

**Das OtCM™-System zur elektronischen  
Compliance-Messung**

**Qualitätsuntersuchung der OtCM™-Blister und e-Dispenser  
Validierung und Nutzenevaluation im Vergleich mit MEMS®**

**Dissertation**

**zur Erlangung des akademischen Grades**

**“Doktor der Naturwissenschaften”**

**im Promotionsfach Pharmazie**

**am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften**

**der Johannes Gutenberg-Universität Mainz**

**Institut für Pharmazie und Biochemie**

**Carola Jekle**

**geboren am 23.10.1980 in Krumbach (Schwaben)**

**Mainz, 2011**

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 25.01.2011

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>V</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Patienten(non-)compliance – „altes“ Problem, junge         Wissenschaft.....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Ausmaß und Folgen der Non-Compliance.....	1
1.1.2. Formen und Kennzahlen der Compliance .....	3
1.1.3. Pharmionics .....	6
<b>1.2. Ziele der Compliance-Messung .....</b>	<b>7</b>
<b>1.3. Methoden der Compliance-Messung.....</b>	<b>11</b>
<b>1.4. Elektronische Compliance-Messung.....</b>	<b>12</b>
1.4.1. Systeme zur elektronischen Compliance-Messung .....	13
1.4.2. Das Objective therapy Compliance Measurement (OtCM™)-System .....	16
<b>2. Ziele und Fragestellungen .....</b>	<b>18</b>
<b>3. Qualitätsuntersuchung und Validierung der OtCM™-         Blisterpackungen.....</b>	<b>20</b>
<b>3.1. Material und Methoden .....</b>	<b>21</b>
3.1.1. OtCM™-aktivierte Blister .....	21
3.1.2. Geräte und Software .....	23
3.1.3. Risikoanalyse zur Auswahl der Validierungsparameter .....	24
3.1.4. Festlegung und Definition der Validierungsparameter .....	26
3.1.5. Festlegung von Akzeptanzkriterien und Auswertung .....	29
3.1.5.1. Auswertung auf Instrumentenebene .....	29
3.1.5.2. Auswertung auf Ereignisebene.....	30
3.1.6. Festlegung der zu testenden Einheiten .....	31
3.1.7. Methodik der Qualitätsprüfungen .....	31
3.1.7.1. Methodik der Qualitätsprüfungen für Version 1 (Prüfplan 1) .....	32
3.1.7.2. Methodik der Qualitätsprüfungen für Version 2 (Prüfplan 2) .....	35
3.1.7.3. Methodik der Qualitätsprüfungen für Version 3 (Prüfplan 3) .....	36
<b>3.2. Ergebnisse.....</b>	<b>38</b>
3.2.1. Qualität der OtCM™-Blister Version 1 .....	38

3.2.1.1. Ergebnisse der Auswertung auf Instrumentenebene .....	38
3.2.1.2. Ergebnisse der Auswertung auf Ereignisebene .....	39
3.2.2. Qualität der OtCM™-Blister Version 2 .....	41
3.2.2.1. Ergebnisse der Auswertung auf Instrumentenebene .....	41
3.2.2.2. Ergebnisse der Auswertung auf Ereignisebene .....	43
3.2.3. Qualität der OtCM™-Blister Version 3 .....	44
3.2.3.1. Ergebnisse der Auswertung auf Instrumentenebene .....	44
3.2.3.2. Ergebnisse der Auswertung auf Ereignisebene .....	45
3.2.4. Optimierung der OtCM™-Blister Version 1 bis 3.....	47
<b>3.3. Diskussion.....</b>	<b>48</b>
3.3.1. Auswahl der Methode .....	48
3.3.2. Eignung der Methode.....	48
3.3.2.1. Risikoanalyse und Validierungsparameter.....	48
3.3.2.2. Festlegung der zu testenden Einheiten .....	49
3.3.2.3. Methodik der Qualitätsprüfungen.....	49
3.3.3. Fehleranalyse der OtCM™-Blister Version 1 .....	51
3.3.3.1. Probleme bei der Funktionalität .....	51
3.3.3.2. Analyse der fehlerhaften Entnahmezeiten .....	52
3.3.3.3. Sensitivität und Spezifität .....	55
3.3.3.4. Robustheit .....	56
3.3.3.5. Selektivität.....	56
3.3.4. Fehleranalyse der OtCM™-Blister Version 2 .....	56
3.3.4.1. Probleme bei der Funktionalität .....	56
3.3.4.2. Richtigkeit und Robustheit.....	57
3.3.4.3. Sensitivität und Spezifität .....	57
3.3.5. Fehleranalyse der OtCM™-Blister Version 3 .....	58
3.3.5.1. Probleme bei der Funktionalität .....	58
3.3.5.2. Richtigkeit und Robustheit.....	58
3.3.5.3. Sensitivität und Spezifität .....	59
3.3.6. Funktionalität und Verlässlichkeit der OtCM™-Blister.....	59
<b>4. Untersuchung der Funktionalität und Anwender-freundlichkeit der OtCM™ e-Dispenser .....</b>	<b>60</b>
<b>4.1. Material und Methoden .....</b>	<b>60</b>
4.1.1. OtCM™ e-Dispenser .....	60
4.1.2. Prüfung der Funktionalität und Verlässlichkeit der OtCM™ e-Dispenser ..	62
4.1.3. Prüfung der Anwenderfreundlichkeit der OtCM™ e-Dispenser .....	62

<b>4.2. Ergebnisse</b> .....	<b>63</b>
4.2.1. Qualität der OtCM™ e-Dispenser .....	63
4.2.2. Anwenderfreundlichkeit der OtCM™ e-Dispenser .....	64
<b>4.3. Diskussion</b> .....	<b>66</b>
4.3.1. Qualität der OtCM™ e-Dispenser .....	66
4.3.2. Anwenderfreundlichkeit der OtCM™ e-Dispenser .....	66
4.3.3. Eignung des OtCM™ e-Dispensers für den praktischen Einsatz .....	67
<b>5. Klinische Studie zur Compliance-Messung mittels des OtCM™ –     Systems im Vergleich zu MEMS®</b> .....	<b>68</b>
<b>5.1. Material und Methoden</b> .....	<b>68</b>
5.1.1. Das „Medication Event Monitoring System“ (MEMS®) als Vergleichsstandard .....	68
5.1.2. Kriterien für die Validität der elektronischen Compliance-Messung .....	69
5.1.3. Studiendesign und Studienpopulation .....	71
5.1.4. Organisation und Ablauf der Studie.....	72
5.1.5. Geräte und Software für die Studie .....	73
5.1.5.1. OtCM™-aktivierte Rekawan®-Blister .....	73
5.1.5.2. MEMS® .....	73
5.1.5.3. Software .....	74
5.1.6. Vergleich des OtCM™-Systems mit MEMS® in der klinischen Anwendung .....	74
5.1.6.1. Vergleich des OtCM™-Systems mit MEMS® hinsichtlich der Datenqualität .....	74
5.1.6.2. Vergleich des OtCM™-Systems mit MEMS® hinsichtlich Anwenderfreundlichkeit und Patientenakzeptanz .....	76
5.1.6.3. Vergleich des OtCM™-Systems mit MEMS® hinsichtlich Zeitaufwand für Bereitstellung und Datenauswertung .....	77
5.1.7. Untersuchung der Validität des OtCM™-Systems im Vergleich zu MEMS® .....	77
5.1.7.1. Funktionalität .....	77
5.1.7.2. Korrelation der elektronisch erfassten Entnahmedaten mit der Medikamenteneinnahme .....	78
5.1.7.3. Einfluss des elektronischen Monitorings auf die Compliance.....	78
<b>5.2. Ergebnisse</b> .....	<b>79</b>
5.2.1. Patientenpopulation und Beobachtungszeitraum.....	79

5.2.2. Vergleich des OtCM™-Systems mit MEMS® in der klinischen Anwendung	80
5.2.2.1. Datenqualität des OtCM™-Systems und MEMS® im Vergleich	80
5.2.2.2. Anwenderfreundlichkeit und Patientenakzeptanz des OtCM™-Systems und MEMS® im Vergleich	84
5.2.2.3. Zeitaufwand für Bereitstellung und Datenauswertung beim OtCM™-System und MEMS® im Vergleich	86
5.2.3. Validität des OtCM™-Systems im Vergleich zu MEMS®	87
5.2.3.1. Funktionalität	87
5.2.3.2. Korrelation der Entnahmedaten mit der Medikamenteneinnahme	87
5.2.3.3. Einfluss des elektronischen Monitorings auf die Compliance	89
<b>5.3. Diskussion</b>	<b>91</b>
5.3.1. Patientenpopulation und Beobachtungszeitraum	91
5.3.2. Vergleich des OtCM™-Systems mit MEMS® in der klinischen Anwendung	92
5.3.2.1. Datenqualität des OtCM™-Systems und MEMS® im Vergleich	92
5.3.2.2. Anwenderfreundlichkeit und Patientenakzeptanz des OtCM™-Systems und MEMS® im Vergleich	94
5.3.2.3. Zeitaufwand für Bereitstellung und Datenauswertung beim OtCM™-System und MEMS® im Vergleich	95
5.3.3. Validität des OtCM™-Systems im Vergleich zu MEMS®	97
5.3.3.1. Funktionalität	97
5.3.3.2. Korrelation der Entnahmedaten mit der Medikamenteneinnahme	98
5.3.3.3. Einfluss des elektronischen Monitorings auf die Compliance	101
5.3.4. Nutzevaluation des OtCM™-Systems im Vergleich zu MEMS®	102
5.3.5. Ausblick	103
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>106</b>
6.1. <b>Qualitätsuntersuchung und Validierung der OtCM™-Blisterpackungen</b>	<b>106</b>
6.2. <b>Untersuchung der Funktionalität und Anwenderfreundlichkeit der OtCM™ e-Dispenser</b>	<b>107</b>
6.3. <b>Klinische Studie zur Compliance-Messung mittels des OtCM™-Systems im Vergleich zu MEMS®</b>	<b>108</b>
<b>7. Literatur</b>	<b>110</b>
<b>8. Anhang</b>	<b>117</b>

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ApoBetrO</b>	Apothekenbetriebsordnung
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practice
<b>HAART</b>	Highly Active Antiretroviral Therapy
<b>ICH</b>	International Conference on Harmonization
<b>INR</b>	International Normalized Ratio
<b>ITT</b>	Intention-to-treat
<b>MGMM</b>	Measurement Guided Medication Management
<b>RFID</b>	Radio Frequency Identification
<b>TCG</b>	The Compliers Group
<b>TDM</b>	Therapeutisches Drug Monitoring
<b>WHO</b>	World Health Organization

# **1. Einleitung**

## **1.1. Patienten(non-)compliance – „altes“ Problem, junge Wissenschaft**

„Drugs don't work if you don't take them“ – „Arzneimittel wirken nur in Patienten, die sie auch einnehmen“ – so fasste der US-amerikanische Stabsarzt C. Everett Koop 1984 bei einer Konferenz über Patientencompliance das Problem der Non-Compliance prägnant zusammen [51;64].

Patientencompliance ist definiert als das „Ausmaß, in dem das Verhalten eines Patienten bezüglich der Einnahme seiner Medikamente mit dem medizinischen Rat übereinstimmt“ [38;41]. Mangelnde Compliance ist ein altbekanntes Problem in der Arzneitherapie. Bereits Hippokrates (460 – 370 v. Chr.) war sich der Tatsache bewusst, dass Patienten vorgeben, ihre Medikamente eingenommen zu haben [79] und seit dieser Zeit wird die Compliance beobachtet und dokumentiert [59]. Verschiedene Typen von Non-Compliance können dabei identifiziert werden: (1) Patienten nehmen keine Medikation ein, (2) hören vorzeitig mit der Einnahme auf oder (3) weichen vom verordneten Einnahmeschema ab [32].

### **1.1.1. Ausmaß und Folgen der Non-Compliance**

Direkte Folgen mangelnder Compliance sind fehlendes oder ungenügendes Ansprechen der Therapie, Nachlassen der Wirkung, Entwicklung einer Therapieresistenz, Exazerbationen der Grunderkrankung, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und ein erhöhtes Risiko für Folgeerkrankungen [51]. Solche Behandlungsmisserfolge führen zu unnötigen Dosiserhöhungen oder Therapieintensivierungen, kostspieligen diagnostischen Untersuchungen, vermehrten oder verlängerten Krankenhausaufenthalten, aufwändigeren medizinischen Eingriffen bis hin zu frühzeitiger Pflegebedürftigkeit und Todesfällen. Dies belastet nicht nur den Patienten selbst, sondern verursacht auch hohe zusätzliche Kosten im Gesundheitssystem.

In den USA werden die durch Non-Compliance verursachten Kosten auf jährlich 100 – 300 Mrd. Dollar geschätzt [23;59] und über 5% aller Hospitalisierungen sind auf schlechte Compliance zurückzuführen [64].

Das Ausmaß der Non-Compliance im klinischen Alltag ist immens. Die WHO schätzt, dass in den Industrieländern nur etwa 50% der an chronischen Krankheiten leidenden Patienten und noch weniger in den Entwicklungsländern mit ihrer (Langzeit-)Therapie

compliant sind [95]. Eine Meta-Analyse, bei der 569 Studien aus den Jahren 1948 – 1998 untersucht wurden, ergab eine durchschnittliche Compliance-Rate von 76%, die je nach Krankheitsbild deutlich schwankte. Die höchsten Compliance-Raten wurden bei HIV-Infektionen und Arthritis gefunden (88% bzw. 81%), die niedrigsten bei Diabetes mellitus und Schlafstörungen (68% bzw. 66%) [23]. Besonders problematisch ist die Compliance auch bei psychiatrischen Patienten; 50% der Patienten beenden nach drei Monaten eigenständig die Einnahme von Antidepressiva. Bei Schizophrenie wird die durchschnittliche Compliance auf 50-60% geschätzt und bei bipolaren Störungen sogar nur auf 35% [59].

Bei chronischen Erkrankungen nimmt die Compliance nach sechs Monaten dramatisch ab [59]. Eine von 1991-2001 bei Allgemeinärzten in Großbritannien durchgeführte Kohortenstudie ergab bei neu diagnostizierter Hypertonie Abbruchraten von 20% nach sechs Monaten und 29% nach einem Jahr [7]. Selbst bei der Einnahme von Immunsuppressiva, bei der üblicherweise sehr hohe Compliance-Raten zu erwarten sind, deckte eine Studie mit Jugendlichen (12-21 Jahre) ein halbes Jahr nach Transplantation eine Non-Compliance-Rate von 45% auf, die auch mit einer höheren Rate an Abstoßungsreaktionen korrelierte [4].

*Briesacher et al.* untersuchten die Compliance-Raten bei sieben verschiedenen chronischen Erkrankungen an über 700.000 Patienten. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 1.1.-1* zusammengefasst.

*Tabelle 1.1.-1: Compliance bei sieben verschiedenen chronischen Erkrankungen*

Dargestellt ist der prozentuale Anteil an Patienten mit >80% Compliance, definiert als „medication possession ratio“ (MPR), d.h. Anteil an Tagen, an denen die Patienten genügend Medikamente zur Verfügung hatten [6]

<b>Erkrankung</b>	<b>Compliance</b>
Bluthochdruck	72%
Schilddrüsenunterfunktion	68%
Typ-2-Diabetes	65%
Anfallsleiden	61%
Hypercholesterinämie	55%
Osteoporose	51%
Gicht	37%

Vor diesem Hintergrund erscheint es notwendig und sinnvoll, die Compliance durch gezielte Maßnahmen zu fördern, wodurch die Patientensicherheit erhöht und Kosten gesenkt werden. Es wird sogar vermutet, dass die Steigerung der Effektivität Compliance-fördernder Interventionen einen größeren Einfluss auf die Gesundheit der Bevölkerung hat als die Verbesserung spezifischer Therapien, weshalb die WHO eine

Guideline zur Verbesserung der Strategien zur Förderung der Medikamentencompliance verfasst hat [95].

### 1.1.2. Formen und Kennzahlen der Compliance

Grundlage für gezielte Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance sind valide Compliance-Daten, sowie verlässliche Informationen, wie hoch die Compliance bei der jeweiligen Therapie sein muss. Es liegen zwar viele Studien zur Compliance bei verschiedenen Erkrankungen vor, die Daten schwanken aber sehr stark und sind aufgrund der Vielzahl an Methoden zur Compliance-Messung und unterschiedlicher Definitionen von Compliance kaum vergleichbar.

Wichtig ist zunächst die Erkenntnis, dass die Ausführung einer Arzneimitteltherapie ein dynamischer, mit der Zeit fluktuierender Prozess ist und nicht von einer einzelnen Zahl repräsentiert werden kann. Die klassische Einteilung von Patienten in compliant oder non-compliant (Dichotomisierung) ist daher oft nicht zufrieden stellend und eigentlich überholt [85].

#### Compliance und Persistenz

Die ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) unterscheidet zur Beschreibung des Einnahmeverhaltens zwei verschiedene Aspekte:

- Die *Medikamenten-Compliance* beschreibt das Ausmaß, in dem ein Patient in Übereinstimmung mit der verschriebenen Medikation bezüglich Intervall und Dosis handelt, wird über einen Zeitraum betrachtet und als Prozentzahl dargestellt.
- Die *Persistenz* beschreibt die Dauer vom Start bis zum Ende oder Abbruch der Therapie [85], wobei je nach pharmakologischen Eigenschaften des Arzneimittels und der klinischen Situation „erlaubte Lücken“ definiert werden. Erfolgt über einen darüber hinausgehenden Zeitraum keine Einnahme, gilt dies als Therapieabbruch [17].

*Urquhart et al.* unterteilen eine erfolgreiche Pharmakotherapie in drei Phasen (*siehe Abbildung 1.1.-2*):

- 1) der Prozess beginnt mit der Akzeptanz des Therapieplans („acceptance“)
- 2) die Ausführungsqualität („execution“) charakterisiert den Verlauf des Prozesses bzw. stellt dar, wie exakt sich der Patient an das Dosierungsschema hält
- 3) der Therapieabbruch („discontinuation“) beendet den Prozess.

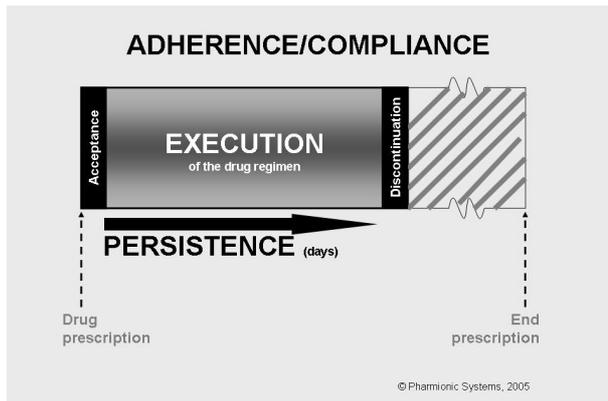


Abb. 1.1.-2: Phasen einer Pharmakotherapie und Compliance. [77]

„Acceptance“ und „Discontinuation“ sind dichotom zu bewerten. Die „Execution“ ist ein kontinuierlicher Prozess und wird durch Vergleich von zwei Zeitserien, der tatsächlichen und der idealen Einnahmehistorie quantifiziert. Compliance bzw. der im englischsprachigen Raum häufig synonym verwendete Begriff „Adherence“ stellt hier einen Überbegriff dar [77].

### Kennzahlen zur Quantifizierung der Compliance

Seit Einführung des elektronischen Compliance-Monitorings (*siehe Abschnitt 1.4.*) ist es möglich, die Einnahmehistorie über längere Zeit objektiv und verlässlich aufzuzeichnen. Diese Einnahmeprofile haben einen viel höheren Informationsgehalt als die mit den bisher existierenden Methoden ermittelten Daten. Um die Informationen darstellen zu können, werden bereits seit den 90er Jahren spezifische Definitionen zu verschiedenen Aspekten der Compliance verwendet, bei denen sowohl die Menge der eingenommenen Arzneimittel als auch die Dosierungsintervalle berücksichtigt werden und beides quantifiziert werden kann [16;26;27;59]. Compliance stellt dabei den Grad der Übereinstimmung zwischen der tatsächlichen Einnahmehistorie des Patienten und dem verordneten Dosierungsschema dar [72;85].

Die so genannte „*Taking Compliance*“ [11;59;80] beschreibt den Anteil eingenommener Dosen im Verhältnis zur Anzahl über einen bestimmten Zeitraum verschriebener Dosen.

$$\textit{Taking Compliance} = \frac{\text{Anzahl eingenommene Dosen}}{\text{Anzahl verschriebene Dosen}} \times 100\%$$

Sie zeigt also den Durchschnitt der eingenommenen Dosen. „Drug Holidays“ (Taking Compliance <100%) und Überdosierung (Taking Compliance >100%) sind erkennbar. Sie gibt jedoch keine Information über die Einnahmezeitpunkte und ob das

Medikament regelmäßig eingenommen wurde oder Perioden mit Über- und Unterdosierung sich abwechselten.

Die „*Dosing Compliance*“, auch als „*Compliance Rate*“ bezeichnet [16], ist das Verhältnis von Tagen, an denen die verschriebene Anzahl an Einzeldosen eingenommen wurde, bezogen auf die Anzahl an Tagen, an denen das Medikament verschrieben war bzw. die Compliance gemessen wurde [11;59;80].

$$\text{Dosing Compliance} = \frac{\text{Anzahl Tage mit korrekter Dosierung}}{\text{Anzahl Tage Beobachtungszeitraum}} \times 100\%$$

Die Dosing Compliance beschreibt das Einnahmeverhalten detaillierter als die Taking Compliance, liefert aber ebenfalls keine Informationen über die Zeitpunkte der Einnahme. Außerdem wird nicht zwischen Unter- und Überdosierung unterschieden [80].

Für die „*Timing Compliance*“, die die „Pünktlichkeit“ der Einnahme erfasst [59], sind verschiedene Definitionen zu finden.

Für die Bestimmung der „*Time Variability in Drug Intake*“ wird die Summe der Differenzen zwischen Einnahmezeit und Median der Einnahmezeiten durch die Anzahl der Tage geteilt [80]. In diesem Fall ist die „*Timing Compliance*“ umso besser, je kleiner dieser Wert ist, und nicht proportional zur Summe der eingenommenen Einzeldosen.

Weiter verbreitet und einfacher zu interpretieren ist jedoch die von der Software PowerView (Fa. Aardex) verwendete Berechnung „% Prescribed doses taken on schedule“ [1;11], also der Anteil an verordneten Dosen, die zum richtigen Zeitpunkt eingenommen wurden. Dabei wird das Intervall zwischen den Einnahmen betrachtet, das bei einmal täglicher Einnahme idealer Weise 24 Stunden, bei zweimal täglicher Einnahme zwölf Stunden, bei dreimal täglicher Einnahme acht Stunden usw. betragen sollte. Abweichungen von jeweils  $\pm 25\%$  werden als korrekte Einnahmezeitpunkte („taken on schedule“) gewertet.

$$\text{Timing Compliance} = \frac{\text{Anzahl Einnahmen im korrekten Zeitintervall}}{(\text{Anzahl verschriebene Dosen}) - 1} \times 100\%$$

*(% prescribed doses taken on schedule)*

Als „*Drug Holidays*“ werden Tage ohne Medikamenteneinnahme bezeichnet [80]. Um diese von einzelnen vergessenen Einnahmen zu unterscheiden, kann ein Zeitraum

(z.B. mindestens drei aufeinander folgenden Tagen ohne Einnahme) definiert werden, ab dem man von „Drug Holidays“ spricht.

„Drug Holidays“ wirken sich insbesondere bei Medikamenten mit starkem Rebound-Effekt (Absatzphänomen), bei denen die ursprünglichen Krankheitssymptome verstärkt auftreten, sobald die Einnahme des Arzneimittels unterbrochen wird, negativ aus.

Mit diesen verschiedenen Compliance-Definitionen werden jeweils unterschiedliche Aspekte der Arzneimitteleinnahme erfasst. Deshalb ist es sinnvoll, gleichzeitig mehrere dieser Definitionen zur Beurteilung der Compliance heranzuziehen. Häufig werden die Taking-, Dosing- und Timing Compliance parallel betrachtet. Idealerweise liefert eine Messmethode ausreichend detaillierte Informationen, um die Compliance gemäß allen betrachteten Definitionen berechnen zu können.

