire* (SLAQ) und fand heraus, dass Non-Adhärenz mit höheren SLAQ-Scores (= höhere Krankheitsaktivität) einhergeht. Ob höhere Krankheitsaktivität Grund oder Folge von schlechter Arzneimitteladhärenz ist, bleibt unklar [131]. In der deutschen Studie von Chehab et al. konnte hingegen kein Einfluss des SLAQ zur Arzneimitteladhärenz dargelegt werden [121]. Die Ergebnisse unserer Studie könnten ein Indiz dafür sein, dass eine hohe Arzneimitteladhärenz einen Beitrag zu niedriger Krankheitsaktivität leistet.

5.4.5 Determinanten der Arzneimitteladhärenz gemäß MEMS[®]

Erkrankungsdauer

In einer brasilianischen Studie wurden 37 SLE- und 55 Patienten mit rheumatoider Arthritis hinsichtlich ihrer Arzneimitteladhärenz und deren Einflussfaktoren untersucht. Für das Gesamtkollektiv beider Erkrankungen ergab sich eine positive Korrelation zwischen Arzneimitteladhärenz und längerer Therapiedauer in der gleichen Klinik (dichotomisiert). Der Einfluss zur trichotomisierten Erkrankungsdauer war hingegen nicht gegeben [130]. In einer moldawischen Querschnittsstudie mit 132 SLE-Patienten nahm im Gegensatz dazu die Adhärenz mit zunehmender Erkrankungsdauer ab [118]. In der vorliegenden Studie wurde über 9 Monate Beobachtungszeit hinweg keine Zusammenhang zwischen Adhärenz und Erkrankungsdauer festgestellt.

Während in unserer Studie die Erkrankungsdauer auf ganze Jahre gerundet wurde, wurde in der moldawischen Studie die Anzahl der Monate seit Erstdiagnose verwendet [118]. In unserer durchgeführten Studie waren gemäß DC in den ersten sechs Monaten 74 %

und in den drei Folgemonaten 64 % Patienten adhären. In der moldawischen Studie ist im Vergleich zu der Mainzer Studie eine heterogenere Verteilung der Arzneimitteladhärenz zu erkennen (45 % adhären, 43 % partiell adhären, 11 non adhären) [118]. Die insgesamt sehr hohe Adhärenzrate überlagert wahrscheinlich den Einfluss anderer Einflussfaktoren.

Alter

Der Einfluss des Alters auf die Arzneimitteladhärenz ist in der Literatur widersprüchlich dargelegt. In einer Studie von Feldman et al. waren non-adhären Patienten signifikant jünger als adhären Patienten [116]. In anderen Adhärenzstudien wurden hingegen keine Einflüsse des Alters auf die Arzneimitteltreue gefunden. Während in zwei Studien das absolute Alter von SLE-Patienten in Abhängigkeit zur Adhärenz untersucht wurde [117, 124], wurden in einer Studie die Patienten mit dem Schwellenwert 31 Jahre dichotomisiert [119]. In der vorliegenden Untersuchung steigt mit zunehmendem Alter die Arzneimitteladhärenz an. Es lässt sich sowohl ein Zusammenhang des Alters mit den prozentualen TC-, DC- und TiC-Raten als auch zu den trichotomisierten TC-, DC- und TiC-Kategorien feststellen.

Geschlecht

In der durchgeführten Beobachtungsstudie konnte der Einfluss des Geschlechts auf die Arzneimitteladhärenz nicht belegt werden. Das Patientenkollektiv bestand zu 94 % aus weiblichen Patienten, sodass keine aussagekräftige Analyse möglich war. In der Mehrzahl früherer Studien wurde kein Zusammenhang mit dem Geschlecht der SLE-Patienten gefunden [116, 119, 120, 124]. In einer jüngst erschienenen Beobachtungsstudie wurde für Männer eine niedrigere Wahrscheinlichkeit für Non-Adhärenz beschrieben (N = 4379, 91 % Frauenanteil) [128].

Arzneimittelanzahl

In den ersten sechs Monaten Beobachtungszeit ist kein Zusammenhang der Gesamtanzahl der Arzneimittel zur Adhärenz zu erkennen. In der Literatur finden sich kontroverse Ergebnisse hinsichtlich eines Zusammenhangs von Polymedikation und Adhärenz bei SLE-Patienten. Feldman et al. beschreiben mit steigender Arzneimittelanzahl die Wahrscheinlichkeit für Non-Adhärenz als geringer. Mögliche Gründe dafür wurden nicht diskutiert [128]. Im Gegensatz dazu ist in der einzigen MEMS[®]-gestützten Adhärenzstudie bei SLE-Patienten eine Lupus-unspezifische Polymedikation mit Non-Adhärenz assoziiert [117]. Abdul-Sattar et al. untersuchten die Adhärenz mittels CQR-19 und fanden dabei Non-Adhärenz mit zunehmender Verordnung unterschiedlicher SLE-Arzneimittel [119]. Abweichend zu den zuvor aufgeführten Studien wurde in dieser Beobachtungsstudie die Gesamtheit aller Arzneimittel (SLE-unspezifisch, -spezifisch) in die Bewertung eingeschlossen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass lediglich die absolute Arzneimittelanzahl einen Einfluss auf die Adhärenz hat, und nicht das Indikationsgebiet des Arzneimittels.

Lebensqualität

In der hier vorgelegten Studie ist kein Einfluss der Lebensqualität auf die Arzneimitteladhärenz erkennbar. Soweit bekannt, wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt in keinen früheren Studien bei SLE-Patienten Untersuchungen zur Beziehung der Lebensqualität mit der Arzneimitteladhärenz durchgeführt. Ein Vergleich mit anderen Ergebnissen ist daher nicht möglich. Zudem stellt sich die Frage, ob die Lebensqualität Ursache oder Folge der Arzneimitteladhärenz ist.

Fatigue

In einer kürzlich erschienenen Studie wurden 579 SLE-Patienten in Deutschland hinsichtlich Arzneimitteladhärenz mittels MMAS-4 untersucht. Wie in der hier vorliegenden Studie wurde das Auftreten eines Fatigue-Syndroms mittels FSS bestimmt. Bei Einteilung der Patienten nach Adhärenzniveau ergab sich ein ausgeglichenes Bild für die Adhärenzstufen und dem gemittelten FSS (*niedrigere* Adhärenz: FSS = 4,7; *moderate* Adhärenz: FSS = 4,2; *hohe* Adhärenz: FSS = 4,3). Es konnte kein Zusammenhang zwischen Adhärenz und Fatigue gefunden werden [121]. Zu dem gleichen Ergebnis kommen wir in der vorliegenden Studie. Trotz häufigen Auftretens einer Fatigue bei SLE [223, 240] sind keine Zusammenhänge mit der Arzneimitteladhärenz bekannt. Offensichtlich schränkt die Fatigue die gewissenhafte Arzneimittelleinnahme nicht ein, was als vorteilhaft zu werten ist.

Angst und Depression

Gemäß der Beobachtung von 47 Patienten über mindestens 6 Monate war rechnerisch kein Zusammenhang zwischen Angst und Depression mit der Arzneimitteladhärenz nachzuweisen. In mehreren internationalen Studien weist das Auftreten depressiver Symptome auf verschlechterte Arzneimitteltreue hin. Allerdings wurden in den unterschiedlichen Studien verschiedene Fragebögen verwendet. In einer größer angelegten Kohortenstudie mit 834 SLE-Patienten gaben 45 % auf einer 4-Punkte-Skala an, mindestens hin und wieder ihre Arzneimittel zu vergessen. Die Schwere der depressiven Symptome korrelierte dabei stark mit Non-Adhärenz [131]. Auch bei elektronischer Adhärenzmessung korrelierte depressive Symptomatik während der 24 Monate Beobachtung (N = 78) mit Non-Adhärenz [117]. Auch für ägyptische [119] und saudi-arabische [120] SLE-Patienten korreliert Non-Adhärenz mit Depression.

Auch wenn Angst als ein häufig vorkommendes Symptom bei SLE gilt [241], sind im Vergleich zur Depression nur selten Beziehungen zu Arzneimitteladhärenz untersucht worden. In einer französischen Studie wurden 305 SLE-Patienten bezüglich Adhärenz mittels HCQ-Blutbestimmung und Fragebogen untersucht. Die parallel erhobenen Daten für Angst und Depression gemäß HADS ließen keine Rückschlüsse auf Zusammenhänge zur Adhärenz erkennen [125], was sich mit den vorliegenden Studienergebnissen deckt.

5.5 Arzneimitteladhärenz gemäß CQR-5

Es ist nicht bekannt, ob in anderen Studien mit SLE-Patienten auch die auf fünf Fragen verkürzte Version des CQR verwendet wurde. In früheren SLE-Studien werden CQR-19-Scores von im Mittel von 59,7 bis 70,7 berichtet [90, 117, 119]. Der ermittelte Prozentsatz adhärenter Patienten betrug dabei 48 bis 52,5 % [119, 242]. Validiert wurde der CQR-19 mittels MEMS[®]-Überwachung bei Rheuma-Patienten [107]. Auch wenn Marengo et al. Adhärenz von SLE-Patienten sowohl elektronisch als auch nach CQR-19 bestimmt haben, wurde keine Aussage über deren Beziehung gemacht [117].

In der vorliegenden Studie ergaben sich für das Gesamtkollektiv über alle Zeiträume CQR-5-Adhärenzraten von 81 bis 84 % bei konstantem Median von 87 %. Die elektronisch ermittelten TC- und DC-Raten lagen im Vergleich dazu im Median mit 93 % bis 95 % bzw. 84 % bis 92 % höher. Die TiC-Rate war im Vergleich mit 80 % etwas niedriger in beiden Zeiträumen. Für nahezu alle Beobachtungsphasen ergaben sich schwache bis starke Korrelationen zwischen erhobenem CQR-5-Score und den mittels MEMS[®] erhaltenen Compliance-Raten. Auch wenn die Compliance-Raten in dieser Arbeit von 0 – 100 % deckungsgleiche Skalen mit dem CQR-5-Score aufweisen, ist eine 1 : 1-Übertragung der Ergebnisse nicht möglich.

Aufgrund von Verwendung zweier indirekter Messmethoden ist es sinnvoll, mit der elektronischen Adhärenzerfassung und der Selbsteinschätzung per CQR-5 zwei Messmethoden miteinander zu kombinieren. Ein guter Indikator für mögliche Gründe von Non-Adhärenz liefert die Einzelbetrachtung der fünf Aussagen des CQR-5. Besonders positiv fallen das Vertrauen in die Ärzte und die Arzneimitteltherapie aus, was fundamental für eine wirkungsvolle immunsuppressive Therapie ist [134].

Entsprechend dem Ethikantrag wurde die Arzneimitteladhärenz neben dem CQR-5-auch mit dem MMAS-4-Fragebogen abgefragt. Aufgrund der unklaren Lizenzlage wurde trotz der Erhebung der Daten auf eine Auswertung des MMAS-4 zu Gunsten des CQR-5 verzichtet.

5.6 Fatigue-Syndrom gemäß FSS

Auch wenn der FSS in einer Vielzahl von SLE-Studien Anwendung findet [223], gibt es für den FSS keinen genormten Schwellenwert zur Unterscheidung von *Fatigue* zu *keiner Fatigue*. Die Definition bleibt dem Ausführenden überlassen. In diesem Forschungsvorhaben wurde der Schwellenwert der FSS auf ≥ 5 gesetzt. Anhand des $FSS \geq 5$ klagen zu Studienbeginn 51 % und nach sechs Monaten 47 % der Patienten über Fatigue-Symptomatik. Während jüngst Du et al. mit einem Schwellenwert ≥ 4 von 57 % Patienten mit Fatigue berichteten [240], definieren Omdal et al. mit $FSS \geq 3$ rund 79 % der Patienten als Fatigue-positiv [225]. Setzt man in dieser Studie den Schwellenwert wie Du et. al auf 4 herab, geben 61 % (nach 6 Monaten) bis 68 % (Studienende) Fatigue an (siehe *Anlage 12 Fatigue*

nach alternativem Cutoff $FSS \geq 4$). Entsprechend der dichotomen Einteilung gemäß FSS lag über den Beobachtungszeitraum von 6 Monaten eine sehr ausgeglichene Verteilung (jeweils rund 50 %) von Patienten mit/ohne Fatigue vor. In einer anderen deutschen Studie (N = 458) lag der mittlere FSS bei 4,3 [121]. Dies deckt sich in etwa mit an drei Zeitpunkten leicht erhöhten mittleren Scores dieser Studie (4,58; 4,42; 5,10). In einer britischen Studie (N = 120) wurde ein medianer FSS von 5,67 gemessen [243], welcher etwas höher ausfällt als die medianen Scores dieser Studie (5,05; 4,80; 5,60). Korrelationen zwischen FSS oder Vorhandensein einer Fatigue mit dem Alter und Geschlecht der SLE-Patienten kann statistisch nicht belegt werden.

Bereits in früheren Studien konnte der Zusammenhang zwischen Angst und Depression zur Fatigue unter Verwendung des HADS [240, 243] oder anderer Fragebogeninstrumente [224, 244] gezeigt werden. Diese Abhängigkeit findet sich auch in der vorliegenden Studie wieder. Mit steigenden Scores für Angst/Depression nimmt auch die Schwere der Fatigue zu. Dabei gibt die Mehrheit der Patienten halbmaximale Werte auf der HADS-Skala an, während eine Fatigue bis zum Maximalwert von 7 angegeben wird. Aufgrund des gemeinsamen Vorkommens kann jedoch keine Aussage darüber getroffen werden, welches der Symptome Bedingung und welches Resultat derer ist.

5.7 Lebensqualität nach WHO-5

Wie bei anderen chronischen Erkrankungen ist die Lebensqualität im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung [245] auch bei Patienten mit SLE erniedrigt [246]. In dem vorliegenden Forschungsvorhaben geben die befragten Patienten in einem nahezu ausgeglichenen Verhältnis *schlechteres* und *besseres* (54 %) Wohlbefinden an. Rechnerisch konnten keine Zusammenhänge zwischen Lebensqualität und Alter oder Geschlecht festgestellt werden. Es ist literaturbekannt, dass eingeschränkte Lebensqualität mit Fatigue [240], Angst und Depression einhergeht [240, 247]. Diese Kausalität bestätigt sich anhand der Scores auch für die beobachteten Patienten in der vorliegenden Studie.

Betrachtet man die Aussagen des WHO-5 können diese mit Fatigue, Angst und Depression assoziiert werden. Aussage 1 „...war ich froh und guter Laune“ beschreibt Depression, Aussage 2 „...habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt“ hingegen Angst. Aussage 3 „...habe ich mich energisch und aktiv gefühlt“ charakterisiert Fatigue-Symptomatik. Die beiden Aussagen 4 „...habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt“ und 5 „...war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren“ sind Depression und Fatigue zuzuordnen. Aufgrund der Zusammenstellung dieser Aussagen des WHO-5 ist davon auszugehen, dass Fatigue, Angst und Depression als zumindest eine Ursache von verminderter Lebensqualität anzusehen sind.

5.8 Angst und Depression gemäß HADS

Über gesamten Beobachtungszeitraum hinweg gibt die Mehrheit der Patienten nach HADS-Score *unauffällige* Depression (70 bis 82 %) bzw. Angst (61 bis 68 %) an. Nur wenige der Patienten (9 bis 13 %) klagten über *abnormale* Depression oder *abnormale* Angst. Dabei gehen Angst und Depression miteinander einher. Patienten mit hohem HADS-Score für Angst geben einen dementsprechend hohen Score für Depression an bzw. umgekehrt.

In einem systematischen Review von Zhang et al. wurden 59 Studien mit fast 11.000 SLE-Patienten hinsichtlich Angst und Depression ausgewertet. Die Prävalenz für Depression lag im Gesamtkollektiv bei 24 %, die für Angst bei 37 %. Die unter Verwendung des HADS-Fragebogens alle gleichermaßen mit dem Cutoff ≥ 8 durchgeführten Studien ergaben 39 % unter Depression und 40 % unter Angst leidende SLE-Patienten [241]. Im Vergleich dazu wurde in diesem Forschungsvorhaben wie in der Originalauswertung zwischen *unauffällig* (HADS ≤ 7), *grenzwertig* und *abnormal* (HADS ≥ 11) unterschieden [232]. Dichotomisiert man dieses Studienkollektiv entsprechend des Reviews von Zhang et al. mit dem HADS ≥ 8 , beträgt der Prozentsatz an unter Depression bzw. Angst leidenden Patienten 18 bis 30 % bzw. 32 bis 39 %. Depression und Angst kommen damit in dem kleinen SLE-Patientenkollektiv unserer Studie in einem vergleichbaren Prozentsatz zu anderen Kollektiven von SLE-Patienten vor.

5.9 Einfluss von RheumaLive[®]

Auch wenn sich bei Patienten mit chronischen Erkrankungen durch Telefon-gestützte Interventionen die Arzneimitteladhärenz häufig verbessern lässt [141, 142], blieb in der einzig bekannten Interventionsstudie mit SLE-Patienten ein positiver Effekt auf die Arzneimitteladhärenz aus. Während durch das Versenden von Erinnerungstextnachrichten die Adhärenz der Einhaltung von Arztterminen zugenommen hat, konnte kein Einfluss auf die Arzneimitteltherapietreue ausgemacht werden [138]. In dem vorliegenden Forschungsvorhaben verbesserte sich durch den Einsatz einer Smartphone-App die Arzneimitteladhärenz nicht. Zwei von elf Patienten wiesen hingegen deutlich schlechtere Compliance-Raten auf. Weitere Limitierungen des Studienvorgehens wurden in der Diskussion unter *Kapitel 5.2 Patientenkollektiv* beleuchtet. Wegen der geringen Zahl von Teilnehmenden kann der Zusammenhang zwischen den Parametern nicht valide evaluiert werden. Dazu sind ausführliche Untersuchungen und eine spezifischere App erforderlich.

Die Nutzerfreundlichkeit von RheumaLive[®] wurde von den sieben Patienten subjektiv sehr heterogen bewertet. Mit einem Mittelwert von 64,3 entspricht dies entsprechend der Kategorisierung nach Bangor et al. [234] einer *grenzwertigen bis guten Nutzerfreundlichkeit* (60 bis 80 Punkte) .

6

Kapitel 6

Ausblick

Die 47 teilnehmenden Patienten sind wohnhaft in Rheinland-Pfalz, Hessen und Baden-Württemberg und werden alle in einer Spezialambulanz der Universitätsmedizin Mainz betreut. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf anderenorts oder andersartig betreute Patienten ist damit nicht gegeben. Es fällt auf, dass die meisten Patienten in dieser Studie sehr gute Compliance-Raten mit ihren SLE-Arzneimitteln aufweisen. Wegen des kleinen Patientenkollektivs kann die Studie lediglich als Pilotstudie bezeichnet werden. Um einem standortbedingten Bias vorzubeugen und repräsentative Ergebnisse der Arzneimitteladhärenz von SLE-Patienten über ganz Deutschland zu erfassen, ist eine bundesweite, multizentrische Untersuchung auch mit niedergelassenen Rheumatologen mit größerem, repräsentativem Patientenkollektiv erstrebenswert. Aufgrund der steigenden Patientenzahlen und der häufig schwierigen Facharztterminvergabe sind oftmals Offizinapotheken vor Ort für die patientennahe Betreuung verantwortlich. Niedergelassene Rheumatologen und der Beratungseinfluss von Offizinapotheken auf die Verbesserung der Arzneimitteladhärenz sollten dabei fokussiert werden.

Neben der oralen immunsuppressiven Therapie wird bei SLE-Patienten ferner das immunmodulierende Biologikum Belimumab bei Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und dem Vorliegen von Anti-dsDNA-Antikörpern unter Standardtherapie eingesetzt. Zu Studienbeginn war Belimumab ausschließlich als Dauerinfusion auf dem deutschen Markt verfügbar, in deren Verlauf Belimumab ebenso als Fertigspritze/-pen zur subkutanen Anwendung zugelassen wurde. Während die Infusion in der Rheumaambulanz appliziert wurde, wird die wöchentliche Injektion der Spritze bzw. des Pens nach einmaliger Schulung vom Patienten zuhause selber durchgeführt. Die wöchentliche Gabe ähnelt dabei der Reservetherapie mit MTX. Weitere vielversprechende Biologika befinden sich aktuell in klinischen Studien. Die Adhärenzmessung der Biologikatherapie bei SLE-Patienten ist in der Literatur bis dato nicht beschrieben worden. Für andere rheumatische Erkrankungen, bei denen bereits länger Biologika eingesetzt werden, gibt es erste Daten aus *medical records* oder *claims data* [248]. Objektive Untersuchungen unter Verwendung elektronischer Messsysteme stehen dabei noch aus.

Neben den etablierten MEMS[®] Caps stehen neuere elektronische Messsysteme wie *wirelessly observed therapy* (WOT) zur Verfügung, bei der durch einen schluckbaren Marker die Einnahme geprüft und damit direkt nachgewiesen wird.

Seit Ende 2016 steht jedem gesetzlich Versicherten mit mindestens drei chronisch verordneten Medikamenten der bundeseinheitliche Medikationsplan zu. Der Matrixcode enthält alle Informationen und erleichtert die Verarbeitung per Barcodelesen. Dieser Matrixcode lässt mittels spezieller Software eine Aktualisierung des Plans durch Arzt bzw.

Apotheker zu. Unter Verwendung bestimmter Smartphone-Apps kann ein Medikationsplan auch vom Patienten gescannt und anschließend gelesen, aber nicht bearbeitet werden. Nach Scannen des Matrixcodes ermöglichen Apps, wie beispielsweise CGM LIFE, eine Smartphone-gestützte Erinnerungsfunktion der Arzneimitteleinnahme basierend auf dem patientenindividuellen Medikationsplan. Eine komfortable und alle Medikamente umfassende Einnahmeerinnerung kann somit benutzerfreundlich privat oder im Rahmen von Studien durchgeführt werden.

Während der ärztlichen Untersuchungen in der Rheumatologischen Ambulanz der Uni-medizin Mainz wurden parallel zur Bestimmung des SLEDAI Daten eines Mainzer Lupus Scores für Krankheitsaktivität erhoben. Eine Validierung dieses Scores in Relation zu einem etablierten Score wie dem SLEDAI steht noch aus.

7 Kapitel 7

Zusammenfassung

In Deutschland leiden etwa 31.000 Patienten an Systemischem Lupus erythematoses (SLE). Entzündungsreaktionen können Angiopathie, rheumatische Gelenkschmerzen, Nieren-, Herz- und Lungenerkrankungen verursachen. Es wird angenommen, dass Non-Adhärenz mit der antientzündlichen und immunsuppressiven Arzneimitteltherapie eine zusätzliche Verschlechterung der Krankheitsaktivität bedingt.

In der vorliegenden klinischen Beobachtungsstudie wurde erstmals in Deutschland die Arzneimitteladhärenz von SLE-Patienten mit einem elektronischen Messsystem untersucht. Für die prospektive, nicht-interventionelle, nicht-randomisierte, monozentrische Beobachtungsstudie wurden 57 an SLE leidende Patienten der Universitätsmedizin Mainz rekrutiert. Die Haupteinschlusskriterien waren diagnostizierter SLE, Alter ≥ 18 Jahre und die tägliche orale Einnahme von mindestens einem SLE-Arzneimittel. Dabei wird Hydroxychloroquin als First-Line-Therapie, Mycophenolatmofetil/Mycophenolsäure oder Azathioprin als Second-Line-Therapie eingesetzt. Therapierefraktäre Patienten erhalten Ciclosporin oder Tacrolimus. Als primäre Fragestellung wurde der Einfluss der SLE-Krankheitsaktivität auf die Arzneimitteladhärenz untersucht. Als sekundäre Fragestellungen waren die Arzneimitteladhärenz der Patienten und Adhärenz-determinierende Faktoren wie Angst, Depression, Fatigue, Lebensqualität und Demographie definiert. Mittels MEMS[®] Caps (*Medication Event Monitoring System*) wurde die Adhärenz mit den SLE-Arzneimitteln kontinuierlich über den Beobachtungszeitraum von 6 oder 9 Monaten gemessen und die *Taking Compliance* (TC), *Dosing Compliance* (DC) und *Timing Compliance* (TiC) berechnet. Zu Studienbeginn, nach 6 und 9 Monaten wurden den Patienten zur subjektiven Selbsteinschätzung unterschiedliche Fragebögen ausgehändigt. Die behandelnden Rheumatologen erhoben zu den gleichen Zeitpunkten anhand des *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI) die Krankheitsaktivität der Patienten. Neben der elektronischen Messung wurde die Arzneimitteladhärenz durch die 5 Item Version des *Compliance Questionnaire Rheumatology* (CQR-5) abgefragt. Das Auftreten eines Fatigue-Syndroms sowie depressive und ängstliche Symptomatiken wurden mittels *Fatigue Severity Scale* (FSS) bzw. der deutschen Fassung des *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS-D) ermittelt. Die Einschätzung der Lebensqualität wurde durch den *5 Item WHO Well-being Index* (WHO-5) bestimmt. Um eine Vergleichbarkeit der kontinuierlichen Adhärenzmessung zur punktuellen Erhebung der Fragebögen bzw. der Krankheitsaktivität herzustellen, wurden für CQR-5, FSS, WHO-5, HADS und SLEDAI die Mittelwerte aus zwei Beobachtungszeitpunkten berechnet. Anhand der prozentualen Arzneimitteladhärenzraten für die TC, DC und TiC wurden die Patienten in die Kategorien non-adhärenz, partiell adhärenz und adhärenz trichotomisiert. Die Kategorisierung der Patienten hinsichtlich Fatigue (*ohne, mit*), Le-

bensqualität (*schlechter, besser*), Angst/Depression (*unauffällig, grenzwertig, abnormal*) erfolgte auf Basis von Schwellenwerten für FSS, WHO-5 und HADS. Während der sechs Beobachtungsmonate herrschten real-life-Bedingungen. In den drei sich anschließenden Monaten wurden die Patienten durch eine Erinnerungsfunktion an die Arzneimiteleinahme mittels der Smartphone-App RheumaLive[®] unterstützt.

Von den 57 für die Studie rekrutierten Patienten konnten die Daten von 47 Patienten per protocol ausgewertet werden. Im Beobachtungszeitraum Monat 1 – 6 wurden mittels MEMS[®] Caps eine mediane TC-Rate von 95 %, DC-Rate von 92 % und TiC-Rate von 80 % für die Einnahme der SLE-Arzneimittel ermittelt. Anhand der TC-, DC- und TiC-Raten konnten 68 %, 74 % und 51 % der teilnehmenden SLE-Patienten als adhären mit der SLE-Medikation eingestuft werden. Während in der ersten Beobachtungsphase 47 Patienten mit 76 Arzneimitteln analysiert wurden, reduzierte sich die Anzahl in der Verlängerungsphase auf 11 Patienten mit 18 Arzneimitteln. In einer Subgruppenanalyse ergab sich kein wesentlicher Unterschied in den medianen TC-, DC- und TiC-Raten für die unterschiedlichen SLE-Arzneimittel. Eine abnehmende Rate der Adhärenz über die TC und DC zur TiC ist üblich und den höheren Anforderungen an die DC und TiC geschuldet. Ein Einfluss der TC- ($\tau_b = -0,079$, $p = 0,556$), DC- ($\tau_b = -0,055$, $p = 0,679$) und TiC-Raten ($\tau_b = -0,107$, $p = 0,426$) auf die Krankheitsaktivität konnte zu keinem Zeitpunkt ermittelt werden. Im untersuchten Patientenkollektiv (Spanne: 21 – 75 Jahre) zeigten Patienten höheren Lebensalters höhere TC- ($\tau_b = 0,281$, $p = 0,007$), DC- ($\tau_b = 0,278$, $p = 0,007$) und TiC-Raten ($\tau_b = 0,301$, $p = 0,004$). Zusammenhänge von Erkrankungsdauer und Arzneimittelanzahl mit der elektronisch gemessenen Arzneimitteladhärenz konnten statistisch nicht belegt werden. Aufgrund des Ungleichgewichts von 44 Frauen im Patientenkollektiv konnte ein Einfluss des Geschlechts auf die Arzneimitteladhärenz nicht dargestellt werden. Abhängig vom Erhebungszeitpunkt gaben 47 % bis 63 % Fatigue-Symptomatik, 46 % bis 50 % schlechtere Lebensqualität und 9 % bis 13 % abnormale ängstliche/depressive Verstimmungen an. Für Fatigue, Lebensqualität, Angst/Depression konnten keine Zusammenhänge zu den Compliance-Raten nachgewiesen werden. Stattdessen geht u. a. zu Studienbeginn Fatigue-Symptomatik mit ängstlichen ($\tau_b = 0,365$, $p = 0,001$) bzw. depressiven Verstimmungen ($\tau_b = 0,462$, $p < 0,001$) einher. Des Weiteren konnte u. a. zu Studienbeginn aufgezeigt werden, dass SLE-Patienten mit Fatigue ($\tau_b = -0,529$, $p < 0,001$), Angst ($\tau_b = -0,542$, $p < 0,001$) oder Depression ($\tau_b = -0,582$, $p < 0,001$) über schlechtere Lebensqualität berichten. Die mittels Selbsteinschätzung gemessene Compliance (CQR-5) korreliert signifikant mit den elektronisch gemessenen Compliance-Raten (TC: $\tau_b = 0,272$, $p = 0,011$; DC: $\tau_b = 0,213$, $p = 0,045$; TiC: $\tau_b = 0,281$, $p = 0,009$) und den Adhärenzkategorien gemäß Trichotomisierung (TC: $\tau_b = 0,280$, $p = 0,017$; DC: $\tau_b = 0,246$, $p = 0,025$; TiC: $\tau_b = 0,333$, $p = 0,013$). Durch die Smartphone-App RheumaLive[®] gestützte Erinnerungsfunktion konnte mittels t-Test für verbundene Stichproben kein positiver Einfluss auf die elektronisch gemessenen Compliance-Raten (TC: $p = 0,165$; DC: $p = 0,289$; TiC: $p = 0,326$) festgestellt werden.

Entsprechend der Untersuchungsergebnisse wenden die SLE-Patienten der Universitätsmedizin Mainz ihre orale immunsuppressive Therapie hochgradig adhärent an. Der große Anteil von 59 % der Patienten mit einer Krankheitsaktivität SLEDAI = 0 über alle Messzeitpunkte hinweg spricht für die wirksame Therapie und die regelmäßige korrekte Arzneimittelleinnahme. Ein statistischer Zusammenhang zwischen Arzneimitteladhärenz und Krankheitsaktivität konnte hingegen nicht belegt werden. Es kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob erhöhte Krankheitsaktivität Ursache oder Folge von schlechter Arzneimitteladhärenz ist. Es kann angenommen werden, dass hohe Arzneimitteladhärenz ein Anzeichen für niedrige Krankheitsaktivität ist. Gleichzeitig war die Krankheitsaktivität sehr niedrig, was Folge der zuverlässigen Arzneimittelleinnahme und des vertrauensvollen Arzt-Patientenverhältnisses sein könnte. Die Übertragbarkeit der monozentrischen erzielten Ergebnisse auf andere Behandlungszentren bleibt offen. Auch wenn die Arzneimitteladhärenz nicht mit Lebensqualität, Fatigue und Angst/Depression korreliert, weisen Patienten mit Fatigue und ängstlicher/depressiver Symptomatik eine schlechtere Lebensqualität auf. Nach drei Monaten Arzneimitteltherapie, gestützt durch die Erinnerungsfunktion der Smartphone-App RheumaLive[®], hat sich die Arzneimitteladhärenz der elf untersuchten Patienten nicht verbessern können. Dennoch ist das Interesse an einer auf SLE spezialisierten App mit Erinnerungsfunktion vorhanden. Für die Zukunft kann auch im Gesundheitssektor mit einer noch stärkeren Einbindung von elektronischen Hilfsmitteln wie Apps u. a. zur Unterstützung der Arzneimitteltherapie gerechnet werden. Die eingesetzten Methoden erwiesen sich als geeignet und können in weiteren umfangreicheren Studien vorteilhaft eingesetzt werden.

8

Summary

In Germany, about 31,000 patients suffer from systemic lupus erythematosus (SLE). Inflammatory reactions can cause angiopathy, rheumatic joint pain, kidney, heart and lung diseases. It is assumed that non-adherence with anti-inflammatory and immunosuppressive medication therapy causes an additional worsening of disease activity.

In this clinical study, the medication adherence of SLE patients was investigated with an objective electronic measurement method for the first time in Germany. The study was designed as a prospective, non-interventional, non-randomized, monocentric observational study. In total, 57 SLE patients were enrolled at the University Medical Center Mainz. The main inclusion criteria were diagnosed SLE, age ≥ 18 years and daily oral intake of at least one immunosuppressant suitable to treat SLE. Hydroxychloroquine is used as a first-line therapy, mycophenolate mofetil/mycophenolic acid or azathioprine as a second-line therapy. Cyclosporine or tacrolimus are indicated in refractory patients. The influence of SLE disease activity on medication adherence was chosen as primary endpoint. Medication adherence and potential adherence determining factors, such as anxiety, depression, fatigue, quality of life, and demographics were investigated as secondary endpoints. MEMS[®] Caps (*Medication Event Monitoring System*) were used to monitor continuously the adherence with oral SLE medication over a period of 6 or 9 months and to calculate the rates of *taking compliance* (TC), *dosing compliance* (DC) and *timing compliance* (TiC). The objective adherence data were accomplished by subjective data resulting from answers of the *5 item version of the Compliance Questionnaire Rheumatology* (CQR-5). Moreover, at the pre-defined timepoints (i. e. 0, 6, 9 months) patients were asked to answer various written questionnaires. The treating rheumatologists scored the disease activity of the patients at the same time points using the *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index* (SLEDAI). The occurrence of a fatigue syndrome and depressive and anxious symptoms were determined with the *Fatigue Severity Scale* (FSS) and the German version of the *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS-D). The patients' quality of life was determined by the *5 item WHO Well-being Index* (WHO-5). The adherence rates resulting from continuous adherence measurement were compared with the mean CQR-5, FSS, WHO-5, HADS and SLEDAI scores evaluated at specific dates (month 0 and 6, month 6 and 9). According to the TC-, DC-, and TiC- adherence rates resulting from the electronic measurement, patients were trichotomized into non-adherent, partially adherent and adherent. Of note, patients were categorized regarding fatigue (*with, without*), quality of life (*worse, better*), anxiety/depression (*normal, borderline, abnormal*) using threshold scores for FSS, WHO-5 and HADS. Real-life conditions prevailed during the first six months of the observational period. In the following three months, the patients were supported by a reminder function

for medication intake using the mobile app RheumaLive®.

In total, 57 patients were enrolled in the study and the data of 47 patients were evaluated per protocol. During the 6-months observation period, the median TC rate regarding the use of SLE medication amounted to 95 %, the DC rate to 92 %, and TiC rate to 80 %. Based on the TC-, DC-, and TiC rates, 68 %, 74 % and 51 % of the participating SLE patients were categorized as adherent. While 47 patients with 76 medications were evaluable in the initial observation period (6 months), the number was reduced to 11 patients with 18 medications in the extension period (3 months). As customary, the TiC rates are lower than the DC rates and the TC rates. This is caused by increasing performance requirements regarding the medication use. Differences in the median TC-, DC-, and TiC rates did not depend on the type of SLE medication used. There was no correlation found between TC rates ($\tau_b = -0.079$, $p = 0.556$), DC rates ($\tau_b = -0.055$, $p = 0.679$) and TiC rates ($\tau_b = -0.107$, $p = 0.426$) and the disease activity. Increasing age of the patients (range: 21 – 75 years) was related to higher TC rates ($\tau_b = 0.281$, $p = 0.007$), DC rates ($\tau_b = 0.278$, $p = 0.007$) and TiC rates ($\tau_b = 0.301$, $p = 0.004$). Statistical analysis did not show a relationship between the duration of illness and the number of medications and the medication adherence rates. Due to the imbalance of females (44) and males (3) in the study population, the influence of sex on medication adherence rates could not be evaluated. Depending on the timepoints of answering the questionnaires, 47 % to 63 % of the patients reported fatigue symptoms, 46 % to 50 % reported worse quality of life and 9 % to 13 % reported abnormal anxiety/depressive moods. Interdependence of fatigue, quality of life, anxiety/depression and the medication compliance rates were not detected. However, fatigue symptoms were associated with anxious ($\tau_b = 0.365$, $p = 0.001$) or depressive moods ($\tau_b = 0.462$, $p < 0.001$), especially at the beginning of the observation period. Furthermore, at this time SLE patients with fatigue ($\tau_b = -0.529$, $p < 0.001$), anxiety ($\tau_b = -0.542$, $p < 0.001$) or depression ($\tau_b = -0.582$, $p < 0.001$) reported a worse quality of life. Medication compliance rates evaluated with the CQR-5 questionnaire, correlate significantly with electronically measured compliance rates (TC: $\tau_b = 0.272$, $p = 0.011$; DC: $\tau_b = 0.213$, $p = 0.045$; TiC: $\tau_b = 0.281$, $p = 0.009$) and the adherence categories according to the trichotomization (TC: $\tau_b = 0.280$, $p = 0.017$; DC: $\tau_b = 0.246$, $p = 0.025$; TiC: $\tau_b = 0.333$, $p = 0.013$). The reminder function of the RheumaLive® mobile app did not have an impact on the electronically measured compliance rates (paired t-test, TC: $p = 0.165$; DC: $p = 0.289$; TiC: $p = 0.326$).

According to the study results, SLE patients treated as outpatients in the specialized ambulatory care unit of the University Medical Center Mainz, are highly adherent in using their immunosuppressive therapy. In parallel, 59 % of patients showed minimal SLE disease activity (SLEDAI = 0) during the whole study period, thereby proving the high efficacy of the SLE therapy as well as the reliable medication intake. By statistical methods a correlation between medication adherence and disease activity could not be proven. Obviously, high adherence rates correlate with low disease activity. However, It remains

unclear whether increased disease activity is the cause or consequence of poor medication adherence. The diminished disease activity can be a consequence of the reliable medication use and the trustful physician-patient relationship. It remains an open question, whether the results achieved in the monocentric setting can be transferred to other treatment centers. Patients with fatigue and anxious/depressive symptoms also reported a poorer quality of life. the reminder function of the RheumaLive® mobile app, did not improve the medication adherence of the eleven patients taking part in the 3 months extension period. Nevertheless, patients are interested to use a specific app for SLE medication with a reminder function. Most probably, integration of electronic tools, such as apps, will increase in the future and improve medication use. The methods used during this study, proved to be suitable and can be utilized in further extensive studies.

Literaturverzeichnis

- [1] ZEIDLER, H, MICHEL, B: Klassifikation der mit rheumatischen Symptomen einhergehenden Erkrankungen. In: *Differenzialdiagnose rheumatischer Erkrankungen*. 4. Auflage. Springer Medizin Verlag Heidelberg, 2009, 2–5
- [2] TEBBE, B, ORFANOS, CE: Epidemiology and socioeconomic impact of skin disease in lupus erythematosus. In: *Lupus* 6 (1997), 2, 96–104
- [3] BRINKS, R, FISCHER-BETZ, R, SANDER, O, RICHTER, JG, CHEHAB, G, SCHNEIDER, M: Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. In: *Lupus* 23 (2014), 13, 1407–1411
- [4] REES, F, DOHERTY, M, GRAINGE, MJ, LANYON, P, ZHANG, W: The worldwide incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus: A systematic review of epidemiological studies. In: *Rheumatology (United Kingdom)* 56 (2017), 11, 1945–1961
- [5] VOSKUHL, R: Sex differences in autoimmune diseases. In: *Biology of sex differences* 2 (2011), 1, 1
- [6] COOPER, G, STROEHLA, B: The epidemiology of autoimmune diseases. In: *Autoimmunity reviews* 2 (2003), 3, 119–125
- [7] MCCARTY, DJ, MANZI, S, MEDSGER, TA, RAMSEY-GOLDMAN, R, LAPORTE, RE, KWOH, CK: Incidence of systemic lupus erythematosus race and gender differences. In: *Arthritis & Rheumatism* 38 (1995), 9, 1260–1270
- [8] ZINK, A, FISCHER-BETZ, R, THIELE, K, LISTING, J, HUSCHER, D, GROMNICA-IHLE, E, SPECKER, C, SCHNEIDER, M: Health care and burden of illness in systemic lupus erythematosus compared to rheumatoid arthritis: Results from the national database of the German Collaborative Arthritis Centres. In: *Lupus* 13 (2004), 7, 529–536
- [9] BELOT, A, CIMAZ, R: Monogenic forms of systemic lupus erythematosus: new insights into SLE pathogenesis. In: *Pediatric rheumatology online journal* 10 (2012), 1, 21
- [10] GUERRA, SG, VYSE, TJ, CUNNINGHAME GRAHAM, DS: The genetics of lupus: A functional perspective. In: *Arthritis research & therapy* 14 (2012), 3, 211
- [11] DAI, C, DENG, Y, QUINLAN, A, GASKIN, F, TSAO, BP, FU, SM: Genetics of systemic lupus erythematosus: immune responses and end organ resistance to damage. In: *Current opinion in immunology* 31 (2014), 6, 87–96
- [12] ALEXANDER, T, RADBRUCH, A, HIEPE, F: Pathogenese des systemischen Lupus erythematoses. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 74 (2015), 3, 183–190

- [13] CROW, MK: Type I Interferon in the Pathogenesis of Lupus Systemic Lupus Erythematosus. In: *The Journal of Immunology* 192 (2014), 12, 5459–5468
- [14] BRINKMANN, V, REICHARD, U, GOOSMANN, C, FAULER, B, UHLEMANN, Y, WEISS, DS: Neutrophil extracellular traps kill bacteria. In: *Science* 303 (2004), March, 1532–1536
- [15] KNIGHT, JS, KAPLAN, MJ: Lupus neutrophils: 'NET' gain in understanding lupus pathogenesis. In: *Current Opinion in Rheumatology* 24 (2012), 5, 441–450
- [16] MUÑOZ, LE, LAUBER, K, SCHILLER, M, MANFREDI, AA, HERRMANN, M: The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. In: *Nature Reviews Rheumatology* 6 (2010), 5, 280–289
- [17] HIEPE, F, ALEXANDER, T, VOLL, RE: Plasmazellen. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 74 (2015), 1, 20–25
- [18] TSOKOS, GC: Systemic Lupus Erythematosus. In: *New England Journal of Medicine* 365 (2011), 22, 2110–2121
- [19] COOPER, GS, DOOLEY, MA, TREADWELL, EL, ST.CLAIR, EW, GILKESON, GS: Hormonal and reproductive risk factors for development of systemic lupus erythematosus: Results of a population-based, case-control study. In: *Arthritis & Rheumatism* 46 (2002), 7, 1830–1839
- [20] COSTENBADER, KH, FESKANICH, D, STAMPFER, MJ, KARLSON, EW: Reproductive and menopausal factors and risk of systemic lupus erythematosus in women. In: *Arthritis & Rheumatism* 56 (2007), 4, 1251–1262
- [21] HESS, E: Drug-related lupus. In: *New England Journal of Medicine* 318 (1988), 22, 1460–1462
- [22] CHANG, C, GERSHWIN, ME: Drugs and autoimmunity - A contemporary review and mechanistic approach. In: *Journal of Autoimmunity* 34 (2010), 3, J266–J275
- [23] COSTENBADER, KH, KIM, DJ, PEERZADA, J, LOCKMAN, S, NOBLES-KNIGHT, D, PETRI, M, KARLSON, EW: Cigarette smoking and the risk of systemic lupus erythematosus: A meta-analysis. In: *Arthritis & Rheumatism* 50 (2004), 3, 849–857
- [24] TAKVORIAN, SU, MEROLA, JF, COSTENBADER, KH: Cigarette smoking, alcohol consumption and risk of systemic lupus erythematosus. In: *Lupus* 23 (2014), 6, 537–544
- [25] MADANI, A, ALACK, K, RICHTER, MJ, KRÜGER, K: Immune-regulating effects of exercise on cigarette smoke-induced inflammation. In: *Journal of Inflammation Research* 11 (2018), 155–167
- [26] SPEYER, CB, COSTENBADER, KH: Cigarette smoking and the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. In: *Expert Review of Clinical Immunology* 14 (2018), 6, 481–487
- [27] KUHN, A, BEISSERT, S, KIM, A, CHONG, BF: Photosensitivity in lupus erythematosus. In: *Autoimmunity* 38 (2005), 7, 519–529

- [28] COHEN, AS, CANOSO, JJ: Criteria for the classification of systemic lupus erythematosus-status 1972. In: *Arthritis & Rheumatism* 15 (1972), 5, 540–543
- [29] BEN-ZVI, I, ARANOW, C, MACKAY, M, STANEVSKY, A, KAMEN, DL, MARINESCU, LM, COLLINS, CE, GILKESON, GS, DIAMOND, B, HARDIN, JA: The impact of vitamin D on dendritic cell function in patients with systemic lupus erythematosus. In: *PLoS ONE* 5 (2010), 2
- [30] BAE, SC, LEE, YH: Vitamin D level and risk of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis: a Mendelian randomization. In: *Clinical Rheumatology* 37 (2018), 9, 2415–2421
- [31] EVANS, A, ROTHFIELD, N, NIEDERMAN, J: Raised antibody titres to e.b. virus in systemic lupus erythematosus. In: *The Lancet* 297 (1971), 7691, 167–168
- [32] LI, ZX, ZENG, S, WU, HX, ZHOU, Y: The risk of systemic lupus erythematosus associated with Epstein-Barr virus infection: a systematic review and meta-analysis. In: *Clinical and Experimental Medicine* (2018), 613, 1–14
- [33] KUHN, A, LANDMANN, A: The classification and diagnosis of cutaneous lupus erythematosus. In: *Journal of Autoimmunity* 48-49 (2014), 14–19
- [34] FISCHER-BETZ, R, HERZER, P, SCHNEIDER, M: Systemischer Lupus erythematosus. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 130 (2005), 43, 2451–2458
- [35] KLEINERT, S, FEUCHTENBERGER, M, TONY, HP: Systemischer Lupus erythematosus. In: *Der Internist* 51 (2010), 8, 1013–1028
- [36] CERVERA, R, KHAMASHTA, MA, FONT, J, SEBASTIANI, GD, GIL, A, LAVILLA, P, MEJÍA, JC, AYDINTUG, AO, CHWALINSKA-SADOWSKA, H, DE RAMÓN, E, FERNÁNDEZ-NEBRO, A, GALEAZZI, M, VALEN, M, MATHIEU, A, HOUSSIAU, F, CARO, N, ALBA, P, RAMOS-CASALS, M, INGELMO, M, HUGHES, GR: Morbidity and mortality in systemic lupus erythematosus during a 10-year period: A comparison of early and late manifestations in a cohort of 1,000 patients. In: *Medicine* 82 (2003), 5, 299–308
- [37] KUHN, A, RULAND, V, BONSMANN, G: Hautmanifestationen des Lupus erythematosus. In: *Zeitschrift für Rheumatologie* 70 (2011), 3, 213–227
- [38] REICH, A, MARCINOW, K, BIALYNICKI-BIRULA, R: The lupus band test in systemic lupus erythematosus patients. In: *Therapeutics and clinical risk management* 7 (2011), 1, 27–32
- [39] CERVERA, R, MUNTHNER, A, KHAMASHTA, A, FONT, J, SEBASTIANI, GD, GIL, A, LAVILLA, P, DOMÉNECH, I, AYDINTUG, AO, JEDRYKA-GÓRAL, A, RAMÓN, EDE, GALEAZZI, M, HAGA, HJ, MATHIEU, A, HOUSSIAU, F, INGELMO, M, HUGHES, GRV: Systemic Lupus Erythematosus: Clinical and Immunologic Patterns of Disease Expression in a Cohort of 1,000 Patients. In: *Medicine* 72 (1993), 2
- [40] NOSSENT, J, KISS, E, ROZMAN, B, POKORNY, G, VLACHOYIANNOPOULOS, P, OLESINSKA, M, MARCHESONI, A, MOSCA, M, PÁI, S, MANGER, K, SCHNEIDER,

- M, NIELSEN, H, VAN VOLLENHOVEN, R, SWAAK, T: Disease activity and damage accrual during the early disease course in a multinational inception cohort of patients with systemic lupus erythematosus. In: *Lupus* 19 (2010), 8, 949–956
- [41] BERTSIAS, GK, TEKTONIDOU, M, AMOURA, Z, ARINGER, M, BAJEMA, I, BERDEN, JH, BOLETIS, J, CERVERA, R, DÖRNER, T, DORIA, A, FERRARIO, F, FLOEGE, J, HOUSSIAU, FA, IOANNIDIS, JP, ISENBERG, DA, KALLENBERG, CG, LIGHTSTONE, L, MARKS, SD, MARTINI, A, MORONI, G, NEUMANN, I, PRAGA, M, SCHNEIDER, M, STARRA, A, TESAR, V, VASCONCELOS, C, VAN VOLLENHOVEN, RF, ZAKHAROVA, H, HAUBITZ, M, GORDON, C, JAYNE, D, BOUMPAS, DT: Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* 71 (2012), 11, 1771–1782
- [42] WEENING, JJ, D’AGATI, VD, SCHWARTZ, MM, SESHAN, SV, ALPERS, CE, APPEL, GB, BALOW, JE, BRUIJN, JA, COOK, T, FERRARIO, F, FOGO, AB, GINZLER, EM, HEBERT, L, HILL, G, HILL, P, JENNETTE, JC, KONG, NC, LESAVRE, P, LOCKSHIN, M, LOOI, LMM, MAKINO, H, MOURA, LA, NAGATA, M, D’AGATI, VD, SCHWARTZ, MM, SESHAN, SV, ALPERS, CE, APPEL, GB, BALOW, JE, BRUIJN, JA, COOK, T, FERRARIO, F, FOGO, AB, GINZLER, EM, HEBERT, L, HILL, G, HILL, P, JENNETTE, JC, KONG, NC, LESAVRE, P, LOCKSHIN, M, LOOI, LMM, MAKINO, H, MOURA, LA, NAGATA, M: The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. In: *Kidney International* 65 (2004), 2, 521–530
- [43] RAMSEY-GOLDMAN, R, DUNN, J, HUANG, C: Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis & Rheumatism* 42 (1999), 5, 882–890
- [44] LIANG, MH, CORZILLIUS, M, BAE, SC, LEW, RA, FORTIN, PR, GORDON, C, ISENBERG, D, ALARCÓN, GS, STRAATON, KV, DENBURG, J, DENBURG, S, ESDAILE, JM, GLANZ, BI, KARLSON, EW, KHOSHBIN, S, ROGERS, MP, SCHUR, PH, HANLY, JG, KOZORA, E, WEST, S, LAHITA, RG, LOCKSHIN, MD, McCUNE, J, MOORE, PM, PETRI, M, ROBERTS, WN, SANCHEZ-GUERRERO, J, VEILLEUX, M, BREY, R, CORNBATH, WD, FILLEY, CM, FISK, JD, HARTEN, P, HAY, EM, IVERSON, G, LEVINE, SR, WATERHOUSE, E, WALLACE, DJ, WINER, JB: The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. In: *Arthritis & Rheumatism* 42 (1999), 4, 599–608
- [45] UNTERMAN, A, NOLTE, JES, BOAZ, M, ABADY, M, SHOENFELD, Y, ZANDMAN-GODDARD, G: Neuropsychiatric Syndromes in Systemic Lupus Erythematosus: A Meta-Analysis. In: *Seminars in Arthritis & Rheumatism* 41 (2011), 1, 1–11
- [46] BERTSIAS, GK, IOANNIDIS, JP, ARINGER, M, BOLLEN, E, BOMBARDIERI, S, BRUCE, IN, CERVERA, R, DALAKAS, M, DORIA, A, HANLY, JG, HUIZINGA, TW, ISENBERG, D, KALLENBERG, C, PIETTE, JC, SCHNEIDER, M, SCOLDING, N, SMOLEN, J, STARRA, A, TASSIULAS, I, TEKTONIDOU, M, TINCANI, A, VAN BUCHEM, MA, VAN

- VOLLENHOVEN, R, WARD, M, GORDON, C, BOUMPAS, DT: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: Report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* 69 (2010), 12, 2074–2082
- [47] FARDET, L, PETERSEN, I, NAZARETH, I: Suicidal Behavior and Severe Neuropsychiatric Disorders Following Glucocorticoid Therapy in Primary Care. In: *American Journal of Psychiatry* 169 (2012), 5, 491–497
- [48] HU, C, LI, M, LIU, J, QIAN, J, XU, D, ZHANG, S, LI, P, ZHAO, J, TIAN, X, ZENG, X: Anti-SmD1 antibodies are associated with renal disorder, seizures, and pulmonary arterial hypertension in Chinese patients with active SLE. In: *Scientific Reports* 7 (2017), 1, 1–8
- [49] HUANG, XY, MAGDER, LS, PETRI, M: Predictors of incident seizure in systemic lupus erythematosus. In: *Journal of Rheumatology* 43 (2016), 3, 565–575
- [50] APPENZELLER, S, CENDES, F, COSTALLAT, LT: Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. In: *Neurology* 63 (2004), 10, 1808–1812
- [51] CLOWSE, MEB: Lupus Activity in Pregnancy. In: *Rheumatic Disease Clinics of North America* 33 (2007), 2, 237–252
- [52] CLOWSE, MEB, MAGDER, L, WITTER, F, PETRI, M: Hydroxychloroquine in lupus pregnancy. In: *Arthritis & Rheumatism* 54 (2006), 11, 3640–3647
- [53] FISCHER-BETZ, R: Rheumatische Erkrankungen in der Schwangerschaft. In: *Der Internist* 53 (2012), 9, 1047–1053
- [54] BERTSIAS, G, IOANNIDIS, JPA, BOLETIS, J, BOMBARDIERI, S, CERVERA, R, DOSTAL, C, FONT, J, GILBOE, IM, HOUSSIAU, F, HUIZINGA, T, ISENBERG, D, KALLENBERG, CGM, KHAMASHTA, M, PIETTE, JC, SCHNEIDER, M, SMOLEN, J, STURFELT, G, TINCANI, A, VAN VOLLENHOVEN, R, GORDON, C, BOUMPAS, DT: EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* 67 (2008), 2, 195–205
- [55] SWAAK, AJ, NOSSENT, JC, SMEENK, RJ: Prognostic factors in systemic lupus erythematosus. In: *Rheumatology International* 11 (1991), 3, 127–132
- [56] BONGU, A, CHANG, E, RAMSEY-GOLDMAN, R: Can morbidity and mortality of SLE be improved? In: *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology* 16 (2002), 2, 313–332
- [57] YANG, SC, LAI, YY, HUANG, MC, TSAI, CS, WANG, JL: Corticosteroid dose and the risk of opportunistic infection in a national systemic lupus erythematosus cohort. In: *Lupus* 27 (2018), 11, 1819–1827
- [58] TAN, EM, COHEN, AS, FRIES, JF, MASI, AT, MCSHANE, DJ, ROTHFIELD, NF, SCHALLER, JG, TALAL, N, WINCHESTER, RJ: The 1982 revised criteria for the