### **1.1.3. Pharmionics**

Die vermehrte Forschung auf dem Gebiet der (Non-)Compliance während der letzten Jahrzehnte und die durch elektronisches Compliance-Monitoring entstandene Möglichkeit, das Einnahmeverhalten verlässlich zu quantifizieren [75;77], führten zur Entstehung eines eigenen Forschungszweiges, den so genannten „Pharmionics“. Diese neue Disziplin beschäftigt sich mit der Messung und Kontrolle des Gebrauchs von Medikamenten [75]. Pharmionics wird auch definiert als „quantitative Analyse dessen, was die Patienten mit den ihnen verschriebenen Medikamenten machen“ [76;77]. Untersucht werden dabei die verschiedenen Aspekte variabler Arzneistoffexposition aufgrund variabler Compliance und deren klinischen Konsequenzen [84].

Wenn ein Arzneimittel nicht wirkt, kann dies pharmakodynamische, pharmakokinetische oder so genannte „pharmionische“ Gründe haben. Im ersten Fall können fehlende oder defekte Rezeptoren, eine zu weit fortgeschrittene Erkrankung oder eine starke physiologische Gegenreaktion zu Grunde liegen („Non-Response“). Unter die pharmakokinetischen Ursachen fallen Probleme bei der Absorption („Non-Absorption“) oder ein hoher präsystemischer Metabolismus. „Pharmionische“ Gründe für das Ausbleiben der gewünschten Wirkung sind, dass die Arzneimittel nicht in der richtigen Dosierung, nicht zur richtigen Zeit oder nicht in der richtigen Art und Weise eingenommen werden (Non-Compliance) [75]. Damit kann Pharmionics als dritte Unterdisziplin der Biopharmazie bzw. die „fehlende Verbindung zwischen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik“ [76] betrachtet werden. Während die Pharmakokinetik alles umfasst, was der Körper mit dem Arzneistoff macht, beschreibt die Pharmakodynamik, was der Arzneistoff mit dem Körper macht, und die

Pharmionics beinhalten alles, was der Patient mit dem Medikament macht. Die Endung „ionics“ kommt vom griechischen Wort für „gehen“ (ion) und soll beschreiben „wie ein Arzneistoff in Gebrauch geht“ [75].

Verlässliche „pharmionische“ Daten sind notwendig, um zu beurteilen, wie gut Arzneimittel wirken, wenn diese korrekt eingenommen werden, wie schnell deren Wirkung bei Unterbrechung der Einnahme nachlässt, welche Dosierungshäufigkeit am besten geeignet ist, um die therapeutische Wirkung bei üblichen Unregelmäßigkeiten bei der Einnahme aufrecht zu erhalten, und wie Programme zur Förderung der Persistenz bei chronischem Gebrauch organisiert werden können [77].

Die Korrelation von pharmakokinetischen Daten mit der individuellen Einnahmehistorie kann als Basis für therapeutische Entscheidungen (individualisierte Therapie) dienen. Des Weiteren können Voraussagen über den erwarteten Therapieerfolg gemacht und dadurch Arzt und Patient motiviert werden [85].

Eine verlässlich aufgezeichnete Einnahmehistorie kann wichtige Informationen für pharmakokinetische Modelle liefern und die Unterscheidung zwischen fehlerhafter Ausführung und frühzeitigem Abbruch der Therapie ist wichtig bei der Suche nach Gründen für variierendes Therapieansprechen, wobei oftmals das „was der Patient mit dem Arzneimittel macht“, der schwächste Punkt ist [76].

## **1.2. Ziele der Compliance-Messung**

Die Untersuchung des Einnahmeverhaltens hat an Bedeutung gewonnen seit Arzneimittel immer stärker und spezifischer wirken und Schäden durch falschen Gebrauch wahrscheinlicher sind [85]. In der klinischen Praxis sind Informationen über das Einnahmeverhalten eine wichtige Voraussetzung für die Beurteilung des Therapieerfolgs [95] und Grundlage für weitere therapeutische Entscheidungen [8]. Wenn eine Therapie nicht zum Erfolg führt, ist zur Vermeidung von unnötigen Dosissteigerungen und Therapieintensivierungen eine Differenzierung von Patienten mit ungenügender Compliance (Non-Complier) und Patienten, die tatsächlich nicht auf die Therapie ansprechen (Non-Responder) essentiell [78;91].

Auch um geeignete Maßnahmen zur Verbesserung der Patientencompliance einleiten zu können, sind genaue und verlässliche Daten über das Einnahmeverhalten der Patienten notwendig. In einer doppelblinden, randomisierten Studie mit 32 Diabetikern, bei der die Compliance entweder elektronisch oder durch Tablettenzählen ermittelt wurde, konnte gezeigt werden, dass die genaueren, elektronisch ermittelten Compliance-Daten zu häufigeren und spezifischeren Therapieempfehlungen führten [55]. Die Analyse des Einnahmeverhaltens kann somit

als Ausgangspunkt für die Entwicklung von geeigneten Strategien zur Verbesserung der Patientcompliance dienen [85].

Umgekehrt könnte die Wirkung von neuen Arzneistoffen verbessert werden, wenn die „natürliche Compliance“, bestimmt durch eine verlässliche Methode, bei der Arzneistoffentwicklung berücksichtigt wird. Änderungen der Dosierungsempfehlung nach der Zulassung könnten ebenso vermieden werden [85].

In klinischen Studien kann die Compliance unter zwei verschiedenen Aspekten betrachtet werden. Sie kann explizit untersucht werden und ein primäres Zielkriterium sein, wenn beispielsweise die Effektivität von Compliance fördernden Maßnahmen bewertet werden soll. In allen anderen Studien ist sie eine Variable, die berücksichtigt werden muss und deren Einfluss auf das Ergebnis der Studie beurteilt werden soll [39;97]. In beiden Fällen ist es wichtig, die Compliance objektiv und genau zu messen.

### **Compliance als primäres Zielkriterium**

Compliance-Studien werden aus verschiedenen Gründen durchgeführt. Sie können dazu dienen, Ausmaß und Ursachen mangelnder Therapietreue zu untersuchen, die beste Dosierung zu finden, die Behandlungseffektivität zu steigern, Patienten zu motivieren, mit der Therapie fortzufahren, Verkäufe zu verbessern oder ein Disease-Management-Programm zu optimieren [97].

Durch Bestimmung der Compliance werden Dosierungsschemata verglichen (z.B. einmal vs. zweimal tägliche Einnahme) und die Effektivität von Interventionen beurteilt.

### **Compliance als Variable**

Obwohl Studienteilnehmer im Allgemeinen eine höhere Compliance haben als Patienten in der klinischen Praxis [43], ist die Compliance auch in klinischen Studien oftmals nicht zufrieden stellend [64] und kann die Generalisierbarkeit und Validität der Studienergebnisse beeinträchtigen [39]. Bei chronischen Erkrankungen wurden in klinischen Studien Compliance-Raten von 43 – 78% gefunden [59]. „Studienspezifische“ Compliance-Probleme können große Arzneiformen (z.B. bei Überverkapselung oder noch nicht ausgereifte Formulierung) und komplizierte Einnahmeschemata (z.B. bei Double Dummy-Design) sein [50].

Ergebnisse von klinischen Studien können jedoch ohne Information über die Compliance nicht zuverlässig interpretiert werden [44]. Compliance-Daten sind wichtig zur Untersuchung der Dosis-Wirkungsbeziehung, für eine valide Analyse der

Wirksamkeit und zur Beurteilung unerwünschter Ereignisse. Außerdem ändern Variationen in der Compliance die Anzahl an Patienten, die nötig ist, um einen signifikanten Unterschied zwischen Verum und Placebo aufzudecken [32;36]. Die Compliance sollte daher schon bei der Fallzahlberechnung bedacht werden [78].

Wird die Compliance nicht betrachtet, kann die Wirkung unterschätzt und die notwendige Dosis überschätzt werden. Eine Compliance-Analyse trägt zur Datenrobustheit bei. Die Beschreibung der Effekte von variierender Compliance könnte in die Packungsbeilage aufgenommen werden [45;78].

Ein Problem hoher Non-Compliance ist der so genannte Typ-2-Fehler („Herstellerrisiko“), bei dem kein signifikanter Unterschied zwischen zwei Therapien erkennbar ist, obwohl ein solcher besteht. Stark unterschiedliche Compliance-Raten in den untersuchten Therapiearmen vergleichender Studien können hingegen zu der falschen Schlussfolgerung führen, dass die weniger effektive Therapie der potenteren überlegen ist (Typ-1-Fehler, „Patientenrisiko“) [78]. Daher muss in allen Studienarmen die Compliance gemessen werden.

Das Problem der Non-Compliance wird aufgrund des „intention-to-treat“(ITT)-Prinzips, bei dem alle Studienteilnehmer in die Auswertung eingehen müssen, oft wenig beachtet. Es ist aber schwierig, die Entwicklung von neuen Arzneistoffen zu betrachten, ohne die Compliance zu berücksichtigen, da die Compliancerate einen großen Einfluss auf die Schlussfolgerungen hat, die aus den Ergebnissen gezogen werden [79]. Die FDA empfiehlt zwar in der „Note for Guidance on Structure and Content of Clinical Study Reports“ (ICH Topic E3) die Compliance zu messen und zu dokumentieren, macht aber keine genauen Vorgaben, wie die Daten in das Studienergebnis eingehen sollen [32;97].

Idealerweise sollte zur Unterscheidung zwischen potentieller und tatsächlicher Wirksamkeit zunächst eine ITT-Analyse und anschließend eine Subgruppenanalyse mit ausschließlich complianten Teilnehmern durchgeführt werden, bei der Wirkung und Sicherheit beurteilt werden [97]. Gleichzeitig kann der Einfluss von Non-Compliance auf das Ergebnis untersucht werden [39]. Bis heute fehlen aber klare Richtlinien zur Auswertung der Non-Compliance und geeignete statistische Methoden müssen noch entwickelt werden [24;78].

Die Berücksichtigung der Compliance in klinischen Studien ist derzeit noch mangelhaft. Eine Untersuchung von 303 Studien aus den Jahren 1997-1999, die im British Medical Journal, Journal of Pediatrics und Lancet publiziert waren, ergab, dass in 165 Studien (55%) eine Compliance-Messung vorgesehen war, in 86 hingegen nicht und in den restlichen 52 keine Messung möglich war. In nur 47% der

Studien, in denen eine Compliance-Messung erfolgte, wurde die Compliance auch tatsächlich bewertet [45].

Je nach Zweck der Studie, sollten Non-Complier gezielt aus- oder eingeschlossen werden. Bei Untersuchung der Wirksamkeit eines Arzneimittels („efficacy“ = „Wirkung auf Patienten, die das Medikament eingenommen haben“) sollten Non-Complier ausgeschlossen werden bzw. Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance angewandt werden. Zur Untersuchung der Wirkung einer Therapie („effectiveness“ = „Effektivität bei Patienten, denen die Therapie angeboten wurde“) hingegen nicht, da hier die Verhältnisse in der realen Bevölkerung wiedergespiegelt werden sollen, um die Studienergebnisse verallgemeinern zu können [39].

Insbesondere bei Pharmakokinetik- / Pharmakodynamikstudien, der wissenschaftlichen Grundlage für die Dosisfindung, sind genaue Daten über den Zeitpunkt der Einnahme wichtig [81]. Eine hohe Variabilität der Einnahmezeiten kann zu falschen Annahmen führen. Das elektronische Monitoring hat zur Aufdeckung dieser Variabilitäten geführt [84]. Genaue Informationen über die Medikamenteneinnahme können außerdem die Präzision der Studienergebnisse auch bei unregelmäßiger Einnahme verbessern [82].

### **Wie viel Compliance ist genug Compliance?**

In bestimmten Situationen, wie zum Beispiel in klinischen Studien, kann eine Dichotomisierung der Patienten gemäß ihrer Compliance notwendig sein [78]. Dabei muss in jedem individuellen Fall geklärt werden, wo die Grenze zwischen compliant und non-compliant gesetzt werden muss. Sowohl die Formulierung als auch die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften eines Arzneistoffes haben Einfluss darauf, wie hoch die Compliance für eine ausreichende Wirkung sein muss.

Der häufig verwendete Grenzwert von 80% ist willkürlich gewählt und in vielen Fällen unzutreffend [28]. Bei Herzinsuffizienz [96], oraler Kontrazeption [71] und HAART [42] ist eine Compliancerate von 80% nachgewiesenermaßen nicht ausreichend. Hingegen kann bei so genannten „forgiving drugs“ (verzeihende Arzneimittel) eine partielle Compliance ausreichend sein. Bei diesen bleibt die therapeutische Wirkung während gelegentlicher Einnahmepausen bestehen, da entweder ihre Wirkdauer mehr als doppelt so lang ist wie das Dosierungsintervall oder ihre Dosis-Wirkungskurve sehr flach ist. Dadurch machen sich Dosisänderungen weniger stark bemerkbar [72].

Für viele Indikationen und Arzneistoffe muss die Grenze für ein ausreichendes Maß an Compliance erst noch bestimmt werden. Idealerweise werden hierfür so genannte

CSP-Studien („controlled substitution of placebo“) durchgeführt, bei denen ein bestimmter Anteil der eingenommenen Dosen durch Placebos ersetzt wird [73].

### 1.3. Methoden der Compliance-Messung

Die verschiedenen direkten und indirekten Methoden zur Compliance-Messung wurden bereits an anderer Stelle beschrieben und diskutiert [32;37;40;59]. Bisher existiert keine ideale Methode hinsichtlich Genauigkeit, Verlässlichkeit, Durchführbarkeit und Kostenaufwand.

Insbesondere bei klinischen Studien sind einige Methoden ungeeignet:

- Mit Patientenberichten wird die Non-Compliance unterschätzt und nur in 25-50% der Fälle aufgedeckt.
- Eine klinische Beobachtung des Therapieerfolgs kann nicht als Maß für die Compliance herangezogen werden, wenn ein Unterschied in der Wirkung von zwei Therapien erwartet wird oder eine Placebogruppe vorhanden ist.
- Der Nachweis des Arzneimittels im Blut oder Urin ist in der Placebogruppe nicht möglich.
- Eine Verschreibungsbeobachtung entfällt in klinischen Studien, da die Medikamente in rechtzeitigen Abständen zur Verfügung gestellt werden.
- Mit der am häufigsten verwendeten Methode, der Arzneimittelschwundmessung [45], wird die Compliance ebenfalls überschätzt, da 10% der Non-Complier nicht entdeckt werden [78].

Geeignete Methoden in klinischen Studien sind mit Verum und Placebo co-formulierte Markersubstanzen, die in Blut, Urin oder Ausatemluft leicht nachweisbar sind (z.B. Riboflavin, niedrig dosiertes Phenobarbital, Digoxin) und die elektronische Compliance-Messung [74;78]. Die Blutspiegelbestimmung von Markersubstanzen oder dem Arzneimittel selbst ist jedoch oftmals problematisch, da diese von vielen Faktoren wie Nahrungsaufnahme, Absorption, Interaktionen oder Laborfehlern beeinflusst wird und nur Aussagen über ein begrenztes Zeitintervall seit der Einnahme möglich sind [32]. Das elektronische Monitoring ist zwar eine indirekte Methode, liefert aber objektive, verlässliche Daten über Dosierungsintervalle und über einen längeren Zeitraum [85].

Die Validität einer Compliance-Messmethode wird durch Berechnung der Sensitivität und Spezifität unter Verwendung eines Referenzstandards bestimmt. Mit Sensitivität wird der Anteil an therapietreuen Patienten, die als compliant identifiziert werden, beschrieben, mit Spezifität der Anteil an Non-Compliern, die korrekt als non-compliant identifiziert werden. Mittlerweile hat das elektronische Monitoring aufgrund seiner

Genauigkeit und Differenziertheit die Arzneimittelschwundmessung (Pill Count) als Referenzstandard abgelöst [32].

#### **1.4. Elektronische Compliance-Messung**

Das elektronische Compliance-Monitoring stellt eine indirekte Compliance-Messmethode dar, bei der die Zeitpunkte der Entnahme der Arzneimittel aus der Verpackung elektronisch erfasst und aufgezeichnet werden. Damit können detaillierte Einnahmeprofile erstellt werden. Es handelt sich um eine multidimensionale Messung, die das Verhältnis der tatsächlich eingenommenen Dosen zur Anzahl verordneter Dosen und zum idealen Dosierungsschema darstellt [33]. Dabei können Compliance-Muster erfasst [40], die Genauigkeit, mit der sich der Patient an das Therapieschema hält, beurteilt und absichtliche Abweichungen im Einnahmeverhalten identifiziert werden. Das elektronische Monitoring hat zum Erkennen der so genannten „Weißkittel“-Compliance – der Tatsache, dass Patienten kurz vor und kurz nach einem Arztbesuch compliant sind - [62] und des Arzneimitteldumpings (Wegwerfen der Medikamente vor einem Arztbesuch) [59] geführt.

Zusätzlich zur Compliance-Messung kann das elektronische Compliance-Monitoring auch als Compliance fördernde Intervention genutzt werden, wie beispielsweise beim so genannten „Measurement-guided medication management“ (MGMM). Dabei wird versucht, das Verhalten der Patienten durch Feedback bezüglich ihrer Einnahmehistorie zu verändern [42]. Voraussetzung dafür sind fundierte Daten, welche Genauigkeit bei Dosierung und Einnahmezeitpunkt zur Aufrechterhaltung einer kontinuierlichen Wirkung notwendig ist [73]. Bei mangelnder Compliance werden die Ergebnisse des Monitorings mit dem Patienten diskutiert und Möglichkeiten zur Verbesserung, wie zum Beispiel das „cue-dosing“ [65], gesucht. Beim „cue-dosing“ wird die Medikamenteneinnahme mit einer Handlung aus der täglichen Routine verknüpft (z.B. Zähneputzen, Mahlzeiten), um dem versehentlichen Vergessen der Einnahme entgegenzuwirken. Nur bei tatsächlichem Nicht-Ansprechen auf die Therapie wird diese angepasst [31].

In der Tuberkulose-Therapie kann elektronisches Monitoring als Alternative zur DOT („directly observed therapy“) eingesetzt werden, wodurch Aufwand und Kosten gespart werden [85].

### 1.4.1. Systeme zur elektronischen Compliance-Messung

Die ersten elektronischen Verbrauchsmonitore wurden in den 1960er Jahren entwickelt und mittlerweile existieren neben verschiedenen Verpackungen für orale Medikation auch Systeme für Augentropfen und Inhalatoren [59].

Am weitesten verbreitet ist bisher das so genannte „Medication Event Monitoring System“ (MEMS®). Dieses besteht aus handelsüblichen Medikamentendosen, deren Deckel mit einer Uhr, einem Mikroschalter und einem Speicher ausgestattet sind, so dass sie Datum und Uhrzeit jeder Deckelöffnung registrieren (Beschreibung *siehe Abschnitt 5.1.1.*).

Eine Schwäche der elektronischen Verbrauchsmonitore ist, dass diese auch dann ein Ereignis registrieren, wenn der Deckel geöffnet wird, ohne dass Medikamente entnommen werden. Zu Fehlern in der Datenauswertung kann außerdem die Umfüllung der Medikamente in ein anderes Gefäß führen [32].

#### Prinzip des „Smart Packaging“

So genannte elektronische Blister, die ebenfalls zur Erfassung der Einnahmehistorie konzipiert sind, stellen eine innovative Weiterentwicklung dar. Der entscheidende Vorteil gegenüber den MEMS®-Dosen ist, dass neben Datum und Uhrzeit auch die Anzahl der Tabletten bzw. Kapseln, die zum jeweiligen Zeitpunkt entnommen wurden, registriert wird.

Die elektronischen Blister beruhen auf dem Prinzip des „Smart Packaging“, was mit „Intelligente Verpackung“ übersetzt werden kann. Das „Smart Packaging“ kommt aus der Lebensmittel- und Futterindustrie, wo Waren entlang der gesamten Lieferkette (rück)verfolgt werden müssen. Auf einem Etikett, dem „Smart Label“, können neben der Produktidentifizierung Informationen wie Lagerbedingungen, Einhaltung der Kühlkette oder das Verfallsdatum gespeichert und abgerufen werden. Dazu wird ein RFID-Chip verwendet, der das Produkt durch eine eindeutige Identifikationsnummer zudem fälschungssicher macht.

RFID steht für „Radio Frequency Identification“ und stellt eine Datenübertragung mittels elektromagnetischer Wellen dar, bei der das Lesen der Daten berührungslos und ohne Sichtkontakt erfolgt.

Ein RFID-System besteht aus folgenden Komponenten:

- Antenne oder Spule
- Lese- und Schreibgerät = RFID-Reader /- writer oder Transceiver
- Antwortsender = Transponderchip, RFID-tag, RFID-Etikett oder Smart Label

Die zu beobachtenden Waren oder Objekte werden mit Transpondern (auch „tags“ genannt), deren zentrale Komponente ein Mikrochip ist, gekennzeichnet. Jeder RFID-tag besitzt eine eindeutige Identifizierungsnummer (UIN = unique identification number), die nicht verändert oder kopiert werden kann, und dient als Datenträger. Antennen sind die Verbindungen zwischen dem Transponder und dem Lesegerät, das die Datenerfassung und –kommunikation des Systems kontrolliert. Der Transponder sendet seine Daten mittels Radiofrequenz zum Lesegerät, sobald die durch elektromagnetische Wellen übertragene Energie ihn erreicht. Vom Lesegerät können die Daten an ein Computersystem übertragen werden [22].

Man unterscheidet unter anderem zwischen aktiven und passiven RFID-tags:

- *Aktive Systeme* besitzen eine interne Energiequelle, z.B. eine Batterie. Diese können Daten aufzeichnen, aktiv Informationen an das Lesegerät senden und besitzen eine höhere Reichweite als die passiven „tags“. Regelmäßige Systemabfragen können eingerichtet und der Chip mit Sensoren kombiniert werden.
- Bei den *passiven RFID-Systemen* haben die tags keine Energiequelle. Der RFID-Reader liefert über ein elektromagnetisches Feld die Energie zur Aktivierung der tags bzw. zum Auslesen der Daten [22;49].

Die Einsatzmöglichkeiten der RFID-Technik sind sehr vielseitig und reichen vom Einzelhandel (Elektronische Bezahlung, Diebstahlschutz), bis in den Sicherheitsbereich (Zugangskontrollen, Speicherung von biometrischen Daten auf Pässen). Im Gesundheitssektor kann RFID unter anderem zum Schutz vor Medikamentenfälschungen, zur eindeutigen Kennzeichnung von Blutprodukten und Laborproben, in Patientenarmbändern und zur Überwachung der Logistik von klinischen Prüfmustern eingesetzt werden [22;49].

### **Innovative Systeme zur elektronischen Compliance-Messung**

Nachfolgend werden einige Beispiele für elektronische Blister, die mit RFID arbeiten, vorgestellt [2].

Der Med-ic<sup>®</sup> ECM („Electronic Compliance Monitor“) von IMC „Information Mediary Corp.“, Ottawa, Canada ist an einen Standardblister gekoppelt, der in einen Karton eingebettet ist (siehe *Abb. 1.4.-1*). Im Karton sind elektronische Sensoren aufgedruckt. Ein ebenfalls in den Karton eingearbeiteter Mikrochip erfasst Datum und Uhrzeit der Dosisentnahme. Ähnlich aufgebaut ist der DDSi („Discret Dose Slider with intelligence“, siehe *Abb. 1.4.-2*) von Stora Enso, Helsinki, Finnland.



Abbildung 1.4.-1: Med-ic® ECM  
<http://med-ic.biz/>



Abbildung 1.4.-2: Stora Enso DDSi®  
<http://www.storaenso.com/>

Ein IDAS („Intelligent Drug Administration System“), z.B. Helping Hand® von Bang & Olufsen Medicom, Struer, Dänemark, hat zusätzlich eine Erinnerungsfunktion und sendet ein optisches und akustisches Signal, wenn eine Dosis entnommen werden soll. Beim Helping Hand® muss ein Blister in eine Halterung geschoben werden, wodurch die Entnahme einer Dosis registriert wird (siehe Abb. 1.4.-3).