- classification of systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis & Rheumatism* 25 (1982), 11, 1271–1277
- [59] HOCHBERG, MC: Updating the American college of rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis & Rheumatism* 40 (1997), 9, 1725
- [60] ALBRECHT, J, BERLIN, JA, BRAVERMAN, IM, CALLEN, JP, COSTNER, MI, DUTZ, J, FIVENSON, D, FRANKS, AG, JORIZZO, JL, LEE, LA, MCCAULIFFE, DP, SONTHEIMER, RD, WERTH, VP: Dermatology position paper on the revision of the 1982 ACR criteria for systemic lupus erythematosus. In: *Lupus* 13 (2004), 11, 839–849
- [61] PETRI, M, ORBAI, AM, ALARCÓN, GS, GORDON, C, MERRILL, JT, FORTIN, PR, BRUCE, IN, ISENBERG, D, WALLACE, DJ, NIVED, O, STURFELT, G, RAMSEY-GOLDMAN, R, BAE, SC, HANLY, JG, SÁNCHEZ-GUERRERO, J, CLARKE, A, ARANOW, C, MANZI, S, UROWITZ, M, GLADMAN, D, KALUNIAN, K, COSTNER, M, WERTH, VP, ZOMA, A, BERNATSKY, S, RUIZ-IRASTORZA, G, KHAMASHTA, MA, JACOBSEN, S, BUYON, JP, MADDISON, P, DOOLEY, MA, VAN VOLLENHOVEN, RF, GINZLER, E, STOLL, T, PESCHKEN, C, JORIZZO, JL, CALLEN, JP, LIM, SS, FESSLER, BJ, INANC, M, KAMEN, DL, RAHMAN, A, STEINSSON, K, FRANKS, A, JR., SIGLER, L, HAMEED, S, FANG, H, PHAM, N, BREY, R, WEISMAN, MH, MCGWIN, G, JR. AND MAGDER, LS: Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis & Rheumatism* 64 (2012), 8, 2677–2686
- [62] KUHN, A, BONSMANN, G, ANDERS, HJ, HERZER, P, TENBROCK, K, SCHNEIDER, M: Diagnostik und Therapie des systemischen Lupus erythematoses. In: *Deutsches Ärzteblatt* 112 (2015), 2, 423–32
- [63] HAYNES, R, GIBSON, ES, HACKETT, BC, SACKETT, DL, TAYLOR, DW, ROBERTS, RS, JOHNSON, AL: Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. In: *The Lancet* 307 (1976), 7972, 1265–1268
- [64] VRIJENS, B, DE GEEST, S, HUGHES, DA, PRZEMYSŁAW, K, DEMONCEAU, J, RUPPAR, T, DOBBELS, F, FARGHER, E, MORRISON, V, LEWEK, P, MATYJASZCZYK, M, MSHELIA, C, CLYNE, W, ARONSON, JK, URQUHART, J: A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 73 (2012), 5, 691–705
- [65] KLEMPERER, D: Arzt-Patient-Beziehung: Entscheidung über Therapie muss gemeinsam getroffen werden. In: *Deutsches Ärzteblatt* 100 (2003), 12, A 753–755
- [66] SABATÉ, E: Adherence to long-term therapies: Evidence for action / World Health Organization. Version: 2003. whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf. 2003. – Forschungsbericht
- [67] ALLEMANN, SS, NIEUWLAAT, R, VAN DEN BEMT, BJF, HERSBERGER, KE, ARNET, I, BART, BJ, HERSBERGER, KE, ARNET, I: Matching Adherence Interventions to

- Patient Determinants Using the Theoretical Domains Framework. In: *Frontiers in pharmacology* 7 (2016), 429
- [68] ASSUMPTA, RA: Medication compliance and older people: A review of the literature. In: *International Journal of Nursing Studies* 36 (1999), 2, 153–162
- [69] ARONSON, JK: Compliance, concordance, adherence. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 63 (2007), 4, 383–384
- [70] HO, PM, BRYSON, CL, RUMSFELD, JS: Medication adherence: Its importance in cardiovascular outcomes. In: *Circulation* 119 (2009), 23, 3028–3035
- [71] KHERA, AV, EMDIN, CA, DRAKE, I, NATARAJAN, P, BICK, AG, COOK, NR, CHASMAN, DI, BABER, U, MEHRAN, R, RADER, DJ, FUSTER, V, BOERWINKLE, E, MELANDER, O, ORHO-MELANDER, M, RIDKER, PM, KATHIRESAN, S: Genetic Risk, Adherence to a Healthy Lifestyle, and Coronary Disease. In: *New England Journal of Medicine* 375 (2016), 24, 2349–2358
- [72] LEUNG, AW, CHAN, RS, SEA, MM, WOO, J: An overview of factors associated with adherence to lifestyle modification programs for weight management in adults. In: *International Journal of Environmental Research and Public Health* 14 (2017), 8
- [73] SIMPSON, SH, EURICH, DT, MAJUMDAR, SR, PADWAL, RS, TSUYUKI, RT, VARNEY, J, JOHNSON, JA: A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. In: *British Medical Journal* 333 (2006), 7557, 15–18
- [74] CUTLER, RL, FERNANDEZ-LLIMOS, F, FROMMER, M, BENRIMOJ, C, GARCIA-CARDENAS, V: Economic impact of medication non-adherence by disease groups: A systematic review. In: *BMJ Open* 8 (2018), 1
- [75] GORENOI, V, SCHÖNERMARK, MP, HAGEN, A: Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg. 2007. – Forschungsbericht
- [76] NIEUWLAAT R, WILCZYNSKI N, NAVARRO T, HOBSON N, JEFFERY R, KEEPA-NASSERIL A, AGORITSAS T, MISTRY N: Interventions for enhancing medication adherence. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2014), 11
- [77] ZEBER, JE, MANIAS, E, WILLIAMS, AF, HUTCHINS, D, UDEZI, WA, ROBERTS, CS, PETERSON, AM: A systematic literature review of psychosocial and behavioral factors associated with initial medication adherence: A report of the ISPOR medication adherence & persistence special interest group. In: *Value in Health* 16 (2013), 5, 891–900
- [78] BRUNNER, R, DUNBAR-JACOB, J, LEBOFF, M, GRANEK, I, BOWEN, D, SNETSELAAR, L, SHUMAKER, S, OCKENE, J, ROSAL, M, WACTAWSKI-WENDE, J, CAULEY, J, COCHRANE, B, TINKER, L, JACKSON, R, WANG, C, WU, L: Predictors of adherence in the women’s health initiative calcium and vitamin d trial. In: *Behavioral Medicine* 34 (2009), 4, 145–155

- [79] MOLLOY, GJ, PERKINS-PORRAS, L, BHATTACHARYYA, MR, STRIKE, PC, STEPTOE, A: Practical support predicts medication adherence and attendance at cardiac rehabilitation following acute coronary syndrome. In: *Journal of Psychosomatic Research* 65 (2008), 6, 581–586
- [80] MANN, DM, WOODWARD, M, MUNTNER, P, FALZON, L, KRONISH, I: Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. In: *The Annals of pharmacotherapy* 44 (2010), 9, 1410–1421
- [81] CLAXTON, AJ, CRAMER, J, PIERCE, C: A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. In: *Clinical Therapeutics* 23 (2001), 8, 1296–1310
- [82] COLEMAN, CI, LIMONE, B, SOBIERAJ, DM, LEE, S, ROBERTS, MS, KAUR, R, ALAM, T: Dosing Frequency and Medication Adherence in Chronic Disease. In: *Journal of Managed Care Pharmacy* 18 (2012), 7, 527–539
- [83] COOPER, V, METCALF, L, VERSNEL, J, UPTON, J, WALKER, S, HORNE, R: Patient-reported side effects, concerns and adherence to corticosteroid treatment for asthma, and comparison with physician estimates of side-effect prevalence: A UK-wide, cross-sectional study. In: *npj Primary Care Respiratory Medicine* 25 (2015), February, 2–7
- [84] GRÖBER-GRÄTZ, D, GULICH, M: Auswirkungen der Medikamenten-Rabattverträge auf die Arzneitherapie im hausärztlichen Setting. In: *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 86 (2010), 7-8, 305–311
- [85] LAUFS, U, BÖHM, M, KROEMER, HK, SCHÜSSEL, K, GRIESE, N, SCHULZ, M: Strategien zur Verbesserung der Einnahmetreue von Medikamenten. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 136 (2011), 31-32, 1616–1621
- [86] RAEBEL, MA, SCHMITTDIEL, J, KARTER, AJ, KONIECZNY, JL, STEINER, JF: Standardizing Terminology and Definitions of Medication Adherence and Persistence in Research Employing Electronic Databases. In: *Medical Care* 51 (2013), 1, S11–S21
- [87] LEMSTRA, M, NWANKWO, C, BIRD, Y, MORAROS, J: Primary nonadherence to chronic disease medications: A meta-analysis. In: *Patient Preference and Adherence* 12 (2018), 721–731
- [88] LEE, SQ, RAAMKUMAR, AS, LI, J, CAO, Y, WITEDWITTAYANUSAT, K, CHEN, L, THENG, YL: Reasons for Primary Medication Nonadherence: A Systematic Review and Metric Analysis. In: *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy* 24 (2018), 8, 778–794
- [89] LEE, SG, PARK, EK, PARK, JH, KWEON, SM, KIM, YK, KIM, GT: Compliance and persistence with hydroxychloroquine in South Korean patients with systemic lupus erythematosus. In: *Lupus* 27 (2018), 5, 753–761
- [90] GARCIA-GONZALEZ, A, RICHARDSON, M, GARCIA POPA-LISSEANU, M, COX, V, KALLEN, MA, JANSSEN, N, NG, B, MARCUS, DM, REVEILLE, JD, SUAREZ-

- ALMAZOR, ME: Treatment adherence in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. In: *Clinical Rheumatology* 27 (2008), 7, 883–889
- [91] GANACHARI, MS, ALMAS, SA: Evaluation of clinical pharmacist mediated education and counselling of systemic lupus erythematosus patients in tertiary care hospital. In: *Indian Journal of Rheumatology* 7 (2012), 1, 7–12
- [92] KARDAS, P, LEWEK, P, MATYJASZCZYK, M: Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. In: *Frontiers in Pharmacology* 4 (2013), 91
- [93] URQUHART, J, CHEVALLEY, C: Impact of Unrecognized Dosing Errors on the Cost and Effectiveness of Pharmaceuticals. In: *Drug Information Journal* 22 (1988), 3, 363–378
- [94] DEVINE, F, EDWARDS, T, FELDMAN, SR: Barriers to treatment: describing them from a different perspective. In: *Patient preference and adherence* 12 (2018), 129–133
- [95] ELLIOTT, RA, BOYD, MJ, SALEMA, Ne, DAVIES, J, BARBER, N, MEHTA, RL, TANAJEWSKI, L, WARING, J, LATIF, A, GKOUNTOURAS, G, AVERY, AJ, CHUTER, A, CRAIG, C: Supporting adherence for people starting a new medication for a long-term condition through community pharmacies: a pragmatic randomised controlled trial of the New Medicine Service. In: *BMJ Quality & Safety* 25 (2016), 10, 747–758
- [96] HAYNES, RB, TAYLOR, DW, SACKETT, DL, GIBSON, ES, BERNHOLZ, CD, MUKHERJEE, J: Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? In: *Hypertension* 2 (1980), 6, 757–764
- [97] MARDER, SR: Overview of Partial Compliance. In: *Journal of Clinical Psychiatry* 64 (2003), Suppl. 16, 3–9
- [98] LEE, JY, KUSEK, JW, GREENE, PG, BERNHARD, S, NORRIS, K, SMITH, D, WILKENING, B, WRIGHT, JT, JR.: Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in the African American study of kidney disease and hypertension (AASK) pilot study. In: *American Journal of Hypertension* 9 (1996), 8 I, 719–725
- [99] CARO, JJ, ISHAK, KJ, HUYBRECHTS, KF, RAGGIO, G, NAUJOKS, C: The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. In: *Osteoporosis International* 15 (2004), 12, 1003–1008
- [100] ROLNICK, SJ, PAWLOSKI, PA, HEDBLUM, BD, ASCHE, SE, BRUZEK, RJ: Patient characteristics associated with medication adherence. In: *Clinical Medicine & Research* 11 (2013), 2, 54–65
- [101] BAUMGARTNER, PC, HAYNES, RB, HERSBERGER, KE, ARNET, I: A Systematic Review of Medication Adherence Thresholds Dependent of Clinical Outcomes. In: *Frontiers in Pharmacology* 9 (2018), 1290
- [102] LAM, WY, FRESCO, P: Medication Adherence Measures: An Overview. In: *BioMed research international* 2015 (2015), Article ID 217047

- [103] TAN, X, PATEL, I, CHANG, J: Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). In: *Innovations in Pharmacy* 5 (2014), 3, Artikel 165
- [104] HESS, LM, RAEBEL, MA, CONNER, DA, MALONE, DC: Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: A proposal for standard definitions and preferred measures. In: *Annals of Pharmacotherapy* 40 (2006), 7-8, 1280–1288
- [105] KONERU, S, SHISHOV, M, WARE, A, FARHEY, Y, MONGEY, ABB, GRAHAM, TB, PASSO, MH, HOUK, JL, HIGGINS, GC, BRUNNER, HI: Effectively measuring adherence to medications for systemic lupus erythematosus in a clinical setting. In: *Arthritis Care & Research* 57 (2007), 6, 1000–1006
- [106] PARK, LG, HOWIE-ESQUIVEL, J, DRACUP, K: Electronic Measurement of Medication Adherence. In: *Western Journal of Nursing Research* 37 (2015), 1, 28–49
- [107] DE KLERK, E, VAN DER HEIJDE, D, LANDEWÉ, R, VAN DER TEMPEL, H, VAN DER LINDEN, S: The Compliance-Questionnaire-Rheumatology Compared with Electronic Medication Event Monitoring: A Validation Study. In: *Journal of Rheumatology* 30 (2003), 11, 2469–2475
- [108] AYOADE, A, OLADIPO, I: Evaluation of the correlation between self-report and electronic monitoring of adherence to hypertension therapy. In: *Blood Pressure* 21 (2012), 3, 161–166
- [109] SANTSCHI, V, WUERZNER, G, SCHNEIDER, MP, BUGNON, O, BURNIER, M: Clinical evaluation of IDAS II, a new electronic device enabling drug adherence monitoring. In: *European Journal of Clinical Pharmacology* 63 (2007), 12, 1179–1184
- [110] DE BLESER, L, VINCKE, B, DOBBELS, F, HAPP, MB, MAES, B, VANHAECKE, J, GEEST, SD: A New Electronic Monitoring Device to Measure Medication Adherence: Usability of the Helping Hand. In: *Sensors* 10 (2010), 3, 1535–1552
- [111] DICARLO, LA: Role for direct electronic verification of pharmaceutical ingestion in pharmaceutical development. In: *Contemporary Clinical Trials* 33 (2012), 4, 593–600
- [112] DESCHAMPS, AE, WIJNGAERDEN, EV, DENHAERYNCK, K, GEEST, SD, VANDAMME, AM, BROTH, TH, DUARTE, G: Use of Electronic Monitoring Induces a 40-Day Intervention Effect in HIV Patients. In: *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 43 (2006), 2, 247–250
- [113] DENHAERYNCK, K, SCHÄFER-KELLER, P, YOUNG, J, STEIGER, J, BOCK, A, DE GEEST, S, GEEST, SD: 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. In: *BMC medical research methodology* 8 (2008), 5
- [114] AMISSAH ARTHUR, MB, GORDON, C: Contemporary treatment of systemic lupus erythematosus: An update for clinicians. In: *Therapeutic Advances in Chronic Disease* 1 (2010), 4, 163–175

- [115] HSU, CYY, LIN, YSS, CHENG, TTT, SYU, YJJ, LIN, MSS, LIN, HFF, SU, YJJ, CHEN, YCC, CHEN, JFF, CHEN, THH: Adherence to hydroxychloroquine improves long-term survival of patients with systemic lupus erythematosus. In: *Rheumatology* 57 (2018), 10, 1743–1751
- [116] FELDMAN, CH, YAZDANY, J, GUAN, H, SOLOMON, DH, COSTENBADER, KH: Medication Nonadherence Is Associated With Increased Subsequent Acute Care Utilization Among Medicaid Beneficiaries With Systemic Lupus Erythematosus. In: *Arthritis Care & Research* 67 (2015), 12, 1712–1721
- [117] MARENGO, MF, WAIMANN, CA, DE ACHAVAL, S, ZHANG, H, GARCIA-GONZALEZ, A, RICHARDSON, MN, REVEILLE, JD, SUAREZ-ALMAZOR, ME: Measuring therapeutic adherence in systemic lupus erythematosus with electronic monitoring. In: *Lupus* 21 (2012), 11, 1158–1165
- [118] MAZUR-NICORICI, L, SADOVICI-BOBEICA, V, GARABAJIU, M, MAZUR, M: Therapeutic adherence in patients with systemic lupus erythematosus: a cross-sectional study. In: *Romanian Journal of Internal Medicine* 56 (2018), 2, 109–115
- [119] ABDUL-SATTAR, AB, ABOU EL MAGD, SA: Determinants of medication non-adherence in Egyptian patients with systemic lupus erythematosus: Sharkia Governorate. In: *Rheumatology International* 35 (2015), 6, 1045–1051
- [120] ALSOWAIDA, N, ALRASHEED, M, MAYET, A, ALSUWAIDA, A, OMAIR, MA: Medication adherence, depression and disease activity among patients with systemic lupus erythematosus. In: *Lupus* 27 (2017), 2, 327–332
- [121] CHEHAB, G, SAUER, GM, RICHTER, JG, BRINKS, R, WILLERS, R, FISCHER-BETZ, R, WINKLER-ROHLFING, B, SCHNEIDER, M: Medical adherence in patients with systemic lupus erythematosus in Germany: predictors and reasons for non-adherence - a cross-sectional analysis of the LuLa-cohort. In: *Lupus* 27 (2018), 10, 1652–1660
- [122] DE VERA, MA, MARCOTTE, G, RAI, S, GALO, JS, BHOLE, V: Medication Adherence in Gout: A Systematic Review. In: *Arthritis Care & Research* 66 (2014), 10, 1551–1559
- [123] AUGUSTIN, M, HOLLAND, B, DARTSCH, D, LANGENBRUCH, A, RADTKE, MA: Adherence in the Treatment of Psoriasis: A Systematic Review. In: *Dermatology* 222 (2011), 4, 363–374
- [124] XIE, X, YANG, H, NIE, A, CHEN, H, LI, J: Predictors of medication nonadherence in patients with systemic lupus erythematosus in Sichuan: a cross-sectional study. In: *Patient Preference and Adherence* 12 (2018), 1505–1511
- [125] COSTEDOAT-CHALUMEAU, N, HOUSSIAU, F, IZMIRLY, P, LE GUERN, V, NAVARRA, S, JOLLY, M, RUIZ-IRASTORZA, G, BARON, G, HACHULLA, E, AGMON-LEVIN, N, SHOENFELD, Y, DALL'ARA, F, BUYON, J, DELIGNY, C, CERVERA, R, LAZARO, E, BEZANAHARY, H, LEROUX, G, MOREL, N, VIALARD, JF, PINEAU, C, GALICIER, L, VAN VOLLENHOVEN, R, TINCANI, A, NGUYEN, H, GONDRAN, G, ZAHR, N, POUCHOT, J, PIETTE, JC, PETRI, M, ISENBERG, D: A Prospective International

- Study on Adherence to Treatment in 305 Patients With Flaring SLE: Assessment by Drug Levels and Self-Administered Questionnaires. In: *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 103 (2018), 6, 1074–1082
- [126] OLIVEIRA-SANTOS, M, VERANI, JF, KLUMB, EM, ALBUQUERQUE, EM: Evaluation of adherence to drug treatment in patients with systemic lupus erythematosus in Brazil. In: *Lupus* 20 (2011), 3, 320–329
- [127] NIVED, O, ANDERSSON, M, LINDGREN, M, MALCUS-JOHNSSON, P, NIHLBERG, A, NIVED, K, REIMER-RASMUSSEN, G, STURFELT, G, STAHL-HALLENGREN, C, BENGTTSSON, AA: Adherence with advice and prescriptions in SLE is mostly good, but better follow up is needed: A study with a questionnaire. In: *Lupus* 16 (2007), 9, 701–706
- [128] FELDMAN, CH, COLLINS, J, ZHANG, Z, XU, C, SUBRAMANIAN, SV, KAWACHI, I, SOLOMON, DH, COSTENBADER, KH, FELDMAN, H, C, COLLINS, J, ZHANG, Z, XU, C, SUBRAMANIAN, SV, KAWACHI, I, SOLOMON, H, D, COSTENBADER, H, K: Azathioprine and Mycophenolate Mofetil Adherence Patterns and Predictors among Medicaid Beneficiaries with Systemic Lupus Erythematosus. In: *Arthritis Care & Research* 0 (2018), 1
- [129] COSTEDOAT-CHALUMEAU, N, POUCHOT, J, GUETTROT-IMBERT, G, LE GUERN, V, LEROUX, G, MARRA, D, MOREL, N, PIETTE, JCC: Adherence to treatment in systemic lupus erythematosus patients. In: *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 27 (2013), 3, 329–340
- [130] PRUDENTE, LR, DINIZ, JdS, FERREIRA, TXAM, LIMA, DM, SILVA, NA, SARAIVA, G, SILVEIRA, EA, DEWULF, NdLS, AMARAL, RG: Medication adherence in patients in treatment for rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus in a university hospital in Brazil. In: *Patient Preference and Adherence* 10 (2016), 863–870
- [131] JULIAN, LJ, YELIN, E, YAZDANY, J, PANOPALIS, P, TRUPIN, L, CRISWELL, LA, KATZ, P: Depression, medication adherence, and service utilization in systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis & Rheumatism* 61 (2009), 2, 240–246
- [132] DU, WS, HU, BQ, SUTCLIFFE, N, CLARKE, AE, TAYLOR, R, FROST, C, ISENBERG, DA: Total costs and predictors of costs in patients with systemic lupus erythematosus. In: *Rheumatology* 40 (2001), 1, 37–47
- [133] CHAMBERS, SA, RAHMAN, A, ISENBERG, DA: Treatment adherence and clinical outcome in systemic lupus erythematosus. In: *Rheumatology* 46 (2007), 6, 895–898
- [134] FARINHA, F, FREITAS, F, ÁGUEDA, A, CUNHA, I, BARCELOS, A: Concerns of patients with systemic lupus erythematosus and adherence to therapy - a qualitative study. In: *Patient Preference and Adherence* 11 (2017), 1213–1219
- [135] DURCAN, L, CLARKE, WA, MAGDER, LS, PETRI, M: Hydroxychloroquine blood levels in systemic lupus erythematosus: Clarifying dosing controversies and improving adherence. In: *Journal of Rheumatology* 42 (2015), 11, 2092–2097

- [136] SCALZI, LV, HOLLENBEAK, CS, MASCULLI, E, OLSEN, N: Improvement of medication adherence in adolescents and young adults with SLE using web-based education with and without a social media intervention, a pilot study. In: *Pediatric Rheumatology* 16 (2018), 1, 1–10
- [137] ZHANG, X, TIAN, Y, LI, J, ZHAO, X: Effect of targeted nursing applied to sle patients. In: *Experimental and Therapeutic Medicine* 11 (2016), 6, 2209–2212
- [138] TING, TV, KUDALKAR, D, NELSON, S, CORTINA, S, PENDL, J, BUDHANI, S, NEVILLE, J, TAYLOR, J, HUGGINS, J, DROTAR, D, BRUNNER, HI: Usefulness of cellular text messaging for improving adherence among adolescents and young adults with systemic lupus erythematosus. In: *Journal of Rheumatology* 39 (2012), 1, 174–179
- [139] ERSHAD SARABI, R, SADOUGHI, F, JAMSHIDI ORAK, R, BAHAAADINBEIGY, K: The Effectiveness of Mobile Phone Text Messaging in Improving Medication Adherence for Patients with Chronic Diseases: A Systematic Review. In: *Iranian Red Crescent Medical Journal* In Press (2016), In Press
- [140] ALBRECHT, UV (Hrsg.): *Chancen und Risiken von Gesundheits-Apps (CHARISM-HA)*. https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/A/App-Studie/CHARISMHA_gesamt_V.01.3-20160424.pdf.
Version: 2016
- [141] PARK, LG, HOWIE-ESQUIVEL, J, DRACUP, K: A quantitative systematic review of the efficacy of mobile phone interventions to improve medication adherence. In: *Journal of Advanced Nursing* 70 (2014), 9, 1932–1953
- [142] BADAWY, SM, BARRERA, L, SINNO, MG, KAVIANY, S, O'DWYER, LC, KUHN, LM: Text Messaging and Mobile Phone Apps as Interventions to Improve Adherence in Adolescents With Chronic Health Conditions: A Systematic Review. In: *JMIR mHealth and uHealth* 5 (2017), 5, e66
- [143] GLAXOSMITHKLINE (Hrsg.): *Fachinformation Benlysta 120 mg/400 mg Pulver zur Herstellung eines Infusionslösungskonzentrats*. Stand: November 2018. <https://www.fachinfo.de/full/pdf/013177#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0>, Abrufdatum: 05.03.2019
- [144] GLAXOSMITHKLINE (Hrsg.): *Fachinformation Benlysta 200 mg Injektionslösung im Fertigpen/in einer Fertigspritze*. Stand: November 2018. <https://www.fachinfo.de/full/pdf/021834#view=FitH&pagemode=none&toolbar=1&statusbar=0&messages=0&navpanes=0>, Abrufdatum: 05.03.2019
- [145] SCIASCIA, S, RADIN, M, ROCCATELLO, D, SANNA, G, BERTOLACCINI, ML: Recent advances in the management of systemic lupus erythematosus. In: *F1000Research* 7 (2018), F1000 Faculty Rev–970
- [146] ISENBERG, DA, PETRI, M, KALUNIAN, K, TANAKA, Y, UROWITZ, MB, HOFFMAN, RW, MORGAN-COX, M, IIKUNI, N, SILK, M, WALLACE, DJ: Efficacy and safety

- of subcutaneous tabalumab in patients with systemic lupus erythematosus: Results from ILLUMINATE-1, a 52-week, phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* 75 (2016), 2, 323–331
- [147] MERRILL, JT, SHANAHAN, WR, SCHEINBERG, M, KALUNIAN, KC, WOFESY, D, MARTIN, RS: Phase III trial results with blisibimod, a selective inhibitor of B-cell activating factor, in subjects with systemic lupus erythematosus (SLE): Results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* 77 (2018), 6, 883–889
- [148] CLOWSE, ME, WALLACE, DJ, FURIE, RA, PETRI, MA, PIKE, MC, LESZCZYŃSKI, P, NEUWELT, CM, HOBBS, K, KEISERMAN, M, DUCA, L, KALUNIAN, KC, GALATEANU, C, BONGARDT, S, STACH, C, BEAUDOT, C, KILGALLEN, B, GORDON, C, BATALOV, A, BOJINCA, M, DJERASSI, R, DUCA, L, HORAK, P, KOLAROV, Z, MILASIENE, R, MONOVA, D, OTSA, K, PILECKYTE, M, POPOVA, T, RADULESCU, F, RASHKOV, R, REDNIC, S, REPIN, M, STOILOV, R, TEGZOVA, D, VEZIKOVA, N, VITEK, P, ZAINEA, C, EAST, F, BAEK, H, CHEN, Y, CHIU, Y, CHO, C, CHOU, C, CHOE, J, HUANG, C, KANG, Y, KANG, S, LAI, N, LEE, S, PARK, W, SHIM, S, SUH, C, YOO, W, ARMENGOL, HA, ZAPATA, FA, SANTIAGO, MB, CAVALCANTI, F, CHAHADE, W, COSTALLAT, L, KEISERMAN, M, ALCALA, JO, REMUS, CR, ROIMICHER, L, ABUSHAKRA, M, AGARWAL, V, AGMON-LEVIN, N, KADEL, J, LEVY, Y, MEVORACH, D, PARAN, D, REITBLAT, T, ROSNER, I, SHOBHA, V, STHOEGER, Z, ZISMAN, D, AYESU, K, BERNEY, S, BOX, J, BUSCH, H, BUYON, J, CARTER, J, CHI, J, CLOWSE, M, COLLINS, R, DAO, K, DIAB, I, DIKRANIAN, A, EL-SHAHAWY, M, GAYLIS, N, GROSSMAN, J, HALPERT, E, HUFF, J, JARJOUR, W, KAO, A, KATZ, R, KENNEDY, A, KHAN, M, KIVITZ, A, KOHEN, M, LAWRENCE-FORD, T, LAWSON, J, LEVESQUE, M, LOWENSTEIN, M, MAJJHOO, A, MCARTHUR, R, MCLAIN, D, MERRILL, J, MURILLO, A, NEUCKS, S, NIEMER, G, NOAISEH, G, PARKER, C, PANTOJAS, C, PATTANAIAK, D, PETRI, M, PICKRELL, P, REVEILLE, J, ROMAN-MIRANDA, A, ROTHFIELD, N, SANKOORIKAL, A, SAYERS, M, SINGHAL, A, SNYDER, A, STRIEBICH, C, VO, Q, VON FELDT, J, WALLACE, D, WASKO, M, YOUNG, C, ADELSTEIN, S, HALL, S, LITTLEJOHN, G, NICHOLLS, D, SURANYI, M, AMOURA, Z, BANNERT, B, BEHRENS, F, PEREZ, LC, CHAKRAVARTY, K, GONZALES, FD, DAVIES, K, DORIA, A, EMERY, P, FERNÁNDEZ-NEBRO, A, GOVONI, M, HACHULLA, E, HELLMICH, B, HOUSSIAU, F, MALAISE, M, MARGAUX, J, MAUGARS, Y, MUÑOZ-FERNÁNDEZ, S, NAVARRO, F, ORDI-ROS, J, PELLERITO, R, PENA-SAGREDO, J, ROUSSOU, E, SCHMIDT, RE, UCAR-ANGULO, E, VIALARD, JF, WESTHOVENS, R, WORM, M, YEE, CS, NAYIAGER, S, REUTER, H, SPARGO, C, BAZELA, B, BRZOSKO, M, CHUDZIK, D, GASZTONYI, B, GEHER, P, IONESCU, R, JEKA, S, KEMENY, L, KISS, E, KOTYLA, P, KOVACS, L, KOVALENKO, V, KUCHARZ, E, KWIATKOWSKA, B, LESZCZYNSKI, P, LEVCHENKO, E, LYSENKO, G, MAJDAN, M, MIHAILOV, C, NALOTOV, S, NEDELICIU, M, PAVEL, M, RASKINA, T, REBROV,