Abbildung 1.4.-3: Helping Hand®  
<http://www.medicom.bang-olufsen.com/>



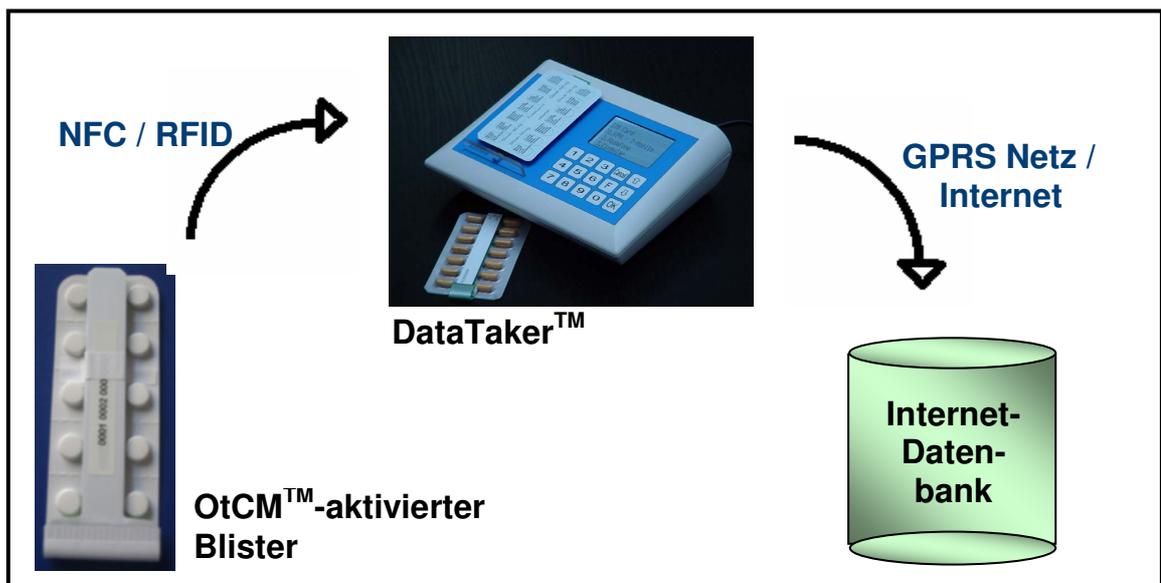
Abbildung 1.4.-4: Cerepak™  
<http://www.meadwestvaco.com>

Mit dem Cerepak® Electronic Compliance Packaging von MeadWestvaco Healthcare Packaging, Richmond, USA (siehe Abb. 1.4.-4) kann der Patient durch Druck auf einen Antwortschalter weitere Informationen aufzeichnen, wie z.B. Schmerzintensität oder Lebensqualität.

### 1.4.2. Das Objective therapy Compliance Measurement (OtCM™)-System

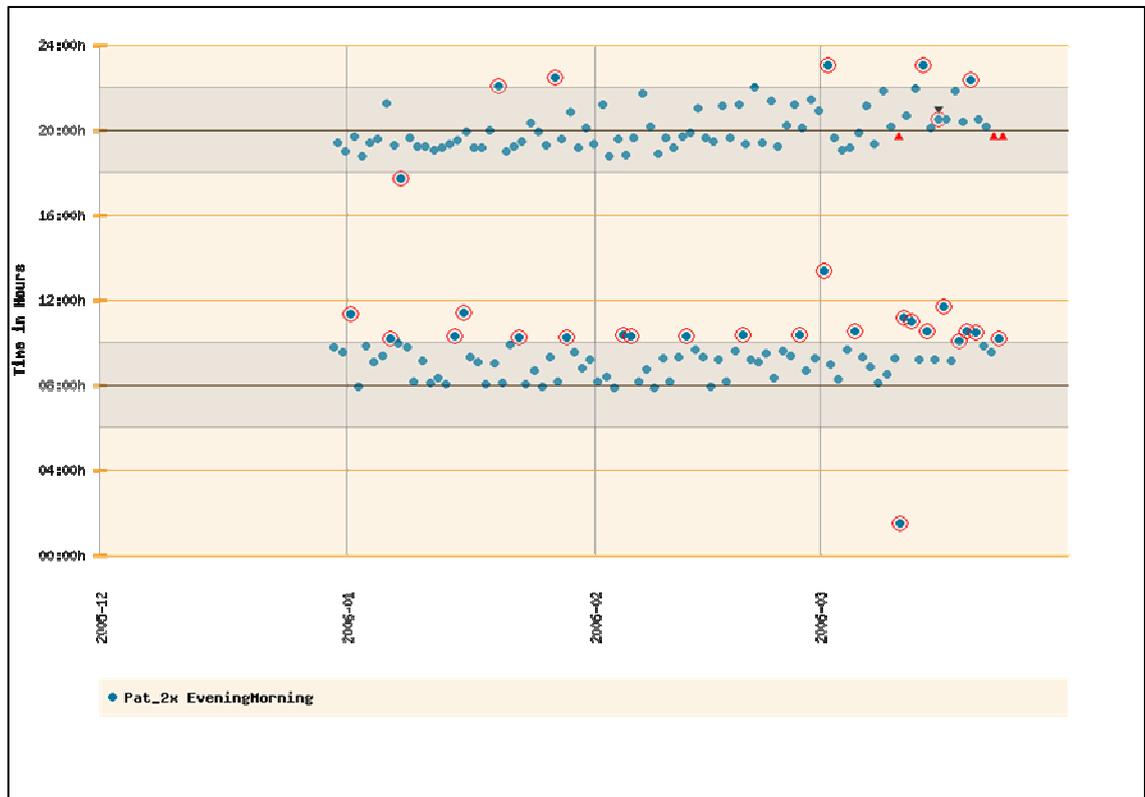
Nachteil der oben genannten Systeme ist, dass die Arzneimittel in einen speziellen Blister verpackt werden müssen, der wiederum in eine Vorrichtung aus Karton oder Plastik eingebettet ist. Das OtCM™-System ("Objective therapy Compliance Measurement") wurde von der Firma "The Compliers Group" (TCG), Eindhoven, Niederlande mit dem Ziel entwickelt, dass die Arzneimittel in der ursprünglichen Primärverpackung (Blister) bleiben. Die OtCM™-Technik wurde daher so konzipiert, dass jeder handelsübliche Standardblister durch Aufbringen eines selbstklebenden Etiketts mit dieser Technik ausgestattet werden kann und damit zu einem elektronischen („OtCM™-aktivierten“) Blister wird. Dadurch ist das OtCM™-System flexibler als alle anderen Systeme und für ein sehr breites Einsatzgebiet geeignet [70].

Die mit den OtCM™-aktivierten Blistern aufgezeichneten Daten werden mithilfe des dazugehörigen RFID-Readers, dem so genannten DataTaker™, über eine NFC-Schnittstelle ausgelesen und zu einem über URL erreichbaren Datenbankserver gesendet. Dazu werden die bereits weithin verfügbaren drahtlose GSM/GPRS Datennetzwerke genutzt. In *Abbildung 1.4.-5* sind die Komponenten des OtCM™-Systems dargestellt. Alternativ zu den OtCM™-Blistern kann auch der OtCM™ e-Dispenser (Beschreibung siehe *Kapitel 4*), der zur Verpackung von klinischen Prüfmustern entwickelt wurde, verwendet werden.



*Abbildung 1.4.-5: Das OtCM™-System.* Die OtCM™-aktivierten Blister speichern Datum und Uhrzeit jeder Medikamentenentnahme. Der DataTaker™ (RFID-Reader) dient zum Auslesen der elektronischen Blister und zur Datenübertragung an eine Internetdatenbank.

Die Informationen werden auf dem Datenbankserver automatisch verarbeitet und die Ergebnisse können graphisch und tabellarisch dargestellt oder in andere Programme exportiert werden (siehe *Abbildung 1.4.-6*).



*Abbildung 1.4.-6: Graphische Darstellung eines Medikationsprofils. Die eingenommenen Dosen werden chronologisch dargestellt. Fehlende, zum falschen Zeitpunkt oder zusätzlich eingenommene Dosen sind markiert.*

## 2. Ziele und Fragestellungen

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war, die Eignung des OtCM<sup>TM</sup>-Systems zur elektronischen Compliance-Messung zu überprüfen und dessen Nutzen zu evaluieren.

Eine wesentliche Voraussetzung für den Einsatz des OtCM<sup>TM</sup>-Systems in der Praxis ist die korrekte Funktion der OtCM<sup>TM</sup>-aktivierten Blister. Deshalb war ein erstes Ziel dieser Arbeit, die Funktionalität und Verlässlichkeit der OtCM<sup>TM</sup>-Blister zu überprüfen und so die Validität des OtCM<sup>TM</sup>-Systems nachzuweisen. Dazu sollten zunächst geeignete Validierungsparameter identifiziert, Testszenarien zur Überprüfung dieser Parameter entwickelt und Akzeptanzkriterien festgelegt werden. Die Qualitätsuntersuchungen sollten in einem experimentellen Rahmen durchgeführt werden, um mögliche Fehlfunktionen identifizieren und beheben zu können.

Für die Verpackung von klinischen Prüfmustern wurde als Alternative zu den OtCM<sup>TM</sup>-Blistern der OtCM<sup>TM</sup> e-Dispenser entwickelt. Ein weiteres Ziel dieser Arbeit war, die Eignung des OtCM<sup>TM</sup> e-Dispensers für den praktischen Einsatz zu prüfen. Dazu sollte der e-Dispenser ebenfalls in einem experimentellen Rahmen bezüglich Funktionalität und Anwenderfreundlichkeit untersucht werden.

Zur Bewertung des Nutzens sowie der Beurteilung von Vor- und Nachteilen des OtCM<sup>TM</sup>-Systems gegenüber existierenden Systemen zur elektronischen Compliance-Messung sollte anschließend eine offene, randomisierte, prospektive, vergleichende klinische Studie durchgeführt werden. Das OtCM<sup>TM</sup>-System sollte im Rahmen dieser Pilotstudie zum ersten Mal in der Praxis eingesetzt und mit dem bisher am weitesten verbreiteten System zur elektronischen Compliance-Messung, dem MEMS<sup>®</sup>, bezüglich Datenqualität, Akzeptanz und Anwenderfreundlichkeit verglichen werden. Zudem sollte der Zeitaufwand bei der Vorbereitung der Medikamente und bei der Auswertung der Daten vergleichend untersucht werden.

Eine weitere Zielsetzung der klinischen Untersuchung war, die Validität des OtCM<sup>TM</sup>-Systems für die Messung der Arzneimittelcompliance zu ermitteln. Da es bisher keine allgemeingültigen Kriterien für die Validität der elektronischen Compliance-Messung gibt und MEMS<sup>®</sup> als „Goldstandard“ gilt, sollte das OtCM<sup>TM</sup>-System auch bezüglich der Validität mit MEMS<sup>®</sup> verglichen werden.

Im Rahmen der Qualitätsuntersuchungen der OtCM™-Blister sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Funktionieren die OtCM™-aktivierten Blister zuverlässig und liefern sie richtige Ergebnisse?
- Ist Robustheit der OtCM™-aktivierten Blister im routinemäßigen Einsatz gegeben?

Die Fragestellungen für die Untersuchungen der OtCM™ e-Dispenser waren folgende:

- Funktioniert der OtCM™ e-Dispenser korrekt und zuverlässig?
- Sind Anwenderfreundlichkeit und Akzeptanz für den OtCM™ e-Dispenser gegeben?
- Ist der OtCM™ e-Dispenser eine geeignete Alternative zu den OtCM™-Blistern bei der Verpackung von klinischen Prüfmustern?

In der klinischen Studie mit OtCM™-aktivierten Blisterpackungen im Vergleich zu MEMS® sollten im Einzelnen folgende Fragen beantwortet werden:

- Können mit dem OtCM™-System genauere Daten erzielt werden als mit MEMS®?
- Wird das OtCM™-System von den Patienten ebenso gut oder besser akzeptiert als MEMS®?
- Welches der beiden Systeme zur elektronischen Compliancemesung ist anwenderfreundlicher bei der Handhabung und beim Transport?
- Unterscheiden sich das OtCM™-System und MEMS® bezüglich des Zeitaufwandes für die Vorbereitung der Medikation und die Auswertung der Daten?
- Kann mit dem OtCM™-System die Compliance valide gemessen werden?
  - Funktioniert das System in der klinischen Praxis zuverlässig?
  - Korrelieren die elektronisch aufgezeichneten Einnahmedaten mit der tatsächlichen Medikamenteneinnahme?
  - Beeinflusst die elektronische Compliance-Messung das Einnahmeverhalten der Patienten?

### 3. Qualitätsuntersuchung und Validierung der OtCM<sup>TM</sup>-Blisterpackungen

Da das OtCM<sup>TM</sup>-System eine Neuentwicklung ist, müssen dessen Funktionalität und Verlässlichkeit zunächst in einem experimentellen Rahmen untersucht werden. In diesem Sinne wird hier von einer Validierung gesprochen. Der Nachweis der Validität des OtCM<sup>TM</sup>-Systems ist eine grundlegende Voraussetzung für dessen Einsatz zur Compliance-Messung.

Zweck einer Validierung ist zu zeigen, dass ein System für den geplanten Einsatz geeignet ist [29]. Durch diese wird sichergestellt, dass mit Hilfe des betreffenden Gerätes, Messinstrumentes, Prozesses oder Verfahrens das gewünschte Ziel erreicht werden kann. Für das OtCM<sup>TM</sup>-System bedeutet das, dass bei Entnahme von Einzeldosen aus den Blistern Datum, Uhrzeit und Anzahl vollständig und korrekt aufgezeichnet und in die Internet-Datenbank übertragen werden.

Eine Validierung ist sinnvoll, wenn kritische Schritte eines Prozesses kontrolliert werden müssen, bei der Implementierung neuer Geräte oder Prozesse und bei Änderungen, die die Qualität eines Produkts beeinflussen. Bei der Herstellung von Arzneimitteln unter GMP-Bedingungen sind Validierungen sogar gesetzlich vorgeschrieben. Allerdings ist es nicht möglich, allgemein festzulegen, was und wann validiert werden muss [61].

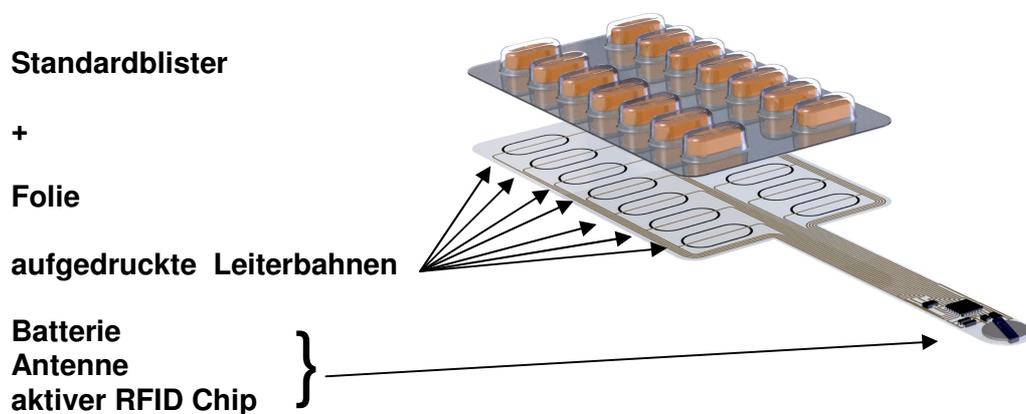
Im GMP-Regelwerk [30] wird zwischen Validierung und Qualifizierung unterschieden. *Validierung* ist die dokumentierte Beweisführung, dass Verfahren, Prozesse, Ausrüstungsgegenstände, Materialien, Arbeitsgänge oder Systeme tatsächlich zu den erwarteten Ergebnissen führen. Bei der *Qualifizierung* wird der Beweis geführt, dass Geräte einwandfrei arbeiten und somit zu den erwarteten Ergebnissen führen [25]. Validierung und Qualifizierung sind also eng miteinander verwandt: Die Qualifizierung beschränkt sich auf Geräte, die Validierung beinhaltet darüber hinaus auch Prozesse und Verfahren.

Im Folgenden wird von einer Validierung gesprochen, weil der Schwerpunkt auf der Prüfung der korrekten Funktion und Verfahrensweise liegt und der Begriff „Validierung“ umfassender ist. Es handelt sich um eine prospektive Validierung, da die OtCM<sup>TM</sup>-Blister vor dem geplanten Einsatz in einer klinischen Studie auf Funktionalität und Verlässlichkeit untersucht werden [25].

### 3.1. Material und Methoden

#### 3.1.1. OtCM™-aktivierte Blister

Die OtCM™-Blister bestehen aus handelsüblichen Standardblister eines Arzneimittels, die mit einem aktiven RFID-System ausgestattet werden. Das aktive RFID-System besteht aus einer Folie mit aufgedruckten elektrischen Leiterbahnen, die auf die Rückseite des Blisters geklebt wird, einer Antenne, einer Batterie und dem Chip mit Kalender und Uhr (siehe *Abb. 3.1.-1 und 3.1.-2*).



*Abbildung 3.1.-1: Aufbau eines OtCM™-Blisters („add-on“-Version: auf einen Standardblister wird das RFID-Etikett mit der dazugehörigen Elektronik aufgebracht)*



*Abbildung 3.1.-2: Ausstattung eines Standardblisters mit der OtCM™-Technik („add-on“-Version)*

Der Mikrochip sendet in regelmäßigen Abständen einen Stromimpuls durch die Leiterbahnen, die so angeordnet sind, dass jede Kavität von einem Draht gekreuzt wird (siehe *Abb. 3.1.-3*). Bei Entnahme der Arzneiform, z.B. einer Tablette oder Kapsel, wird die Leiterbahn an der entsprechenden Stelle zerstört und der Stromkreis dadurch unterbrochen. Datum und Uhrzeit dieses „Ereignisses“ werden im Chip gespeichert.

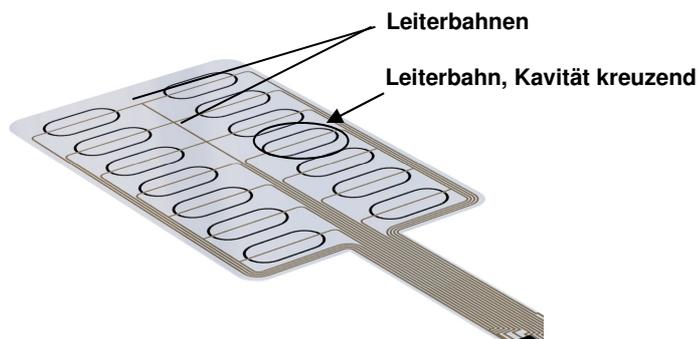


Abbildung 3.1.-3: Anordnung der Leiterbahnen

Der RFID-Chip ist so programmiert, dass alle vier Minuten ein Strom fließt. Das bedeutet, dass Entnahmen in einem zeitlichen Abstand von mindestens vier Minuten als getrennte Entnahmen registriert werden. Ist der Zeitabstand kürzer, erscheint für die jeweiligen Entnahmen derselbe Zeitpunkt.

Die Batterielaufzeit beträgt drei Monate. In diesem Zeitraum können Daten gespeichert und ausgelesen werden. Das Auslesen ist auch noch nach Ablauf dieser Zeitspanne möglich; es wird dann aber eine externe Energiequelle benötigt.

Für die Qualitätsuntersuchungen wurden drei verschiedene Versionen OtCM<sup>TM</sup>-aktivierter Blister verwendet.

Bei *Version 1* handelte es sich um OtCM<sup>TM</sup>-aktivierte Zehnerblister, die Placebo-Kapseln enthielten (siehe *Abb. 3.1.-4*).



Abbildung 3.1.-4: OtCM<sup>TM</sup>-aktivierter Blister (Version 1)

Die Placebo-Kapseln der Größe 00, gefüllt mit 99,5% Mannit / 0,5% hochdisperssem Siliciumdioxid (Aerosil), wurden in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz mit einer halbautomatischen Kapselfüllmaschine (Minicap 100) hergestellt. Die

Verpackung der Kapseln in Zehnerblister erfolgte in der Apotheke des Universitätsklinikums Heidelberg mit der Blistermaschine Pentapak HP 500.

Die Folie mit den aufgedruckten Leiterbahnen wurde von der Firma Schreiner in München produziert. Die Elektronik, bestehend aus Antenne, Batterie, RFID-Chip, Uhr und Kalender wurde von „The Compliers Group“ in Eindhoven (Niederlande) produziert. Das „Bonding“ (Verbinden der Folie mit der Elektronik) wurde manuell bei der Firma Schreiner durchgeführt.

Bei den *Versionen 2 und 3* handelte es sich um OtCM<sup>TM</sup>-aktivierte Phenprogamma<sup>®</sup>-Blister (siehe *Abb. 3.1.-5*). Handelsübliche Phenprogamma<sup>®</sup>-Blister mit der Chargennummer 0711161 wurden wie oben beschrieben von der Firma Schreiner (München) und „The Compliers Group“ (Eindhoven, Niederlande) mit dem OtCM<sup>TM</sup>-System ausgestattet.



*Abb. 3.1.-5: OtCM<sup>TM</sup>-aktiverter Blister (Version 2 und 3)*

Das Fertigarzneimittel Phenprogamma<sup>®</sup> wurde ausgewählt, weil es in einer Compliance-Studie an der Universitätsmedizin Mainz eingesetzt werden sollte.

### **3.1.2. Geräte und Software**

Zum Auslesen der OtCM<sup>TM</sup>-Blister und zur Übertragung der Daten wurde bei allen Qualitätsuntersuchungen ein DataTaker<sup>TM</sup> eingesetzt, der ebenfalls von „The Compliers Group“ (Eindhoven, Niederlande) produziert wurde.

Die Daten wurden in der über die URL <http://compliance.smartblister.com/> erreichbaren, zugangsgeschützten Internetdatenbank der Compliers Group gespeichert. Auf dieser Website konnten auch graphische Darstellungen der Daten erzeugt werden. Zur weiteren Auswertung mit Microsoft<sup>®</sup> Office Excel 2003 und SPSS 15.0<sup>®</sup> wurden die Daten als CSV-Datei exportiert.

Zeitmessungen erfolgten mit Funkuhren: Towertech Funkwecker (GLUNZ Uhren GmbH Donaueschingen) oder BaseTech Funk-Weckuhr (Proficell Batterien & Co. Vertriebs-KG, Berlin-Wildau). Beide Uhren erfüllen die im Artikel 3 der EG Richtlinie 1999/5/EG (Richtlinie über Funkanlagen und Telekommunikationsendeinrichtungen und die gegenseitige Anerkennung ihrer Konformität) genannten Anforderungen.

Die Simulation verschiedener Lagerungsbedingungen erfolgte mit einem Kühlschrank (Medikamentenkühlschrank MED-337-A, Kirsch) sowie einem Trockenschrank (TV80, Heraeus).

### **3.1.3. Risikoanalyse zur Auswahl der Validierungsparameter**

Die für das Funktionieren des OtCM<sup>TM</sup>-Systems kritischen Parameter und die Komponenten, die die Prozesssicherheit und –qualität beeinflussen, wurden mittels einer Risikoanalyse identifiziert und bewertet [25]. Dazu wurden die einzelnen Systemkomponenten und deren Funktionen betrachtet und deren Fehlermöglichkeiten jeweils identifiziert und aufgelistet. Die Auswirkungen der möglichen Fehler wurden beschrieben und deren Entdeckungswahrscheinlichkeit als hoch, mittel oder niedrig eingestuft. Basierend auf dieser Einschätzung wurde das Risiko als kritisch oder weniger kritisch bewertet. Insbesondere kritische Risiken wurden durch eine Validierungsprüfung abgedeckt und wenn möglich durch eine Kontrollmaßnahme minimiert (siehe *Tabelle 3.1.-1*).

Auf Grundlage der Risikoanalyse wurden folgende Validierungsparameter ausgewählt:

- Funktionalität
- Richtigkeit der Entnahmezeit
- Spezifität
- Sensitivität
- Robustheit
- Selektivität.

Tabelle 3.1.-1: Risikoanalyse für das OtCM™-System

Ausrüstungs-komponente	Funktion	Mögliche Fehler	Auswirkung	Entdeckungs-wahrschein-lichkeit	Bewertung des Risikos	Validierungs-prüfung	Kontrollmaßnahmen
<b>Leiterbahnen</b>	Erfassen der Kapselentnahme	Leitung unterbrochen	Kapselentnahme vorgetäuscht; bzw. Kapselentnahme kann nicht registriert werden	mittel	kritisch	<b>Richtigkeit</b> der Entnahmezeit, <b>Spezifität</b>	Visuelle Prüfung vor Verwendung des Blisters
		Unbeabsichtigte Unterbrechung bei Entnahme benachbarter Kapsel Keine Zerstörung, obwohl Kapsel entnommen	Weitere Kapselentnahme vorgetäuscht; falsche Anzahl entnommener Kapseln registriert Entnahme nicht registriert	mittel	kritisch	<b>Richtigkeit</b> der Entnahmezeit bzw. <b>Spezifität</b>	Anleitung zum richtigen Umgang mit den Blistern
<b>Batterie</b>	Stromfluss in regelmäßigen Abständen; Datenübertragung	Laufzeit überschritten	Entnahmezeiten können nicht erfasst werden	niedrig	kritisch	<b>Robustheit</b> , <b>Funktionalität</b>	Beschränkung des Einsatzes auf bestimmten Zeitraum entsprechend der Batterielaufzeit
			Daten können nicht ausgelesen werden	hoch („Blister not readable“)	weniger kritisch		Auslesen mit neuer Batterie
<b>Antenne</b>	Datenübertragung	fehlerhafte / keine Funktion	Daten können nicht ausgelesen werden	hoch	kritisch	<b>Funktionalität</b>	Wenn Fehler schon bei Aktivierung des Blister erkannt wird (Blister unusable), wird Blister nicht verwendet
			Entnahme nicht oder zu falschem Zeitpunkt registriert	niedrig	kritisch	<b>Richtigkeit</b> der Entnahmezeit bzw. <b>Sensitivität</b>	
<b>RFID-Chip</b>	Registrierung von Datum und Uhrzeit der Entnahmen Datenspeicherung	fehlerhafte / keine Funktion	Daten können nicht ausgelesen werden	hoch	kritisch	<b>Funktionalität</b>	
			falsche Zuordnung Blister-Patient	mittel	weniger kritisch	<b>Selektivität</b> (Blisternummer)	Beim „HandIn“ können die Blister nachträglich dem richtigen Patienten zugeordnet werden.
<b>DataTaker</b>	„HandIn“; Auslesen der Daten Datenübertragung	Auslesen nicht möglich	Daten gehen verloren	hoch	kritisch	Funktionalität	
		keine Verbindung zum Server	Daten können nicht übertragen werden	hoch („Sending data not successful“)	weniger kritisch	Funktionalität	Datenübertragung kann zu einem anderen Zeitpunkt wiederholt werden

Als Kontrollmaßnahmen wurden definiert:

- *Anleitung zum richtigen Umgang mit den Blistern.* Bei erstmaliger Ausgabe der Blister an den Patient informiert der Apotheker den Patienten, was bei der Handhabung der Blister zu beachten ist.
- *Visuelle Prüfung vor Verwendung des Blisters.* Vor dem „Hand Out“ überprüft der Apotheker den Blister auf sichtbare Beschädigungen der Leiterbahnen oder der Elektronik.
- *Ausschluss von Blistern, die beim „Hand out“ nicht funktionieren* („Blister unusable“).

Dies wurde in einem allgemeinen Validierungsplan beschrieben. Für jede Validierungsuntersuchung wurde ein detaillierter Prüfplan erstellt (siehe 3.1.7. *Methodik der Validierungsprüfungen*).

### **3.1.4. Festlegung und Definition der Validierungsparameter**

#### **Funktionalität**

Funktionalität wurde definiert als der Prozentsatz an OtCM™-aktivierten Blistern, die nach Entnahme aller Kapseln bzw. Tabletten auslesbar waren. Nicht lesbare OtCM™-aktivierte Blister gingen in die weiteren Auswertungen nicht ein.

#### **Richtigkeit**

Richtigkeit beschreibt die Genauigkeit der Übereinstimmung zwischen dem gefundenen Wert und dem „wahren“ bzw. Referenz-Wert [29].

Die elektronischen Blister müssen sowohl Datum und Entnahmezeit als auch die Anzahl entnommener Einzeldosen richtig erfassen. Deshalb wurden folgende zwei Parameter für die Richtigkeit unterschieden:

#### **Richtigkeit der Entnahmezeit**

Die vom Blister registrierte Entnahmezeit galt als richtig, wenn das elektronisch erfasste Datum der Entnahme mit dem tatsächlichen Datum übereinstimmte und die Differenz zwischen der tatsächlichen Entnahmezeit und der elektronisch aufgezeichneten Zeit maximal 10 Minuten betrug. Diese Grenze erwies sich als sinnvoll, da die OtCM™-Blister nur alle vier Minuten eine Uhrzeit messen und eine Genauigkeit von  $\pm 10$  Minuten für die Compliance-Messung ausreichend ist.

Zur Prüfung der Richtigkeit der Entnahmezeit wurden die Kapseln bzw. Tabletten in verschiedenen definierten Zeitabständen entnommen. Die jeweilige Zeit wurde mittels einer Funkuhr gemessen und schriftlich dokumentiert. Anschließend wurden die auf dem Blister gespeicherten Daten ausgelesen, in die Datenbank übertragen und mit den schriftlichen Daten auf Übereinstimmung geprüft.

### **Richtigkeit der Anzahl entnommener Einzeldosen: Sensitivität und Spezifität**

Bei der Nutzung der OtCM<sup>TM</sup>-Systems muss sichergestellt werden, dass alle entnommenen Einzeldosen tatsächlich erfasst werden und dass die noch nicht entnommenen Tabletten oder Kapseln tatsächlich auch nicht als Entnahmen registriert werden.

In Analogie zu diagnostischen Testverfahren wurden diese Parameter als Sensitivität und Spezifität bezeichnet, die wie folgt definiert sind:

*Sensitivität* ist die Wahrscheinlichkeit, dass der Test bei einer kranken Person richtig (d.h. positiv) reagiert [88].

Unter *Spezifität* versteht man die Wahrscheinlichkeit, dass eine nicht erkrankte Person ein richtiges (d.h. negatives) Testergebnis erhält [88].

Bezogen auf das OtCM<sup>TM</sup>-System bedeutet *Sensitivität*, dass alle Medikamentenentnahmen auch tatsächlich registriert werden.

Die Sensitivität wurde nach der Formel

$$\frac{\text{Anzahl registrierte Entnahmen}}{\text{Anzahl tatsächliche Entnahmen}} \times 100\%$$

berechnet.

*Spezifität* ist gegeben, wenn nicht entnommene Arzneiformen auch nicht registriert werden, und wurde wie folgt berechnet:

$$\frac{\text{Anzahl nicht registrierte Kapseln}}{\text{Anzahl im Blister verbliebene Kapseln}} \times 100\%$$

Die „Anzahl nicht registrierter Kapseln“ wurde pro Blister indirekt ermittelt, indem die Anzahl der laut Internetdatenbank registrierten Entnahmen von der Anzahl maximal möglicher Entnahmen subtrahiert wurde:

$$\text{„Anzahl nicht registrierte Kapseln“} = 10 - \text{„Anzahl registrierte Entnahmen“}$$

Die Spezifität konnte demnach nur bestimmt werden, wenn nicht alle zehn Kapseln oder Tabletten entnommen waren.

### **Robustheit**

Robustheit ist die Fähigkeit eines Systems bei Veränderung von äußeren Bedingungen unbeeinflusst zu bleiben [29]. Die Robustheit kann durch Simulation von „worst-case“ – Bedingungen getestet werden [61].

Um zu überprüfen, ob äußere Faktoren störenden Einfluss auf die Funktion der OtCM<sup>TM</sup>-Blister haben, wurden möglichst realitätsnahe Bedingungen ausgewählt. In der Praxis werden die Blister von den Patienten mit nach Hause genommen und dabei verschiedenen äußeren Einflüssen ausgesetzt (z.B. Temperaturschwankungen, verschiedene Lagerorte, Erschütterung beim Transport). Dementsprechend wurden für die Robustheitsprüfung folgende Bedingungen ausgewählt: Lagerung bei verschiedenen Temperaturen, Erschütterungen und „Nicht-Laborbedingungen“.

Die Temperaturbereiche 2-8°C und 40°C wurden ausgewählt, weil Arzneimittel teilweise im Kühlschrank aufbewahrt werden müssen (2-8°C) und Temperaturen von ca. 40°C zum Beispiel bei direkter Sonneneinstrahlung oder Aufbewahrung der Arzneimittel im (sonnenerhitzten) Auto erreicht werden.

Bei der Prüfung unter „Nicht-Laborbedingungen“ (Feldtest) sollte der Einfluss potentieller Störfaktoren, wie Transport, Aufbewahrung an verschiedenen Orten, Handhabung durch verschiedene Personen, etc. ermittelt werden. Dazu wurden die Blister von verschiedenen Mitarbeitern der Apotheke zu Hause getestet, um eine routinemäßige Verwendung zu simulieren.

In einem weiteren Robustheitsszenario wurde die Batterielaufzeit (3 Monate) überprüft. Dazu wurden die OtCM<sup>TM</sup>-Blister über einen entsprechend langen Zeitraum verwendet und nach 90 Tagen ausgelesen.

Für die unter den verschiedenen Robustheitsbedingungen getesteten Blister wurde jeweils die Richtigkeit berechnet. Die Ergebnisse wurden mit der Richtigkeit von Blistern, die unter Laborbedingungen, d.h. bei Raumtemperatur, ohne physikalische Stressfaktoren und von derselben Person getestet wurden, verglichen.

### **Selektivität**

Jeder OtCM<sup>TM</sup>-Blister besitzt eine eindeutige Nummer, mit der er äußerlich beschriftet ist und die beim Auslesen des Blisters in der Datenbank erscheint. Damit kann erkannt werden, welche Blister welchem Patient zugeteilt wurden und welche Daten zu den entsprechenden Blistern gehören. Außerdem sind die einzelnen Kavitäten durchnummeriert (siehe *Abbildung 3.1.-6*). Diese Nummern erscheinen in der

Datenbank neben Datum und Uhrzeit, wenn die entsprechend Arzneiform entnommen wurde.

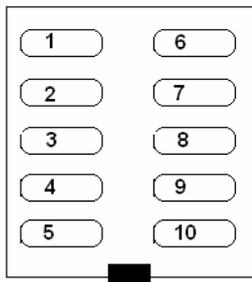


Abbildung 3.1.-6: Schematische Darstellung eines OtCM<sup>TM</sup>-Blisters mit Nummerierung der Kavitäten. Wird beispielsweise links oben eine Kapsel entnommen, erscheint die Nummer 1 neben der entsprechenden Entnahmezeit in der Datenbank.

Selektivität bedeutete erstens, dass beim Auslesen die richtige Blisternummer erkannt wurde und die Daten somit dem richtigen Patient zugeordnet werden konnten, und zweitens, dass jeweils die richtige Kapsel oder Tablette registriert wurde. Letzteres ist zur Beurteilung der Compliance eigentlich nicht notwendig, die Überprüfung der Lokalisation der entnommenen Arzneiformen auf dem Blister konnte aber wichtige Hinweise bei der Analyse möglicher Fehler liefern.

### 3.1.5. Festlegung von Akzeptanzkriterien und Auswertung

Die Auswertungen erfolgten erstens auf der „Instrumentenebene“ und zweitens auf der „Ereignisebene“. Auf „Instrumentenebene“ wurden die Blisterstreifen jeweils als Ganzes bewertet, auf „Ereignisebene“ hingegen wurde jede einzelne Tabletten- bzw. Kapselentnahme betrachtet.

#### 3.1.5.1. Auswertung auf Instrumentenebene

##### Funktionalität

Die Funktionalität konnte aufgrund ihrer Definition nur auf Instrumentenebene ausgewertet werden. Der Anteil (%) an funktionierenden d.h. auslesbaren Blistern wurde für jede Testbedingung einzeln sowie insgesamt für alle getesteten Blister berechnet. Als Akzeptanzkriterium wurde eine Funktionalität von mindestens 90% festgelegt.

##### Richtigkeit

Richtigkeit auf Instrumentenebene wurde definiert als Prozentsatz funktionierender Blister, bei denen alle 10 Entnahmen korrekt registriert wurden. Für jeden OtCM<sup>TM</sup>-aktivierten Blister wurde der Anteil an richtig erfassten Entnahmen ermittelt, wobei sowohl die „Richtigkeit Entnahmezeit“ als auch die „Richtigkeit Anzahl der Entnahmen“ (Sensitivität und Spezifität) gegeben sein musste. Anschließend wurde

die relative Häufigkeit der OtCM<sup>TM</sup>- Blister berechnet, bei denen alle zehn Entnahmen korrekt erfasst wurden.

### **Robustheit**

Um die Robustheit unter den o.g. Bedingungen zu bewerten, wurde der Anteil zu 100% richtig funktionierender OtCM<sup>TM</sup>- Blister jeweils für die unter den verschiedenen Testbedingungen untersuchten Blister berechnet. Mithilfe des Exakten Tests nach Fisher wurde ermittelt, ob es einen signifikanten Unterschied zwischen den unter verschiedenen Robustheitsbedingungen getesteten Blistern und den unter Laborbedingungen getesteten Blistern gibt. Ein statistisch signifikanter Unterschied würde bedeuten, dass das OtCM<sup>TM</sup>-System unter der jeweiligen Bedingung nicht robust ist. Da jedoch umgekehrt bei einem nicht signifikanten Unterschied nicht unmittelbar darauf geschlossen werden kann, dass das System robust ist, wurde als zweites Kriterium zur Beurteilung der Robustheit die Erfüllung der Akzeptanzkriterien für Funktionalität und Richtigkeit unter jeder einzelnen Testbedingung eingeführt.

Die Blister sind damit als robust einzustufen, wenn unter jeder einzelnen Testbedingung mindestens 90% der Blister lesbar sind, der Fehler jeweils maximal 2,0% beträgt (siehe 3.1.5.2.) und kein signifikanter Unterschied zu den unter Laborbedingungen getesteten Einheiten erkennbar ist.

### **Selektivität**

Für die Selektivität auf Instrumentenebene (Erkennung der richtigen Blisternummer) wurde kein eigenes Akzeptanzkriterium definiert, da diese eine Grundvoraussetzung für eine korrekte Auswertung der Daten ist.

### **3.1.5.2. Auswertung auf Ereignisebene**

#### **Richtigkeit, Sensitivität und Spezifität**

Zur Auswertung der Richtigkeit der Entnahmezeit, Sensitivität, und Spezifität auf Ereignisebene wurden die einzelnen Ereignisse (Entnahmen) in folgende vier Kategorien eingeteilt:

- “Entnahme richtig erfasst”
- “Entnahme nicht erfasst“
- “Entnahme zu früh erfasst”
- “Entnahme zu spät erfasst“

Die relativen Häufigkeiten dieser Kategorien wurden berechnet. Als Akzeptanzkriterium wurde ein Gesamtfehler von maximal 2,0% festgelegt, der sowohl nicht erfasste, als auch zu früh oder zu spät erfasste Entnahmen einschließt und damit neben der richtigen Entnahmezeit auch Sensitivität und Spezifität berücksichtigt. Der Anteil an richtig erfassten Entnahmen musste also mindestens 98% betragen.

### **Selektivität**

Selektivität bezog sich bei der Auswertung auf Ereignisebene auf die Erfassung der richtigen Kapsel (Lokalisation auf dem Blisterstreifen). Da eine Erfassung der falschen Kapsel immer mit einem falschen Entnahmezeitpunkt einherging, musste für die Selektivität kein eigenes Akzeptanzkriterium festgelegt werden.

### **3.1.6. Festlegung der zu testenden Einheiten**

Für die Anzahl zu testender Einheiten gilt im Allgemeinen, dass „die Zahl der durchgeführten Prozessläufe und die entsprechenden Beobachtungen [...] ausreichen, um das normale Ausmaß an Variationen und Trends feststellen zu können“[25].

Die Anzahl der zu testenden OtCM<sup>TM</sup>-Blister sollte unter Berücksichtigung der Akzeptanzkriterien und des zu erwartenden Fehlers ermittelt werden. Aus Gründen der Praktikabilität wurden aber Chargen von ca. 100 Blisterstreifen à 10 Einzeldosen festgelegt. Für die Auswertung auf Ereignisebene ergab sich somit eine Anzahl von ca. 1000 Einzelwerten, die dazu ausreichte, das Akzeptanzkriterium von maximal 2,0% Fehler zu prüfen.

### **3.1.7. Methodik der Qualitätsprüfungen**

Für jeden Validierungslauf wurde eine Prüfvorschrift erstellt, in der die Anzahl zu testender Blister, die Versuchsbedingungen und das Vorgehen genau beschrieben wurden (siehe 3.1.7.1. - 3.1.7.3.).

Zur Qualitätsprüfung wurden die OtCM<sup>TM</sup>-aktivierten Blister an fiktive „Patienten“ ausgegeben. Bei diesem so genannten „Hand-Out“ wurde die Blisterpackung auf den DataTaker<sup>TM</sup> gelegt und die eindeutige Blisternummer einem bestimmten Patienten zugeordnet. Blister, die beim „Hand Out“ einen Fehler zeigten oder nicht erkannt wurden, wurden nicht für die Validierung verwendet, sondern durch einen funktionierenden Blister ersetzt (siehe *Abschnitt 3.1.3. „Kontrollmaßnahmen“*).

Die Kapseln bzw. Tabletten der so ausgehändigten Versuchsblister wurden nach einem vorher definierten, in der jeweiligen Prüfvorschrift festgelegten Schema entnommen. Dabei wurden das Entnahmedatum, die mit einer Funkuhr gemessene Entnahmezeit und die Anzahl der entnommenen Kapseln bzw. Tabletten auf dafür konzipierten Formularen schriftlich dokumentiert (siehe *Anhang I*: Beispiel-Formular). Vollständig geleerte OtCM™-aktivierte Blister wurden jeweils mit dem DataTaker™ ausgelesen. Beim so genannten „Hand-In“ wurde nochmals der Patient ausgewählt, dem der jeweilige OtCM™-aktivierte Blister zugeordnet war, die Daten wurden ausgelesen, via GPRS übertragen und in der Datenbank unter der jeweiligen Patientenummer gespeichert.

Die elektronisch erfassten Daten wurden mit den schriftlich dokumentierten Daten verglichen und wie unter 3.1.5.1. und 3.1.5.2. beschrieben ausgewertet.

Bei der Bewertung der richtigen Entnahmezeit musste jeweils beachtet werden, dass die Software die „Koordinierte Weltzeit“ (UTC: „Universal Time Coordinated“) anzeigte. Diese differiert zwei Stunden von der Mitteleuropäischen Sommerzeit (MESZ = UTC + 2h) bzw. eine Stunde von der Mitteleuropäischen Winterzeit (MEZ = UTC + 1h). Alle Zeitpunkte wurden bei der Auswertung mittels Microsoft Excel® entsprechend umgerechnet.

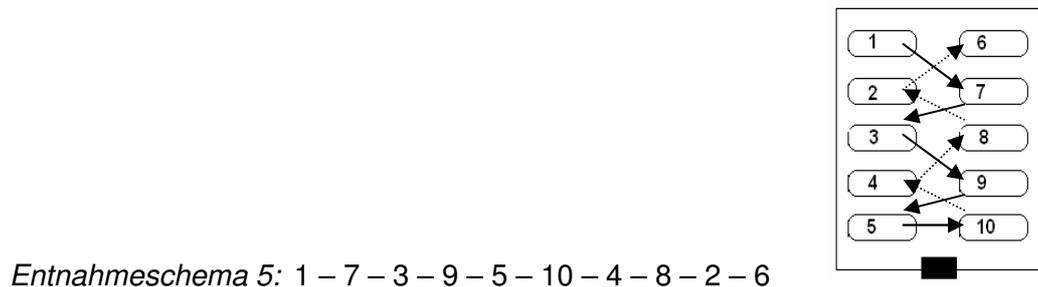
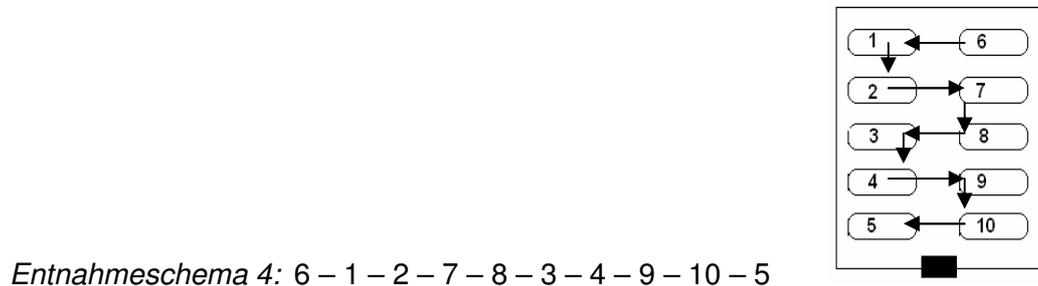
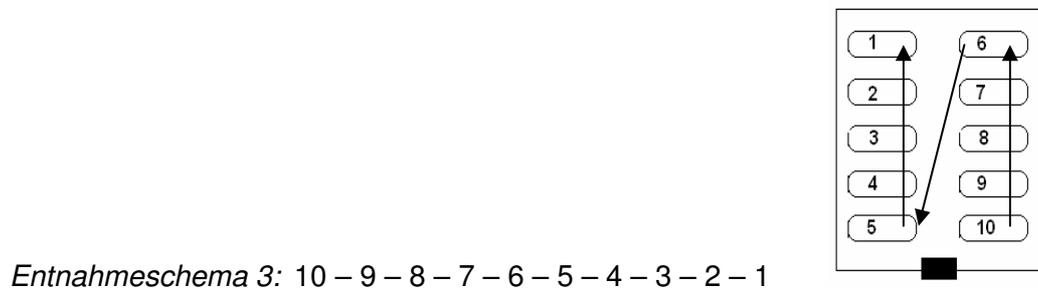
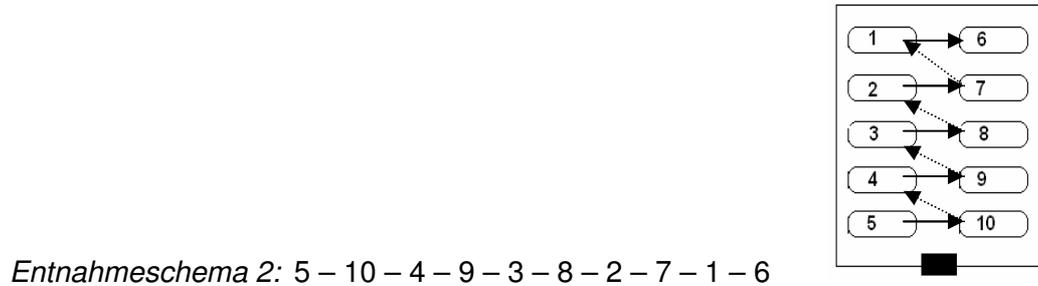
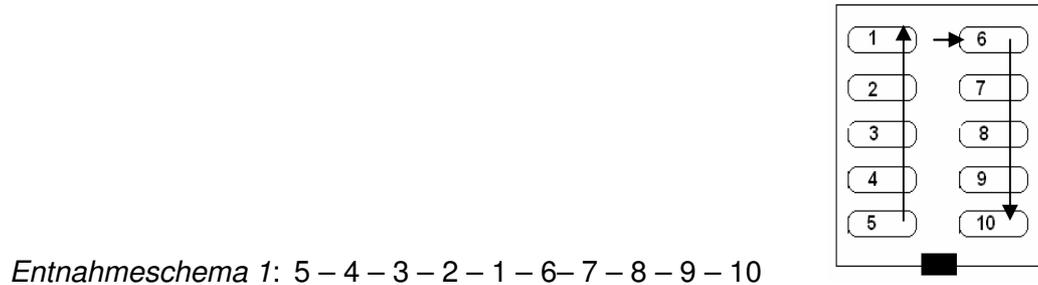
#### **3.1.7.1. Methodik der Qualitätsprüfungen für Version 1 (Prüfplan 1)**

Von den OtCM™-aktivierten Placebo-Blistern der Version 1 (siehe 3.1.1.) wurden insgesamt 103 Blister getestet. Bei zwölf Blistern wurden zur Überprüfung der *Spezifität* nicht alle zehn Kapseln entnommen, sodass insgesamt 1000 Entnahmen erfolgten.