- B, REZUS, E, SEMEN, T, SMAKOTINA, S, STANISLAVCHUK, M, STANISLAV, M, SZOMBATI, I, SZUCS, G, UDREA, G, ZAJDEL, J, ZON-GIEBEL, A, BONFIGLIOLI, R, BUSTAMANTE, R, KLUMB, E, RAMIREZ, GM, NEIVA, C, OLGUIN, M, GONZAGA, JR, SCOTTON, A, AYALA, SS, XIMENES, A, SHARMA, R, SRIKANTIAH, C, AELION, J, ARANOW, C, BAKER, M, CHADHA, A, CHAO, J, CHATHAM, W, CHOW, A, CLAY, C, COHEN-GADOL, S, CONAWAY, D, DENBURG, J, ESCALANTE, A, ESPINOZA, L, FIECHTNER, J, FORTIN, I, FRASER, A, FURIE, R, GLADMAN, D, GODDARD, D, GOLDBERG, M, GONZALEZ-RIVERA, R, GORMAN, J, GRIFFIN, R, HAALAND, D, HALTER, D, HEMAIDEN, A, HOBBS, K, JOSHI, V, LIM, S, KALUNIAN, K, KARPOUZAS, G, KHRAISHI, M, LAFYATIS, R, LEE, S, LIDMAN, R, LUE, C, MOHAN, M, MEASE, P, MEHTA, C, MIZUTANI, W, NAMI, A, NASCIMENTO, J, NEUWELT, C, PAPPAS, J, POPE, J, PORGES, A, ROANE, G, ROSENBERG, D, ROSS, S, SAADEH, C, SCOVILLE, C, SHERRER, Y, SOLOMON, M, SURBECK, W, VALENZUELA, G, WALLER, P, ALTEN, R, BAERWALD, C, BIENVENU, B, BOMBARDIERI, S, BRAUN, J, DIVAL, L, ESPINOSA, G, FERNANDEZ, IF, GOMEZ-REINO, J, GORDON, C, HIEPE, F, HOPKINSON, N, ISENBERG, D, JACOBI, A, JORGENSEN, C, GUERN, VL, PAUL, C, PEGO-REIGOSA, JM, HEREDIA, JR, RUBBERT-ROTH, A, SABBADINI, M, SCHROEDER, J, SCHWARTING, A, SPIELER, W, VALESINI, G, WOLLENHAUPT, J, MENDOZA, AZ, ZOUBOULIS, C: Efficacy and Safety of Epratuzumab in Moderately to Severely Active Systemic Lupus Erythematosus: Results From Two Phase III Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trials. In: *Arthritis & Rheumatology* 69 (2017), 2, 362–375
- [149] MERRILL, JT, WALLACE, DJ, WAX, S, KAO, A, FRASER, PA, CHANG, P, ISENBERG, D: Efficacy and Safety of Atacicept in Patients With Systemic Lupus Erythematosus. In: *Arthritis & Rheumatology* 70 (2017), 2, 266–276
- [150] BIOGEN (Hrsg.): *UCB and Biogen Announce Topline Results from a Phase 2b Study of Dapirolizumab Pegol in Systemic Lupus Erythematosus | Biogen*. 23.10.2018. <http://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/ucb-and-biogen-announce-topline-results-phase-2b-study>, Abrufdatum: 2019
- [151] IMMUPHARMA (Hrsg.): *Further Analysis from its Pivotal Phase III Trial of Lupuzor in Patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Shows Positive Results in the Europe Cohort*. Stand: 29. Mai 2018. <https://www.immupharma.co.uk/analysis-pivotal-phase-iii-trial-lupuzor-patients-systemic-lupus-erythematosus-sle-shows-positive-results-europe-cohort1/>. Version: 2018, Abrufdatum: 29.04.2019
- [152] ASTRAZENECA (Hrsg.): *Update on TULIP 1 Phase III trial for anifrolumab in systemic lupus erythematosus*. 31.08.2019. <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2018/update-on-tulip-1-phase-iii-trial-for-anifrolumab-in-systemic-lupus-erythematosus-31082018.html>, Abrufdatum:

29.04.2019

- [153] KALUNIAN, KC, MERRILL, JT, MACIUCA, R, MCBRIDE, JM, TOWNSEND, MJ, WEI, X, DAVIS, JC, KENNEDY, WP: A phase II study of the efficacy and safety of rontalizumab (rhuMAB interferon- α) in patients with systemic lupus erythematosus (ROSE). In: *Annals of the Rheumatic Diseases* 75 (2015), 1, 196–202
- [154] CARREIRA, PL, ISENBERG, DA: Recent developments in biologic therapies for the treatment of patients with systemic lupus erythematosus. In: *Rheumatology (United Kingdom)* 58 (2019), 3, 382–387
- [155] KHAMASHTA, M, MERRILL, JT, WERTH, VP, FURIE, R, KALUNIAN, K, ILLEI, GG, DRAPPA, J, WANG, L, GRETH, W: Sifalimumab, an anti-interferon- α monoclonal antibody, in moderate to severe systemic lupus erythematosus: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* 75 (2016), 11, 1909–1916
- [156] HOUSSIAU, F, THANOU, A, MAZUR, M, RAMITERRE, E, GOMEZ MORA, DA, MISTERSKA-SKORA, M, CAMPOS, RP, SMAKOTINA, SA, CRUZ, SC, LOUZIR, B, CAMILLE, T, TEE, M: 198 IFN-kinoid in systemic lupus erythematosus (SLE): results from a phase 2b, randomized, placebo-controlled study. In: *Lupus Science & Medicine* 6 (2019), Suppl 1, A148
- [157] TILLMANN, S, KOLLIGS, C, D’CRUZ, DP, DORIA, A, HACHULLA, E, VOLL, RE, TANSEY, M, SCHOLLMEIER, K: SM101, a Novel Recombinant, Soluble, Human Fc γ IIB Receptor, in the Treatment of Systemic Lupus Erythematosus. In: *Arthritis & Rheumatology* 66 (2014), S10, S1238
- [158] RIETH, N, CARLE, A, MÜLLER, MA, TER MEER, D, DIRENBERGER, C, POHL, T, SONDERMANN, P: Characterization of SM201, an anti-hFc γ RIIB antibody not interfering with ligand binding that mediates immune complex dependent inhibition of B cells. In: *Immunology Letters* 160 (2014), 2, 145–150
- [159] VAN VOLLENHOVEN, RF, HAHN, BH, TSOKOS, GC, WAGNER, CL, LIPSKY, P, TOUMA, Z, WERTH, VP, GORDON, RM, ZHOU, B, HSU, B, CHEVRIER, M, TRIEBEL, M, JORDAN, JL, ROSE, S: Efficacy and safety of ustekinumab, an IL-12 and IL-23 inhibitor, in patients with active systemic lupus erythematosus: results of a multicentre, double-blind, phase 2, randomised, controlled study. In: *The Lancet* 392 (2018), 10155, 1330–1339
- [160] VAN VOLLENHOVEN, RF, EMERY, P, BINGHAM, CO, KEYSTONE, EC, FLEISCHMANN, R, FURST, DE, MACEY, K, SWEETSER, M, KELMAN, A, RAVI, R: Longterm safety of patients receiving rituximab in rheumatoid arthritis clinical trials. In: *Journal of Rheumatology* 37 (2010), 3, 558–567
- [161] MASOUD, S, MCADOO, SP, BEDI, R, CAIRNS, TD, LIGHTSTONE, L: Ofatumumab for B cell depletion in patients with systemic lupus erythematosus who are allergic to rituximab. In: *Rheumatology (United Kingdom)* 57 (2018), 7, 1156–1161

- [162] SCHINDLER, T, ROVIN, B, FURIE, R, LEANDRO, M, CLARK, M, BRUNETTA, P, GARG, J: AB0423 Nobility, A Phase 2 Trial To Assess The Safety and Efficacy of Obinutuzumab, A Novel Type 2 Anti-CD20 Monoclonal Antibody (MAB), in Patients (PTS) with ISN/RPS Class III or IV Lupus Nephritis (LN). In: *Annals of the Rheumatic Diseases* 75 (2016), 1051
- [163] HUTCHESON, J, VANARSA, K, BASHMAKOV, A, GREWAL, S, SAJITHARAN, D, CHANG, BY, BUGGY, JJ, ZHOU, XJ, DU, Y, SATTERTHWAITE, AB, MOHAN, C: Modulating proximal cell signaling by targeting Btk ameliorates humoral autoimmunity and end-organ disease in murine lupus. In: *Arthritis Research & Therapy* 14 (2012), 6, R243
- [164] CRAWFORD, JJ, JOHNSON, AR, MISNER, DL, BELMONT, LD, CASTANEDO, G, CHOY, R, CORAGGIO, M, DONG, L, EIGENBROT, C, ERICKSON, R, GHILARDI, N, HAU, J, KATEWA, A, KOHLI, PB, LEE, W, LUBACH, JW, MCKENZIE, BS, ORTWINE, DF, SCHUTT, L, TAY, S, WEI, B, REIF, K, LIU, L, WONG, H, YOUNG, WB: Discovery of GDC-0853: A Potent, Selective, and Noncovalent Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor in Early Clinical Development. In: *Journal of Medicinal Chemistry* 61 (2018), 6, 2227–2245
- [165] HAHN, BH, MCMAHON, MA, WILKINSON, A, WALLACE, WD, DAIKH, DI, FITZGERALD, JD, KARPOUZAS, GA, MERRILL, JT, WALLACE, DJ, YAZDANY, J, RAMSEY-GOLDMAN, R, SINGH, K, KHALIGHI, M, CHOI, SI, GOGIA, M, KAJAJA, S, KAMGAR, M, LAU, C, MARTIN, WJ, PARIKH, S, PENG, J, RASTOGI, A, CHEN, W, GROSSMAN, JM: American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. In: *Arthritis Care & Research* 64 (2012), 6, 797–808
- [166] RUIZ-IRASTORZA, G, KHAMASHTA, MA: Hydroxychloroquine: The cornerstone of lupus therapy. In: *Lupus* 17 (2008), 4, 271–273
- [167] DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR RHEUMATOLOGIE (Hrsg.): *Therapie mit Antimalariamitteln.* https://dgrh.de/dam/jcr:f01777f5-7f4b-41d0-9357-52cd209e6888/antimalaria_arzt_23_07_2010_korr.pdf, Abrufdatum: 20.02.2019
- [168] CRON, RQ: CD154 transcriptional regulation in primary human CD4 T cells. In: *Immunologic Research* 27 (2003), 2-3, 185–202
- [169] ALAAEDDINE, N, HASSAN, GS, YACOUB, D, MOURAD, W: CD154: an immunoinflammatory mediator in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. In: *Clinical & developmental immunology* 2012 (2012), 490148
- [170] WU, SFF, CHANG, CBB, HSU, JMM, LU, MCC, LAI, NSS, LI, C, TUNG, CHH: Hydroxychloroquine inhibits CD154 expression in CD4+T lymphocytes of systemic lupus erythematosus through NFAT, but not STAT5, signaling. In: *Arthritis Research & Therapy* 19 (2017), 1, 1–14

- [171] NAMAZI, MR: The potential negative impact of proton pump inhibitors on the immunopharmacologic effects of chloroquine and hydroxychloroquine. In: *Lupus* 18 (2009), 2, 104–105
- [172] YOKOGAWA, N, ETO, H, TANIKAWA, A, IKEDA, T, YAMAMOTO, K, TAKAHASHI, T, MIZUKAMI, H, SATO, T, YOKOTA, N, FURUKAWA, F: Effects of Hydroxychloroquine in Patients With Cutaneous Lupus Erythematosus: A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Parallel-Group Trial. In: *Arthritis & Rheumatology* 69 (2017), 4, 791–799
- [173] PETRI, M: Use of hydroxychloroquine to prevent thrombosis in systemic lupus erythematosus and in antiphospholipid antibody-positive patients. In: *Current Rheumatology Reports* 13 (2011), 1, 77–80
- [174] REMPENAU, C, COMBE, B, BARNETCHE, T, GAUJOUX-VIALA, C, LUKAS, C, MOREL, J, HUA, C: Metabolic and cardiovascular benefits of hydroxychloroquine in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-Analysis. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* 77 (2018), 1, 98–103
- [175] SINGH, D, MUHIEDDINE, L, EINSTADTER, D, BALLOU, S: Prevalence of Blindness in a Cohort of Rheumatologic Patients Treated with Hydroxychloroquine. In: *Arthritis and Rheumatology* 69 (2017), 10, 9–10
- [176] ARINGER, M, DÖRNER, T: Systemischer Lupus erythematosus (SLE) – neue Klassifikationskriterien. In: *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 143 (2018), 11, 811–814
- [177] SALVADORI, M, HOLZER, H, DE MATTOS, A, SOLLINGER, H, ARNS, W, OPPENHEIMER, F, MACA, J, HALL, M: Enteric-Coated Mycophenolate Sodium is Therapeutically Equivalent to Mycophenolate Mofetil in de novo Renal Transplant Patients. In: *American Journal of Transplantation* 4 (2004), 2, 231–236
- [178] XU, L, CAI, M, SHI, BYY, LI, ZLL, LI, X, JIN, HLL: A Prospective Analysis of the Effects of Enteric-Coated Mycophenolate Sodium and Mycophenolate Mofetil Co-medicated With a Proton Pump Inhibitor in Kidney Transplant Recipients at a Single Institute in China. In: *Transplantation Proceedings* 46 (2014), 5, 1362–1365
- [179] CARR, SF, PAPP, E, WU, JC, NATSUMEDA, Y: Characterization of human type I and type II IMP dehydrogenases. In: *Journal of Biological Chemistry* 268 (1993), 36, 27286–27290
- [180] ALLISON, AC, EUGUI, EM: Mechanisms of Action of Mycophenolate Mofetil in Preventing Acute and Chronic Allograft Rejection. In: *Transplantation* 80 (2005), 2S, 181–190
- [181] GOLDFARB, DA, HALLORAN, PF: Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. In: *New England Journal of Medicine* 351 (2004), 26, 2715–2729
- [182] KASITANON, N, FINE, DM, HAAS, M, MAGDER, LS, PETRI, M: Hydroxychloroquine use predicts complete renal remission within 12 months among patients treated with

- mycophenolate mofetil therapy for membranous lupus nephritis. In: *Lupus* 15 (2006), 6, 366–370
- [183] GINZLER, EM, SIEMPOS, II, MOUTZOURIS, DA, RADHAKRISHNAN, J, SOLOMONS, N, APPEL, GB: Mycophenolate mofetil and intravenous cyclophosphamide are similar as induction therapy for class V lupus nephritis. In: *Kidney International* 77 (2009), 2, 152–160
- [184] ORDI-ROS, J, SÁEZ-COMET, L, PÉREZ-CONESA, M, VIDAL, X, MITJAVILA, F, CASTRO SALOMÓ, A, CUQUET PEDRAGOSA, J, ORTIZ-SANTAMARIA, V, MAURI PLANA, M, CORTÉS-HERNÁNDEZ, J: Enteric-coated mycophenolate sodium versus azathioprine in patients with active systemic lupus erythematosus: A randomised clinical trial. In: *Annals of the Rheumatic Diseases* 76 (2017), 9, 1575–1582
- [185] GEMEINSAMER BUNDESAUSCHUSS (Hrsg.): *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage VI - Off-Label-Use Mycophenolatmofetil/Mycophenolensäure bei Lupusnephritis*. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3060/2017-09-21_AM-RL-VI_Mycophenolatmofetil-Mycophenolensaeure-Lupusnephritis_BAnz.pdf, Abrufdatum: 17.02.2019
- [186] MOK, CC: Mycophenolate mofetil for non-renal manifestations of systemic lupus erythematosus: A systematic review. In: *Scandinavian Journal of Rheumatology* 36 (2007), 5, 329–337
- [187] GINZLER, EM, DOOLEY, MA, ARANOW, C, KIM, MY, BUYON, J, MERRILL, JT, PETRI, M, GILKESON, GS, WALLACE, DJ, WEISMAN, MH, APPEL, GB: Mycophenolate Mofetil or Intravenous Cyclophosphamide for Lupus Nephritis. In: *New England Journal of Medicine* 353 (2005), 21, 2219–2228
- [188] APPEL, GB, CONTRERAS, G, DOOLEY, MA, GINZLER, EM, ISENBERG, D, JAYNE, D, LI, LSL, MYSLER, E, SÁNCHEZ-GUERRERO, J, SOLOMONS, N, WOF SY, D, SANCHEZ-GUERRERO, J, SOLOMONS, N, WOF SY, D: Mycophenolate Mofetil versus Cyclophosphamide for Induction Treatment of Lupus Nephritis. In: *Journal of the American Society of Nephrology* 20 (2009), 5, 1103–1112
- [189] ANDERKA, MT, LIN, AE, ABUELO, DN, MITCHELL, AA, RASMUSSEN, SA: Reviewing the evidence for mycophenolate mofetil as a new teratogen: Case report and review of the literature. In: *American Journal of Medical Genetics, Part A* 149A (2009), 6, 1241–1248
- [190] ABU-SHAKRA, M, SHOENFELD, Y: Azathioprine therapy for patients with systemic lupus erythematosus. In: *Lupus* 10 (2001), 3, 152–153
- [191] TUNNICLIFFE, DJ, PALMER, SC, HENDERSON, L, MASSON, P, CRAIG, JC, TONG, A, SINGH-GREWAL, D, FLANC, RS, ROBERTS, MA, WEBSTER, AC, AL., E: Immunosuppressive Treatment for Proliferative Lupus Nephritis: Summary of a Cochrane Review. In: *American Journal of Kidney Diseases* 72 (2018), 5, 756–757

- [192] DOOLEY, MA, JAYNE, D, GINZLER, EM, ISENBERG, D, OLSEN, NJ, WOFYSY, D, EITNER, F, APPEL, GB, CONTRERAS, G, LISK, L, SOLOMONS, N: Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. In: *New England Journal of Medicine* 365 (2011), 20, 1886–1895
- [193] SAU, A, CLARKE, S, BASS, J, KAISER, A, MARINAKI, A, NELSON-PIERCY, C: Azathioprine and breastfeeding - Is it safe? In: *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology* 114 (2007), 4, 498–501
- [194] TPMT testing before azathioprine therapy? In: *Drug and Therapeutics Bulletin* 47 (2009), 1, 9–12
- [195] GARDINER, SJ, GEARRY, RB, ROBERTS, RL, ZHANG, M, BARCLAY, ML, BEGG, EJ: Exposure to thiopurine drugs through breast milk is low based on metabolite concentrations in mother-infant pairs. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 62 (2006), 4, 453–456
- [196] KACZMORSKI, S, DOARES, W, WINFREY, S, AL-GEIZAWI, S, FARNEY, A, ROGERS, J, STRATTA, R: Gout and Transplantation: New Treatment Option—Same Old Drug Interaction. In: *Transplantation* 92 (2011), 3, 13–14
- [197] HEXAL AG (Hrsg.): *Azathioprin HEXAL® Filmtabletten*. Stand: September 2017. https://www.hexal.biz/praeparate/dokumente/fi/2018_05_azathioprin_hx_ftbl_25_50mg_spc.pdf, Abrufdatum: 20.04.2019
- [198] DREYFUSS, M, HÄRRI, E, HOFMANN, H, AL., E: Cyclosporin A and C. In: *European journal of applied microbiology and biotechnology* 3 (1976), 2, 125–133
- [199] WENGER, RM: Synthesis of cyclosporine. Total syntheses of 'cyclosporin A' and 'cyclosporin H', two fungal metabolites isolated from the species *Tolypocladium inflatum* GAMS. In: *Helvetica Chimica Acta* 67 (1984), 2, 502–525
- [200] KINO, T, HATANAKA, H, HASHIMOTO, M, NISHIYAMA, M, GOTO, T, OKUHARA, M, KOHSAKA, M, AOKI, H, IMANAKA, H: FK-506, a novel immunosuppressant isolated from a Streptomyces. I. Fermentation, isolation, and physico-chemical and biological characteristics. In: *The Journal of Antibiotics* 40 (1987), 9, 1249–1255
- [201] NG, W, IKEDA, S: Mount Tsukuba and the Origin of Tacrolimus. In: *Archives of Dermatology* 145 (2009), 3, 284
- [202] VASUDEVAN, D, GOPALAN, G, KUMAR, A, GARCIA, VJ, LUAN, S, SWAMINATHAN, K: Plant immunophilins: A review of their structure-function relationship. In: *Biochimica et Biophysica Acta - General Subjects* 1850 (2015), 10, 2145–2158
- [203] MORONI, G, DORIA, A, PONTICELLI, C: Cyclosporine (CsA) in lupus nephritis: Assessing the evidence. In: *Nephrology Dialysis Transplantation* 24 (2009), 1, 15–20
- [204] YOON, KH: Efficacy and cytokine modulating effects of tacrolimus in systemic lupus erythematosus: A review. In: *Journal of Biomedicine and Biotechnology* 2010 (2010)

- [205] FAVRE, H, MIESCHER, PA, HUANG, YP, CHATELANAT, F, MIHATSCH, MJ: Cyclosporin in the Treatment of Lupus Nephritis. In: *American Journal of Nephrology* 9 (1989), 1, 57–60
- [206] SAYEGH, MH, CARPENTER, CB: Transplantation 50 Years Later - Progress, Challenges, and Promises. In: *New England Journal of Medicine* 351 (2004), 26, 2761–2766
- [207] FUENZALIDA, EF, BARBARINO, JM, STAATZ, CE, VENKATARAMANAN, R, KLEIN, TE, ALTMAN, RB: PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. In: *Pharmacogenetics and genomics* 23 (2013), 10, 563–585
- [208] PAL, D, MITRA, AK: MDR- and CYP3A4-mediated drug-drug interactions. In: *Journal of Neuroimmune Pharmacology* 1 (2006), 3, 323–339
- [209] AMUNDSEN, R, ÅSBERG, A, OHM, IK, CHRISTENSEN, H: Cyclosporine A- and Tacrolimus-Mediated Inhibition of CYP3A4 and CYP3A5 In Vitro. In: *Drug Metabolism and Disposition* 40 (2012), 4, 655 – 661
- [210] CHRISTIANS, U, JACOBSEN, W, BENET, LZ, LAMPEN, A: Mechanisms of clinically relevant drug interactions associated with tacrolimus. In: *Clinical Pharmacokinetics* 41 (2002), 11, 813–851
- [211] PENNINGA, L, MØLLER, CH, GUSTAFSSON, F, STEINBRÜCHEL, DA, GLUUD, C: Tacrolimus versus cyclosporine as primary immunosuppression after heart transplantation: Systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomised trials. In: *European Journal of Clinical Pharmacology* 66 (2010), 12, 1177–1187
- [212] CHIGHIZOLA, CB, ONG, VH, MERONI, PL: The Use of Cyclosporine A in Rheumatology: a 2016 Comprehensive Review. In: *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 52 (2017), 3, 401–423
- [213] BÖTTIGER, Y, BRATTSTRÖM, C, TYDÉN, G, SÄWE, J, GROTH, CG: Tacrolimus whole blood concentrations correlate closely to side-effects in renal transplant recipients. In: *British Journal of Clinical Pharmacology* 48 (1999), 3, 445–448
- [214] WEBSTER, P, WARDLE, A, BRAMHAM, K, WEBSTER, L, NELSON-PIERCY, C, LIGHTSTONE, L: Tacrolimus is an effective treatment for lupus nephritis in pregnancy. In: *Lupus* 23 (2015), 11, 1192–1196
- [215] BRAMHAM, K, CHUSNEY, G, LEE, J, LIGHTSTONE, L, NELSON-PIERCY, C: Breast-feeding and tacrolimus: Serial monitoring in breast-fed and bottle-fed infants. In: *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 8 (2013), 4, 563–567
- [216] BOMBARDIER, C, GLADMAN, DD, UROWITZ, MB, CARON, D, CHANG, CH, AUSTIN, A, BELL, A, BLOCH, DA, COREY, PN, DECKER, JL, ESDAILE, J, FRIES, JF, GINZLER, EM, GOLDSMITH, CH, HOCHBERG, MC, JONES, JV, RICHE, NGHL, LIANG, MH, LOCKSHIN, MD, MUENZ, LR, SACKETT, DL, SCHUR, PH: Derivation of the sledai. A disease activity index for lupus patients. In: *Arthritis & Rheumatism* 35 (1992), 6, 630–640

- [217] ROMERO-DIAZ, J, ISENBERG, D, RAMSEY-GOLDMAN, R: Measures of adult systemic lupus erythematosus: updated version of British Isles Lupus Assessment Group (BILAG 2004), European Consensus Lupus Activity Measurements (ECLAM), Systemic Lupus Activity Measure, Revised (SLAM-R), Systemic Lupus Activity Quest. In: *Arthritis Care & Research* 63 Suppl. (2011), 0 11, S37–46
- [218] SLEDAI – *Systemic Lupus Erythematosus erythematoses Disease Activity Index*. <https://studylibde.com/doc/3130343/sledai>, Abrufdatum: 26.03.2019
- [219] GLADMAN, DD, IBAÑEZ, D, UROWITZ, MB: Systemic lupus erythematosus disease activity index 2000. In: *The Journal of Rheumatology* 29 (2002), 2, 288–291
- [220] VRIJENS, B, GOETGHEBEUR, E: Comparing compliance patterns between randomized treatments. In: *Controlled Clinical Trials* 18 (1997), 3, 187–203
- [221] HUGHES, LD, DONE, J, YOUNG, A: A 5 item version of the Compliance Questionnaire for Rheumatology (CQR5) successfully identifies low adherence to DMARDs. In: *BMC Musculoskeletal Disorders* 14 (2013), 1, 286
- [222] GRACE, J, MENDELSON, A, FRIEDMAN, JH: A comparison of fatigue measures in Parkinson’s disease. In: *Parkinsonism and Related Disorders* 13 (2007), 7, 443–445
- [223] AD HOC COMMITTEE ON SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS RESPONSE CRITERIA FOR FATIGUE: Measurement of Fatigue in Systemic Lupus Erythematosus: A Systematic Review. In: *Arthritis & Rheumatism* 57 (2007), 8, 1348–1357
- [224] KRUPP, LB, LARocca, NG, MUIR-NASH, J, STEINBERG, AD: The fatigue severity scale: Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. In: *Archives of Neurology* 46 (1989), 10, 1121–1123
- [225] OMDAL, R, MELLGREN, SI, KOLDINGSNES, W, JACOBSEN, EA, HUSBY, G: Fatigue in patients with systemic lupus erythematosus: Lack of associations to serum cytokines, antiphospholipid antibodies, or other disease characteristics. In: *The Journal of Rheumatology* 29 (2002), 3, 482–486
- [226] LERDAL, A, MOUM, T, WAHL, AK, RUSTØEN, T, HANESTAD, BR: Fatigue in the general population: A translation and test of the psychometric properties of the Norwegian version of the fatigue severity scale. In: *Scandinavian Journal of Public Health* 33 (2005), 2, 123–130
- [227] OTTONELLO, M, PELLICCIARI, L, GIORDANO, A, FOTI, C: Rasch analysis of the fatigue severity scale in Italian subjects with multiple sclerosis. In: *Journal of Rehabilitation Medicine* 48 (2016), 7, 597–603
- [228] JOHANSSON, S, YTTERBERG, C, HILLERT, J, WIDÉN HOLMQVIST, L, VON KOCH, L: A longitudinal study of variations in and predictors of fatigue in multiple sclerosis. In: *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 79 (2008), 4, 454–457
- [229] WARR, P, BANKS, M, ULLAH, P: The experience of unemployment among black and white urban teenagers. In: *British Journal of Psychology* 76 (2018), 1, 75–87

- [230] BECH, P, GUDEx, C, STAEHR JOHANSEN, K: The WHO (Ten) Well-Being Index: Validation in Diabetes. In: *Psychotherapy and Psychosomatics* 65 (1996), 4, 183–190
- [231] STAEHR JOHANSEN, K: The use of wellbeing measures in primary health care/The DepCare Project. In: *World Health Organization, Regional Office for Europe: Well-Being Measures in Primary Health Care/The DepCare Project* (1998), target 12, E60246. http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0016/130750/E60246.pdf
- [232] ZIGMOND, AS, SNAITH, RP: The Hospital Anxiety and Depression Scale. In: *Acta Psychiatrica Scandinavica* 67 (1983), 6, 361–370
- [233] BROOKE, J: SUS-A quick and dirty usability scale. In: *Usability evaluation in industry* 19 (1996), 194, 189–194
- [234] BANGOR, A, KORTUM, PT, MILLER, JT: An empirical evaluation of the system usability scale. In: *International Journal of Human-Computer Interaction* 24 (2008), 6, 574–594
- [235] MAIWALD, K: *Vergleichende, prospektive Untersuchung der Arzneimittelcompliance, Funktionskapazität und Lebensqualität bei Patienten mit Rheuma, die mit Methotrexat peroral oder subkutan behandelt werden*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Diss., 2015
- [236] MANN, A, ESSE, TW, SERNA, O, CASTEL, LD, ABUGHOSH, SM: Effectiveness of mailed letters to improve medication adherence among Medicare Advantage Plan participants with chronic conditions. In: *Patient Preference and Adherence* 2019, 13, 37–46
- [237] HEEB, RM: *Compliance- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten vor einer Nieren- oder Lebertransplantation*, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Diss., 2015
- [238] YANG, H, XIE, X, SONG, Y, NIE, A, CHEN, H: Self-care agency in systemic lupus erythematosus and its associated factors: A cross-sectional study. In: *Patient Preference and Adherence* 12 (2018), 607–613
- [239] LIANG, MH, SOCHER, SA, LARSON, MG, SCHUR, PH: Reliability and validity of six systems for the clinical assessment of disease activity in systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis & Rheumatism* 32 (1989), 9, 1107–1118
- [240] DU, X, ZHAO, Q, ZHUANG, Y, CHEN, H, SHEN, B: Fatigue of systemic lupus erythematosus in China: contributors and effects on the quality of life. In: *Patient Preference and Adherence* 12 (2018), 1729–1735
- [241] ZHANG, L, FU, T, YIN, R, ZHANG, Q, SHEN, B: Prevalence of depression and anxiety in systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. In: *BMC Psychiatry* 17 (2017), 1, 70
- [242] GROSS, R, GRAYBILL, J, WAHEZI, D, JORDAN, NC, PUTTERMAN, C, BLANCO, I: Increased Education is Associated with Decreased Compliance in an Urban Multi-

- Ethnic Lupus Cohort. In: *Journal of clinical & cellular immunology* 5 (2014), 3, 215
- [243] TENCH, CM, MCCURDIE, I, WHITE, PD, CRUZ, DPD: The prevalence and associations of fatigue in systemic lupus erythematosus. In: *Rheumatology (Oxford)* 39 (2000), 11, 1249–1254
- [244] MCKINLEY, PS, OUELLETTE, SC, WINKEL, GH: The contributions of disease activity, sleep patterns, and depression to fatigue in systemic lupus erythematosus. In: *Arthritis & Rheumatism* 38 (1995), 6, 826–834
- [245] MEGARI, K, CAVALCANTI, EL, FREITAS, L, ALMEIDA, J, FERREIRA, J: Quality of Life in Chronic Disease Patients. In: *Health psychology research* 1 (2013), 3, e27
- [246] OLESIŃSKA, M, SALETRA, A: Quality of life in systemic lupus erythematosus and its measurement. In: *Reumatologia* 56 (2018), 1, 45–54
- [247] CHOI, ST, KANG, JI, PARK, IH, LEE, YW, SONG, JS, PARK, YB, LEE, SK: Subscale analysis of quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: Association with Depression, fatigue, disease activity and damage. In: *Clinical and Experimental Rheumatology* 30 (2012), 5, 665–672
- [248] MANIADAKIS, N, TOTH, E, SCHIFF, M, WANG, X, NASSIM, M, SZEGVARI, B, MOUNTIAN, I, CURTIS, JR: A Targeted Literature Review Examining Biologic Therapy Compliance and Persistence in Chronic Inflammatory Diseases to Identify the Associated Unmet Needs, Driving Factors, and Consequences. In: *Advances in Therapy* 35 (2018), 9, 1333–1355

Tabellenverzeichnis

1.1	Gegenüberstellung der 11 ACR- (American College of Rheumatology) und 17 SLICC- (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) Klassifikationskriterien des SLE	7
1.2	Ausprägungen der fünf Dimensionen der Adhärenz	10
1.3	Unterteilung direkter und indirekter Messmethoden der Arzneimitteladhärenz	12
1.4	Ausgewählte Studien zur Arzneimitteladhärenzmessung bei SLE-Patienten	16
1.5	Therapieempfehlung bei SLE mit keiner, leichter und/oder mittelschwerer Organmanifestation	20
1.6	Therapieempfehlung bei SLE mit aktiver Organbeteiligung am Beispiel der proliferativen Lupus-Nephritis Klasse III – IV	21
1.7	Bei SLE eingesetzte Biologika und deren Zielstrukturen, Evidenzlage, Resultate und Planung	23
3.1	Ein- und Ausschlusskriterien	32
3.2	Die 24 Items des SLEDAI (Systemic Lupus erythematoses Activity Index) und zu vergebende Punktzahl bei Vorliegen des jeweiligen Symptoms . . .	35
3.3	Als Studienmedikation verwendete Fertigarzneimittel	37
3.4	Prozentuale Grenzen zur Trichotomisierung (non-adhärenz, partiell adhärenz, adhärenz) für die Taking Compliance (TC), Dosing Compliance (DC) und Timing Compliance (TiC)	39
3.5	Die fünf Aussagen des CQR-5 (Compliance Questionnaire Rheumatology) .	40
3.6	Die fünf Aussagen des WHO-5 (5 Item WHO Well-being Index)	41
3.7	Grenzwerte des HADS-Fragebogens zur Kategorisierung in unauffällige, grenzwertige und abnormale Angst/Depression	42
3.8	Die zehn Aussagen des System Usability Scale (SUS)	43
3.9	Punktwerte des System Usability Scale (SUS) anhand der positiven (1, 3, 5, 7, 9) bzw. negativen (2, 4, 6, 8, 10) Aussagen	44
3.10	Darstellung der zu untersuchenden Zielparameter und der dazugehörigen Datenquellen	47
3.11	Statistische Verfahren zur Auswertung primärer und sekundärer Fragestellungen	48
4.1	Rücklaufquote der Fragebögen am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m})	53
4.2	Patientenmerkmale im Gesamtkollektiv ($N = 47$) am Studienbeginn	54

4.3	Die zehn häufigsten Nebendiagnosen des Patientenkollektivs geordnet nach Häufigkeit	55
4.4	SLE-Arzneistoffe und Zahl der behandelten Patienten am Studienbeginn geordnet nach Häufigkeit	55
4.5	Anzahl ausgewerteter Beobachtungstage von Arzneimitteln der mit MEMS® elektronisch gemessenen Arzneimitteladhärenz	58
4.6	TC-Raten des Gesamtkollektivs gemäß MEMS®-Messung in den Beobachtungsmo- naten 1 – 6 und 7 – 9	60
4.7	DC-Rate gemäß MEMS®-Messung in den Beobachtungsmo- naten 1 – 6 und 7 – 9	63
4.8	TiC-Rate gemäß MEMS®-Messung in den Beobachtungsmo- naten 1 – 6 und 7 – 9	66
4.9	Fatigue Severity Scales (FSS) der teilnehmenden SLE-Patienten am Stu- dienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m})	70
4.10	HADS-Scores für Angst und Depression der teilnehmenden Patienten am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m})	72
4.11	Statistische Ergebnisse für die Zusammenhänge zwischen Krankheitsaktivi- tät (SLEDAI) und der TC, DC, TiC und deren Raten	75
4.12	Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen TC-Rate/TC-Tricho- tomisierung und Alter, Geschlecht, Arzneimittelanzahl, Erkrankungsdauer	78
4.13	Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen DC-Rate/DC-Tricho- tomisierung und Alter, Geschlecht, Arzneimittelanzahl, Erkrankungsdauer	81
4.14	Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen TiC-Rate/TiC-Tricho- tomisierung und Alter, Geschlecht, Arzneimittelanzahl, Erkrankungsdauer	84
4.15	Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen TC-Rate/TC-Tricho- tomisierung und Fatigue, Lebensqualität, Angst/Depression	87
4.16	Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen DC-Rate/DC-Tricho- tomisierung und Fatigue, Lebensqualität, Angst/Depression	90
4.17	Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen TiC-Rate/TiC-Tricho- tomisierung und Fatigue, Lebensqualität, Angst/Depression	93
4.18	Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen CQR-5-Score und TC, DC, TiC und deren Raten	96
4.19	Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen FSS/Fatigue und Alter, Geschlecht, HADS-Scores für Angst/Depression am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m})	99
4.20	Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen WHO-5-Score/Lebens- qualität und Alter, Geschlecht, FSS, HADS-Scores für Angst/Depression am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m})	103

4.21	Statistische Ergebnisse der Zusammenhänge zwischen Angst/Depression (HADS-Scores/HADS-Trichotomisierung) und Alter, Geschlecht, gegenseitiger Einfluss der HADS-Scores für Angst/Depression am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m})	106
4.22	Statistische Ergebnistabelle des Einflusses der Smartphone-App RheumaLive [®] auf die mit MEMS [®] gemessenen Compliance-Raten (Taking, Dosing, Timing Compliance)	110
8.1	Häufigkeitsverteilung nach Vorhandenseins eines Fatigue-Syndroms alternativ anhand des Schwellenwerts $FSS \geq 4$ zu den Messzeitpunkten Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m})	212
8.2	Häufigkeitsverteilung nach Vorhandenseins von Angst und Depression alternativ anhand des Schwellenwerts HADS-Score ≥ 8 zu den Messzeitpunkten Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m})	212
8.3	Übersichtstabelle patientenbezogener Compliance-Raten (TC, DC, TiC) in den Monaten 1 – 6	213

Abbildungsverzeichnis

1.1	Ätiopathogenese des SLE und Angriffspunkte der Behandlungsmöglichkeiten	3
1.2	Die fünf Dimensionen der Adhärenz entsprechend der WHO-Einteilung . . .	9
1.3	Strukturformeln der Antimalariamittel Hydroxychloroquin (HCQ) und Chloroquin (CQ)	24
1.4	Strukturformeln der Immunsuppressiva in Form des Prodrugs Mycophenolatmofetil (MMF) und der aktiven Mycophenolsäure (MPA)	25
1.5	Übersicht der Zielstrukturen und Wirkmechanismen der Immunsuppressiva Mycophenolatmofetil (MMF), Mycophenolsäure (MPA), Azathioprin (AZA), Tacrolimus (TAC) und Ciclosporin A (CSA) [181]	26
1.6	Strukturformeln des Purinanalogen Azathioprin (AZA)	27
1.7	Strukturformeln der Calcineurin-Inhibitoren Ciclosporin A und Tacrolimus	28
3.1	Flussdiagramm des Studienablaufs	34
3.2	Beispielhafte Studienmedikation von Quensyl® (HCQ), CellCept® 500 mg (MMF) und Myfortic® 360 mg (MPA) in MEMS®-Behältnissen und Nachfüllpackungen	38
4.1	Flussdiagramm zur Entwicklung des Patientenkollektivs und der Dropouts	52
4.2	Medianer SLEDAI am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m}) dargestellt in Boxplotform	56
4.3	SLEDAI am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m}) dargestellt als Histogramm	56
4.4	Gemittelte SLEDAI in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt als Histogramm	57
4.5	TC-Raten für die Anwendung der SLE-Arzneimittel im Gesamtkollektiv in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt in Boxplotform . . .	59
4.6	TC-Raten in den Beobachtungszeiträumen Monat 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt als Histogramm	60
4.7	Häufigkeitsverteilung der TC pro SLE-Arzneimittel in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9	61
4.8	Häufigkeitsverteilung der TC pro Patient (bezogen auf die SLE-Arzneimittel) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9	61
4.9	DC-Raten für die Anwendung der SLE-Arzneimittel im Gesamtkollektiv in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt in Boxplotform . . .	62

4.10	DC-Raten in den Beobachtungszeiträumen Monat 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt als Histogramm	63
4.11	Häufigkeitsverteilung der DC pro SLE-Arzneimittel in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9	64
4.12	Häufigkeitsverteilung der DC pro Patient (bezogen auf die SLE-Arzneimittel) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9	64
4.13	TiC-Raten für die Anwendung der SLE-Arzneimittel im Gesamtkollektiv in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt in Boxplotform . . .	65
4.14	TiC-Raten in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt als Histogramm	66
4.15	Häufigkeitsverteilung der TiC pro SLE-Arzneimittel in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9	67
4.16	Häufigkeitsverteilung der TiC pro Patient (bezogen auf die SLE-Arzneimittel) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9	68
4.17	CQR-5-Scores [%] für die Beobachtungszeitpunkte Studienbeginn (t_0 , $N = 45$), nach 6 (t_{6m} , $N = 37$) und 9 Monaten (t_{9m} , $N = 8$) dargestellt in Boxplotform	68
4.18	Häufigkeitsverteilung der Arzneimitteladhärenz nach CQR-5-Score am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m})	69
4.19	Häufigkeitsverteilung der Zustimmungen zu den fünf Aussagen des CQR-5 zusammengefasst für die drei Erhebungszeitpunkte t_0 , t_{6m} , t_{9m}	69
4.20	Häufigkeitsverteilung des Fatigue-Syndroms dichotomisiert nach dem erzielten FSS am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m}) . . .	70
4.21	WHO-5-Scores der teilnehmenden Patienten am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m}) dargestellt in Boxplotform	71
4.22	Häufigkeitsverteilung der Lebensqualität dichotomisiert nach dem erzielten WHO-5-Score am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m}) .	71
4.23	Häufigkeitsverteilung der Angst/Depression trichotomisiert nach dem erzielten HADS-Score am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m})	72
4.24	Streudiagramm der TC-Raten in Abhängigkeit von den gemittelten SLE-DAIs für die Beobachtungsmonate 1 – 6 ($N = 34$) bzw. 7 – 9 ($N = 6$) . . .	73
4.25	Streudiagramm der DC-Raten in Abhängigkeit von den gemittelten SLE-DAIs für die Beobachtungsmonate 1 – 6 ($N = 33$) bzw. 7 – 9 ($N = 6$) . . .	74
4.26	Streudiagramm der TiC-Raten in Abhängigkeit von den gemittelten SLE-DAIs für die Beobachtungsmonate 1 – 6 ($N = 34$) bzw. 7 – 9 ($N = 6$) . . .	75
4.27	Streudiagramm der TC-Raten in Abhängigkeit vom Patientenalter in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9	76
4.28	Die TC-Raten in Abhängigkeit vom Geschlecht in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt in Boxplotform	77

4.29	Streudiagramm der TC-Raten in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9	77
4.30	Streudiagramm der TC-Raten in Abhängigkeit von der Arzneimittellanzahl in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9	78
4.31	Streudiagramm der DC-Raten in Abhängigkeit vom Patientenalter in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9	79
4.32	Die DC-Raten in Abhängigkeit vom Geschlecht in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt in Boxplotform	80
4.33	Streudiagramm der DC-Raten in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9	80
4.34	Streudiagramm der DC-Raten in Abhängigkeit von der Arzneimittellanzahl in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9	81
4.35	Streudiagramm der TiC-Raten in Abhängigkeit vom Patientenalter in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9	82
4.36	Die TiC-Raten in Abhängigkeit vom Geschlecht in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 dargestellt in Boxplotform	83
4.37	Streudiagramm der TiC-Raten in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9	83
4.38	Streudiagramm der TiC-Raten in Abhängigkeit von der Arzneimittellanzahl in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9	84
4.39	Streudiagramm der TC-Raten in Abhängigkeit von der Fatigue (gemittelte FSS) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9	85
4.40	Streudiagramm der TC-Raten in Abhängigkeit von der Lebensqualität (gemittelte WHO-5-Scores) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 .	86
4.41	Streudiagramm der TC-Rate in Abhängigkeit von Angst/Depression (gemittelte HADS-Scores) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 . . .	87
4.42	Streudiagramm der DC-Raten in Abhängigkeit von der Fatigue (gemittelte FSS) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9	88
4.43	Streudiagramm der DC-Raten in Abhängigkeit von der Lebensqualität (gemittelte WHO-5-Scores) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 .	89
4.44	Streudiagramm der DC-Raten in Abhängigkeit von Angst/Depression (gemittelte HADS-Scores) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 . . .	89
4.45	Streudiagramm der TiC-Raten in Abhängigkeit von der Fatigue (gemittelte FSS) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9	91
4.46	Streudiagramm der TiC-Raten in Abhängigkeit von der Lebensqualität (gemittelte WHO-5-Scores) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 .	92
4.47	Streudiagramm der TiC-Rate in Abhängigkeit von Angst/Depression (gemittelte HADS-Scores) in den Beobachtungsmonaten 1 – 6 und 7 – 9 . . .	92

4.48	Streudiagramm der TC-Raten in Abhängigkeit von der mittels Fragebogen ermittelten Compliance (gemittelte CQR-5-Scores) in den Beobachtungsmo- naten Monat 1 – 6 und 7 – 9	94
4.49	Streudiagramm der DC-Raten in Abhängigkeit von der mittels Fragebogen ermittelten Compliance (gemittelte CQR-5-Scores) in den Beobachtungsmo- naten Monat 1 – 6 und 7 – 9	95
4.50	Streudiagramm der TiC-Raten in Abhängigkeit von der mittels Fragebogen ermittelten Compliance (gemittelte CQR-5-Scores) in den Beobachtungsmo- naten Monat 1 – 6 und 7 – 9	96
4.51	Streudiagramm der Fatigue-Symptomatik (FSS) in Abhängigkeit vom Pati- entenalter am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m})	97
4.52	Fatigue-Symptomatik (FSS) in Abhängigkeit vom Geschlecht am Studien- beginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m}) dargestellt in Boxplotform .	98
4.53	Streudiagramm der Fatigue-Symptomatik (FSS) in Abhängigkeit der HADS- Scores für Angst/Depression am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m})	98
4.54	Streudiagramm der Lebensqualität (WHO-5-Scores) in Abhängigkeit vom Patientenalter am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m}) .	100
4.55	Lebensqualität (WHO-5-Scores) in Abhängigkeit vom Geschlecht am Stu- dienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m}) dargestellt in Boxplotform	101
4.56	Streudiagramm der Lebensqualität (WHO-5-Scores) in Abhängigkeit von der Fatigue-Symptomatik (FSS) am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m})	101
4.57	Streudiagramm der Lebensqualität (WHO-5-Scores) in Abhängigkeit der Angst/Depression (HADS-Scores) am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m})	102
4.58	Streudiagramm der Angst und Depression (HADS-Scores) in Abhängigkeit vom Patientenalter am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m})	104
4.59	HADS-Scores für Angst/Depression in Abhängigkeit vom Geschlecht am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m}) dargestellt in Box- plotform	104
4.60	Zusammenhang der HADS-Scores für Depression und den HADS-Scores für Angst am Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und 9 Monaten (t_{9m})	105
4.61	Patientenbezogene TC-Raten im Vergleich der Monate 1 – 6 (ohne) und der Monate 7 – 9 (mit Verwendung der Smartphone-App RheumaLive®) . .	107
4.62	Patientenbezogene DC-Raten im Vergleich der Monate 1 – 6 (ohne) und der Monate 7 – 9 (mit Verwendung der Smartphone-App RheumaLive®) . .	108
4.63	Patientenbezogene TiC-Raten im Vergleich der Monate 1 – 6 (ohne) und der Monate 7 – 9 (mit Verwendung der Smartphone-App RheumaLive®) . .	109

4.64 Kreisdiagramm zur Nutzerfreundlichkeit nach SUS-Score nach dreimonatiger Benutzung der RheumaLive® Smartphone-App	110
---	-----

Anhangsverzeichnis

Anlage 1 Ethikantrag	168
Anlage 2 Patienteninformation	185
Anlage 3 Prüfplan	189
Anlage 4 Information Handhabung	195
Anlage 5 Dokumentationsbogen Abweichung Entnahme	196
Anlage 6 Fragebögen enthaltend MMAS-4, CQR-5, FFS, WHO-5, HADS-D	197
Anlage 7 Zustimmung RheumaLive®	201
Anlage 8 Anschreiben RheumaLive®	202
Anlage 9 Anleitung	204
Anlage 10 SLEDAI [218]	208
Anlage 11 RheumaLive®-Bewertung mittels SUS	210
Anlage 12 Fatigue nach alternativem Cutoff FSS ≥ 4	212
Anlage 13 Angst und Depression nach alternativem Cutoff HADS-Score ≥ 8	212
Anlage 14 Übersichtstabelle patientenbezogener Compliance-Raten	213

Apotheke der Universitätsmedizin
Jens Boventer
Langenbeckstr. 1 | 55131 Mainz
Tel.: 06131-17 2937
Fax: 06131-17 4223



Ethikantrag in der Ethikkommission
der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz

***Adhärenz- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten
mit Systemischem Lupus erythematoses***

Verantwortliche Studienleiter:

Prof. Dr. rer. nat. Irene Krämer
Jens Boventer
Apotheke der Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
Tel.: 06131-17 2937

Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Schwarting
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Schwerpunkt Rheumatologie
Langenbeckstr. 1, Gebäude 605
55131 Mainz
Tel.: 06131-17 7128

Inhalt

1	Allgemeine Angaben	5
1.1	Datum der Antragstellung	5
1.2	Titel des Forschungsvorhabens	5
1.3	Verantwortlicher Studienleiter/Ansprechpartner	5
1.4	Verantwortlicher Sponsor	5
1.5	Handelt es sich um eine multizentrische Studie?	5
1.6	Sonstige Teilnehmer mit Orts- und Berufsangabe	5
1.7	Ort(e) der Durchführung des Forschungsvorhabens	5
1.8	Finanzierung	6
1.9	Wurde die Arzneimittelprüfung der zuständigen Behörde angezeigt?	6
1.10	Wurde das Forschungsvorhaben bereits einer anderen Ethik-Kommission vorgelegt und, wenn ja, mit welchem Ergebnis?	6
2	Begründung des Forschungsvorhabens	6
2.1	Ziel(e) des Forschungsvorhabens	6
2.2	Gründe für die Durchführung, Problemdarstellung	6
2.3	Stand der Wissenschaft	7
2.4	Zusammenfassende Darstellung der tierexperimentellen und klinischen, pharmakologisch-toxikologischen Eigenschaften von Prüfsubstanzen/Arzneimitteln	8
3	Allgemeine Planung	9
3.1	Zusammenfassende Darstellung des Prüfablaufs	9
3.2	Geplanter Beginn und voraussichtliche Dauer des Forschungsvorhabens	9
3.3	Untersuchung an gesunden Probanden	9
3.4	Untersuchung an Patienten	9
3.5	Um welche Art der Prüfung handelt es sich?	10
3.6	Darstellung der Studienart	10
3.7	Angabe von Arzneimitteln bei Forschungsvorhaben	10
3.8	Angaben zum Monitoring und Audit	10
3.9	Bei Prüfungen mit Medizinprodukten angeben	10
4	Auswahl der Probandinnen/Probanden	11
4.1	Allgemeine Angaben	11
4.2	Einschlusskriterien für Probanden/Patienten	11
4.3	Ausschlusskriterien für Probanden/Patienten	11
4.4	Werden Patienten eingeschlossen, bei denen Zweifel an der Einsichtsfähigkeit bestehen bzw. Einsichtsfähigkeit nicht vorliegt?	11
4.5	Darstellung der Aufnahme in das Forschungsvorhaben	11
4.6	Angaben, ob und warum Probanden/Patienten nach Aufnahme in das Forschungsvorhaben ersetzt werden	11
5	Ablauf	11
5.1	Angabe über die Einnahme von Prüfsubstanzen/Arzneimittel/medikamentöser Begleittherapie	11
5.2	Angabe über studienbedingte diagnostische und therapeutische Maßnahmen	12
	Adhärenz- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematoses	2

5.3	Beschreibung der Behandlung der Kontrollgruppe.....	12
5.4	Angaben darüber, ob eine Vor- oder Begleitmedikation modifiziert oder abgesetzt werden soll.....	12
5.5	Angaben zu speziellen Belastungstests	12
5.6	Kontrolle des Gesundheitszustands der Probanden/Patienten vor, während und nach dem Forschungsvorhaben.....	12
5.7	Regeln zum Abbruch des Forschungsvorhabens für den einzelnen wie auch für die Gesamtstudie	12
5.8	Regeln für die Fortführung einer Therapie nach Studienende	13
6	Feststellung der Wirksamkeit.....	13
7	Statistik und Auswertung	13
7.1	Auswertung der Prüfgrößen mit Darstellung der statistischen Methoden	13
7.2	Angaben über die Erstellung der Prüfbögen.....	13
7.3	Angaben über Zwischenauswertungen	13
7.4	Angaben über den Umgang mit den Probanden-/Patientendaten.....	13
8	Ethisch-rechtliche Aspekte.....	14
8.1	Angaben darüber, dass die bestehenden Gesetze, Vorschriften und Richtlinien beachtet und eingehalten werden.....	14
8.2	Angaben zu folgenden Fragen:	14
	a) Dient das Forschungsvorhaben	14
	b) Bestehen Risiken für die Probanden/Patienten? Wenn ja, welche?.....	14
	c) Entstehen für die Probanden/Patienten zusätzliche Belastungen? Wenn ja, welche?	14
	d) Welche typischen und seltenen unerwünschten Wirkungen der Prüfsubstanz/Therapiemaßnahmen sind zu erwarten?	15
	e) Welche Interaktionen der Prüfsubstanz mit eingenommenen Medikamenten können entstehen?	15
	f) Welche Komplikationen können während des Forschungsvorhabens auftreten?	15
8.3	Erfassung und Behandlung und Behandlung von Komplikationen und unerwünschten Wirkungen.....	15
8.4	Welche Vorteile entstehen für die Probanden/Patienten durch die Teilnahme an dem Prüfvorhaben?.....	15
8.5	Besteht entsprechender Versicherungsschutz?.....	15
8.6	Ist der Prüfungsleiter entsprechend GCP-ICH-Richtlinien informiert?.....	15
8.7	Wurden ähnliche Forschungsvorhaben oder vergleichbare Untersuchungen mit der Prüfsubstanz bereits durchgeführt? Wenn ja, mit welchem Ergebnis?	15
8.8	Angaben darüber, dass in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt wird	15
8.9	Einwilligungserklärung.....	15
8.10	Angaben darüber, ob Patienten bei denen Zweifel an der Einsichtsfähigkeit bestehen, in das Forschungsvorhaben aufgenommen werden	15
8.11	Angaben darüber, ob Patienten mit eingeschränkter Einwilligungsfähigkeit (z.B. akute schwerwiegende Erkrankungen; Bewusstseins Einschränkungen; Bewusstlosigkeit; Demenzerkrankungen; Patienten, die unter gesetzlicher Betreuung stehen) in das Forschungsvorhaben aufgenommen werden sollen	16
8.12	Angaben darüber,.....	16
	a) ob ein Proband-/Patientenausweis ausgestellt wird?.....	16

Apotheke der Universitätsmedizin
Jens Boventer
Langenbeckstr. 1 | 55131 Mainz
Tel.: 06131-17 2937
Fax: 06131-17 4223

- b) ob der weiterbehandelnde Arzt (in der Regel der Hausarzt) über die Teilnahme seines Patienten an dem Forschungsvorhaben informiert wird? 16
- c) dass der Prüfarzt über die notwendige fachliche und persönliche Qualifikation, Erfahrung, Personal, Zeit und Einrichtung verfügt, um das Forschungsvorhaben in der beantragten Weise durchzuführen (Curriculum vitae)? 16
- d) dass der Leiter der Einrichtung, an der das Forschungsvorhaben realisiert werden soll, mit der Durchführung einverstanden ist (Einverständniserklärung des Klinikdirektors)?..... 16

9 Literaturverzeichnis17

Apotheke der Universitätsmedizin
Jens Boventer
Langenbeckstr. 1 | 55131 Mainz
Tel.: 06131-17 2937
Fax: 06131-17 4223

1 Allgemeine Angaben

1.1 Datum der Antragstellung

30. November 2016.

1.2 Titel des Forschungsvorhabens

Adhärenz- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematoses

1.3 Verantwortlicher Studienleiter/Ansprechpartner

Prof. Dr. rer. nat. Irene Krämer, Apothekerin
Jens Boventer, Apotheker
Apotheke der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

1.4 Verantwortlicher Sponsor

Die Apotheke der Universitätsmedizin Mainz.