Bei jeder Kapselentnahme wurden Datum, Zeitpunkt und die Lokalisation der entnommenen Kapsel auf dem Blister dokumentiert (siehe *Anhang II*: Beispiel-Formular).

#### **Prüfung unter Laborbedingungen**

Bei 40 Blistern wurden alle zehn Kapseln einzeln im zeitlichen Abstand von ca. 15 min in einer vorher festgelegten Reihenfolge entnommen. Dafür wurden je acht Blister fünf Personen zugeordnet, die die Kapseln nach den folgenden Schemata entnahmen (angegeben sind die Kavitätennummern):



### Spezifität

Für zwölf OtCM<sup>TM</sup>-Blister wurde ebenfalls unter Laborbedingungen getestet, ob bei nicht vollständiger Entnahme der Kapseln die Anzahl der im Blister verbleibenden Kapseln korrekt registriert wird. Dazu wurden bei jeweils drei Blistern eine, zwei, drei

oder vier Kapseln im Blister belassen. Die Lokalisation und Anzahl der im Blister verbliebenen Kapseln wurde dokumentiert (siehe *Anhang III*: Beispiel-Formular).

### **Sensitivität**

Bei zwölf OtCM<sup>TM</sup>-Blistern wurde geprüft, ob auch bei gleichzeitiger Entnahme mehrerer Einzeldosen jedes Ereignis registriert wird. Dazu wurden jeweils zwei, drei, vier, fünf, sechs, sieben, acht oder neun Kapseln direkt nacheinander entnommen. Die Zeit bei Entnahme der ersten Kapsel wurde notiert („Start“), die entsprechende Anzahl Kapseln herausgedrückt und abschließend die Uhrzeit („Ende“) dokumentiert (siehe *Anhang IV*: Beispiel-Formular). Die Zeitdifferenz vom Ende einer Entnahme bis zum nächsten „Start“ auf demselben Blister musste mindestens zehn Minuten betragen.

Dabei musste für jede dieser „gleichzeitigen“ Entnahmen dieselbe oder um maximal vier Minuten verschobene Zeit angezeigt werden, sowie die Anzahl mit der tatsächlich in dem jeweiligen Vier-Minuten-Intervall entnommenen Kapseln übereinstimmen.

### **Robustheit**

Insgesamt wurden 39 OtCM<sup>TM</sup>-Blister für die Robustheitsprüfungen verwendet.

Je fünf Blister wurden eine Woche lang im Kühlschrank bei 2-8°C bzw. im Trockenschrank bei 40°C gelagert. Die Entnahme der Kapseln erfolgte in diesem Zeitraum, wobei zweimal täglich eine Kapsel aus den Blistern gedrückt wurde. Die Kapseln wurden in aufsteigender Reihenfolge entsprechend der Nummerierung der Kavitäten (vgl. *Abb. 3.1.-6*) entnommen.

Die Auswirkung von *Erschütterungen* wurde an fünf Blistern getestet. Diese wurden vor Entnahme der Kapseln aus einer Höhe von ca. 1,20 Metern auf den Fußboden (Fliesen) fallen gelassen („*Falltest*“). Die Kapseln wurden nach o.g. Schema 2 entnommen.

Zur Simulation des routinemäßigen Einsatzes (*Feldtest*) wurden insgesamt 15 Blister an fünf Personen verteilt, die jeweils drei Blister mit nach Hause nahmen und dort die Kapseln nach einem vorgegebenen Dosierungsschema (1-0-1) über den Zeitraum von ca. zwei Wochen entnahmen. Datum und Uhrzeit der Entnahmen sowie Lokalisation der entnommenen Kapseln wurden jeweils dokumentiert (siehe *Anhang V*: Beispiel-Formular). Nach Entnahme aller Kapseln wurden die Blister in die Apotheke zurückgebracht und dort mittels des DataTakers<sup>TM</sup> ausgelesen.

Um die Batterielaufzeit von drei Monaten (90 Tage) zu überprüfen bzw. um herauszufinden, wie lange die OtCM<sup>TM</sup>-Blister zuverlässig funktionieren, wurden neun Blister über 70 bis 90 Tage getestet, wobei ca. einmal wöchentlich eine Kapsel

entnommen wurde (*Langzeittest*). Bei den ersten drei Blistern wurde die erste Kapsel an Tag 1 entnommen. Die Auslesen mit Hilfe des DataTakers™ erfolgte 70 Tage nach Aktivierung der Batterie (= Beginn der Batterielaufzeit). Bei den nächsten drei Blistern wurde mit der Entnahme der Kapseln an Tag 8 begonnen und die Blister wurden an Tag 80 ausgelesen. Die Entnahme der Kapseln von drei weiteren Blistern startete an Tag 15 nach Aktivierung und die Daten wurden an Tag 90 ausgelesen.

### Selektivität

Selektivität bezüglich der Erkennung des richtigen OtCM™-Blisters war gegeben, wenn die Identifikationsnummer des Blisters, die bei den Tests schriftlich dokumentiert wurde, jeweils mit der in die Datenbank übertragenen Nummer übereinstimmte.

Zur Überprüfung der richtigen Kapselnummer wurde die Lokalisation der entnommenen Kapseln auf dem Blister (siehe 3.1.4., *Selektivität*) aus der schriftlichen Dokumentation jeweils mit der elektronisch erfassten Kapselnummer verglichen.

#### 3.1.7.2. Methodik der Qualitätsprüfungen für Version 2 (Prüfplan 2)

Insgesamt wurden 116 OtCM™-aktivierte Phenprogamma®-Blister (siehe 3.1.1.) als Version 2 getestet.

Bei 36 Blistern wurden die Kapseln unter *Laborbedingungen* über einen Zeitraum von fünf oder zehn Tagen entnommen. Die „Laufzeit“ (= Zeit vom „Hand Out“ bis zum „Hand In“) betrug 5, 10, 15 oder 30 Tage. Die Entnahmen wurden nach sechs verschiedenen Schemata durchgeführt (siehe *Tabelle 3.1.-2*).

*Tabelle 3.1.-2: Entnahmeschemata für die Prüfung der OtCM™- Blister der Version 2 unter Laborbedingungen. Mit „Start“ wurde der Beginn der Kapselentnahme bezeichnet. Angegeben sind jeweils Tage nach „Hand Out“.*

	Anzahl Blister	Dosierungsschema*	Start	Laufzeit [Tage]
<b>Schema 1</b>	5 + 3	1- 0 - 0	Tag 0	10
<b>Schema 2</b>	5	1- 0 - 0	Tag 20	30
<b>Schema 3</b>	5 + 3	1- 0 - 1	Tag 0	5
<b>Schema 4</b>	5	1- 0 - 1	Tag 5	10
<b>Schema 5</b>	5	1- 0 - 1	Tag 10	15
<b>Schema 6</b>	5	2- 0 - 0	Tag 0	5

\* Anzahl „einzunehmender“ Tabletten morgens-mittags-abends

Die *Robustheitsprüfungen* wurden mit insgesamt 80 OtCM<sup>TM</sup>-Blistern durchgeführt. 15 Blister wurden von fünf verschiedenen Personen zu Hause getestet (*Feldtest*), wobei pro Tag jeweils zwei Kapseln entnommen wurden. Zwei Personen befolgten das Dosierungsschema 2 – 0 – 0, drei Personen entnahmen die Kapseln nach dem Schema 1 – 0 – 1. Nach Entnahme aller Kapseln wurden die Blister wieder in die Apotheke gebracht und dort ausgelesen.

Zur Bewertung verschiedener Temperatureinflüsse wurden je 15 Blister bis zu 15 Tage lang im Kühlschrank bei 2 – 8 °C bzw. im Trockenschrank bei 40 °C gelagert. Die Entnahme der Kapseln erfolgte ebenfalls in diesem Zeitraum nach den Schemata 3, 4 und 5 (siehe *Tab. 3.1.-2*).

Der „Falltest“ (Einfluss von *Erschütterungen*) wurde ebenfalls mit 15 OtCM<sup>TM</sup>-aktivierten Blistern durchgeführt. Jeweils fünf Blister wurden vor Entnahme der ersten bzw. nach Entnahme der fünften Tablette fallen gelassen. Die restlichen fünf Blister wurden jeweils zu beiden Zeitpunkten fallen gelassen. Die Kapseln wurden über einen Zeitraum von zehn Tagen nach Schema 1 (siehe *Tab. 3.1.-2*) entnommen.

Für den *Langzeittest* zur Überprüfung der Batterielaufzeit wurden 20 Blister verwendet, aus denen einmal wöchentlich eine Tablette entnommen wurde. Die Entnahme der Tabletten startete an Tag 15 nach Aktivierung der Batterie und die Blister wurden nach 90 Tagen ausgelesen.

Die *Sensitivität* wurde anhand der Ergebnisse aller Tests wie unter 3.1.4. beschrieben berechnet.

Die *Spezifität* wurde ermittelt, indem ein erstes „Hand-In“ nach Entnahme von fünf bzw. sechs Tabletten durchgeführt wurde und jeweils noch fünf bzw. vier Tabletten im Blister waren. Mit der zu diesem Zeitpunkt gespeicherten Zahl entnommener Kapseln wurde die Spezifität berechnet (siehe 3.1.4., *Spezifität*). Anschließend wurden die Blister zur Beurteilung der Funktionalität, Richtigkeit und Sensitivität weiter verwendet. Bei den Blistern aus dem Feldtest wurde die Spezifität nicht berechnet, da diese erst nach Entnahme aller Tabletten für die Auswertung zur Verfügung standen.

### **3.1.7.3. Methodik der Qualitätsprüfungen für Version 3 (Prüfplan 3)**

Für die Qualitätsprüfungen gemäß Prüfplan 3 wurden 120 OtCM<sup>TM</sup>-aktivierte Phenprogamma<sup>®</sup>-Blister als Version 3 verwendet. Mit zehn weiteren Blistern wurden zusätzliche Tests unter Laborbedingungen und bei Kühlung durchgeführt.

Für jede Testbedingung wurden 20 OtCM<sup>TM</sup>-Blister eingesetzt. Zur Bewertung der Spezifität wurde nach jeder Tabletten-Entnahme ein „Hand-In“ durchgeführt. Ausgenommen waren wiederum die Feldtests.

Unter *Laborbedingungen*, sowie bei den Untersuchungen der verschiedenen *Temperatureinflüsse* und *Erschütterungen* erfolgte die Entnahme der Tabletten über einen Zeitraum von mindestens zehn Tagen. Bei jeweils zehn Blistern wurden die Tabletten einzeln entnommen; bei den übrigen zehn Blistern wurden je zwei oder drei Tabletten auf einmal entnommen. Zur Simulation von Erschütterungen wurden zehn Blister nach Entnahme der zweiten, fünften bzw. sechsten und achten Tablette wie bisher aus einer Höhe von 1,20m auf den Boden fallen gelassen. Die weiteren zehn Blister wurden nach dem „Hand-Out“ und vor dem letzten „Hand-In“ per Post verschickt.

Für den *Feldtest* wurden je vier Blister an fünf verschiedene Mitarbeiter der Apotheke verteilt, die die Kapseln zuhause entweder nach dem Dosierungsschema 2-0-0 oder 1-0-1 täglich entnahmen.

Im *Langzeittest* wurden bei zehn Blistern die Tabletten einzeln in wöchentlichem Abstand und bei den übrigen zehn Blistern je zwei oder drei Tabletten auf einmal in ungefähr 20-tägigem Abstand entnommen. Das letzte „Hand In“ erfolgte 90 Tage nach Aktivierung der Blister.

## 3.2. Ergebnisse

### 3.2.1. Qualität der OtCM™-Blister Version 1

#### 3.2.1.1. Ergebnisse der Auswertung auf Instrumentenebene

##### Funktionalität und Richtigkeit

Von den 103 OtCM™-aktivierten Placebo-Blister der Version 1 wurde ein Blister beim „Hand-out“ nicht erkannt bzw. vom Gerät als „unusable“ ausgewiesen. Er wurde deshalb, wie in der Prüfvorschrift vorgesehen, durch einen funktionierenden Blister ersetzt.

Insgesamt waren 19 Blister (18,4%) nach Entnahme der Kapseln beim „Hand-In“ zunächst nicht auslesbar („not readable“). Das Akzeptanzkriterium für die Funktionalität (mindestens 90%) wurde daher nicht erreicht. Die Funktionalität variierte sehr stark zwischen den verschiedenen Testbedingungen (33,3% beim Langzeittest bis 100% bei verschiedenen Temperaturen bzw. Erschütterungen).

Von den 84 funktionierenden Blister registrierten nur 29 alle Entnahmen korrekt. Auch die Richtigkeit schwankte sehr stark (0% - 60% fehlerfreie Blister unter verschiedenen Testbedingungen) Die Ergebnisse der Auswertung auf Instrumentenebene für Version 1 sind in *Tabelle 3.2.-1* zusammengefasst.

*Tabelle 3.2.-1: Auswertung auf Instrumentenebene: Funktionalität und Richtigkeit (%fehlerfreie Blister) bei Version 1*

	Getestete Blister [n]	Lesbare Blister [n]	Funktionalität [%]	Ausgewertete Blister [n]	Fehlerfreie Blister [n]	Richtigkeit [%]
Labor	64	52	<b>81,3</b>	52	26	<b>50</b>
Kühlschrank	5	5	<b>100,0</b>	5	0	<b>0</b>
Trockenschrank	5	5	<b>100,0</b>	5	0	<b>0</b>
Erschütterung	5	5	<b>100,0</b>	5	3	<b>60</b>
Feldtest	15	14	<b>93,3</b>	14	0	<b>0</b>
Langzeittest	9	3	<b>33,3</b>	3	0	<b>0</b>
Gesamt	103	84	<b>81,6</b>	84	29	<b>34,5</b>

Die 19 zunächst nicht lesbaren Blister konnten im Nachhinein durch Benutzung einer externen Energiequelle ausgelesen werden (durchgeführt von TCG). Bei 13 Blister waren alle Entnahmen erfasst, ein Blister hatte acht von zehn Entnahmen registriert, zwei Blister hatten bis zur vierten Entnahme aufgezeichnet, weitere zwei Blister hatten drei Entnahmen und einer lediglich die beiden ersten Entnahmen registriert. Die

Anzahl der registrierten Entnahmen nahm dabei mit zunehmender Dauer der Tests ab.

### **Robustheit**

Sowohl bei den im Labor, als auch bei den unter verschiedenen Nicht-Labor-Bedingungen getesteten Blistern wurde das Akzeptanzkriterium von maximal 2,0% Fehler deutlich überschritten (siehe *Tabelle 3.2.-2*). Deshalb war die Durchführung des Exakten Tests nach Fisher nicht sinnvoll und die Robustheit konnte nicht bewertet werden.

### **Selektivität**

Die richtige Blisternummer wurde bei 51 von 52 funktionierenden Blistern ausgelesen, was einer Selektivität von 98,1% entspricht. Bei einem OtCM<sup>TM</sup>-Blister stimmte die aufgedruckte Nummer nicht mit der in der Datenbank erscheinenden Nummer überein.

#### **3.2.1.2. Ergebnisse der Auswertung auf Ereignisebene**

In die Auswertung auf Ereignisebene gingen auch die Daten der 19 Blister ein, die mittels des DataTakers<sup>TM</sup> zunächst nicht lesbar waren, deren Daten aber durch Verwendung einer externen Energiequelle gelesen und in die Datenbank übertragen werden konnten.

### **Richtigkeit**

Von den insgesamt 1000 Entnahmen wurden 452 nicht richtig aufgezeichnet (Fehler 45,2%). Wurden nur die regelhaft auslesbaren Blister berücksichtigt, konnten insgesamt 810 Entnahmen bewertet werden. Davon waren 337 falsch registriert (Fehler 41,6%). *Tabelle 3.2.-2* zeigt die detaillierten Ergebnisse unter den verschiedenen Versuchsbedingungen.

*Tabelle 3.2.-2: Auswertung auf Ereignisebene: Fehlerhaft registrierte Entnahmen bei OtCM™-Blistern der Version 1*

	<b>Alle Blister</b>			<b>Regelhaft lesbare Blister</b>		
	Anzahl Entnahmen [n]	Falsch registrierte Entnahmen* [n]	Fehler [%]	Anzahl Entnahmen [n]	Falsch registrierte Entnahmen* [n]	Fehler [%]
Labor	610	182	<b>29,8</b>	490	131	<b>26,7</b>
Kühlschrank	50	29	<b>58,0</b>	50	29	<b>58,0</b>
Trockenschrank	50	24	<b>48,0</b>	50	24	<b>48,0</b>
Erschütterung	50	2	<b>4,0</b>	50	2	<b>4,0</b>
Feldtest	150	128	<b>85,3</b>	140	121	<b>86,4</b>
Langzeittest	90	87	<b>96,7</b>	30	30	<b>100,0</b>
Gesamt	1000	452	<b>45,2</b>	810	337	<b>41,6</b>

\* außerhalb Zeitintervall +/-10min oder nicht erfasst

In allen Fällen lag der Fehler über dem Akzeptanzkriterium von maximal 2,0%.

Die Verteilung der fehlerhaft registrierten Entnahmen auf die Fehlerkategorien ist in *Tabelle 3.2.-3* dargestellt. Am häufigsten war die Entnahmezeit falsch registriert (39,3% zu früh registrierte Entnahmen).

*Tabelle 3.2.-3: Auswertung auf Ereignisebene: Richtigkeit der einzelnen Kapselentnahmen bei Version 1*

	Anzahl Entnahmen [n]	Entnahme richtig erfasst [n]	Entnahme nicht erfasst [n]	Entnahme zu früh registriert [n]	Entnahme zu spät registriert [n]
Labor	490	359 (73,3%)	10 (2,0%)	117 (23,9%)	4 (0,8%)
Kühlschrank	50	21 (42,0%)	0 (0,0%)	28 (56,0%)	1 (2,0%)
Trockenschrank	50	26 (52,0%)	1 (2,0%)	23 (46,0%)	0 (0,0%)
Erschütterung	50	48 (96,0%)	2 (4,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Feldtest	140	19 (13,6%)	0 (0,0%)	121 (86,4%)	0 (0,0%)
Langzeittest	30	0 (0,0%)	1 (3,3%)	29 (96,7%)	0 (0,0%)
Gesamt	810	473 (58,4%)	14 (1,7%)	318 (39,3%)	5 (0,6%)

### Sensitivität und Spezifität

Die Sensitivität betrug insgesamt 94,9%. Wurden nur die regelhaft auslesbaren Blister betrachtet, betrug die Sensitivität 98,3%. In *Tabelle 3.2.-4* sind die Ergebnisse unter den verschiedenen Versuchsbedingungen zusammengefasst.

Tabelle 3.2.-4: Auswertung auf Ereignisebene: Sensitivität der OtCM™-Blister Vers. 1

	Anzahl Entnahmen <sup>1</sup> [n]	Erfasste Entnahmen <sup>1</sup> [n]	Sensitivität <sup>1</sup> [%]	Anzahl Entnahmen <sup>2</sup> [n]	Erfasste Entnahmen <sup>2</sup> [n]	Sensitivität <sup>2</sup> [%]
Labor	610	599	<b>98,2</b>	490	480	<b>98,0</b>
Kühlschrank	50	50	<b>100,0</b>	50	50	<b>100,0</b>
Trockenschrank	50	49	<b>98,0</b>	50	49	<b>98,0</b>
Erschütterung	50	48	<b>96,0</b>	50	48	<b>96,0</b>
Feldtest	150	143	<b>95,3</b>	140	140	<b>100,0</b>
Langzeittest	90	60	<b>66,7</b>	30	29	<b>96,7</b>
Gesamt	1000	949	<b>94,9</b>	810	796	<b>98,3</b>

1 = alle Blister, 2 = regelhaft lesbare Blister

Für die zwölf Blister, bei denen mehrere Kapseln gleichzeitig entnommen wurden, betrug die *Sensitivität* 100%, da alle 120 Entnahmen erfasst wurden. Die Anzahl der Entnahmen pro „Vier-Minuten-Intervall“ war bei einem Blister nicht korrekt. Bei diesem Blister wurde für zwei Kapseln, die nicht gleichzeitig entnommen worden waren, dieselbe Entnahmezeit registriert. Somit war die Anzahl „gleichzeitig“ entnommener Kapseln in einem Intervall zu hoch und im darauffolgenden Intervall, in dem die Kapsel tatsächlich entnommen wurde, zu niedrig, da eine Entnahme nicht doppelt registriert werden kann.

Die *Spezifität* betrug bei den zwölf getesteten Blistern der Version 1 100%, da alle 30 in den Blistern verbliebenen Kapseln nicht als Entnahmen registriert worden waren.

### Selektivität

Bei allen Entnahmen wurde die Lokalisation korrekt erkannt und die richtige Kapselnummer registriert. Die Selektivität auf Ereignisebene betrug somit 100%.

## 3.2.2. Qualität der OtCM™-Blister Version 2

### 3.2.2.1. Ergebnisse der Auswertung auf Instrumentenebene

#### Funktionalität

Von den 105 getesteten OtCM™-Blistern der Version 2, bei der das OtCM™-System erstmals auf ein handelsübliches Fertigarzneimittel aufgebracht worden war, waren 41 (39,0%) nicht lesbar. Da dies bereits während der Durchführung der Prüfungen auffiel, wurden weitere elf Blister geprüft. Sechs dieser zusätzlichen Blister wurden unter Laborbedingungen getestet, mit den restlichen fünf wurden weitere Langzeittests durchgeführt. Die Ergebnisse unter den verschiedenen Versuchsbedingungen mit und ohne die zusätzlichen Blister sind in *Tabelle 3.2.-5* zusammengefasst.

Tabelle 3.2.-5: Auswertung auf Instrumentenebene: Funktionalität bei Version 2

	Getestete Blister <sup>1</sup> [n]	Lesbare Blister <sup>1</sup> [n]	Funktionalität <sup>1</sup> [%]	Getestete Blister <sup>2</sup> [n]	Lesbare Blister <sup>2</sup> [n]	Funktionalität <sup>2</sup> [%]
Labor	30	16	<b>53,3</b>	36	22	<b>61,1</b>
Kühlschrank	15	12	<b>80,0</b>	15	12	<b>80,0</b>
Trockenschrank	15	9	<b>60,0</b>	15	9	<b>60,0</b>
Erschütterung	15	7	<b>46,7</b>	15	7	<b>46,7</b>
Feldtest	15	8	<b>53,3</b>	15	8	<b>53,3</b>
Langzeittest	15	12	<b>80,0</b>	20	17	<b>85,0</b>
Gesamt	105	64	<b>61,0</b>	116	75	<b>64,7</b>

1 = ohne zusätzliche Blister, 2 = mit zusätzlichen Blistern

Da nur zwei Drittel der Blister auslesbar waren, wurde das Akzeptanzkriterium für die Funktionalität (mindestens 90%, siehe 3.1.5.1.) sowohl insgesamt als auch unter den einzelnen Testbedingungen verfehlt. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Testbedingungen (46,7% beim Falltest bis 85,0% beim Langzeittest) waren jedoch nicht so groß wie bei den OtCM<sup>TM</sup>-Blistern der Version 1.

Die weiteren Auswertungen basieren auf den Untersuchungsergebnissen der 75 auslesbaren Blister.

### Richtigkeit und Robustheit

Der Prozentsatz an fehlerfreien OtCM<sup>TM</sup>-Blistern, die alle zehn Tablettenentnahmen korrekt registrierten, war mit 88,0% deutlich höher als bei Version 1. Der Exakte Test nach Fisher ergab bei keiner Testbedingung ein signifikantes Ergebnis und ließ damit die Annahme zu, dass die Blister unter den getesteten Bedingungen robust sind. In *Tabelle 3.2.-6* sind die einzelnen Ergebnisse zusammengefasst.