1.5 Handelt es sich um eine multizentrische Studie?

Nein, die Studie wird ausschließlich in der Universitätsmedizin Mainz stattfinden.

1.6 Sonstige Teilnehmer mit Orts- und Berufsangabe

Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Schwarting
Tel.: 06131-17 7128
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Schwerpunkt Rheumatologie
Langenbeckstr. 1, Gebäude 605
55131 Mainz

1.7 Ort(e) der Durchführung des Forschungsvorhabens

I. Medizinische Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstr. 1, Gebäude 605
55131 Mainz

Apotheke der Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstr. 1, Gebäude 704
55131 Mainz

1.8 Finanzierung

- a) Kostenträger des Forschungsvorhabens:
Apotheke der Universitätsmedizin Mainz
- b) Höhe des Probanden-Honorars:
Entfällt.

1.9 Wurde die Arzneimittelprüfung der zuständigen Behörde angezeigt?

Entfällt, da es sich nicht um eine Arzneimittelprüfung handelt.

1.10 Wurde das Forschungsvorhaben bereits einer anderen Ethik-Kommission vorgelegt und, wenn ja, mit welchem Ergebnis?

Nein.

2 Begründung des Forschungsvorhabens

2.1 Ziel(e) des Forschungsvorhabens

Ziel der Beobachtungsstudie ist die Bestimmung der Arzneimitteladhärenz und der Lebensqualität von Patienten mit Systemischem Lupus erythematodes. Folgende Fragestellungen sollen hierfür beantwortet werden:

Konfirmatorische Fragestellungen:

- Gibt es einen Unterschied in der Arzneimitteladhärenz und Lebensqualität von Patienten mit unterschiedlicher Krankheitsaktivität ihres Systemischen Lupus erythematodes?

Explorative Fragestellungen:

- Wie verlässlich nehmen die Patienten ihre verordneten Arzneimittel ein (gemessen als Taking-, Dosing-, Timing-Compliance)?
- Gibt es einen Einfluss einer Depression, eines Fatigue-Syndroms und der Lebensqualität auf die Adhärenz?
- Gibt es einen Unterschied in der Adhärenz zwischen neu diagnostizierten und bereits Langzeit erkrankten Patienten?
- Gibt es alters- oder geschlechterspezifische Unterschiede in der Adhärenz, dem Vorkommen eines Fatigue-Syndroms und der Lebensqualität?
- Kann eine Smartphone App (RheumaLive®) mit Erinnerungs- und Tagebuchfunktion (bei einer Erkrankung mit jungem Patienten Klientel) die Adhärenz steigern?

2.2 Gründe für die Durchführung, Problemdarstellung

Der Systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, an der weltweit etwa fünf Millionen Menschen leiden. Allein in Deutschland sind es etwa 40.000. (1) Im Jahr 2002 betrug die Zahl der Neuerkrankungen bei 36,7 je 100.000 Einwohner in Deutschland in einem Verhältnis

Adhärenz- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematodes

6

Version 4

von 4:1 von Frauen zu Männern. (2) SLE kann grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten, wird aber hauptsächlich bei Patienten zwischen 15 bis 44 Jahren diagnostiziert. (3) Die Krankheit äußert sich meist in Schüben, die eine unterschiedliche Ausprägung haben können, und ist bisher nicht heilbar. Durch akute Schübe werden die Organe geschädigt, sodass für Lupus-Patienten das Risiko zu versterben etwa dreimal erhöht ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. (4) Da SLE eine relativ seltene Erkrankung ist und die Symptome sich in uneinheitlicher Form zeigen, fällt die Differentialdiagnostik schwer. Die richtige Diagnose erfolgt häufig erst nach Jahren. (5) Vor allem in akuten Schüben leiden Patienten an Fatigue, Abgeschlagenheit, Gewichtsabnahme, Frösteln oder Fieber. Charakteristisch, aber nicht immer vorhanden, sind Schmetterlingserytheme, rötliche Ausschläge im oberen Wangenbereich, einhergehend mit einer Sonnenempfindlichkeit, die akute Schübe auslösen kann. Aus den systemischen Entzündungsreaktion können Gefäßerkrankungen, rheumatische Beschwerden der Gelenke, Blutbildveränderungen, Gerinnungsstörungen sowie Nieren-, Herz und Lungenerkrankungen resultieren.

Grundsätzlich ist bei jedem Patienten zunächst das Antimalariamittel Hydroxychloroquin (HCQ) indiziert, so lange keine Kontraindikation bestehen wie z.B. Erkrankungen des blutbildenden Systems oder eine Retinopathie. HCQ vermindert die Häufigkeit von Krankheitsschüben und den resultierenden Schaden im Verlauf der Erkrankung. (6) Bei ausbleibender Wirkung oder Unverträglichkeit kann auf Chloroquin (CQ) ausgewichen werden. Bis zum Wirkeintritt wird mit Glukokortikoiden in niedrigen Dosierungen von maximal 5-7,5 mg Prednisolon-Äquivalent überbrückt. Sind höhere Dosierungen zur Symptomenkontrolle erforderlich, empfiehlt die Fachgesellschaft EULAR auch bereits bei Patienten ohne organgefährdende Manifestation Immunsuppressiva wie Mycophenolatmofetil (MMF), Mycophenolsäure (MPA), Azathioprin (AZA) und Methotrexat (MTX). Bei therapierefraktären Patienten oder Kontraindikationen ebenso Ciclosporin (CyA) oder Tacrolimus (TAC). In Deutschland liegen keine Untersuchungen zur Messung der Medikamentenadhärenz von SLE-Patienten vor. Aufgrund der Schwere und des Fortschreitens der Erkrankung ist es bedeutend, die Gründe für eine geringe Einnahmetreue zu kennen. Auf diesen Erkenntnissen aufbauend, können Strategien zur Optimierung der Adhärenz entworfen werden.

2.3 Stand der Wissenschaft

Non-adhärentes Therapieverhalten kann zu vermeidbaren funktionellen Beeinträchtigungen und zu einer gesteigerten Krankheitsaktivität führen. Die insgesamt durch Non-Adhärenz entstandenen Kosten lagen in Deutschland im Jahr 2012 zwischen 38 und 75 Milliarden Euro. (7)

Eine Studie zur Medikamentenadhärenz bei SLE-Patienten in den USA zeigt basierend auf Blutspiegelbestimmungen eine unzureichende Einnahmetreue von Hydroxychloroquin. Durch Beratung konnten der Anteil an Patienten, die eine HCQ-Konzentration im therapeutischen Bereich aufwiesen, von 44% auf 80% erhöht werden. (8)

In einer SLE Studie in Texas wurde die Adhärenz mittels MEMS™ in Abhängigkeit von einem Depressionsfragebogen gemessen. Nur ein Viertel der Patienten hatte eine durchschnittliche Adhärenzrate $\geq 80\%$. Polypharmazie und Depression gingen einher mit Non-Adhärenz. (9) Allerdings wurde das vorrangig auftretende Fatigue-Syndrom nicht auf einen Zusammenhang mit der Arzneimitteladhärenz geprüft.

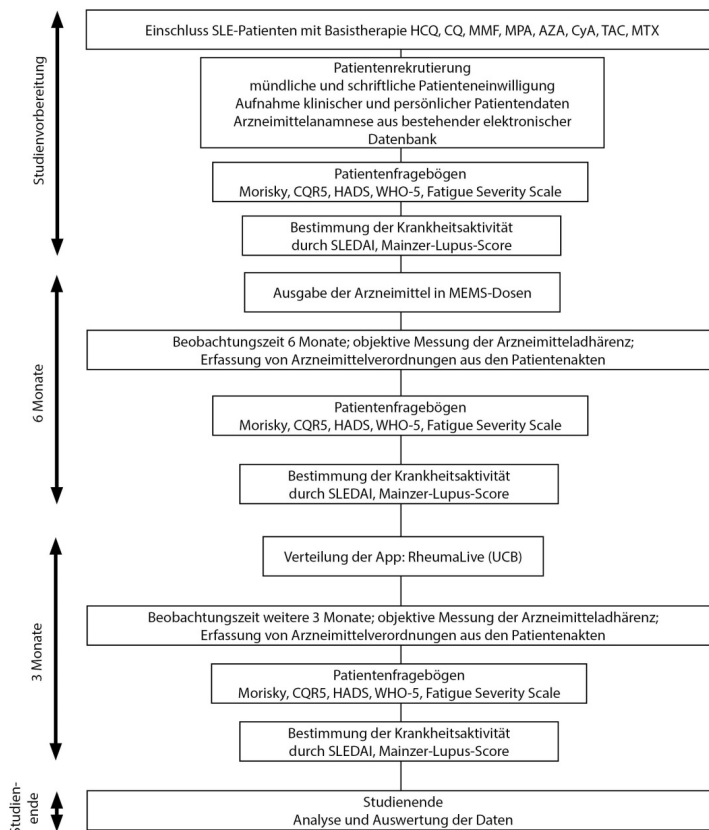
In einer 2008 publizierten US-Studie wurde die Adhärenz anhand verschiedener Fragebögen und „pill counts“ ermittelt. 49 bis 61% der Patienten wurden abhängig von ihren Arzneimitteln als hinreichend adhärenz eingestuft. (10)

2.4 Zusammenfassende Darstellung der tierexperimentellen und klinischen, pharmakologisch-toxikologischen Eigenschaften von Prüfsubstanzen/Arzneimitteln

Entfällt, da es sich nicht um eine Arzneimittelprüfung handelt.

3 Allgemeine Planung

3.1 Zusammenfassende Darstellung des Prüfablaufs



3.2 Geplanter Beginn und voraussichtliche Dauer des Forschungsvorhabens

Geplanter Beginn: Studie ist bereits im März 2017 gestartet.

Dauer: 1,5 Jahre

Für den einzelnen Patienten ergeben sich neun Monate Beobachtungszeit.

3.3 Untersuchung an gesunden Probanden

Es werden keine gesunden Probanden untersucht.

3.4 Untersuchung an Patienten nicht-interventionelle Beobachtungsstudie

Eine biometrische Beratung hat stattgefunden. Da es sich um eine reine Beobachtungsstudie handelt, ist das Ergebnis mit steigender Fallzahl signifikanter. Eine umsetzbare Patientenzahl von etwa 50 wird angestrebt.

3.5 Um welche Art der Prüfung handelt es sich?

Es handelt sich weder um eine diagnostische, therapeutische, pharmakokinetische Prüfung noch um eine Verträglichkeits-/Wirksamkeitsprüfung. Es wird die Einhaltung der Therapietreue mit der Basismedikation von Patienten beobachtet, die an Systemischem Lupus erythematoses erkrankt sind.

3.6 Darstellung der Studienart

Es handelt sich um eine offene, nicht-randomisiert, prospektive, nicht-interventionelle Studie.

3.7 Angabe von Arzneimitteln bei Forschungsvorhaben

Entfällt, da es sich nicht um eine Arzneimittelprüfung handelt.

3.8 Angaben zum Monitoring und Audit

Entfällt, da es sich nicht um eine Arzneimittelprüfung oder eine Prüfung von Medizinprodukten handelt.

3.9 Bei Prüfungen mit Medizinprodukten angeben

Bei der Prüfung werden keine Medizinprodukte geprüft.

4 Auswahl der Probandinnen/Probanden

4.1 Allgemeine Angaben

Grundvoraussetzung ist ein diagnostizierter Systemischer Lupus erythematoses, der mit einer Basismedikation behandelt wird.

4.2 Einschlusskriterien für Probanden/Patienten

- diagnostizierter Systemischer Lupus erythematoses
- Schriftliche Einwilligungserklärung bezüglich Datenerfassung und Teilnahmebereitschaft
- Einnahme von Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure, Azathioprin, Ciclosporin, Tacrolimus, Methotrexat oder Applikation von Methotrexat s.c.
- Alter ≥ 18 Jahre
- Patienten, die Deutsch oder Englisch sprechen

4.3 Ausschlusskriterien für Probanden/Patienten

- Keine Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie
- Fehlende Einsichtsfähigkeit oder Einwilligungsfähigkeit
- Alter < 18 Jahre

4.4 Werden Patienten eingeschlossen, bei denen Zweifel an der Einsichtsfähigkeit bestehen bzw. Einsichtsfähigkeit nicht vorliegt?

Nein.

4.5 Darstellung der Aufnahme in das Forschungsvorhaben

Patienten der SLE-Sprechstunde in der M1 der Universitätsmedizin, die die Einschlusskriterien erfüllen, über die Studie schriftlich und mündlich informiert wurden und in die Teilnahme schriftlich eingewilligt haben, werden in die Studie aufgenommen.

4.6 Angaben, ob und warum Probanden/Patienten nach Aufnahme in das Forschungsvorhaben ersetzt werden

Da es lediglich eine Gruppe gibt und kein Vergleich zwischen verschiedenen Gruppen stattfindet, ist ein statistisches Ergebnis umso valider, desto mehr Patienten eingeschlossen sind. Daher werden Patienten, die vorzeitig aus der Beobachtung ausscheiden, ersetzt.

5 Ablauf

5.1 Angabe über die Einnahme von Prüfsubstanzen/Arzneimittel/medikamentöser Begleittherapie

Die Patienten nehmen während der Beobachtungszeit von 9 Monaten ihre übliche Basismedikation in Form von Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil,

Mycophenolsäure, Azathioprin, Ciclosporin, Tacrolimus, Methotrexat in der üblichen Dosierung ein. Auch bei gleichzeitiger Glukokortikoidtherapie während eines akuten Schubs können Sie weiterhin an der Studie teilnehmen.

Die Patienten erhalten ihre Basismedikation während der Studienteilnahme in einer MEMS™-Dose verpackt (jedes Arzneimittel getrennt in einer Dose) und entnehmen diese wie üblich.

In der zweiten Phase der Studie erhalten die Patienten einen Code, um sich in der App RheumaLive® anmelden zu können. Indem die Patienten Ihre Medikamente dort eintragen, können sie durch eine Erinnerungsfunktion auf die tägliche Einnahme aufmerksam gemacht werden.

Die App wird kostenlos über die gängigen Plattformen (App Store, Google Play Store) zum Download angeboten. UCB Pharma, die Rechte an RheumaLive® innehaltend, wurde über die Verwendung aufgeklärt und hat keine Einwände.

Eine digitale Anleitung über die Bedienung der App liegt bei. Da die App ursprünglich für Rheuma-Patienten ausgelegt ist, wird eine auf Lupus-Patienten zugeschnittene Anleitung noch angefertigt werden.

5.2 Angabe über studienbedingte diagnostische und therapeutische Maßnahmen

Es werden keine Blutplasmaspiegel bestimmt.

5.3 Beschreibung der Behandlung der Kontrollgruppe

In dieser Studie gibt es keine Kontrollgruppe.

5.4 Angaben darüber, ob eine Vor- oder Begleitmedikation modifiziert oder abgesetzt werden soll

Es finden keine studienbedingten Änderungen statt.

5.5 Angaben zu speziellen Belastungstests

Es werden keine Belastungstests durchgeführt.

5.6 Kontrolle des Gesundheitszustands der Probanden/Patienten vor, während und nach dem Forschungsvorhaben

Vor Beginn, nach sechs Monaten und nach Abschluss der Studie bestimmt der behandelnde Arzt den Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI). Zusätzlich wird die Krankheitsaktivität mit dem von Univ.-Prof. Dr. A. Schwarting entwickelte, aber noch nicht publizierte Mainzer Lupus Score bestimmt.

5.7 Regeln zum Abbruch des Forschungsvorhabens für den einzelnen wie auch für die Gesamtstudie

Die Patienten können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie widerrufen.

Die bereits gesammelten Daten gehen in die anonyme Auswertung ein.

Die Studie kann vom Sponsor nur aus schwerwiegenden Gründen beendet werden.

5.8 Regeln für die Fortführung einer Therapie nach Studienende

Die Arzneimitteltherapie wird unverändert fortgesetzt.

6 Feststellung der Wirksamkeit

Entfällt, da es sich nicht um eine Arzneimittelprüfung handelt.

7 Statistik und Auswertung

7.1 Auswertung der Prüfgrößen mit Darstellung der statistischen Methoden

Kategoriale Daten wie z.B. Geschlecht werden mittels eines χ^2 -Tests, quantitative Daten werden mittels t- oder Wilcoxon-Test ausgewertet.

7.2 Angaben über die Erstellung der Prüfbögen

Es handelt sich um validierte bekannte Fragebögen:

- Morisky Scale zur Ermittlung der subjektiven Einnahmetreue
- CQR5 Fragebogen zur Ermittlung der subjektiven Einnahmetreue
- HADS Fragebogen zur Ermittlung einer Depression
- WHO-5 Fragebogen zur Lebensqualität
- Fatigue Severity Scale zur Ermittlung eines Fatigue-Syndroms

Alle Fragebögen befinden sich im Anhang.

7.3 Angaben über Zwischenauswertungen

Entfällt.

7.4 Angaben über den Umgang mit den Probanden-/Patientendaten

Die Patientendaten werden pseudonymisiert und passwortgeschützt in der Apotheke gespeichert und ausgewertet. Die Patientendaten sind Dritten nicht zugänglich. Die Daten werden nur anonymisiert ausgewertet und publiziert.

8 Ethisch-rechtliche Aspekte

8.1 Angaben darüber, dass die bestehenden Gesetze, Vorschriften und Richtlinien beachtet und eingehalten werden

Die bestehenden Gesetze, Vorschriften und Richtlinien werden beachtet und eingehalten.

8.2 Angaben zu folgenden Fragen:

a) Dient das Forschungsvorhaben

- unmittelbar dem Interesse der Patienten?

Im zweiten Teil der Studie bekommen die Patienten die Smartphone App RheumaLive® zur Verfügung gestellt. In der App können Arzneimittelaufnahmen einfach dokumentiert werden, was für den einzelnen Patienten eine Hilfe zur Verbesserung der Therapietreue darstellen könnte.

- einem rein wissenschaftlichen Ziel?

Ja, es wird die Medikamentenadhärenz mit verschiedenen Methoden gemessen und auf Ursachen für Non-Adhärenz geprüft.

- der künftigen Entwicklung von diagnostischen und therapeutischen Verfahren?

Nein.

- der Gewinnung von Erkenntnissen über Pathogenese und Prognose von Krankheiten?

Nein.

- Der Gewinnung von Erkenntnissen über sozialmedizinische Probleme?

Die Korrelation zwischen Arzneimitteladhärenz und Lebensqualität, Depression sowie Fatigue wird untersucht. Die Ergebnisse können eventuell zukünftig zur Verbesserung der Therapieadhärenz genutzt werden.

b) Bestehen Risiken für die Probanden/Patienten? Wenn ja, welche?

Nein, für die Patienten bestehen keine Risiken. Der Patient setzt seine bisherige Arzneimitteltherapie unverändert fort. Sind Änderungen in der Medikation betroffen, von denen die Adhärenz gemessen wird, kann das neu verordnete Medikament in die Anwendungsbeobachtung aufgenommen werden.

c) Entstehen für die Probanden/Patienten zusätzliche Belastungen? Wenn ja, welche?

- Aufklärung über die Studie und zur Studiendurchführung
- Zeitlicher Aufwand für das Ausfüllen der Fragebögen
- Zeitlicher Aufwand für die Verwendung der Smartphone App RheumaLive®
- Zeitlicher Aufwand für das Lesen von Informationsmaterial

d) Welche typischen und seltenen unerwünschten Wirkungen der Prüfsubstanz/Therapiemaßnahmen sind zu erwarten?
Entfällt, da es sich nicht um eine Arzneimittelprüfung handelt.

e) Welche Interaktionen der Prüfsubstanz mit eingenommenen Medikamenten können entstehen?
Entfällt, da es sich nicht um eine Arzneimittelprüfung handelt.

f) Welche Komplikationen können während des Forschungsvorhabens auftreten?
Entfällt, da es sich nicht um eine Arzneimittelprüfung handelt.

8.3 Erfassung und Behandlung und Behandlung von Komplikationen und unerwünschten Wirkungen

Entfällt, da es sich nicht um eine Arzneimittelprüfung handelt.

8.4 Welche Vorteile entstehen für die Probanden/Patienten durch die Teilnahme an dem Prüfvorhaben?

Es entstehen keine direkten Vorteile für die Probanden durch die Studienteilnahme.

8.5 Besteht entsprechender Versicherungsschutz?

Es entstehen keine zusätzlichen Risiken, die zusätzlich zu versichern sind.

8.6 Ist der Prüfungsleiter entsprechend GCP-ICH-Richtlinien informiert?

Ja, der Prüfungsleiter ist gemäß der GCP-ICH-Richtlinien informiert.

8.7 Wurden ähnliche Forschungsvorhaben oder vergleichbare Untersuchungen mit der Prüfsubstanz bereits durchgeführt? Wenn ja, mit welchem Ergebnis?

Entfällt, da es sich nicht um eine Arzneimittelprüfung handelt.

8.8 Angaben darüber, dass in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt wird

Die schriftliche Einwilligungserklärung ist beigelegt.

8.9 Einwilligungserklärung

Die schriftliche Einwilligungserklärung befindet sich im Anhang.

8.10 Angaben darüber, ob Patienten bei denen Zweifel an der Einsichtsfähigkeit bestehen, in das Forschungsvorhaben aufgenommen werden

Es werden keine Patienten in das Forschungsvorhaben aufgenommen, bei denen Zweifel an der Einsichtsfähigkeit bestehen.

8.11 Angaben darüber, ob Patienten mit eingeschränkter Einwilligungsfähigkeit (z.B. akute schwerwiegende Erkrankungen; Bewusstseins Einschränkungen; Bewusstlosigkeit; Demenzerkrankungen; Patienten, die unter gesetzlicher Betreuung stehen) in das Forschungsvorhaben aufgenommen werden sollen
Es werden weder Patienten mit eingeschränkter noch mit nicht vorhandener Einwilligungsfähigkeit in das Forschungsvorhaben eingeschlossen.

8.12 Angaben darüber,

- a) ob ein Proband-/Patientenausweis ausgestellt wird?
Nein.
- b) ob der weiterbehandelnde Arzt (in der Regel der Hausarzt) über die Teilnahme seines Patienten an dem Forschungsvorhaben informiert wird?
Nein.
- c) dass der Prüfarzt über die notwendige fachliche und persönliche Qualifikation, Erfahrung, Personal, Zeit und Einrichtung verfügt, um das Forschungsvorhaben in der beantragten Weise durchzuführen (Curriculum vitae)?
Entfällt, da es sich nicht um eine Arzneimittelprüfung handelt.
- d) dass der Leiter der Einrichtung, an der das Forschungsvorhaben realisiert werden soll, mit der Durchführung einverstanden ist (Einverständniserklärung des Klinikdirektors)?
Univ.-Prof. Dr. med. Galle, Direktor der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik, ist mit der Durchführung der Studie einverstanden.

Anlagen

Prüfplan
Patienteninformation
Patienteneinwilligungserklärung

Prof. Dr. rer. nat. Irene Krämer
Direktorin der Apotheke der
Universitätsmedizin Mainz

Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Schwarting
Leitung des Schwerpunktes Rheumatologie
und klinische Immunologie

Jens Boverter
Apotheker

9 Literaturverzeichnis

1. **Lupus Foundation of America.** Statistics on Lupus. *Lupus Foundation of America.* [Online] 21. August 2013. [Zitat vom: 7. August 2016.] <http://www.lupus.org/about/statistics-on-lupus>.
2. **Brinks, R, et al.** Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Bd. Lupus* 2014, 23, S. 1407-1411.
3. **Lupus erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e.V.** WELT-LUPUS-TAG am 10. Mai 2011 Eine Krankheit macht auf sich aufmerksam. *Lupus erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e.V.* [Online] [Zitat vom: 7. August 2016.] http://lupus-rheumanet.de/jsp/oeff_lupustag_pressemit_2011.faces.
4. **Urowitz, MB, Gladman, DD und Tom, BDM.** Changing Patterns in Mortality and Disease Outcomes for Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology.* November 2008, Bd. 35, 11, S. 2152-2158.
5. **National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases.** National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. http://www.niams.nih.gov/health_info/lupus/. [Online] Februar 2015. [Zitat vom: 7. August 2016.]
6. **Rulz-Irastorza, G und Khamashta, MA.** Hydroxychloroquine: the cornerstone of lupus therapy. *Lupus.* 2008, 17, S. 281-288.
7. **Behner, P, et al.** Effekte einer gesteigerten Therapietreue: Bessere Gesundheit und höhere Arbeitsproduktivität durch nachhaltige Änderung des Patientenverhaltens. *Bertelsmann Stiftung.* [Online] 2012. [Zitat vom: 7. August 2016.] https://www.bertelsmann-stiftung.de/fileadmin/files/BSt/Presse/imported/downloads/xcms_bst_dms_36214_36215_2.pdf.
8. **Durcan, L, et al.** Hydroxychloroquine Blood Levels in Systemic Lupus Erythematosus: Clarifying Dosing Controversies and Improving Adherence. *The Journal of Rheumatology.* November 2015, Bd. 42, 11, S. 2092-2097.
9. **Marengo, MF, et al.** Measuring therapeutic adherence in systemic lupus erythematosus with electronic monitoring. *Lupus.* Oktober 2012, Bd. 21, 11, S. 1158-1165.
10. **Koneru, Sri, et al.** Adherence to medications in systemic lupus erythematosus. *Journal of Clinical Rheumatology.* August 2008, Bd. 14, 4, S. 195-201.

Anlage 2 Patienteninformation

Apotheker Jens Boverter
Apotheke (Gebäude 704)
Langenbeckstr. 1 | 55131 Mainz
Tel.: 06131-17 4219 bzw. 4224
Email: jens.boventer@unimedizin-mainz.de



Adhärenz- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematoses

Patienteninformation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir laden Sie ein an der nachstehend beschriebenen Studie teilzunehmen.

Derzeit startet an der Universitätsmedizin Mainz eine nicht-interventionelle Studie zur Untersuchung der Arzneimiteleinahme von Patienten mit Systemischem Lupus erythematoses. In dieser Studie möchten wir untersuchen, ob die Medikamente Quensyl® (Hydroxychloroquin) oder Resochin® (Chloroquin), in Mono- oder in Kombinationstherapie mit CellCept® (Mycophenolatmofetil), Myfortic® (Mycophenolsäure), Azathioprin, Sandimmun® (Ciclosporin), Advagraf® (Tacrolimus) oder Metex® (Methotrexat) von den Patienten regelmäßig und nach Anweisung des Arztes eingenommen werden bzw. im Fall von Methotrexat appliziert werden. Auch bei gleichzeitiger Kortisontherapie während eines akuten Schubs können Sie weiterhin an der Studie teilnehmen.