Tabelle 3.2.-6: Richtigkeit auf Instrumentenebene und Robustheit bei Version 2

	Anzahl ausgewertete Blister [n]	Fehlerfreie Blister [n]	Fehlerfreie Blister [%]	Exakter Test nach Fisher [p-Wert]
Labor	22	18	81,8	-
Kühlschrank	12	10	83,3	0,866
Trockenschrank	9	8	88,9	1,000
Falltest	7	7	100,0	1,000
Feldtest	8	7	87,5	0,815
Langzeittest	17	16	94,1	1,000
Gesamt	75	66	88,0	-

Die zweite Bedingung für die Robustheit war nicht erfüllt, da bei der Auswertung auf Ereignisebene das Akzeptanzkriterium von maximal 2,0% fehlerhaften Entnahmen bei den im Kühlschrank und im Trockenschrank gelagerten Blistern überschritten wurde (siehe *Tabelle 3.2.-7*). Auch bei den im Labor getesteten Blistern, die als Vergleich dienen sollten, lag der Fehler über 2,0%, weshalb die Robustheit nicht abschließend bewertet werden konnte.

### 3.2.2.2. Ergebnisse der Auswertung auf Ereignisebene

#### Richtigkeit

Von 750 Tablettenentnahmen wurden 720 (96,0%) richtig erfasst. Das Akzeptanzkriterium von maximal 2,0% fehlerhaften Daten bzw. mindestens 98% richtig registrierten Entnahmen wurde damit insgesamt nicht erreicht. Für einzelne Versuchsbedingungen („Erschütterung“, Feldtest, Langzeittest) konnte jedoch die Richtigkeit der Entnahmedaten als gegeben festgestellt werden (siehe *Tabelle 3.2.-7*).

*Tabelle 3.2.-7: Auswertung auf Ereignisebene: Richtigkeit der einzelnen Tablettenentnahmen bei Qualitätsprüfung 2*

	Anzahl Entnahmen [n]	Entnahme richtig erfasst [n]	Entnahme nicht erfasst [n]	Entnahme zu früh registriert [n]	Entnahme zu spät registriert [n]
Labor	220	204 (92,7%)	1 (0,5%)	10 (4,5%)	5 (2,3%)
Kühlschrank	120	111 (92,5%)	0 (0,0%)	7 (5,8%)	2 (1,7%)
Trockenschrank	90	87 (96,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (3,3%)
Erschütterung	70	70 (100,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Feldtest	80	79 (98,8%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)
Langzeittest	170	169 (99,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)
Gesamt	750	720 (96,0%)	1 (0,1%)	18 (2,4%)	11 (1,5%)

### Sensitivität und Spezifität

Sensitivität und Spezifität konnten für die OtCM™-Blister der Version 2 nachgewiesen werden. Die detaillierten Ergebnisse sind in *Tabelle 3.2.-8* dargestellt.

*Tabelle 3.2.-8: Auswertung auf Ereignisebene: Sensitivität und Spezifität der OtCM™-Blister Version 2*

	Anzahl Entnahmen [n]	Anzahl erfasste Entnahmen [n]	Sensitivität [%]	Anzahl Tabletten im Blister [n]	Anzahl nicht registrierte Entnahmen [n]	Spezifität [%]
Labor	220	219	<b>99,5</b>	147	147	<b>100,0</b>
Kühlschrank	120	120	<b>100,0</b>	65	65	<b>100,0</b>
Trockenschrank	90	90	<b>100,0</b>	55	55	<b>100,0</b>
Erschütterung	70	70	<b>100,0</b>	55	55	<b>100,0</b>
Feldtest	80	80	<b>100,0</b>	-	-	-
Langzeittest	170	170	<b>100,0</b>	90	90	<b>100,0</b>
Gesamt	750	749	<b>99,9</b>	412	412	<b>100,0</b>

### 3.2.3. Qualität der OtCM™-Blister Version 3

#### 3.2.3.1. Ergebnisse der Auswertung auf Instrumentenebene

##### Funktionalität

Die Funktionalität der OtCM™-Blister der Version 3 war mit insgesamt 88,3% deutlich höher als bei Version 2. Trotzdem wurde das Akzeptanzkriterium von 90% Funktionalität knapp verfehlt. Dies lag an der mangelnden Lesbarkeit der Blister, die im Kühlschrank bzw. unter Feldbedingungen getestet wurden (siehe *Tabelle 3.2.-9*).

Da die Ursache für die mangelnde Funktionalität bereits während der Untersuchungen erkannt wurde (siehe 3.3.5.1.), wurden weitere zehn OtCM™-Blister, bei denen das Problem behoben war, für die Qualitätsuntersuchung eingesetzt. Je fünf dieser Blister wurden im Labor und im Kühlschrank geprüft. Diese zusätzlichen zehn Blister funktionierten zu 100%, sodass sich insgesamt die Funktionalität auf 89,2% erhöhte.

Tabelle 3.2.-9: Auswertung auf Instrumentenebene: Funktionalität Version 3

	Anzahl getestete Blister <sup>1</sup> [n]	Anzahl lesbare Blister <sup>1</sup> [n]	Funktio- nalität <sup>1</sup> [%]	Anzahl getestete Blister <sup>2</sup> [n]	Anzahl lesbare Blister <sup>2</sup> [n]	Funktio- nalität <sup>2</sup> [%]
Labor	20	19	95,0	25	24	96,0
Kühlschrank	20	16	80,0	20	16	80,0
Trockenschrank	20	20	100,0	20	20	100,0
Erschütterung	20	18	90,0	20	18	90,0
Feldtest	20	13	65,0	25	18	72,0
Langzeittest	20	20	100,0	20	20	100,0
Gesamt	120	106	88,3	130	116	89,2

1 = ohne zusätzliche Blister, 2 = mit zusätzlichen Blistern

### Richtigkeit und Robustheit

Von den 116 lesbaren Blistern registrierten 109 Blister alle zehn Tablettenentnahmen korrekt. Robustheit konnte unter allen Bedingungen gezeigt werden, da der Exakte Test nach Fisher keine signifikanten Ergebnisse lieferte (siehe *Tabelle 3.2.-10*) und das Akzeptanzkriterium für die Richtigkeit unter jeder Testbedingung erfüllt war (siehe *3.2.3.2., Richtigkeit auf Ereignisebene*).

Tabelle 3.2.-10: Richtigkeit auf Instrumentenebene und Robustheit bei Version 3

	Anzahl ausgewertete Blister [n]	Fehlerfreie Blister [n]	Fehlerfreie Blister [%]	Exakter Test nach Fisher [p-Wert]
Labor	24	24	100,0	-
Kühlschrank	16	14	87,5	0,154
Trockenschrank	20	20	100,0	n.a.
Falltest	18	16	88,9	0,178
Feldtest	18	16	88,9	0,178
Langzeittest	20	19	95,0	0,455
Gesamt	116	109	94,0	-

### 3.2.3.2. Ergebnisse der Auswertung auf Ereignisebene

#### Richtigkeit

99,3% aller Tablettenentnahmen wurden korrekt von den OtCM<sup>TM</sup>-Blistern aufgezeichnet. Von insgesamt 1160 Entnahmen wurde nur eine nicht erfasst und die Entnahmezeit war bei sieben Tablettenentnahmen nicht korrekt. Davon wurden sechs Entnahmen zu spät und eine Entnahme zu früh registriert (siehe *Tabelle 3.2.-11*). Das

Akzeptanzkriterium von maximal 2,0% Fehler bzw. mindestens 98,0% Richtigkeit wurde sowohl insgesamt als auch unter jeder einzelnen Testbedingung erfüllt.

*Tabelle 3.2.-11: Auswertung auf Ereignisebene: Richtigkeit der einzelnen Tablettenentnahmen bei Qualitätsprüfung 3*

	Anzahl Entnahmen [n]	Entnahme richtig erfasst [n]	Entnahme nicht erfasst [n]	Entnahme zu früh registriert [n]	Entnahme zu spät registriert [n]
Labor	240	240 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Kühlschrank	160	158 (98,8%)	1 (0,6%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)
Trockenschrank	200	200 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Erschütterung	180	178 (98,9%)	0 (0,0%)	1 (0,6%)	1 (0,6%)
Feldtest	180	177 (98,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (1,7%)
Langzeittest	200	199 (99,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)
<b>Gesamt</b>	<b>1160</b>	<b>1152 (99,3%)</b>	<b>1 (0,1%)</b>	<b>1 (0,1%)</b>	<b>6 (0,5%)</b>

### Sensitivität und Spezifität

Sensitivität und Spezifität waren bei den OtCM<sup>TM</sup>-Blister Version 3 sehr hoch (siehe *Tabelle 3.2.-12*).

*Tabelle 3.2.-12: Auswertung auf Ereignisebene: Sensitivität und Spezifität der OtCM<sup>TM</sup>-Blister Version 3*

	Anzahl Entnahmen [n]	Anzahl erfasste Entnahmen [n]	<b>Sensitivität</b> [%]	Anzahl Kapseln im Blister [n]	Anzahl nicht registrierte Entnahmen [n]	<b>Spezifität</b> [%]
Labor	240	240	<b>100,0</b>	240	240	<b>100,0</b>
Kühlschrank	160	159	<b>99,4</b>	160	160	<b>100,0</b>
Trockenschrank	200	200	<b>100,0</b>	200	200	<b>100,0</b>
Erschütterung	180	180	<b>100,0</b>	180	172	<b>95,6</b>
Feldtest	180	180	<b>100,0</b>	-	-	-
Langzeittest	200	200	<b>100,0</b>	200	200	<b>100,0</b>
<b>Gesamt</b>	<b>1160</b>	<b>1159</b>	<b>99,9</b>	<b>980</b>	<b>972</b>	<b>99,2</b>

### **3.2.4. Optimierung der OtCM™-Blister Version 1 bis 3**

Zur Behebung der Fehler, die bei der Untersuchung von Version 1 auftraten, wurden bei der Produktion der OtCM™-Blister Version 2 folgende Verbesserungen vorgenommen:

- Statt einer wurden zwei leistungsfähigere Batterien eingesetzt, um eine ausreichende Laufzeit zu garantieren.
- Die Programmierfehler im Zeitmesser der Mikrochips wurden behoben.

Für Version 3 wurde das Herstellungsverfahren stärker kontrolliert, um die mangelnde Funktionalität von Version 2 zu verbessern. Dadurch wurden die Funktionsausfälle, die auf ein Problem beim so genannten „Bonding“ (Verbinden der Elektronik mit den Leiterbahnen) zurückzuführen waren (siehe 3.3.4.1.), verringert.

Während der Durchführung der Qualitätsuntersuchungen von Version 3 wurden bei den zusätzlich eingesetzten Blistern Isolierungen für die Batterien angebracht. Damit konnte eine weitere Ursache für die mangelnde Funktionalität behoben werden (siehe *Abschnitt 3.3.5.1.*).

### **3.3. Diskussion**

#### **3.3.1. Auswahl der Methode**

Die GMP-Guidelines und Rechtsvorschriften für die Durchführung einer Validierung konnten nicht unmittelbar angewendet werden, da sie sich auf die Herstellung von Arzneimitteln beziehen. Trotzdem wurde die Qualitätsprüfung der OtCM<sup>TM</sup>-Blister in Anlehnung an folgende Richtlinien durchgeführt:

- EU-GMP-Leitfaden, Anhang 15: "Qualifizierung und Validierung"
- ICH Topic Q2 (R1): "Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Methodology"
- PIC/S Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation, Cleaning Validation

Grundlage für Inhalt und Umfang der Validierungsmaßnahmen war eine Risikoanalyse, bei der für das Funktionieren des Systems oder des Prozesses kritische Parameter identifiziert und definiert wurden [25]. Ob ein Risiko als kritisch eingestuft wurde, ergab sich aus dem Schadensmaß, der Häufigkeit und der Entdeckungswahrscheinlichkeit des Fehlers. Für die mit einem kritischen Risiko behafteten Systemkomponenten wurden geeignete Validierungsparameter und Testverfahren ausgewählt. Für die weniger kritischen Risiken wurden zumindest Kontrollmaßnahmen festgelegt.

Die Validierungsprüfungen wurden gemäß vorher erstellter Prüfvorschriften, die wiederum auf einem Validierungsplan basierten, durchgeführt.

#### **3.3.2. Eignung der Methode**

##### **3.3.2.1. Risikoanalyse und Validierungsparameter**

Die Risikoanalyse hat sich als geeignete Methode zur Auswahl der Validierungsparameter gezeigt. Die Tests zur Überprüfung dieser Parameter führten zur Aufdeckung verschiedenartiger Fehler. Durch Beseitigung dieser Fehler konnten Funktionalität und Verlässlichkeit der OtCM<sup>TM</sup>-Blister Version 3 gegenüber den vorherigen Versionen deutlich erhöht werden.

Bewusst ausgenommen von der Risikoanalyse und den darauf beruhenden Untersuchungen waren alle Fehler, die die Datenbank betreffen, da dies in den Bereich der Computer- bzw. Softwarevalidierung fällt, was nicht Gegenstand dieser Untersuchungen war. Verantwortlich für die Validität der Datenbank ist „The Compliers Group“ als Hersteller und Betreiber des Systems.

### 3.3.2.2. Festlegung der zu testenden Einheiten

Die OtCM<sup>TM</sup>-Blister werden laut Angaben der Entwicklerfirma TCG mit einem AQL (accepted quality level bzw. Annehmbare Qualitätsgrenzlage) von 0,65 hergestellt. Diese Zahl gibt an, welcher Fehleranteil (%) im Los (d.h. einer Stichprobe) zulässig ist. Es gilt die Grundregel, dass der Fehleranteil in der Produktion maximal halb so groß sein darf wie die AQL-Zahl [14]. Bei den OtCM<sup>TM</sup>-Blister war daher rechnerisch ein Fehler von ca. 0,3% zu erwarten.

Um diese sehr kleine Fehlerrate mit ausreichender Signifikanz zeigen zu können, wäre eine sehr hohe Probenzahl nötig gewesen. Ziel der Qualitätsuntersuchungen war jedoch nicht, einen exakten Wert für diesen Fehler zu ermitteln, sondern den Nachweis zu erbringen, dass die OtCM<sup>TM</sup>-aktivierten Blister ausreichend genau und verlässlich funktionieren. Mit der aus Praktikabilitätsgründen gewählten Probenzahl von jeweils ca. 100 Blisterstreifen konnte gezeigt werden, dass der tatsächliche Fehler etwas höher als der erwartete lag, aber auch, dass die Akzeptanzkriterien für Funktionalität, Richtigkeit und Robustheit eingehalten wurden, nachdem die OtCM<sup>TM</sup>-Blister optimiert worden waren.

### 3.3.2.3. Methodik der Qualitätsprüfungen

#### Prüfplan 1

Die Qualitätsuntersuchungen der Version 1, die gemäß Prüfplan 1 durchgeführt wurden, deckten verschiedene Probleme und Funktionsstörungen der OtCM<sup>TM</sup>-Blister auf. Insofern war die Methode geeignet, die Qualität der elektronischen Blister zu untersuchen und notwendige Verbesserungsmaßnahmen zu identifizieren.

Doch waren verschiedene Schwachpunkte festzustellen. Pro Versuchsbedingung wurde eine unterschiedliche Anzahl Blister eingesetzt. Unter Laborbedingungen wurden insgesamt 64 Blisterstreifen getestet, unter den verschiedenen „Nicht-Laborbedingungen“ teilweise nur fünf Blisterstreifen (Lagerung im Kühlschrank bzw. im Trockenschrank und „Falltest“). Damit wäre eine einwandfreie statistische Bewertung der Robustheit nicht möglich gewesen. Da die Robustheit aufgrund einer insgesamt zu hohen Fehlerrate bei Version 1 letztendlich nicht bewertet werden konnte, war dies im Nachhinein betrachtet weniger kritisch. Bei allen folgenden Untersuchungen wurde darauf geachtet, dass pro Versuchsbedingung eine annähernd gleiche Zahl von OtCM<sup>TM</sup>-Blister eingesetzt wird.

Auch hatte sich bei Qualitätsuntersuchung 1 herausgestellt, dass der Zeitabstand zwischen dem „Hand-Out“, bei dem der Blister einem Patienten zugewiesen und zugleich der Zeitzähler des Blisters adjustiert wird, und der Entnahme der

Arzneiformen eine wichtige Rolle spielte. Blister, bei denen alle Kapseln innerhalb eines Tages entnommen wurden, zeichneten eher richtige Entnahmezeiten auf, als Blister, die über mehrere Tage getestet wurden. (siehe 3.3.3.2.) Bei nachfolgenden Qualitätsuntersuchungen sollten die Blister deshalb über mehrere Tage getestet werden und die Zeitabstände zwischen „Hand-Out“ und Datengewinnung möglichst vergleichbar sein. Eine Ausnahme bleibt der Langzeittest, der über einen Zeitraum von bis zu drei Monaten durchgeführt werden muss.

Als dritter Schwachpunkt des Prüfplans wurde erkannt, dass die Spezifität bei zu wenigen Blistern untersucht wurde. Daraus wurde gefolgert, dass diese nach Möglichkeit bei allen Blistern überprüft werden sollte.

## **Prüfplan 2**

Im Prüfplan für die zweite Qualitätsuntersuchung wurden die zur Behebung der Schwachpunkte von Prüfplan 1 notwendigen Änderungen eingeführt. Alle Blister wurden über mindestens fünf Tage getestet. Um eine vergleichbare Laufzeit zu gewährleisten, gab es bei den im Labor getesteten Blistern Laufzeiten von 5, 10, 15 oder 30 Tagen, was jeweils der Laufzeit in den verschiedenen Prüfungen zur Robustheit entsprach. Für jede Robustheitsprüfung wurde zunächst die gleiche Anzahl an OtCM<sup>TM</sup>-Blistern eingesetzt. Da aber bereits während der Tests erkannt wurde, dass eine große Zahl von Blistern nicht funktionierte, wurden zu den ursprünglich geplanten 105 Blistern nachträglich elf Blister hinzugefügt. Sechs dieser zusätzlichen Blister wurden unter Laborbedingungen getestet, die restlichen fünf wurden für die Langzeittests verwendet. Dies diente der Gewinnung von zusätzlichen Informationen über mögliche Fehler und nicht dem Erreichen des Akzeptanzkriteriums von 90% Funktionalität. Letzteres muss mit der im Prüfplan festgeschriebenen Probenzahl erreicht werden.

Um die Spezifität bei allen Blistern bewerten zu können, wurde eine Zwischenauswertung durchgeführt. Das bedeutete, dass jeder Blister nach Entnahme von fünf bzw. sechs Tabletten mittels des DataTakers<sup>TM</sup> ausgelesen wurde („Hand-In“). Die zu diesem Zeitpunkt in der Datenbank registrierte Anzahl an Entnahmen konnte zur Berechnung der Spezifität herangezogen werden. Lediglich beim Feldtest konnte diese Zwischenauswertung nicht durchgeführt werden, da die OtCM<sup>TM</sup>-Blister erst nach Entnahme aller Tabletten wieder zur Auswertung zur Verfügung standen.

Aus den Daten der Zwischenauswertungen hatte sich eine Spezifität von 100% ergeben. Insgesamt wurde aber bei 18 Entnahmen ein zu frühes Datum oder eine zu frühe Uhrzeit vom System aufgezeichnet. Dies konnte bedeuten, dass der RFID-Chip zu den dazwischen liegenden Zeitpunkten mehr Tabletten als entnommen registriert

hatte als tatsächlich bereits entnommen waren, und sich dies später durch einen gegenläufigen Fehler wieder ausgeglichen hatte. Diese Überlegung führte dazu, den Prüfplan weiter zu verfeinern und die richtige Anzahl entnommener Tabletten zu jedem Zeitpunkt zu bestimmen. Dazu muss nach jeder Tablettenentnahme ein „Hand-In“ durchgeführt und die Anzahl der in der Datenbank registrierten Entnahmen überprüft werden.

Eine erneute Prüfung auf Selektivität war im Prüfplan 2 nicht vorgesehen, da bereits bei Version 1 gezeigt wurde, dass die Erfassung der richtigen Kapsel sowie die Erkennung des richtigen Blisters gegeben sind. Außerdem ist Selektivität eine Grundvoraussetzung für die Richtigkeit aller weiteren Daten, weshalb sich mangelnde Selektivität auch auf die Richtigkeit auswirken würde und sich in den entsprechenden Ergebnissen gezeigt hätte.

### **Prüfplan 3**

Bei den Qualitätsuntersuchungen der Version 3 wurde nach jeder Tabletten-Entnahme ein „Hand-In“ durchgeführt, so dass zu jedem Zeitpunkt die Anzahl an entnommenen Tabletten zur Bestimmung der Spezifität überprüft werden konnte. Ausgenommen waren wiederum die Feldtests.

Für alle Tests wurde eine Laufzeit von mindestens zehn Tagen festgelegt und die Entnahme der Tabletten an praxisrelevante Dosierungsschemata, beispielsweise 1 – 0 – 1 oder 2 – 0 – 0, angepasst.

Zur Überprüfung des Einflusses von Erschütterung wurden einige Blister per Post versandt, da dies ebenfalls eine praxisrelevante Situation darstellt.

Außerdem sah der Prüfplan dieselbe Anzahl OtCM<sup>TM</sup>-Blister (je 20 Stück) für die einzelnen Testbedingungen vor.

### **3.3.3. Fehleranalyse der OtCM<sup>TM</sup>-Blister Version 1**

#### **3.3.3.1. Probleme bei der Funktionalität**

Die durchschnittliche Funktionalität der OtCM<sup>TM</sup>-Blister Version 1 von 81,6% war nicht zufriedenstellend. Je nach Testbedingung variierte die Funktionalität deutlich. Mit 33,3% war sie am niedrigsten beim Langzeittest und mit jeweils 100% am höchsten bei den Tests im Kühlschranks, im Trockenschranks und dem Falltest. Es konnte ein Zusammenhang mit der Batterielaufzeit festgestellt werden. Je länger die Aktivierung der Batterie des Blisters zurücklag, desto höher war die Wahrscheinlichkeit, dass der Blister nicht lesbar war. In Zusammenarbeit mit dem Hersteller TCG konnte das

Problem der Batterielaufzeit zugeordnet werden. Für die zukünftigen Chargen wurde festgelegt, dass die OtCM™-Blister mit jeweils zwei Batterien ausgestattet werden.

### 3.3.3.2. Analyse der fehlerhaften Entnahmezeiten

Insgesamt lag der Prozentsatz richtig erfasster Entnahmezeiten bei nur 58,4%. Auffallend waren zusätzlich die hohen Schwankungen von 0% (Langzeittest) bis 96% (Falltest).

Die Abweichungen betrafen in fast allen Fällen die Uhrzeit. Die elektronisch registrierten Entnahmedaten hingegen stimmten jeweils mit dem tatsächlichen Datum der Kapselentnahme überein. Einzige Ausnahme war ein OtCM™-Blister, bei dem die Entnahmen aller zehn Kapseln fälschlicherweise mit dem gleichen Datum und der gleichen Uhrzeit erfasst wurden. Da dieser Blister über sechs Tage getestet wurde, stimmten neun Entnahmedaten nicht.

Eine genauere Analyse der Abweichungen bei den Entnahmezeiten ergab, dass diese auf drei verschiedene Probleme zurückzuführen sind.

#### Verschiebung aller Entnahmezeiten um ein konstantes Intervall

Bei 17 unter Laborbedingungen getesteten OtCM™-Blistern waren alle Entnahmezeiten um einen konstanten Wert verschoben. Diese Zeitdifferenz betrug bei einem Blister rund 40 min (Median: 41 min, Minimum: 39 min, Maximum 42 min). Bei weiteren acht Blistern, die von derselben Person und am selben Tag getestet wurden, lag die mittlere Abweichung zwischen 22 und 27 min (siehe *Tabelle 3.3.-1*). Bei allen von Person 5 getesteten Blistern lag die Abweichung zwischen ca. 32 und 40 min (siehe *Tabelle 3.3.-2*).