Zur Erfassung der Einnahmegewohnheiten erhalten Sie jedes Ihrer Medikamente in einer speziellen Arzneimitteldose mit dem Namen MEMS™. Beim Öffnen des Deckels der Dose, in der sich die Tabletten, Kapseln bzw. Pens/Spritzen (ausschließlich bei Methotrexat) befinden, werden jeweils Datum und Uhrzeit des Öffnens gespeichert.

Zusätzlich werden wir in Form von Fragebögen weitere Information zu Ihrer täglichen Arzneimiteleinahme erheben.

Bei dieser Studie werden weder studienbedingte unerprobte Medikamente eingesetzt, noch studienbedingte Untersuchungen oder therapeutische Maßnahmen durchgeführt. Die Behandlung und Therapie erfolgt ausschließlich nach der ärztlichen Praxis und wird nicht durch die Studienteilnahme beeinflusst.

Die Studie wird in Kooperation mit Prof. Dr. Andreas Schwarting durchgeführt und wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz zugestimmt.

Was ist Ziel des Projektes?

Patienten, die an Systemischem Lupus erythematoses leiden, müssen im Verlauf ihrer Erkrankung spezielle Arzneimittel einnehmen, um akute Schübe und Organschäden möglichst zu vermeiden. Quensyl® (Hydroxychloroquin), Resochin® (Chloroquin), CellCept®

Adhärenz- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematoses

Version 4

Apotheker Jens Boventer
Apotheke (Gebäude 704)
Langenbeckstr. 1 | 55131 Mainz
Tel.: 06131-17 4219 bzw. 4224
Email: jens.boventer@unimedizin-mainz.de



(Mycophenolatmofetil), Myfortic® (Mycophenolsäure), Azathioprin, Sandimmun® (Ciclosporin), Advagraf® (Tacrolimus) oder Metex® (Methotrexat) können abhängig von der Schwere der Erkrankung alleine oder in Kombination weitere Entzündungsschübe verhindern und vor schwerwiegenden Verläufen schützen.

Wir möchten in diesem Forschungsprojekt feststellen, wie die Lupus-Medikamente eingenommen werden und ob die Einnahmegewohnheiten von erkrankungsbedingter Depression oder Fatigue (Müdigkeit/Erschöpfung) beeinflusst werden oder ob die Aktivität der Erkrankung für die Arzneimittelaufnahme eine Rolle spielt. Zusätzlich möchten wir Probleme erkennen, die bei Ihrer Einnahme dieser Medikamente auftreten, um in Zukunft Patienten bei der Einnahme ihrer Lupus-Medikamente optimal betreuen zu können.

Wie läuft das Forschungsprojekt ab?

Für das Forschungsprojekt ist es unbedeutend, welches der Medikamente Quensyl® (Hydroxychloroquin) in Mono- oder in Kombinationstherapie mit CellCept® (Mycophenolatmofetil), Myfortic® (Mycophenolsäure), Azathioprin, Sandimmun® (Ciclosporin), Advagraf® (Tacrolimus) oder Metex® (Methotrexat). Sie verwenden. Über den kompletten Zeitraum der Studie erhalten Sie Ihre Lupus-Medikamente von der Krankenhausapotheke der Universitätsmedizin Mainz. Sie erhalten Ihre Arzneimittel in einer speziellen Arzneimitteldose. Beim Öffnen des Deckels der Arzneimitteldose werden Datum und Uhrzeit gespeichert und mit einer Arzneimittelentnahme gleichgesetzt.

Nach sechs Monaten erhalten Sie eine Smartphone-App, die u.a. eine Erinnerungsfunktion beinhaltet. Mit der App können Sie auch Ihre Symptome und Arzneimittelaufnahmen dokumentieren. Danach läuft die Studie weitere drei Monate.

Zu Beginn der Studie, nach sechs und zum Ende der Studie nach neun Monaten bitten wir Sie bei einem Besuch in der Rheumatologie der Universitätsmedizin Mainz Fragebögen zum Einnahmeverhalten und zur Lebensqualität zu beantworten.

Vor Beginn der Studie werden Sie von Herrn Apotheker Jens Boventer intensiv in einem persönlichen Gespräch über die Studie aufgeklärt. Hierbei wird Ihnen die Funktionsweise der speziellen Arzneimitteldose demonstriert und erläutert.

Wie lange dauert die Teilnahme am Forschungsprojekt?

Das Forschungsprojekt dauert für den einzelnen Patienten neun Monate.

Gibt es Risiken oder Nutzen bei der Teilnahme?

Es gibt keine studienbedingten Risiken. Weder werden studienbedingte unerprobte Medikamente eingesetzt, noch studienbedingte Untersuchungen oder therapeutische Maßnahmen durchgeführt. Durch die Teilnahme werden Sie vermutlich keinen gesundheitlichen Nutzen haben. Sie bekommen Ihre Lupus-Arzneimittel während des gesamten Studienzeitraums kostenfrei von der Krankenhausapotheke der Universitätsmedizin Mainz zur Verfügung gestellt. Die Teilnahme an der Studie erfolgt auf freiwilliger Basis und verläuft unentgeltlich.

Apotheker Jens Boventer
Apotheke (Gebäude 704)
Langenbeckstr. 1 | 55131 Mainz
Tel.: 06131-17 4219 bzw. 4224
Email: jens.boventer@unimedizin-mainz.de



UNIVERSITÄTSmedizin.

MAINZ

Sie können jederzeit ohne Anhaben von Gründen, ohne dass Ihnen Nachteile entstehen, die Studienteilnahme beenden.

Datenschutzrechtliche Information

Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck der oben genannten Studie.

Erhoben werden Daten zur Anwendung Ihrer Arzneimittel, zu Ihrem Gesundheitszustand, zu verordneten Arzneimitteln und die Inhalte der Fragebögen.

Ihre Daten werden in pseudonymisierter Form (d.h. codiert ohne Angaben von Namen, Geburtsdatum oder ähnlichem) elektronisch gespeichert und ausgewertet. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Zugriff auf Ihre Daten haben ausschließlich Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremden Zugriff geschützt.

Haben Sie noch Fragen?

Sollten Sie weitere Fragen zu der Studie haben, wenden Sie sich gerne an Herrn Apotheker Jens Boventer. Die Kontaktdaten finden Sie in der Kopfzeile.

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

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

Vielen Dank.

Jens Boventer
Apotheker

Prof. Dr. Irene Krämer
Direktorin der Apotheke der
Universitätsmedizin Mainz

Univ.-Prof. Dr. A. Schwarting
Leitung der Rheumatologie der
Universitätsmedizin Mainz

Apotheker Jens Boventer
Apotheke (Gebäude 704)
Langenbeckstr. 1 | 55131 Mainz
Tel.: 06131-17 4219 bzw. 4224
Email: jens.boventer@unimedizin-mainz.de



Einwilligungserklärung

Adhärenz- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematoses

Ich, _____ (Name des Patienten)
wohnhaft in _____ (Adresse des Patienten)
wurde am _____ (Datum)

in Mainz von Herrn Prof. Dr. Schwarting 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 ebenso ausführlich die Gelegenheit, mit Herrn Boventer ausführlich über die Durchführung der Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet. Ich kann jederzeit neue Fragen stellen. Ich habe darüber hinaus den Text der Studienaufklärung gelesen und verstanden.

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.

Ich habe verstanden und bin damit einverstanden, dass meine studienbezogenen Gesundheitsdaten pseudonymisiert (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträger gespeichert und vom Auftraggeber der Studie ausgewertet werden; die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. kann nicht meiner Person zugeordnet werden.

Bei Studienwiderruf werden bereits erhobene Personendaten umgehend anonymisiert. 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, gelesen und verstanden. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie.

Mainz, den _____

Unterschrift des Patienten

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Teilnehmers eingeholt.

Mainz, den _____

Aufklärender Arzt

Apotheke der Universitätsmedizin
Jens Boventer
Langenbeckstr. 1 | 55131 Mainz
Tel.: 06131-17 2937
Fax: 06131-17 4223
Email: jens.boventer@unimedizin-mainz.de



Adhärenz- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematoses

Prüfplan

Verantwortliche Studienleiter:

Prof. Dr. rer. nat. Irene Krämer
Jens Boventer
Apotheke der Universitätsmedizin Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
Tel.: 06131-17 2937

Univ.-Prof. Dr. med. Andreas Schwarting
I. Medizinische Klinik und Poliklinik
Schwerpunkt Rheumatologie
Langenbeckstr. 1, Gebäude 605
55131 Mainz
Tel.: 06131-17 7128

Inhalt

1	Titel der Studie.....	3
2	Studiendesign	3
3	Studiendauer	3
4	Studienziele	3
4.1	Primäre Ziele.....	3
4.2	Sekundäre Ziele.....	3
5	Fragestellung und Rationale.....	3
6	Mittel zur Erfassung der Studienziele	4
7	Studienpopulation.....	4
7.1	Einschlusskriterien für Probanden/Patienten.....	4
7.2	Ausschlusskriterien für Probanden/Patienten.....	5
8	Beschreibung des Studienablaufs.....	5
9	Patienteninformation und Einwilligungserklärung	5
10	Literaturverzeichnis.....	6

1 Titel der Studie

Adhärenz- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematodes.

2 Studiendesign

Es handelt sich um eine offene, nicht-randomisiert, prospektive, nicht-interventionelle Studie.

3 Studiendauer

Das Forschungsprojekt dauert für den einzelnen Patienten neun Monate.

4 Studienziele

4.1 Primäre Ziele

- Erfassung der Adhärenz bei der Einnahme von Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure, Azathioprin, Ciclosporin, Tacrolimus, Methotrexat oder der Applikation von Methotrexat

4.2 Sekundäre Ziele

- Ermittlung von Ursachen der Non-Adhärenz
- Ermittlung des Einflusses einer Smartphone App RheumaLive® auf die Einnahmetreue
- Ermittlung des Einflusses des SLEDAIs und des Mainzer Lupus Scores auf die Adhärenz/Non-Adhärenz
- Ermittlung des Einflusses eines Fatigue-Syndroms als Folge des SLE auf die Adhärenz/Non-Adhärenz

5 Fragestellung und Rationale

Der Systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine chronisch-entzündliche Autoimmunerkrankung, an der weltweit etwa fünf Millionen Menschen leiden. Allein in Deutschland sind es etwa 40.000. (1) Im Jahr 2002 betrug die Zahl der Neuerkrankungen bei 36,7 je 100.000 Einwohner in Deutschland in einem Verhältnis von 4:1 von Frauen zu Männern. (2) SLE kann grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten, wird aber hauptsächlich bei Patienten zwischen 15 bis 44 Jahren diagnostiziert. (3) Die Krankheit äußert sich meist in Schüben, die eine unterschiedliche Ausprägung haben können, und ist bisher nicht heilbar. Durch akute Schübe werden die Organe geschädigt, sodass für Lupus-Patienten das Risiko zu versterben etwa dreimal erhöht ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. (4) Da SLE eine relativ seltene Erkrankung ist und die Symptome sich in uneinheitlicher Form zeigen, fällt die Differentialdiagnostik schwer. Die richtige Diagnose erfolgt häufig erst nach Jahren. (5)

Vor allem in akuten Schüben leiden Patienten an Fatigue, Abgeschlagenheit, Gewichtsabnahme, Frösteln oder Fieber. Charakteristisch, aber nicht immer vorhanden, sind Schmetterlingserytheme, rötliche Ausschläge im oberen Wangenbereich, einhergehend mit einer Sonnenempfindlichkeit, die akute Schübe auslösen kann. Aus den systemischen Entzündungsreaktion können Gefäßerkrankungen, rheumatische Beschwerden der Gelenke, Blutbildveränderungen, Gerinnungsstörungen sowie Nieren-, Herz und Lungenerkrankungen resultieren.

Grundsätzlich ist bei jedem Patienten zunächst das Antimalariamittel Hydroxychloroquin (HCQ) indiziert, so lange keine Kontraindikation bestehen wie z.B. Erkrankungen des blutbildenden Systems oder eine Retinopathie. HCQ vermindert die Häufigkeit von Krankheitsschüben und den resultierenden Schaden im Verlauf der Erkrankung. (6) Bei ausbleibender Wirkung oder Unverträglichkeit kann auf Chloroquin (CQ) ausgewichen werden. Bis zum Wirkeintritt wird mit Glukokortikoiden in niedrigen Dosierungen von maximal 5-7,5 mg Prednisolon-Äquivalent überbrückt. Sind höhere Dosierungen zur Symptomenkontrolle erforderlich, empfiehlt die Fachgesellschaft EULAR auch bereits bei Patienten ohne organgefährdende Manifestation Immunsuppressiva wie Mycophenolatmofetil (MMF), Mycophenolsäure (MPA), Azathioprin (AZA) und Methotrexat (MTX). Bei therapierefraktären Patienten oder Kontraindikationen ebenso Ciclosporin (CyA) oder Tacrolimus (TAC).

In Deutschland liegen keine Untersuchungen zur Messung der Medikamentenadhärenz von SLE-Patienten vor. Aufgrund der Schwere und des Fortschreitens der Erkrankung ist es bedeutend, die Gründe für eine geringe Einnahmetreue zu kennen. Auf diesen Erkenntnissen aufbauend, können Strategien zur Optimierung der Adhärenz entworfen werden.

6 Mittel zur Erfassung der Studienziele

- Morisky Scale zur Ermittlung der subjektiven Einnahmetreue
- CQR5 Fragebogen zur Ermittlung der subjektiven Einnahmetreue
- HADS Fragebogen zur Ermittlung einer Depression
- WHO-5 Fragebogen zur Lebensqualität
- Fatigue Severity Scale zur Ermittlung eines Fatigue-Syndroms

7 Studienpopulation

Eine biometrische Beratung hat stattgefunden. Da es sich um eine reine Beobachtungsstudie handelt, ist das Ergebnis mit steigender Fallzahl signifikanter. Eine umsetzbare Patientenzahl von etwa 50 wird angestrebt.

7.1 Einschlusskriterien für Probanden/Patienten

- Schriftliche Einwilligungserklärung bezüglich Datenerfassung und Teilnahmebereitschaft

Adhärenz- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematoses

4

Version 4

- Einnahme von Hydroxychloroquin, Chloroquin, Mycophenolatmofetil, Mycophenolsäure, Azathioprin, Ciclosporin, Tacrolimus, Methotrexat oder Applikation von Methotrexat
- Alter ≥ 18 Jahre
- Patienten, die Deutsch oder Englisch sprechen

7.2 Ausschlusskriterien für Probanden/Patienten

- Keine Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie
- Fehlende Einsichtsfähigkeit oder Einwilligungsfähigkeit
- Alter < 18 Jahre

8 Beschreibung des Studienablaufs

Aufgrund der Konzeption der Studie ist ausschließlich eine Gruppe vorhanden, sodass alle Probanden in die selbe Gruppe eingeteilt werden. Über den kompletten Zeitraum der Studie werden die Patienten ihre Lupus-Medikamente von der Krankenhausapotheke der Universitätsmedizin Mainz zur Verfügung gestellt bekommen. Auch bei gleichzeitiger Glukokortikoidtherapie während eines akuten Schubs können die Patienten weiterhin an der Studie teilnehmen.

Sie erhalten Ihre Arzneimittel in einem MEMS™-Behältnis, das Datum und Uhrzeit des Öffnens speichert und mit einer Arzneimittelentnahme gleichsetzt. Nach sechs Monaten werden wir die zertifizierte Smartphone-App RheumaLive® an die Patienten verteilen, die u.a. eine Erinnerungsfunktion beinhaltet. Danach läuft die Studie drei weitere Monate.

Zu Beginn der Studie, nach sechs und zum Ende der Studie nach neun Monaten erhalten die Patienten Fragebögen. Sie werden darin gebeten, Fragen zu ihrem Einnahmeverhalten und Befinden (u.a. Depression, Fatigue) zu beantworten.

Die Fragebögen und die MEMS™-Dosen werden anschließend elektronisch ausgewertet.

Die Adhärenzmessung erfolgt offen. Das heißt, der Patient ist von Beginn an darüber informiert, dass seine Einnahmetreue mittels MEMS™ elektronisch ermittelt wird.

9 Patienteninformation und Einwilligungserklärung

Jeder Patient wird intensiv in einem persönlichen Aufklärungsgespräch über das Studienvorgehen unterrichtet. Die Anwendung der MEMS™-Dosen wird demonstriert und erläutert. Unklarheiten können in diesem Gespräch geklärt werden.

Im Rahmen des Gesprächs erhält jeder Patient eine Patienteninformation und Einwilligungserklärung. Ohne Angaben von Gründen können die Patienten ihre Einwilligung jederzeit widerrufen. Die bereits gesammelten Daten gehen in die anonyme Auswertung ein. Nachteile entstehen ihnen dadurch keine.

10 Literaturverzeichnis

1. **Lupus Foundation of America.** Statistics on Lupus. *Lupus Foundation of America.* [Online] 21. August 2013. [Zitat vom: 7. August 2016.] <http://www.lupus.org/about/statistics-on-lupus>.
2. **Brinks, R, et al.** Age-specific prevalence of diagnosed systemic lupus erythematosus in Germany 2002 and projection to 2030. *Bd. Lupus* 2014, 23, S. 1407-1411.
3. **Lupus erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e.V.** WELT-LUPUS-TAG am 10. Mai 2011 Eine Krankheit macht auf sich aufmerksam. *Lupus erythematoses Selbsthilfegemeinschaft e.V.* [Online] [Zitat vom: 7. August 2016.] http://lupus-rheumanet.de/jsp/oeff_lupustag_pressemit_2011.faces.
4. **Urowitz, MB, Gladman, DD und Tom, BDM.** Changing Patterns in Mortality and Disease Outcomes for Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *The Journal of Rheumatology.* November 2008, Bd. 35, 11, S. 2152-2158.
5. **National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases.** National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases. http://www.niams.nih.gov/health_info/lupus/. [Online] Februar 2015. [Zitat vom: 7. August 2016.]
6. **Behner, P, et al.** Effekte einer gesteigerten Therapietreue: Bessere Gesundheit und höhere Arbeitsproduktivität durch nachhaltige Änderung des Patientenverhaltens. *Bertelsmann Stiftung.* [Online] 2012. [Zitat vom: 7. August 2016.] https://www.bertelsmann-stiftung.de/fileadmin/files/BSSt/Presse/imported/downloads/xcms_bst_dms_36214_36215_2.pdf.

Informationen zur Handhabung der MEMS®-Dose

1. Aufbau der Dose



Ein Mikrochip im Deckel speichert jedes Öffnen der Dose.

2. Was ist bei der Anwendung zu beachten?

- Entnehmen Sie Ihre Tabletten wie gewohnt.
- Sollten Sie bewusst vom Einnahmeschema abweichen, so dokumentieren Sie dies bitte auf dem beiliegenden Bogen.
(Bspw. Öffnen der Dose, ohne eine Tablette zu entnehmen; Entnahme mehrerer Tabletten auf einmal etc.)

3. Wie wird die Dose aufgefüllt?

- Sie erhalten rechtzeitig Nachfüllpackungen für Ihr Arzneimittel.
- Wenn Sie die letzte Tablette der vorherigen Lieferung entnehmen, lassen Sie die Dose geöffnet.
- Füllen Sie nun die Tabletten aus der Nachfüllpackung in die Dose ein und schließen Sie den Deckel.
- Nehmen Sie die nächste Dosis wie gewohnt ein.

4. Was ist mit der Dose nach Ende der Studie zu tun?

- Bitte bringen Sie den Deckel und die Dokumentationsbögen zum nächsten Ambulanztermin mit und übergeben ihn in der Apotheke.
Sie enthalten die für uns sehr wichtigen Daten.

Sie haben Fragen zur Handhabung der MEMS®-Dosen? Bitte wenden Sie sich an:

Apotheker Jens Boventer | Langenbeckstraße 1 | 55131 Mainz

Telefon: +49 (0) 6131 17 4219

E-Mail: jens.boventer@unimedizin-mainz.de

Anlage 5 Dokumentationsbogen Abweichung Entnahme

Auszufüllen von Apotheke:
Pseudonymisierungsnr. des Patienten: _____
Deckel-Nr.: _____



Dokumentationsbogen für Abweichungen bei der Entnahme von Quensyl® aus der MEMS®-Dose

Wenn Sie bewusst vom Einnahmeschema Ihres Quensyl® 200 mg abweichen oder eine der folgenden Situationen eingetreten ist, tragen Sie bitte die entsprechende Nummer in die Tabelle ein.

1. Die MEMS®-Dose wurde geöffnet, aber ich habe **keine** Tabletten entnommen. (Bitte geben Sie einen Grund an.)
2. Die MEMS®-Dose wurde geöffnet und ich habe **mehr** Tabletten entnommen als vorgesehen. (Bitte geben Sie die Anzahl der entnommenen Tabletten und einen Grund an, z.B. Umfüllen in einen Wochenblistern.)
3. Ich habe die vorgesehene Menge an Tabletten aus der MEMS®-Dose **entnommen**, diese **aber nicht eingenommen**.
4. Ich habe Tabletten **aus einer anderen Quelle** eingenommen. (Bitte geben Sie die Anzahl der Tabletten an und den Zeitraum, über den Sie diese eingenommen haben.)
5. Auffüllen der Dose aus Nachfüllpackung **nicht gleichzeitig** mit Entnahme der letzten Tablette.
6. Sonstiges. (Bitte beschreiben Sie dies näher.)

Nr.	Datum, Uhrzeit	Grund/Beschreibung

Bitte senden Sie den Bogen spätestens am Ende der Studie im vorbereiteten Rückumschlag an uns zurück, auch wenn er leer ist.

Sie haben Fragen oder benötigen weitere Dokumentationsbögen? Bitte wenden Sie sich an:

Apotheker Jens Boventer | Langenbeckstraße 1 | 55131 Mainz
Telefon: +49 (0) 6131 17 4219
E-Mail: jens.boventer@unimedizin-mainz.de

Adhärenz- und Lebensqualitätsmessung
bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematodes

FRAGEBOGEN

Sie haben Fragen zu den Fragebögen? Bitte wenden Sie sich an:

Apotheker Jens Boventer | Langenbeckstraße 1 | 55131 Mainz

Telefon: +49 (0) 6131 17-4224 bzw. 4219

E-Mail: jens.boventer@unimedizin-mainz.de

Liebe Patientin, lieber Patient,

wir interessieren uns dafür, wie Sie den Umgang mit ihren Lupusmedikamenten erleben. Auf den folgenden Seiten lesen Sie nun Aussagen, die von Patienten gemacht worden sind. Bitte geben Sie bei jeder der nachfolgenden Aussagen an, inwieweit Sie ihren Vorstellungen entspricht. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint.

Die Beantwortung des Fragebogens dauert ca. 20 Minuten. Ihre Angaben werden selbstverständlich vertraulich behandelt und anonymisiert ausgewertet.

Vielen Dank für Ihre Bereitschaft, die Fragen zu beantworten.



Apotheker Jens Boventer

FRAGEBOGEN NACH MORISKY

	ja	nein
01 Vergessen Sie manchmal, Ihre Medikamente einzunehmen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
02 Sind Sie manchmal nachlässig beim Einnehmen Ihrer Medikamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
03 Wenn Sie sich besser fühlen, nehmen Sie dann manchmal keine Medikamente ein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
04 Wenn Sie sich manchmal nach Einnahme der Medikamente schlechter fühlen, hören Sie dann auf damit?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CQR-5 (COMPLIANCE QUESTIONNAIRE RHEUMATOLOGY)

	ich stimme voll zu	ich stimme zu	ich stimme nicht zu	ich stimme überhaupt nicht zu
01 Ich nehme meine Rheuma-Arzneimittel, weil ich dann weniger Probleme habe.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
02 Ich werde nicht in Gefahr laufen, meine Rheuma-Arzneimittel zu vergessen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
03 Ich lagere meine Arzneimittel immer am selben Platz, deshalb vergesse ich nie die Einnahme.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
04 Ich nehme meine Arzneimittel, da ich meinem Rheumatologen vertraue.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
05 Was der Arzt mir sagt, daran halte ich mich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

FATIGUE SEVERITY SCALE

	trifft nicht zu						trifft voll zu
	1	2	3	4	5	6	7
01 Ich habe weniger Motivation, wenn ich erschöpft bin.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
02 Körperliche Betätigung führt zu mehr Erschöpfung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
03 Ich bin schnell erschöpft.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
04 Die Erschöpfung verursacht meine körperliche Belastbarkeit.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
05 Die Erschöpfung verursacht Probleme für mich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
06 Meine Erschöpfung behindert körperliche Betätigung.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
07 Die Erschöpfung behindert mich an der Ausführung bestimmter Aufgaben und Pflichten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
08 Die Erschöpfung gehört zu den drei mich am meisten behindernden Beschwerden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
09 Die Erschöpfung hat Einfluss auf meine Arbeit, meine Familie bzw. mein soziales Leben.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

WHO-5 FRAGEBOGEN

	die ganze Zeit	meistens	etwas mehr als die Hälfte der Zeit	etwas weniger als die Hälfte der Zeit	ab und zu	zu keinem Zeitpunkt
In den letzten zwei Wochen	5	4	3	2	1	0
01 ... war ich froh und guter Laune.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
02 ... habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
03 ... habe ich mich energisch und aktiv gefühlt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
04 ... habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
05 ... war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

HADS-D (HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE)

01 Ich fühle mich angespannt und überreizt.

- meistens
- oft
- von Zeit zu Zeit/gelegentlich
- überhaupt nicht

02 Ich kann mich heute noch so freuen wie früher.

- ganz genau so
- nicht ganz so sehr
- nur noch wenig
- kaum oder gar nicht

03 Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passieren könnte.

- ja, sehr stark
- ja, aber nicht allzu stark
- etwas, aber es macht mir keine Sorgen
- überhaupt nicht

04 Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen.

- ja, so viel wie immer
- nicht mehr ganz so viel
- inzwischen viel weniger
- überhaupt nicht

05 Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf.

- einen Großteil der Zeit
- verhältnismäßig oft
- von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft
- nur gelegentlich/nie

06 Ich fühle mich glücklich.

- überhaupt nicht
- selten
- manchmal
- meistens

07 Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen

- ja, natürlich
- gewöhnlich schon
- nicht oft
- überhaupt nicht

08 Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst.

- fast immer
- sehr oft
- manchmal
- überhaupt nicht

09 Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend.

- überhaupt nicht
- gelegentlich
- ziemlich oft
- sehr oft

10 Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren.

- ja, stimmt genau
- ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte
- möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum
- ich kümmere mich so viel darum wie immer

11 Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein.

- ja, tatsächlich sehr
- ziemlich
- nicht sehr
- überhaupt nicht

12 Ich blicke mit Freude in die Zukunft.

- ja, sehr
- eher weniger als früher
- viel weniger als früher
- kaum bis gar nicht

13 Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand.

- ja, tatsächlich sehr oft
- ziemlich oft
- nicht so sehr
- überhaupt nicht

14 Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen.

- oft
- manchmal
- eher selten
- sehr selten

Anlage 7 Zustimmung RheumaLive®

Ausfüllen von Apotheke:
Pseudonymisierungsnr. des Patienten: _____



UNIVERSITÄTSmedizin.
Apotheke MAINZ

**Universitätsmedizin Mainz
Apotheke
Jens Boventer
Langenbeckstraße 1
55131 Mainz**

Angabe zur Verwendung von RheumaLive

Liebe Patienten,

ich bitte Sie kurz Stellung zu nehmen, ob Sie die App verwenden werden.
Dies ist für mich wichtig, damit ich einen Überblick bekomme, welche Patienten der Studie erhalten bleiben.

- Nein**, ich werde RheumaLive nicht verwenden. (Die Angabe von Gründen ist unerheblich.)
- Ja**, ich werde RheumaLive verwenden.
(Bitte denken sie daran, auf Ihren Dokumentationsbögen das Startdatum der Benutzung der App zu vermerken.)