*Tabelle 3.3.-1: Zeitdifferenzen der acht Blister, die von Person 4 getestet wurden*

*Tabelle 3.3.-2: Zeitdifferenzen der acht Blister, die von Person 5 getestet wurden*

Registrierte Entnahmen je Blister [n]	<b>Median [Minuten]</b>	Maximum [Minuten]	Minimum [Minuten]	Registrierte Entnahmen je Blister [n]	<b>Median [Minuten]</b>	Maximum [Minuten]	Minimum [Minuten]
10	<b>24</b>	26	22	10	<b>37</b>	38	34
9	<b>25</b>	26	22	10	<b>32</b>	35	31
10	<b>25</b>	26	22	10	<b>32</b>	35	31
10	<b>25</b>	29	24	2	<b>40</b>	-	-
10	<b>22</b>	24	21	10	<b>36</b>	37	34
8	<b>27</b>	31	24	10	<b>33</b>	35	32
10	<b>23</b>	26	21	10	<b>34</b>	36	32
10	<b>23</b>	26	21	10	<b>34</b>	36	33

Diese bei einzelnen Blistern fast konstanten Differenzen zwischen den elektronisch erfassten und den schriftlich dokumentierten Entnahmezeitpunkten wurden in Zusammenarbeit mit dem Hersteller TCG als Fehler bei der Programmierung des Zeitmessers identifiziert. Da der Zeitraum zwischen „Hand-Out“ (Adjustierung des Zeitmessers) und Durchführung der Prüfung bei Person 4 und 5 unterschiedlich groß war, zeigten die Zeitdifferenzen (Person 4 jeweils ca. 25min, Person 5 jeweils ca. 36min) einen entsprechenden Unterschied.

### **Erfassung desselben Zeitpunktes für getrennte Entnahmen**

Bei insgesamt vier Blistern wurde für mehrere Kapseln derselbe Entnahmezeitpunkt registriert, obwohl diese zu unterschiedlichen Zeiten entnommen wurden. Dies traf bei zwei Blistern für alle entnommenen Kapseln zu. Einer dieser Blister war im Labor unter Raumbedingungen, der andere im Kühlschrank gelagert worden. Datum und Uhrzeit der jeweils ersten Kapselentnahme wurden korrekt erfasst. Spätere Entnahmen wurden bei der elektronischen Erfassung mit denselben Daten registriert, so dass für neun Entnahmen die elektronischen Werte nicht mit den schriftlich dokumentierten übereinstimmten.

Bei zwei weiteren unter Laborbedingungen getesteten Blistern wurden nicht alle aufeinander folgende Entnahmen getrennt erfasst, sondern für jeweils zwei oder drei Kapselentnahmen fälschlicher Weise derselbe Zeitpunkt aufgezeichnet. Hierbei wurde im Gegensatz zu den oben beschriebenen Fällen jeweils die Uhrzeit der späteren Entnahme auch für die zuvor entnommene Arzneiform registriert.

Bei den Fällen, in denen alle Entnahmen aus einem Blister elektronisch zum gleichen Zeitpunkt registriert wurden, war anzunehmen, dass die „Uhr“ des Blisters stehen geblieben war.

Wenn die Entnahme von wenigen, direkt nebeneinander liegende Kapseln falsch registriert war, deutete dies eher auf ein Problem mit den Leiterbahnen hin, die entweder zu früh oder zu spät unterbrochen wurden, wodurch auch die Spezifität nicht zu jedem Zeitpunkt gewährleistet wäre.

### **Kontinuierliche Zunahme der Zeitabweichung in Abhängigkeit von der Laufzeit**

Eine weitere Auffälligkeit war die kontinuierliche Zunahme der Zeitabweichung bei zunehmendem Zeitabstand zum „Hand-Out“ der Blister. Es wurde vermutet, dass es einen Zusammenhang zwischen Testdauer und Zeitdifferenz gab.

Zur Verifizierung dieser Hypothese wurde die Zeitabweichung jeder Kapselentnahme gegen die Anzahl der Tage nach „Hand-Out“ in ein Diagramm eingetragen (siehe

Abbildung 3.3.-1). Es war deutlich erkennbar, dass die Zeitabweichung linear ( $R^2=0,9982$ ) zunahm, je länger das „Hand-Out“ zurück lag.

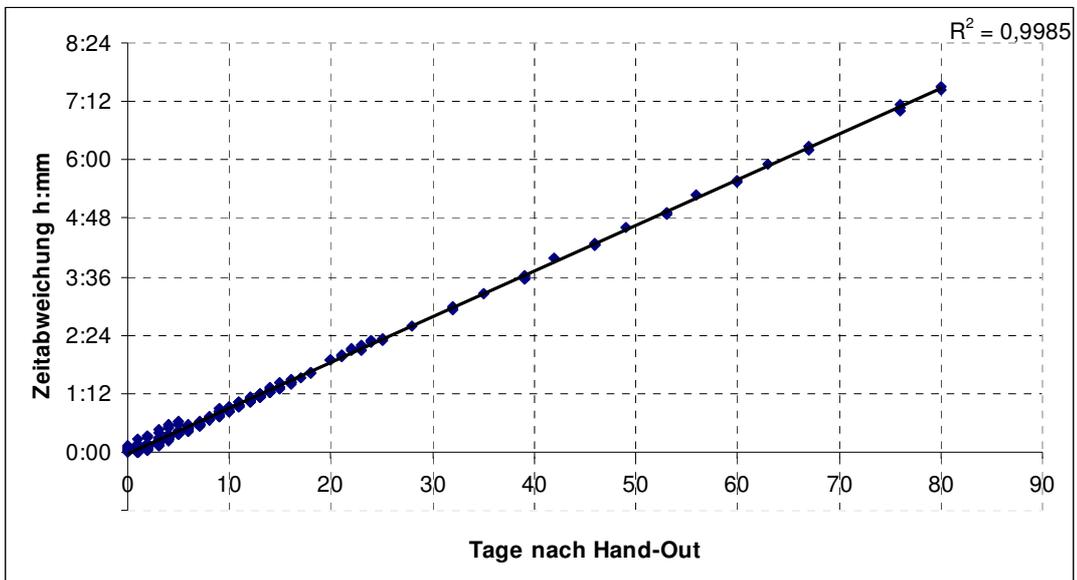


Abbildung 3.3.-1: Zunahme der Zeitabweichung in Abhängigkeit von der „Laufzeit“ der Blister

In *Abbildung 3.3.-2* sind die Zeitabweichungen der OtCM<sup>TM</sup>-Blister, die über mehrere Tage getestet wurden, in Abhängigkeit von der Laufzeit dargestellt. Linearität konnte auch für jede einzelne Testbedingung gezeigt werden.

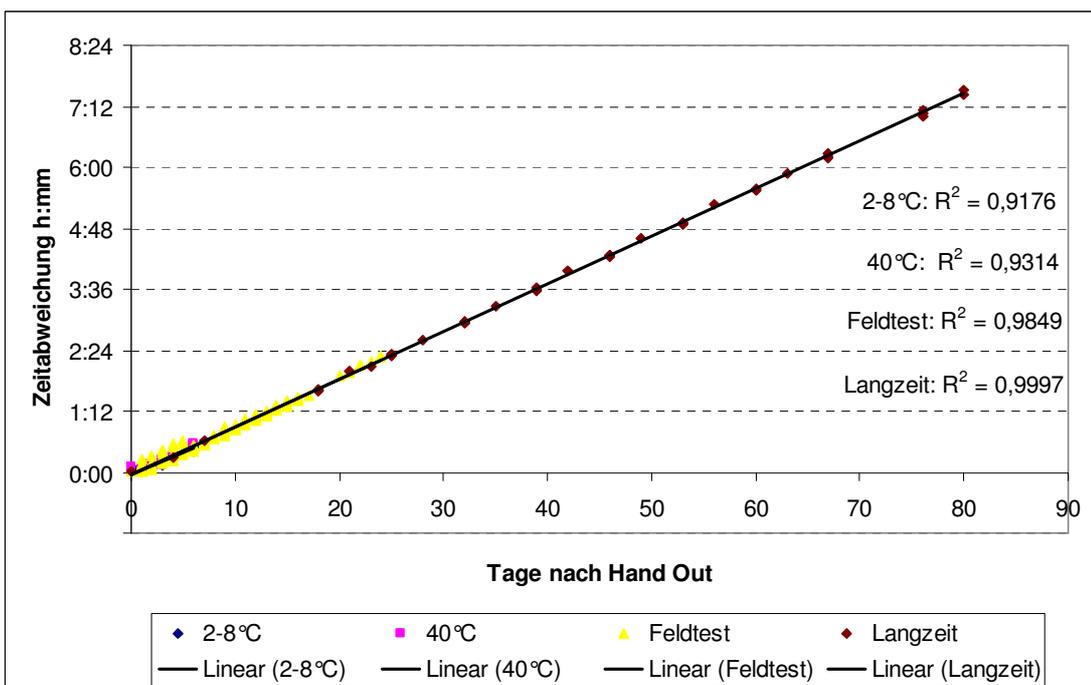


Abbildung 3.3.-2: Zunahme der Zeitabweichung in Abhängigkeit von der Laufzeit und pro Testbedingung

Der Befund konnte auf eine fehlerhafte Programmierung des Zeitmessers im Blister zurückgeführt werden. Beim „Hand Out“ wird die Uhrzeit auf dem Blister adjustiert, danach „zählt“ der Zeitmesser im RFID-Chip in einer bestimmten Taktung und berechnet bei jeder Entnahme von Medikation die Uhrzeit im Vergleich zur Uhrzeit beim „Hand Out“. Bei den OtCM<sup>TM</sup>-Blister der Version 1 war diese Taktung zu langsam eingestellt, so dass die vom Blister gemessenen Entnahmezeiten immer zeitlich vor den tatsächlichen Entnahmezeiten lagen. Die erlaubte Abweichung von maximal 10 Minuten wurde jeweils ab Tag 3 nach Hand Out überschritten. Vor diesem Zeitpunkt waren die Differenzen so gering, dass sie innerhalb der Toleranzgrenze blieben.

Dieses Problem konnte durch Neuprogrammierung des RFID-Chips bei der nächsten Version von OtCM<sup>TM</sup>-Blister gelöst werden.

Die bereits vorliegenden, fehlerhaften Entnahmezeitpunkte wurden von TCG mittels eines Algorithmus, der den Programmierfehler ausglich, durch Neuberechnung korrigiert. Diese Korrektur glich zusätzlich die oben beschriebene, konstante Zeitabweichung aus. Im erneuten Vergleich mit den schriftlich dokumentierten Daten ergaben sich die in *Tabelle 3.3.-3* dargestellten Ergebnisse.

*Tabelle 3.3.-3: Auswertung auf Ereignisebene: Richtigkeit der einzelnen Tablettenentnahmen bei Qualitätsprüfung 1 nach Korrektur der Programmierfehler*

	Anzahl Entnahmen [n]	Entnahme richtig erfasst [n]	Entnahme nicht erfasst [n]	Entnahme zu früh registriert [n]	Entnahme zu spät registriert [n]
Labor	490	469 (95,7%)	10 (2,0%)	7 (1,4%)	4 (0,8%)
Kühlschrank	50	40 (80,0%)	0 (0,0%)	9 (18,0%)	1 (2,0%)
Trockenschrank	50	49 (98,0%)	1 (2,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Erschütterung	50	48 (96,0%)	2 (4,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Feldtest	140	140 (100%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Langzeittest	30	29 (96,7%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Gesamt	810	775 (95,7%)	14 (1,7%)	16 (2,0%)	5 (0,6%)

Damit hat sich der Anteil an richtig erfassten Entnahmen von 58,4% (siehe 3.2.1.2.) auf 95,7% erhöht. Allerdings wurde auch mit den adjustierten Daten das Akzeptanzkriterium von mindestens 98% Richtigkeit nicht erreicht. Dies deutete darauf hin, dass neben dem Programmierfehler weitere Probleme existierten.

### 3.3.3.3. Sensitivität und Spezifität

Die *Spezifität*, die bei Version 1 nur an zwölf Blister getestet wurde, lag bei 100%. Ob Spezifität bei den übrigen Blister gegeben war, konnte nicht bewertet werden, da

jeweils alle zehn Kapseln entnommen wurden und das System nicht mehr als zehn Entnahmen registrieren kann. Wenn die Entnahme mehrerer Kapseln auf einmal erfasst wurde, obwohl diese nicht gleichzeitig entnommen worden waren, war möglicherweise nach der ersten bis neunten Entnahme die Anzahl der im Blister verbliebenen Kapseln nicht richtig. Deshalb sollte die Prüfung auf Spezifität bei den weiteren Validierungsläufen bei allen Blistern durchgeführt werden.

Die *Sensitivität* bei Version 1 war insgesamt akzeptabel (98,3%). Jedoch war diese nicht gleichmäßig auf die verschiedenen Testbedingungen verteilt. Während bei Kühlagerung und unter Feldbedingungen eine Sensitivität von 100% erreicht wurde, war diese beim Falltest (96,0%) und beim Langzeittest (96,7%) zu niedrig. Das Kriterium von maximal 2,0% Fehler konnte unter den letztgenannten Bedingungen, auch nachdem die Entnahmezeiten wie unter 3.3.3.2. beschrieben korrigiert worden waren, nicht erreicht werden.

#### **3.3.3.4. Robustheit**

Die Robustheit konnte bei Version 1 nicht bewertet werden, da bereits unter Laborbedingungen der Fehler (26,7%) wesentlich zu groß war und diese Werte damit nicht als Vergleich dienen konnten. Als Ursache für die großen Unterschiede von 4,0% Fehler beim Falltest bis 86,4% Fehler beim Feldtest konnte die unterschiedliche „Laufzeit“ der Blister identifiziert werden. Ein Zusammenhang mit den verschiedenen Testbedingungen ließ sich nicht nachweisen.

#### **3.3.3.5. Selektivität**

Selektivität war bei den OtCM™-Blistern der Version 1 gegeben. Lediglich bei einem Blister erschien eine andere Nummer in der Datenbank als auf dem Blister aufgedruckt war. Dies konnte auf einen Kennzeichnungsfehler durch TCG zurückgeführt und entsprechend korrigiert werden.

### **3.3.4. Fehleranalyse der OtCM™-Blister Version 2**

#### **3.3.4.1. Probleme bei der Funktionalität**

Die durchschnittliche Funktionalitätsrate bei Version 2 war insgesamt niedriger als bei Version 1 und mit knapp 65% inakzeptabel.

Trotzdem konnte gezeigt werden, dass das Problem mit den Batterien, das bei Version 1 aufgetreten war, behoben worden war. Die Funktionalitätsrate stand bei den OtCM™-Blistern der Version 2 in keinem erkennbaren Zusammenhang mit der Dauer der Tests bzw. dem Zeitabstand zwischen Aktivierung der Batterie und dem Auslesen der Daten. Beim Langzeittest war die Funktionalitätsrate sogar am höchsten (85%).

Durch den Einsatz leistungsfähigerer Batterien konnte also die Funktionalität über drei Monate gewährleistet werden. Der insgesamt niedrige Anteil an lesbaren Blistern musste eine andere Ursache haben.

Die nicht funktionierenden OtCM<sup>TM</sup>-Blister wurden im Anschluss an die Tests untersucht und es konnte ein Fehler bei der Herstellung identifiziert werden. Beim „Bonding“ (Verbinden der Leiterbahnen in der Folie mit der Elektronik des Chips) waren zu hohe Temperaturen angewendet worden, so dass der Kontakt zwischen RFID-Chip und den Leiterbahnen teilweise nicht hergestellt wurde. Ob die besonders niedrigen Funktionalitätsraten der im Feldtest und beim Falltest getesteten Blister (53,3 bzw. 46,7%) durch zufällige Verteilung zustande kamen oder tatsächlich auf mangelnde Robustheit hinweisen, konnte nicht abschließend beurteilt werden.

#### **3.3.4.2. Richtigkeit und Robustheit**

Die bei Version 1 gefundenen Programmierfehler waren bei Version 2 nicht mehr festzustellen. Es konnte weder eine Verschiebung aller Daten eines Blisters um ein konstantes Zeitintervall noch eine mit der Laufzeit zunehmende Abweichung festgestellt werden. Trotzdem wurde das Akzeptanzkriterium von maximal 2,0% Fehler überschritten.

Die falschen Entnahmezeiten kamen hauptsächlich durch Registrieren des gleichen Zeitpunktes für mehrere Entnahmen, die nicht zeitgleich stattgefunden hatten, zustande. Dieses Problem war bereits bei Version 1 aufgetreten und konnte bei Version 2 nicht behoben werden. Damit musste in Frage gestellt werden, ob das Akzeptanzkriterium von maximal 2% Fehler überhaupt erreicht werden kann und realistisch ist. Da für die nächste Version an OtCM<sup>TM</sup>-Blistern das Herstellungsverfahren optimiert werden sollte, wurde das festgelegte Akzeptanzkriterium für die dritte Qualitätsuntersuchung belassen.

Bei der Prüfung auf *Robustheit* wurde das Akzeptanzkriterium für folgende Bedingungen erfüllt: Erschütterung (100% Richtigkeit), Feldtest (98,8% Richtigkeit) und Langzeittest (99,4% Richtigkeit). Blister, die gekühlt oder im Trockenschrank gelagert wurden, hatten einen größeren Fehler (Richtigkeit 92,5% bzw. 96,7%). Der Exakte Test nach Fisher ergab jedoch für keine Versuchsbedingung ein signifikantes Ergebnis. Außerdem konnte die Robustheit nicht abschließend bewertet werden, da auch unter Laborbedingungen nur 92,7% der Entnahmen richtig registriert wurden.

#### **3.3.4.3. Sensitivität und Spezifität**

Sensitivität war bei Version 2 der OtCM<sup>TM</sup>-Blister gegeben. Spezifität konnte ebenfalls gezeigt werden. Untersucht wurden alle Blister – mit Ausnahme des Feldtests; die

Spezifität konnte jedoch immer nur zu einem bestimmten Zeitpunkt (Zwischenauswertung nach Entnahme der Hälfte der Tabletten) bewertet werden. Um feststellen zu können, ob zu jedem Zeitpunkt die richtige Anzahl angezeigt wird, müssen bei zukünftigen Untersuchungen die Blister nach jeder Entnahme ausgelesen und die Anzahl entnommener Kapseln abgeglichen werden. So kann festgestellt werden, ob bei gleichen Entnahmezeiten tatsächlich alle Entnahmen gleichzeitig erfasst wurden oder ob nur die Zeitmessung ausgesetzt hatte und trotzdem die Zahl der Entnahmen noch richtig erkannt wurde.

### **3.3.5. Fehleranalyse der OtCM™-Blister Version 3**

#### **3.3.5.1. Probleme bei der Funktionalität**

Das Akzeptanzkriterium von 90% Funktionalität wurde von den OtCM™-Blister der Version 3 knapp verfehlt. Mangelnde Funktionalität zeigten nur die im Kühlschrank gelagerten und die beim Feldtest eingesetzten Blister (Funktionalität 80% bzw. 65%). Unter allen anderen Bedingungen waren mindestens 90% der Blister lesbar.

Auffällig war, dass beim Feldtest alle von einer Person getesteten Blister nicht lesbar waren. Nachfragen ergaben, dass diese Blister während des Tests dicht an dicht in einer Tüte gelagert worden waren. Auch die Blister, die im Kühlschrank lagerten, wurden aus Platzgründen gestapelt. Eine intensive Analyse ergab, dass es zu einem Kurzschluss kam, wenn die OtCM™-aktivierten Blister an leitenden Stellen miteinander in Kontakt kamen. Somit konnte als Ursache für die verminderte Funktionalität eine mangelhafte Isolierung der Batterien festgestellt werden.

Das Problem wurde durch eine entsprechende Isolierung gelöst. Zehn zusätzliche Blister mit Isolierung wurden im Labor und im Kühlschrank getestet und erreichten eine Funktionalität von 100%. Damit konnte gezeigt werden, dass die Funktionalität durch die Kühlung nicht eingeschränkt wurde und dass die OtCM™-Blister eine Funktionalität von mindestens 90% aufweisen, wenn die Möglichkeit eines Kurzschlusses durch Isolierung der Batterien ausgeschlossen ist.

#### **3.3.5.2. Richtigkeit und Robustheit**

Die OtCM™-Blister der Version 3 erfassten über 99% aller Entnahmen korrekt. Das Akzeptanzkriterium von mindestens 98% Richtigkeit wurde sowohl insgesamt als auch unter jeder einzelnen Testbedingung erfüllt und der Exakte Test nach Fisher zeigte keine signifikanten Unterschiede. Damit konnten die Blister als robust eingestuft werden.

### **3.3.5.3. Sensitivität und Spezifität**

Bei den Qualitätsuntersuchungen von Version 3 wurde im Unterschied zu den vorangegangenen Untersuchungen die Anzahl der entnommenen Kapseln nach jeder einzelnen Entnahme überprüft. Es konnte somit gezeigt werden, dass Sensitivität und Spezifität zu jedem Zeitpunkt gegeben sind.

### **3.3.6. Funktionalität und Verlässlichkeit der OtCM™-Blister**

Die Ergebnisse der Qualitätsuntersuchungen belegen die Funktionalität und Verlässlichkeit der „add-on“-Version von OtCM™-aktivierten Blistern [70], bei der das vorgefertigte RFID-Etikett auf einen handelsüblichen Blister geklebt wird. Unter der Voraussetzung, dass die OtCM™-Blister nach demselben Standard wie die Blister der Version 3 hergestellt, sowie deren Batterien isoliert werden, ist die Eignung der OtCM™-Blister zum Einsatz in der Praxis gegeben.

Eine weitere Erhöhung der Funktionalität der Blister ist zu erwarten, wenn zukünftig anstelle der manuellen Fertigung die Blister automatisch mit Hilfe der „pick-and-place“-Technologie hergestellt werden.

TCG arbeitet außerdem an einer Möglichkeit, das OtCM™-System bereits beim industriellen Herstellungsprozess in den Blister zu integrieren. Durch diese so genannte „system-in-foil“ Technologie (Elektronik, Energiequelle in Form von gedruckten Batterien und organische Leiterbahnen eingebettet in die Aluminiumfolie des Blisters) können OtCM™-aktivierte Blister in Serie produziert und die Kosten minimiert werden. Während die „add-on“-Version der OtCM™-Blister für kleinere Chargen und damit insbesondere für den Einsatz in klinischen Studien geeignet ist, ermöglicht die „system-in-foil“- Technologie einen großflächigen Einsatz des OtCM™-Systems in der klinischen Praxis, beispielsweise im Rahmen einer integrierten Versorgung.

## 4. Untersuchung der Funktionalität und Anwenderfreundlichkeit der OtCM™ e-Dispenser

Während die meisten als Fertigarzneimittel auf dem Markt befindlichen Arzneimittel zur oralen Anwendung in Blistern verpackt sind, wird in klinischen Studien oftmals Bulkware patientenindividuell in Mehrdosenbehältnissen (z.B. Kunststoffkruke, Weithalsglasflasche mit Schraubverschluss) verpackt. Eine Verwendung der auf Blistern basierenden OtCM™-Technologie ist in diesem Fall nicht möglich bzw. zu aufwändig, da die Arzneimittel erst verblistert werden müssten. Für Compliance - Messungen in klinischen Studien wurde deshalb der so genannte e-Dispenser, eine mit der OtCM™-Technik ausgestattete Medikamentendose, entwickelt. Im Gegensatz zu den MEMS® Dosen registriert der OtCM™ e-Dispenser ebenso wie die OtCM™-Blister jede einzelne Kapselentnahme und ist damit bezüglich der Datenerfassung den OtCM™ -Blistern gleichwertig.

Um erste Informationen über Funktionalität und Anwenderfreundlichkeit der OtCM™ e-Dispenser zu erhalten und deren Eignung für den Einsatz in der Praxis zu beurteilen, wurde die nachfolgend beschriebene Pilotstudie durchgeführt.

### 4.1. Material und Methoden

#### 4.1.1. OtCM™ e-Dispenser

Beim OtCM™ e-Dispenser handelt es sich um eine zur elektronischen Compliance-Messung entwickelte Medikamentendose, die individuell mit Kapseln befüllt werden kann (siehe Abbildungen 4.1.-1 und -2).



Abb. 4.1.-1 und -2:  
OtCM™ e-Dispenser

Der die Kapseln enthaltende Teil des e-Dispensers ist so aufgebaut, dass je drei Kapseln senkrecht übereinander in 18 röhrenförmigen Löchern stehen (siehe Abbildung 4.1.-3). Das die Kapseln umgebende Kunststoffgehäuse enthält ein

Trockenmittel, um diese vor Feuchtigkeit zu schützen und damit die Stabilität zu verbessern. Ein drehbarer Ring, der nach Befüllung mit bis zu 54 Kapseln auf den Dispenser geschraubt wird, enthält sowohl die Elektronik zur Speicherung der Entnahmedaten als auch einen Mechanismus, der ermöglicht, dass die Kapseln einzeln nacheinander aus dem e-Dispenser fallen (siehe *Abbildung 4.1.-4*).