Vielen Dank für Ihre Angabe.

Sie haben Fragen oder Anregungen? Bitte wenden Sie sich an:

Apotheker Jens Boventer | Langenbeckstraße 1 | 55131 Mainz
Telefon: +49 (0) 6131 17 4219 oder 4218
E-Mail: jens.boventer@unimedizin-mainz.de

Adhärenz- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematoses

**Adhärenz- und
Lebensqualitätsmessung bei
Patienten mit Systemischem
Lupus erythematoses**

Mainz, 19.12.2017

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Die ersten sechs Monate unserer Studie sind bald vergangen. In der zweiten Phase - den letzten drei Monaten - möchten wir Sie bitten die Smartphone-App **RheumaLive** herunterzuladen. Mit ihr können Sie sich an Ihre Arzneimitteleinnahme erinnern lassen. Wir möchten untersuchen, ob die Benutzung dieser App einen positiven Einfluss auf Ihre Einnahmetreue hat.

Ich würde mich freuen, wenn Sie auch unter Benutzung der App in letzten drei Monaten meiner Studie weiterhin erhalten bleiben.

Wenn Sie die App nicht benutzen möchten, ist die eigentliche Beobachtungszeit von sechs Monaten kurz vor dem Ende. Sie können aber auch gerne ohne App weitere drei Monate die MEMS-Dosen verwenden.

Je nachdem ob Sie weiter teilnehmen möchten, bitte ich Sie, bis zu Ihrem nächsten Termin in der Rheumaambulanz bzw. zu dem Termin in drei Monaten etwa die MEMS-Dose zu verwenden.

Anschließend bringen Sie die MEMS-Dose, Deckel und alle Ihre Dokumentationsbögen (auch leere) bitte zu mir in die Apotheke. Die restliche Medikation behalten Sie selbstverständlich.

Sollten Sie umgestellt worden sein und Ihre Medikamente nicht mehr benötigen, können Sie diese ebenso bei mir abgeben.

Wenn Sie die Studie unter Benutzung der App fortführen, lassen Sie sich bitte etwa ab dem **23. Dezember 2017** über die App an Ihre Arzneimitteleinnahme erinnern. Nehmen Sie sich für das Einrichten der App ausreichend Zeit. Eine Anleitung für die Handhabung der App im Rahmen der Studie liegt ebenso bei.

Wenn Sie z.B. eine Woche später mit der Benutzung der App starten, ist dies nicht weiter problematisch. Füllen bitte den beiliegenden Stimmzettel aus - ob Sie die App benutzen wollen oder nicht - und senden ihn zurück mit dem beiliegenden **vorfrankierten Umschlag**.

Für den Download scannen Sie entweder den jeweiligen QR-Code oder suchen in Ihrem App-Store nach **RheumaLive**.

Für Benutzer eines Windows Phones ist RheumaLive leider nicht verfügbar.

Google Playstore



iTunes App-Store



Vermerken Sie bitte auf Ihren Dokumentationsbögen, ab wann Sie sich per **RheumaLive** an Ihre Arzneimittelannahme erinnern lassen.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit.

Mit freundlichen Grüßen,
Jens Boventer

Sie haben Fragen oder benötigen weitere Dokumentationsbögen? Bitte wenden Sie sich an:

Apotheker Jens Boventer | Langenbeckstraße 1 | 55131 Mainz

Telefon: +49 (0) 6131 17 4219 oder 4218

E-Mail: jens.boventer@unimedizin-mainz.de

Adhärenz- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematoses

Anlage 9 Anleitung

Was ist RheumaLive?

RheumaLive ist eine App, die für Rheuma-Patienten entwickelt wurde, um sie bei der Kontrolle ihrer Erkrankung bestmöglich zu unterstützen. Wir haben uns für die Nutzung dieser App entschieden, auch wenn Sie nicht in erster Linie für Lupus-Patienten gedacht ist, da keine Patientendaten an Dritte weitergegeben werden. Die für die Studie gewünschte Funktion beschränkt sich auf die Erinnerung Ihrer Arzneimittelaufnahme. Wir möchten untersuchen, ob eine App einen positiven Einfluss auf Ihre Arzneimitteladhärenz nehmen kann. Selbstverständlich können Sie auch die anderen Funktionen nutzen, dies bleibt Ihnen überlassen. Für die Nutzung der App stimmen Sie bitte dem Lizenzvertrag zu.

	RheumaLive
	Tagebuch
	Profil
	Medikamente
	Erinnerungen
	Kalender
	Verläufe
	Export
	Einstellungen
	Anleitung
	Datenschutz
	Über RheumaLive
	Impressum
	Professional freischalten

Das Hauptmenü erreichen Sie über folgendes Symbol:

Liste für das Hauptmenü

Jeder Punkt des Hauptmenüs führt Sie zunächst auf eine Übersichtsseite.

Sind Einträge in dem jeweiligen Kontext möglich, werden diese über **Hinzufügen** oder **Bearbeiten** (siehe oben rechts) erstellt oder angepasst.

Von Belang sind für die Studie lediglich **Profil**, **Medikamente**, **Erinnerungen**, **Kalender** und **Einstellungen**.

SCHRITT 1: IHR PROFIL ERSTELLEN

Profil

Geben Sie Ihre persönlichen Daten ein.

Profil Bearbeiten

Vorname
Jens

Nachname
Boventer

Geb. Datum

Krankenkasse

Versicherten Nr.

Geschlecht

Männlich

Weiblich

Größe (cm)

Abbrechen Speichern

Vorname
Jens

Nachname
Boventer

Geb. Datum

Krankenkasse

Versicherten Nr.

Geschlecht

Männlich

Weiblich

Größe (cm)

Gewicht (kg)

BMI (kg/m²)

Erkrankungsjahr

Die Eingabe Ihrer persönlichen Daten ist optional, Sie können diesen Schritt ebenso überspringen und direkt zur Erfassung Ihrer Medikamente übergehen.

SCHRITT 1: IHRE MEDIKAMENTE EINRICHTEN

Geben Sie Ihre Medikamente ein.

Die **neue Datenbank** müssen Sie nicht herunterladen. Da die App für Rheuma-Patienten konzipiert ist, finden Sie die meisten Medikamente nicht unter **Präparat/Wirkstoff** aufgeführt. Stattdessen geben Sie Ihr Arzneimittel einfach als Freitext unter **Präparat** ein.

Die mit * gekennzeichneten Begriffe weisen auf Pflichtfelder hin. Optional können Sie auch Ihre Packungsgröße angeben, um die Reichweite Ihrer Packung im Kalender einsehen zu können.

Wirkstoff/Präparat

Die Einzeldosis und Einheit des Wirkstoffs (pro Tablette, pro Kapsel etc.) entnehmen Sie dem Etikett Ihrer Medikamente.

Art der Therapie

Ihr persönliches Dosierungsschema

Einnahme Packung

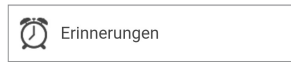
Wählen Sie zunächst das Zeitintervall **täglich** aus, anschließend die Anzahl der Mengeneinheit pro Tag. Die Uhrzeit der Einnahme legen Sie in Schritt 3 fest.

Das Packungsende wird berechnet aus der Packungsgröße, der Dosierung und dem Packungsbeginn. Wenn Sie eine neue Packung in der Apotheke ausgehändigt bekommen, muss die Packungsgröße aktualisiert werden.

Abwechselndes Einnahmeschema:

Diejenigen, die z.B. ihr Quensyl in abwechselnder Dosierung 1x/Tag und 2x/Tag einnehmen, legen unter **Präparat** zweimal Quensyl an: „Quensyl 1x/Tag“ und „Quensyl 2x/Tag“. Wählen Sie für beide **alle 2 Tage** aus. Wichtig: Damit die Einnahme abwechselnd erfolgt, muss für „Quensyl 1x/Tag“ der Packungsbeginn auf z.B. heute, für „Quensyl 2x/Tag“ das Datum auf z.B. morgen festgelegt werden. Bei dieser Variante ist nur eine einmalige Erinnerung pro Tag möglich, sprich für eine Einnahme von zwei Tabletten auf einmal. Wer besser mit zurecht kommt, kann sich nur einmal Quensyl anlegen mit Dosierungsschema 1-0-1 und jeden zweiten Tag eine Erinnerung ignorieren.

SCHRITT 3: AN EINNAHMEN ERINNERN LASSEN



Erinnerungen	
Einträge	
Arthritisschmerz	
Krankheitsaktivität	
Körperliche Funktionsfähigkeit	
Morgensteifigkeit	
Einnahme	
Cell Cept	
Packungsende	
Cell Cept	

Lassen Sie sich bitte an Ihre Arzneimitteleinnahme erinnern.

Einnahme		Bearbeiten
Bezeichnung CellCept		
Wiederholen	Täglich	
Mittags	07:00	
Nacht	19:00	
Aktiv <input checked="" type="checkbox"/>		

Für jedes Arzneimittel können Sie über den Schieberegler **Aktiv** die Erinnerungsfunktion an- und ausschalten.

Abbrechen		Speichern
Bezeichnung CellCept		
Wiederholen	Täglich	
Mittags	07:00	
Nacht	19:00	

Tragen Sie bitte die tägliche Wiederholung ein. Die Erinnerungszeiten passen Sie an Ihre gewohnten Einnahmezeiten an. Diese Einstellungen können Sie jederzeit ändern.

SCHRITT 4: KONTROLLANSICHT IM KALENDER



Kalender						
Sep 2017						
Mo	Di	Mi	Do	Fr	Sa	So
			1	2	3	
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	

Legende
● Einnahme ● Eintrag
● Packungsende ● Sonstiger

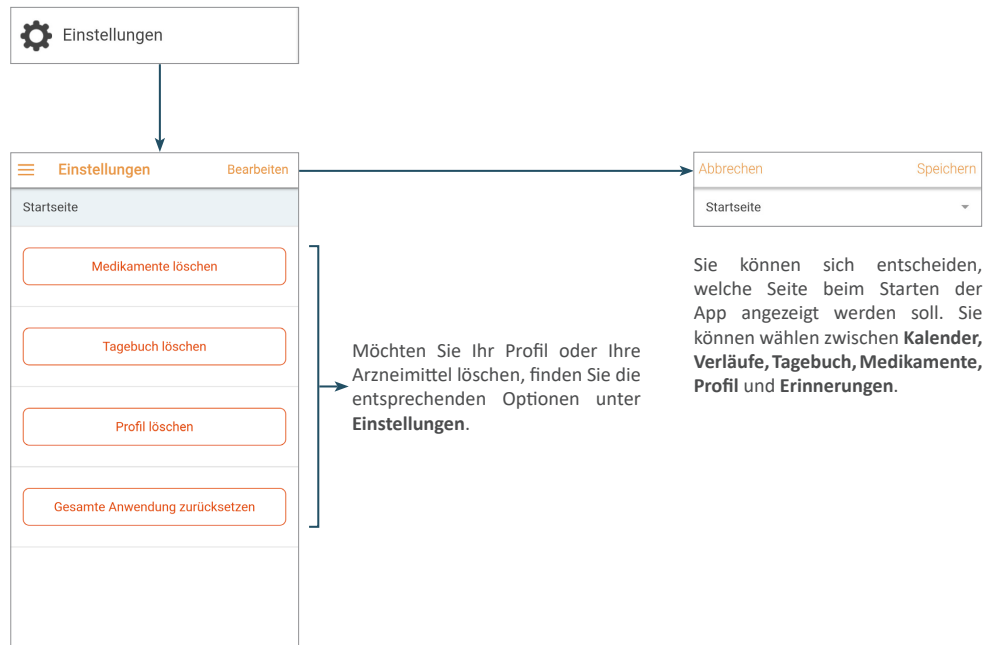
Im Kalender erhalten Sie eine Übersicht alle Termine.

11.09.17		Hinzufügen
● Cell Cept	08:00	
● Cell Cept	18:00	

In der Monatsansicht sehen Sie die Reichweite Ihrer aktuellen Arzneimittelpackung. Ebenso lange werden Sie an Ihre Arzneimitteleinnahme erinnert.

Wichtig: Bitte beachten Sie, dass eine neue Packung unter dem jeweiligen Arzneimittel mit **Bearbeiten** (oben rechts) eingetragen werden muss, damit Sie weiterhin Ihre Erinnerungen bekommen.

SCHRITT 5: EINSTELLUNGEN ÄNDERN



Anschließend ist die Einrichtung von RheumaLive im Rahmen unserer Studie abgeschlossen. Sie können natürlich gerne für sich selber die weiteren Funktionen nutzen. Die vollständige Anleitung des Vertreibers von RheumaLive mit den Erklärungen der weiteren Funktionen finden Sie im **Hauptmenü**.

Sie haben Fragen oder Probleme bei der Handhabung der App? Bitte wenden Sie sich an:

Apotheker Jens Boventer | Langenbeckstraße 1 | 55131 Mainz

Telefon: +49 (0) 6131 17 4218

E-Mail: jens.boventer@unimedizin-mainz.de

SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index		Systemischer Lupus erythematosus (SLE)	
Name	Geb.-Datum	Datum	Seite 1/2
<p>Die Punkte werden zugewiesen, wenn der Deskriptor zurzeit des Arztbesuchs oder während der 10 vorausgehenden Tage vorgelegen hat bzw. vorliegt.</p>			
➤	Beschreibung	Definition	Punkte
	Anfall	Beginn vor kurzem; metabolische, infektiöse oder medikamentöse Ursachen müssen ausgeschlossen werden	8
	Psychose	Fähigkeit, normale Aktivitäten auszuführen, aufgrund einer schweren Störung der Realitätswahrnehmung verändert; umfasst Halluzinationen, Inkohärenz, ausgeprägt lockeres Assoziieren, verarmten Gedankeninhalt, ausgeprägt unlogisches Denken, bizarres, desorganisiertes oder katatonisches Verhalten; Urämie und medikamentöse Ursachen müssen ausgeschlossen werden	8
	Psychoorganisches Syndrom	veränderte geistige Funktion mit Beeinträchtigung von Orientierung, Gedächtnis und anderen intellektuellen Funktionen; mit sehr schnellem Beginn und fluktuierenden klinischen Merkmalen; umfasst Beeinträchtigung des Bewusstseins mit verringerter Fähigkeit zu fokussieren und Unfähigkeit zu anhaltender Konzentration auf die Umgebung, plus mindestens zwei der folgenden Merkmale: Wahrnehmungsstörungen, inkohärentes Reden, Schlaflosigkeit oder Schläfrigkeit tagsüber oder gesteigerte oder gesenkte psychomotorische Aktivität; metabolische, infektiöse oder medikamentöse Ursachen müssen ausgeschlossen werden	8
	Sehstörung	retinale Veränderungen bei SLE; umfassen Schwellung der Nervenfasern (cytoid bodies), Netzhautblutungen, seröse Exsudate oder Hämorrhagien in der Choroidea oder Opticus-Neuritis; metabolische, infektiöse oder medikamentöse Ursachen müssen ausgeschlossen werden	8
	Hirnnerven-Störung	neu beginnende sensorische oder motorische Neuropathie, bei der die Hirnnerven betroffen sind	8
	Lupus-Kopfschmerz	schwerer, anhaltender Kopfschmerz; kann migräneartig sein, darf aber nicht auf Analgetika ansprechen	8
	Zerebrovaskulärer Insult	neu beginnender zerebrovaskulärer Insult(e); Ausschluss einer Arteriosklerose.	8
	Vaskulitis	Ulzeration; Gangrän; schmerzhafte Fingerknötchen; periungualer Infarkt; Splitterblutungen oder Nachweis einer Vaskulitis durch Biopsie oder Angiogramm	8
	Arthritis	mehr als zwei Gelenke mit Schmerz und Entzündungszeichen (also Empfindlichkeit, Schwellung oder Erguss)	4
	Myositis	Schwäche oder Schmerzen proximaler Muskeln, einhergehend mit erhöhter Kreatin-Phosphokinase oder Aldolase oder Nachweis einer Myositis mittels Veränderungen im EMG oder Biopsie	4
Fortsetzung auf Seite 2			
© 2006 wiskom e.K., www.wiskom.eu, nach: Kuipers/Zeidler/Köhler: Medal Rheumatologie, ISBN 3-939581-00-3			

SLEDAI – Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index

Systemischer Lupus erythematoses (SLE)

Name | Geb.-Datum | Datum | Seite 2/2

Harnzylinder	granuläre Zylinder oder Erythrozyten-Zylinder	4
Hämaturie	> 5 Erythrozyten im Mikroskopierfeld bei 400facher Vergrößerung (high power field, hpf); Steine, Infektion oder andere Ursachen müssen ausgeschlossen werden	4
Proteinurie	> 0,5 g/24 Stunden; neu beginnend oder Steigerung in jüngster Zeit um mehr als 0,5 g/24 Stunden	4
Pyurie	> 5 Leukozyten im Mikroskopierfeld bei 400facher Vergrößerung; Ausschluss einer Infektion	4
Erythem	Neubeginn oder erneutes Auftreten eines Erythems	2
Alopezie	Neubeginn oder erneutes Auftreten von pathologischem Haarausfall, diffus oder als Alopezia areata	2
Schleimhaut-Ulzera	Neubeginn oder erneutes Auftreten oraler oder nasaler Ulzerationen	2
Pleuritis	pleuritische Schmerz im Brustkorb, mit Pleurareiben oder Erguss oder Verdickung der Pleura	2
Perikarditis	perikardialer Schmerz mit mindestens einem der folgenden Merkmale: Reiben, Erguss oder Bestätigung durch EKG oder Echokardiogramm	2
Komplement-verminderung	verringerte Werte für CH50, C3 oder C4, unterhalb der für die Labortests normalen unteren Referenzbereiche	2
erhöhte dsDNA-Antikörper	im Labortest oberhalb des Normbereichs	2
Fieber	> 38 °C; Ausschluss einer infektiösen Ursache	1
Thrombozytopenie	< 100.000 Thrombozyten pro µl	1
Leukopenie	< 3.000 Leukozyten pro µl; Ausschluss einer medikamentösen Ursache	1



Berechnung:

Summe Punkte = SLEDAI =



Verweise:

Interpretation: Meda! Rheumatologie, Seite 83

Online-Rechner: <http://www.medal-org.de> (Deutsch)

<http://www.medalreg.com/medal/medal/ch22/ch22.07/ch22.07.02.php> (Englisch)

Anlage 11 RheumaLive®-Bewertung mittels SUS

Pseudonymisierungsnr.: _____

FRAGEBOGEN: Einschätzung der Nutzerfreundlichkeit von RheumaLive®

Sehr geehrte Patientinnen und Patienten,

im Zusammenhang mit meiner Studie zur Adhärenz- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten mit Systemischem Lupus erythematodes an der Universitätsmedizin Mainz, haben Sie die Smartphone App RheumaLive® verwendet. Abschließend ist von Interesse, wie Sie die Nutzerfreundlichkeit von RheumaLive® einschätzen.

Ich möchte Sie bitten, sich ein paar Minuten Zeit zu nehmen und den ausgefüllten Fragebogen in den vorgefertigten Rücksendeumschlag zu legen und an mich zurück zu senden. Denken Sie bitte auch ggf. daran, die MEMS-Deckel zurückzusenden.

Die Beantwortung der Fragen erfolgt selbstverständlich anonym.

Ich bedanke mich ganz herzlich für Ihre Teilnahme!

SUS-Score

		Stimme gar nicht zu				Stimme voll zu
01	Ich kann mir sehr gut vorstellen, RheumaLive® regelmäßig zu nutzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
02	Ich empfinde RheumaLive® als unnötig komplex.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
03	Ich empfinde RheumaLive® als einfach zu nutzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
04	Ich denke, dass ich technischen Support brauchen würde, um RheumaLive® zu nutzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
05	Ich finde, dass die verschiedenen Funktionen von RheumaLive® gut integriert sind.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
06	Ich finde, dass es in RheumaLive® zu viele Inkonsistenzen gibt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
07	Ich kann mir vorstellen, dass die meisten Leute RheumaLive® schnell beherrschen lernen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
08	Ich empfinde die Bedienung als sehr umständlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
09	Ich habe mich bei der Benutzung von RheumaLive® sehr sicher gefühlt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Ich musste eine Menge Dinge lernen, bevor ich mit RheumaLive® arbeiten konnte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anlage 12 Fatigue nach alternativem Cutoff FSS ≥ 4

Tab. 8.1: Häufigkeitsverteilung nach Vorhandenseins eines Fatigue-Syndroms alternativ anhand des Schwellenwerts FSS ≥ 4 zu den Messzeitpunkten Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m})

	t_0	t_{6m}	t_{9m}
	N = 47	N = 38	N = 8
	n (%)	n (%)	n (%)
keine Fatigue	15 (32)	15 (39)	2 (25)
Fatigue	32 (68)	23 (61)	6 (75)

Anlage 13 Angst und Depression nach alternativem Cutoff HADS-Score ≥ 8

Tab. 8.2: Häufigkeitsverteilung nach Vorhandenseins von Angst und Depression alternativ anhand des Schwellenwerts HADS-Score ≥ 8 zu den Messzeitpunkten Studienbeginn (t_0), nach 6 (t_{6m}) und nach 9 Monaten (t_{9m})

	t_0	t_{6m}	t_{9m}
	N = 46	N = 38	N = 8
	n (%)	n (%)	n (%)
keine Angst	28 (61)	26 (68)	5 (63)
Angst	18 (39)	12 (32)	3 (38)
keine Depression	32 (70)	31 (82)	6 (75)
Depression	14 (30)	7 (18)	2 (25)

Anlage 14 Übersichtstabelle patientenbezogener Compliance-Raten

Tab. 8.3: Übersichtstabelle patientenbezogener Compliance-Raten (TC, DC, TiC) in den Monaten 1 – 6; unterteilt nach ausgewerteten Beobachtungstagen, arzneimittel- und patientenbezogenen Gesamt-Compliance-Raten

Pseudonym	Arzneimittel	Ausgewertete Tage	Arzneimittelbezogen			Gesamt		
			TC-Rate	DC-Rate	TiC-Rate	TC-Rate	DC-Rate	TiC-Rate
			[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
1	HCQ	168	100	98	92	100	98	92
5	HCQ	167	100	100	100	167	100	100
6	HCQ	183	77	74	71	183	77	74
8	MMF	183	64	45	28	65	44	28
	HCQ	183	64	43	27			
10	MMF	183	98	97	91	99	98	92
	HCQ	183	100	99	93			
11	MMF	152	100	100	95	100	99	92
	HCQ	152	99	98	97			
12	HCQ	175	87	83	52	87	83	52
13	HCQ	196	91	90	81	91	90	81
14	HCQ	194	98	98	97	99	99	89
	CSA	194	100	99	80			
15	HCQ	182	97	97	–*	97	97	94
	AZA	146	97	97	94			
16	HCQ	184	23	23	7	23	23	7
17	MMF	183	91	80	63	94	87	72
	MMF	182	96	94	82			

* TiC-Rate nicht bestimmbar, da täglich abwechselndes Einnahmeregimen 1 – 0 – 1 und 1 – 0 – 0

Fortsetzung Tab. 7.3: Übersichtstabelle patientenbezogener Compliance-Raten (TC, DC, TiC) in den Monaten 1 – 6

Pseudonym	Arzneimittel	Ausgewertete Tage	Arzneimittelbezogen			Gesamt		
			TC-Rate	DC-Rate	TiC-Rate	TC-Rate	DC-Rate	TiC-Rate
			[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
18	CSA	204	100	99	94	100	99	94
	HCQ	204	100	99	94			
19	HCQ	174	75	61	49	75	61	49
20	MMF	179	101	99	98	100	99	99
	HCQ	179	99	99	99			
21	HCQ	231	99	99	98	99	99	98
24	HCQ	215	68	44	33	68	44	33
25	HCQ	216	92	83	72	90	82	69
	MPA	216	89	81	65			
26	HCQ	188	99	98	87	99	98	87
27	HCQ	195	93	90	49	94	93	66
	AZA	188	96	96	83			
28	MMF	152	78	75	67	83	78	68
	HCQ	187	89	81	–*			
	MMF	35	83	83	74			
29	HCQ	212	74	88	64	74	88	64
30	MMF	180	100	99	90	100	99	90
31	HCQ	202	91	89	74	91	89	74
32	HCQ	190	98	92	–*	98	92	–*
33	HCQ	173	100	99	81	100	99	81

* TiC-Rate nicht bestimmbar, da täglich abwechselndes Einnahmeregimen 1 – 0 – 1 und 1 – 0 – 0

Fortsetzung Tab. 7.3: Übersichtstabelle patientenbezogener Compliance-Raten (TC, DC, TiC) in den Monaten 1 – 6

Pseudonym	Arzneimittel	Ausgewertete Tage	Arzneimittelbezogen			Gesamt		
			TC-Rate	DC-Rate	TiC-Rate	TC-Rate	DC-Rate	TiC-Rate
			[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
34	HCQ	181	100	96	–*	100	96	–*
35	HCQ	169	100	100	96	100	100	96
36	HCQ	167	98	96	78	98	96	78
38	HCQ	210	101	98	92	95	91	80
	MMF	210	93	87	74			
	MMF	210	93	87	74			
39	HCQ	168	99	98	93	99	98	93
40	HCQ	175	85	64	54	87	67	55
	MMF	62	96	82	62			
	MMF	110	85	62	52			
41	HCQ	167	85	83	74	86	85	76
	TAC	118	90	89	79			
	TAC	167	85	84	75			
42	HCQ	171	36	24	18	43	27	22
	MPA	171	49	30	16			
43	HCQ	184	92	91	83	92	91	83
44	AZA	167	72	71	40	72	72	40
	HCQ	167	72	73	40			
45	HCQ	174	95	99	94	95	99	94

* TiC-Rate nicht bestimmbar, da täglich abwechselndes Einnahmeregimen 1 – 0 – 1 und 1 – 0 – 0

Fortsetzung Tab. 7.3: Übersichtstabelle patientenbezogener Compliance-Raten (TC, DC, TiC) in den Monaten 1 – 6

Pseudonym	Arzneimittel	Ausgewertete Tage	Arzneimittelbezogen			Gesamt		
			TC-Rate	DC-Rate	TiC-Rate	TC-Rate	DC-Rate	TiC-Rate
			[%]	[%]	[%]	[%]	[%]	[%]
47	HCQ	209	86	85	50	67	58	44
	CSA	100	83	67	65			
	CSA	209	40	28	27			
48	HCQ	188	94	93	69	94	93	69
	CSA	188	94	93	69			
49	CSA	183	100	100	98	99	99	98
	CSA	183	99	99	96			
	HCQ	183	99	99	99			
50	HCQ	183	100	100	100	100	100	100
51	HCQ	168	101	99	98	100	99	93
	MMF	168	100	99	88			
52	HCQ	183	96	89	88	96	89	88
53	HCQ	188	98	95	93	99	95	94
	MMF	188	101	96	95			
54	CQ	198	93	89	75	87	74	60
	MMF	198	81	60	44			
55	HCQ	202	22	22	15	22	22	15
57	HCQ	164	98	98	84	93	81	66
	MMF	164	88	65	47			

* TiC-Rate nicht bestimmbar, da täglich abwechselndes Einnahmeregimen 1 – 0 – 1 und 1 – 0 – 0

Posterbeiträge und Vorträge

Posterbeiträge

21. European Symposium on Patient Compliance and Persistence (ESPA-COMP), Budapest, 2017:

Evaluation of Medication Adherence in patients with systemic lupus erythematosus disease

43. Wissenschaftlicher Kongress des Bundesverbandes deutscher Krankenhausapotheker (ADKA), Stuttgart, 2018:

Bewertung der Arzneimitteladhärenz von Patienten mit Systemischem Lupus erythematosus

Vorträge

7. Doktorandentagung und Forschungstagung in klinischer Pharmazie (LAUD-Doktorandentagung), Heidelberg, 2017:

Bewertung der Arzneimitteladhärenz von Patienten mit Systemischem Lupus erythematosus

8. Doktorandentagung und Forschungstagung in klinischer Pharmazie (LAUD-Doktorandentagung), Dresden, 2018:

Bewertung der Arzneimitteladhärenz von Patienten mit Systemischem Lupus erythematosus Update