*Abbildung 4.1.-3: Kapseln enthaltender Teil des e-Dispensers. Die 18 Löcher können mit jeweils 3 Kapseln gefüllt werden*



*Abbildung 4.1.-4: Entnahmemechanik und -elektronik. Nach Befüllung wird der drehbare Ring auf den Dispenser geschraubt*

Zur Entnahme der Kapseln aus dem OtCM<sup>TM</sup> e-Dispenser muss der Deckel geöffnet, der Dispenser mit der Öffnung nach unten gehalten und der Ring in Pfeilrichtung bewegt werden bis ein Klicken zu hören ist (siehe *Abbildung 4.1.-5*). Dadurch fällt ähnlich wie bei einem Süßstoffspender genau eine Kapsel heraus, wobei Datum und Uhrzeit der Entnahme gespeichert werden. Um eine weitere Kapsel entnehmen zu können, muss zunächst der Deckel verschlossen und wieder geöffnet werden. Optional kann ein Zeitfenster eingestellt werden, in dem keine erneute Entnahme von Medikation möglich ist. Dies soll als Schutzmechanismus vor Überdosierung dienen.



*Abbildung 4.1.-5: Entnahme einer Kapsel aus dem OtCM<sup>TM</sup> e-Dispenser*



*Abbildung 4.1.-6: OtCM<sup>TM</sup> e-Dispenser auf dem DataTaker<sup>TM</sup>*

Die Datenspeicherung und –übertragung funktioniert nach demselben Prinzip wie bei den OtCM™-Blister. Für das Auslesen der e-Dispenser wird ebenfalls ein DataTaker™ verwendet (siehe Abbildung 4.1.-6). Die Daten werden über das Funknetz übertragen und in der unter 3.1.2. beschriebenen Datenbank gespeichert.

Für die Pilotstudie wurden zehn OtCM™ e-Dispenser verwendet, die von der Firma TCG in Eindhoven (Niederlande) produziert worden waren. Es handelte sich um Prototypen, die kein Trockenmittel enthielten. Die e-Dispenser wurden in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz mit jeweils 54 Placebo-Kapseln der Größe 0 befüllt. Die Placebo-Kapseln, gefüllt mit 99,5% Mannit / 0,5% hochdisperssem Siliciumdioxid (Aerosil), wurden ebenfalls in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz mit einem handelsüblichen Kapselbrett hergestellt.

Die Messung der Uhrzeiten erfolgte mit den unter 3.1.2. beschriebenen Funkuhren. Die Daten wurden mit Microsoft® Office Excel 2003 ausgewertet.

#### **4.1.2. Prüfung der Funktionalität und Verlässlichkeit der OtCM™ e-Dispenser**

Um die Funktionalität und Verlässlichkeit der e-Dispenser zu überprüfen, wurde eine der Validierung der OtCM™-Blister analoge Untersuchung durchgeführt (vgl. Abschnitt 3.1.7. und 3.1.4., „Feldtest“).

Neun verschiedene Mitarbeiter der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz nahmen jeweils einen e-Dispenser mit nach Hause, wo sie die Kapseln täglich nach einem vorgegebenen Dosierungsschema (1-0-1, 2-0-2 oder 3-0-0) entnahmen und die Daten und Uhrzeiten jeweils dokumentierten. Die elektronisch erfassten Daten wurden nach dem Auslesen und Übertragen in die Datenbank mit den schriftlich dokumentierten Daten abgeglichen, wobei Differenzen >10 Minuten als Fehler gewertet wurden.

Validierungsparameter waren *Funktionalität* bezogen auf die Elektronik und die Mechanik, sowie *Richtigkeit* der Entnahmezeit und *Sensitivität* (vgl. Abschnitt 3.1.4.). Die Funktionalität der Elektronik war galt als gegeben, wenn die e-Dispenser am Ende der Tests auslesbar waren. Unter Funktionalität der Mechanik wurde verstanden dass alle 54 Kapseln durch reguläre Betätigung des Mechanismus aus den Dispensern entnommen werden konnten.

#### **4.1.3. Prüfung der Anwenderfreundlichkeit der OtCM™ e-Dispenser**

Die Anwenderfreundlichkeit der OtCM™ e-Dispenser wurde mittels eines Fragebogens (siehe Anhang VI) bewertet, den die neun Apothekenmitarbeiter, die an

den oben beschriebenen Qualitätsuntersuchungen beteiligt waren, beantworteten. Es sollte ermittelt werden, ob die Kapseln problemlos aus dem OtCM™ e-Dispenser zu entnehmen sind, der e-Dispenser handlich und gut zu transportieren ist und ob dieser gegebenenfalls das Einnahmeverhalten beeinflussen könnte.

## 4.2. Ergebnisse

### 4.2.1. Qualität der OtCM™ e-Dispenser

Alle zehn getesteten e-Dispenser konnten nach Abschluss der Test ausgelesen werden; die Funktionalität der Elektronik betrug also 100%. Die Funktionalität der Mechanik betrug hingegen 40%, da der Entnahmemechanismus nur bei vier Dispensern korrekt funktionierte und die Entnahme aller 54 Kapseln zuließ. Bei fünf Dispensern waren nur 22 bis 46 Kapselentnahmen möglich. Bei einem e-Dispenser war die Mechanik bereits zu Beginn der Untersuchung defekt und es konnte überhaupt keine Kapsel entnommen werden. Dieser Dispenser wurde bei den weiteren Auswertungen nicht berücksichtigt.

Sensitivität und Richtigkeit betragen jeweils 98%. Die detaillierten Ergebnisse sind in *Tabelle 4.2.-1* dargestellt.

*Tabelle 4.2.-1: Sensitivität und Richtigkeit der OtCM™ e-Dispenser*

Dispenser-Nr.	Kapsel-entnahmen [n]	Registrierte Entnahmen [n]	Sensitivität [%]	Richtige Entnahmezeit [n]	Richtigkeit [%]
1	54	54	100	54	100
2	46	46	100	46	100
3	22	22	100	21	95
4	22	16	73	13	81
5	54	54	100	54	100
6	52	51	98	49	96
7	54	54	100	54	100
8	40	40	100	40	100
9	54	54	100	54	100
Gesamt	398	391	98	385	98

#### 4.2.2. Anwenderfreundlichkeit der OtCM™ e-Dispenser

Die Entnahme der Kapseln aus dem e-Dispenser wurde im Vergleich zu einer herkömmlichen Dose als schwierig eingestuft. In *Tabelle 4.2.-2* sind die Antworten der neun Probanden auf die Fragen zur Kapselentnahme zusammengefasst.

*Tabelle 4.2.-2: Anwenderfreundlichkeit des e-Dispensers bei der Kapselentnahme gemäß Probandenbefragung (n = 9)*

	trifft voll zu [n]	trifft eher zu [n]	trifft eher nicht zu [n]	trifft überhaupt nicht zu [n]
Die Entnahme der Kapseln war so einfach wie bei einer herkömmlichen Dose	0 (0%)	4 (44%)	1 (11%)	4 (44%)
Ich empfinde das Umdrehen der Dose zur Entnahme der Kapsel als umständlich.	3 (33%)	3 (33%)	3 (33%)	0 (0%)
Der richtige Kraftaufwand bei umgedrehter Dose ist schwer zu dosieren.	2 (22%)	3 (33%)	2 (22%)	2 (22%)
Die Aufbewahrung und Entnahme der Kapseln ist hygienisch	6 (67%)	3 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
Der Deckel der Dose ist leicht zu öffnen.	4 (44%)	2 (22%)	3 (33%)	0 (0%)

Erhebliche Unterschiede gab es darin, wie sehr die Entnahme als erschwert empfunden wurde: 44% der Probanden stimmten der Aussage, dass die Kapselentnahme so einfach wie bei einer herkömmlichen Dose sei, eher zu. Weitere 44% der Probanden stimmten dieser Aussage jedoch überhaupt nicht zu. Wurden nur die Ergebnisse der Probanden betrachtet, die an einem Entnahmezeitpunkt zwei oder drei Kapseln entnehmen mussten, fiel das Ergebnis eindeutiger aus. Zwei Drittel dieser Probanden war der Meinung, dass die Entnahme nicht so einfach wie bei einer herkömmlichen Dose sei (siehe *Tabelle 4.2.-3*).

Zwei Drittel der Probanden stufte es als umständlich ein, dass die Dose zur Entnahme einer Kapsel umgedreht werden muss.

Die Meinungen waren sehr unterschiedlich, was den richtigen Kraftaufwand zum Betätigen des Entnahmemechanismus betraf, und variierten zwischen „trifft voll zu“ und „trifft überhaupt nicht zu“. Die Probanden, die mehrere Kapseln auf einmal entnehmen mussten, beurteilten mehrheitlich den Kraftaufwand als schwer zu dosieren (siehe *Tabelle 4.2.-3*).

Alle Probanden beurteilten die Aufbewahrung und Entnahme als hygienisch.

Die Mehrheit der Probanden (44%) stufte das Öffnen des Deckels als leicht ein. Die Probanden, die mehrere Kapseln auf einmal entnehmen und deshalb den Deckel mehrmals hintereinander Öffnen und Schließen mussten, stimmten dieser Aussage weniger zu (siehe *Tabelle 4.2.-3*).

*Tabelle 4.2.-3: Anwenderfreundlichkeit des OtCM™ e-Dispensers bei der Kapselentnahme gemäß Probandenbefragung (Probanden, die mehr als eine Kapsel auf einmal entnehmen mussten, n = 6)*

	trifft voll zu [n]	trifft eher zu [n]	trifft eher nicht zu [n]	trifft überhaupt nicht zu [n]
Die Entnahme der Kapsel war so einfach wie bei einer herkömmlichen Dose	0 (0%)	1 (16%)	1 (16%)	4 (67%)
Ich empfinde das Umdrehen der Dose zur Entnahme der Kapsel als umständlich.	3 (50%)	1 (16%)	2 (33%)	0 (0%)
Der richtige Kraftaufwand bei umgedrehter Dose ist schwer zu dosieren.	2 (33%)	2 (33%)	1 (16%)	1 (16%)
Die Aufbewahrung und Entnahme der Kapseln ist hygienisch	4 (67%)	2 (33%)	0 (0%)	0 (0%)
Der Deckel der Dose ist leicht zu öffnen.	2 (33%)	1 (16%)	3 (50%)	0 (0%)

Alle Probanden waren der Meinung, dass der e-Dispenser nicht gut transportiert werden kann, da er zu schwer und unhandlich ist. (siehe *Tabelle 4.2.-4*)

*Tabelle 4.2.-4: Transporteigenschaft und Handlichkeit des OtCM™ e-Dispensers gemäß Probandenbefragung (n = 9)*

	trifft voll zu [n]	trifft eher zu [n]	trifft eher nicht zu [n]	trifft überhaupt nicht zu [n]
Die Dose kann gut überall hin mitgenommen werden.	0 (0%)	0 (0%)	5 (56%)	4 (44%)
Der OtCM™ e-Dispenser ist mir zu schwer.	5 (56%)	3 (33%)	1 (11%)	0 (0%)
Der Dispenser ist handlich.	0 (0%)	1 (11%)	3 (33%)	5 (56%)

Ob der OtCM™ e-Dispenser zu einer regelmäßigeren Arzneimitteleinnahme motivieren würde, wurde sehr unterschiedlich beantwortet. Die meisten Probanden würden sich nicht unangenehm kontrolliert fühlen. Die Ergebnisse sind in *Tabelle 4.2.-5* dargestellt.

*Tabelle 4.2.-5: Beeinflussung des Einnahmeverhaltens durch den OtCM™ e-Dispenser gemäß Probandenbefragung (n = 9)*

	trifft voll zu [n]	trifft eher zu [n]	trifft eher nicht zu [n]	trifft überhaupt nicht zu [n]
Die OtCM™ e-Dispenser würden mich motivieren meine Tabletten regelmäßiger zu nehmen.	1 (11%)	3 (33%)	2 (22%)	3 (33%)
Ich würde mich durch die OtCM™ e-Dispenser unangenehm kontrolliert fühlen.	0 (0%)	2 (22%)	2 (22%)	5 (56%)

## **4.3. Diskussion**

### **4.3.1. Qualität der OtCM™ e-Dispenser**

Funktionalität der Elektronik, Richtigkeit und Sensitivität der OtCM™ e-Dispenser konnten mit den durchgeführten Tests nachgewiesen werden und sind vergleichbar mit denen der OtCM™-Blister. Die mechanische Funktionalität dagegen wies deutliche Mängel auf. Nur vier von zehn e-Dispensern waren fehlerfrei zu bedienen. Bei den übrigen Dispensern verkanteten und zerbrachen einzelne Kapseln beim Drehen des Rings, was eine weitere Entnahme von Medikation unmöglich machte. Damit ist keine ausreichende Funktionalität für den Einsatz der OtCM™-e-Dispenser in der Praxis gegeben.

### **4.3.2. Anwenderfreundlichkeit der OtCM™ e-Dispenser**

Die Ergebnisse bezüglich der Anwenderfreundlichkeit konnten nur eine Tendenz aufzeigen, da die Fallzahl sehr gering war und die Ergebnisse durch Befragung von gesunden Probanden in einem experimentellen Rahmen erhalten wurden. Trotzdem waren die Aussagen bezüglich folgender Eigenschaften des OtCM™ e-Dispensers einheitlich: Die Kapseln sind zu schwer zu entnehmen und der e-Dispenser ist zu umständlich zu bedienen, wenn mehrere Kapseln gleichzeitig entnommen werden sollen. Außerdem wurde der e-Dispenser als zu groß und zu schwer empfunden.

Für ältere oder motorisch beeinträchtigte Patienten könnte aufgrund der schwierigen Handhabung eine Verwendung des e-Dispensers nicht möglich sein. Daher muss überlegt werden, ob der Entnahmemechanismus vereinfacht werden kann. Der als Schutzmechanismus geplante obligatorische Verschluss des Deckels vor jeder Entnahme ist nur bei Medikamenten sinnvoll, bei denen nur je eine Kapsel zu einem Zeitpunkt eingenommen werden darf.

Dass der OtCM™ e-Dispenser unhandlicher ist als übliche Medikamentendosen, kann angesichts der Tatsache, dass dieser für klinische Studien konzipiert ist, akzeptiert werden. In einem solchen Rahmen kann den Patienten der höhere Aufwand zugemutet werden. Dennoch sollte der OtCM™ e-Dispenser zur Erhöhung der Akzeptanz kompakter gebaut werden.

Die Frage, ob der OtCM™ e-Dispenser zu einer regelmäßigeren Arzneimittelaufnahme führen würde, konnte durch die Befragung nicht eindeutig beantwortet werden, da die Einschätzung der Probanden sehr stark variierte. Eine Beeinflussung der Compliance ist zumindest kurzfristig zu erwarten, ähnlich wie bei anderen elektronischen Compliance-Messmethoden [21].

#### **4.3.3. Eignung des OtCM™ e-Dispensers für den praktischen Einsatz**

Die Ergebnisse der Untersuchung der OtCM™-e-Dispenser zeigen, dass sowohl die Funktionalität als auch die Anwenderfreundlichkeit noch optimiert werden müssen, wenn dieser in der klinischen Praxis eingesetzt werden soll.

In Studien, bei denen genaue Informationen über Dosis und Zeitpunkt der Einnahme notwendig sind (z.B. Pharmakokinetik - Studien), kann der e-Dispenser künftig jedoch ein sehr nützliches Hilfsmittel darstellen. Im Gegensatz zu den bisher auf dem Markt befindlichen Systemen (z.B. MEMS®) erfasst der OtCM™ e-Dispenser nicht nur das Öffnen des Behälters, sondern auch die Anzahl der entnommenen Einzeldosen. Damit können ebenso wie mit den OtCM™ - aktivierten Blistern die Taking -, Dosing - und Timing - Compliance erfasst werden, ohne dass zusätzlich eine Arzneimittelschwundmessung durchgeführt werden muss.

## **5. Klinische Studie zur Compliance-Messung mittels des OtCM<sup>TM</sup> – Systems im Vergleich zu MEMS<sup>®</sup>**

Ziel dieser deskriptiven, explorativen Pilotstudie war es, die Machbarkeit des Einsatzes des OtCM<sup>TM</sup>-Systems zur Compliance-Messung in der Praxis zu prüfen. Weiterhin sollte dessen Validität untersucht und mögliche Vor- und Nachteile gegenüber dem bisher als Goldstandard geltenden System evaluiert werden. Dazu wurde das OtCM<sup>TM</sup>-System bezüglich „Datenqualität“, Anwenderfreundlichkeit, Zeitaufwand bei Vorbereitung und Datenauswertung sowie Validität der Compliance-Messung mit dem Medication Event Monitoring System (MEMS<sup>®</sup>, Fa. Aardex) verglichen.

### **5.1. Material und Methoden**

#### **5.1.1. Das „Medication Event Monitoring System“ (MEMS<sup>®</sup>) als Vergleichsstandard**

Unter den verschiedenen elektronischen Monitoring Systemen hat sich das Medication Event Monitoring System (MEMS<sup>®</sup>) in der Praxis etabliert und ist bisher das am häufigsten verwendete System für die elektronische Compliance-Messung [12]. Seit 1979 wurden über 500 Artikel, in denen Studien mit MEMS<sup>®</sup> beschrieben wurden, publiziert [1]. Im Bereich Hypertonie wurde MEMS<sup>®</sup> von 1987 - 2008 in 51 von 53 Studien mit elektronischer Compliance-Messung eingesetzt [12]. Bei weiteren Indikationen, insbesondere bei HIV-Infektionen [3;34;52;56-58;60;83], Diabetes mellitus [46;53;55;65;94], Posttransplantation [33;35;48;90], und psychiatrischen Erkrankungen [9;63], wurde bisher in erster Linie MEMS<sup>®</sup> zum elektronischen Monitoring der Compliance eingesetzt. Bereits seit den 90er Jahren gilt MEMS als „Goldstandard“ [15;16;32;37] bzw. verlässlichste, nicht-invasive Methode [8] in der Compliance-Messung und wurde für die Validierung anderer Methoden wie beispielsweise Fragebögen [10;19;68;92;93;98] und eines anderen elektronischen Blisters, dem IDAS II [66], als Referenzstandard eingesetzt. In einer Studie von *Denhaerynck et al.* wurden erstmals Kriterien für die Validität der elektronischen Compliance-Messung am Beispiel von MEMS<sup>®</sup> aufgestellt und überprüft [20]. Aus diesen Gründen wurde MEMS<sup>®</sup> für die vorliegende Studie als Vergleichsstandard ausgewählt.

Das MEMS<sup>®</sup>-System (siehe *Abbildung 5.1.-1*) besteht aus handelsüblichen Medikamentendosen, deren Deckel mit einer Uhr, einem Mikroschalter und einem Speicher ausgestattet sind. Damit werden Datum und Uhrzeit jedes Öffnens und Schließens der Dose registriert. Zum Auslesen der Daten wird ein so genannter Kommunikator verwendet, der über einen USB-Anschluss mit einem PC verbunden ist. Die Auswertung erfolgt mit einer eigens dafür entwickelten Software [1;15;32;47].



*Abbildung 5.1.-1: MEMS<sup>®</sup>*

### **5.1.2. Kriterien für die Validität der elektronischen Compliance-Messung**

Für die Validität einer elektronischen Compliance-Messmethode gibt es bisher keinen Standard. *Denhaerynck et al.* haben am Beispiel von MEMS<sup>®</sup> erstmals Voraussetzungen für eine valide elektronische Compliance-Messung formuliert und unterscheiden dabei zwischen interner und externer Validität. Interne Validität beinhaltet (1) dass die Ausrüstung korrekt funktioniert, (2) dass jede Öffnung des Deckels mit einer tatsächlichen Medikamenteneinnahme korrespondiert und (3) dass das elektronische Monitoring das normale Complianceverhalten des Patienten nicht beeinflusst. Externe Validität ist gegeben, wenn (4) die Repräsentativität der Probe durch die Messung nicht beeinflusst wird [20].

*Abbildung 5.1.-2* gibt einen Überblick über die Auswirkungen der mangelnden Validität eines Messsystems auf die Bewertung der Non-Compliance. Die mangelnde Validität kann jeweils auf das Fehlen einer oder mehrerer der oben genannten Voraussetzungen zurückgeführt werden.

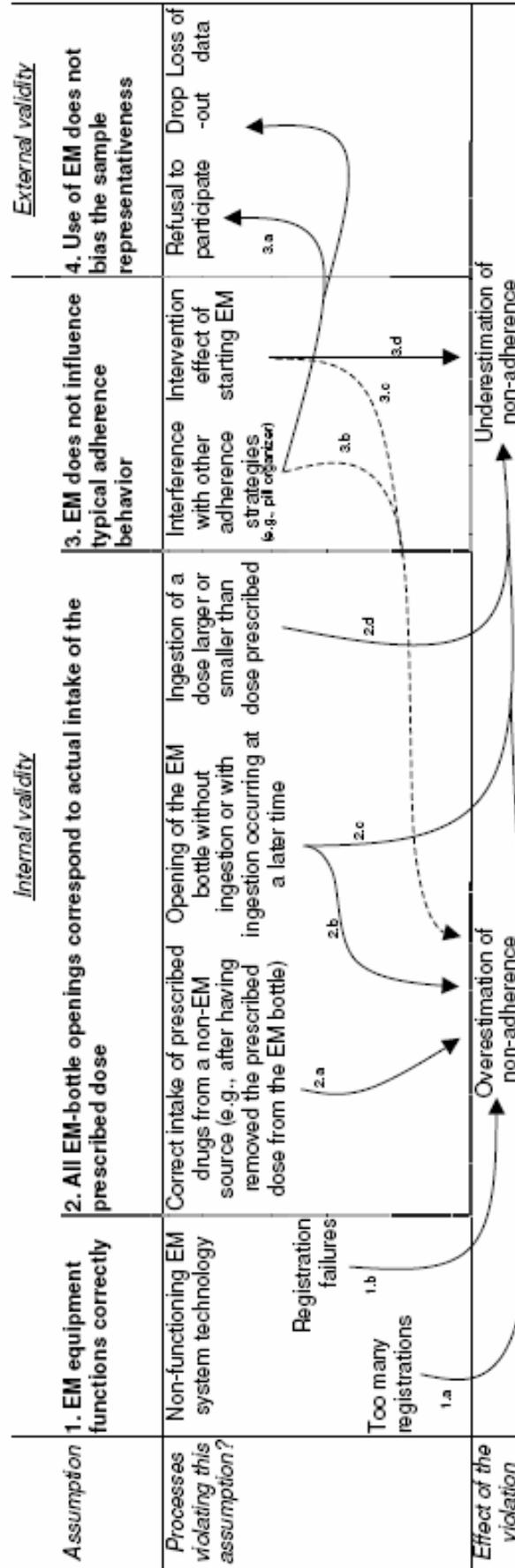


Abbildung 5.1.-2: Überblick über mögliche Verletzungen der internen und externen Validität und deren Effekte auf die Bewertung der Non-Compliance (Denhaerynck et al.) [20]

Bei mangelnder Funktionalität (1a und b), sowie Einnahme einer höheren oder niedrigeren Dosis als die verordnete Dosis (2d) kann die Non-Compliance über- oder unterschätzt werden.

Bei Einnahme von Medikation aus einer anderen Quelle (2a) oder von bereits im Voraus entnommener Medikation (2b) wird die Non-Compliance überschätzt.

Durch einen möglichen Interventionseffekt der Compliance-Messung (3d), der zu einer Steigerung der Compliance führt, kann das ursprüngliche Ausmaß an Non-Compliance unterschätzt werden.

Die Verwendung anderer Compliance-Hilfen, z.B. einer Wochendosette, kann sowohl zur Überschätzung der Non-Compliance (3b) führen als auch ein Grund für die Verweigerung der Teilnahme sein, wenn potentielle Teilnehmer nicht auf ihre gewohnten Compliance-Hilfen verzichten möchten, diese in der Studie aber nicht verwendet werden dürfen (3a, Verletzung der externen Validität).

Damit die Non-Compliance nicht über- oder unterschätzt wird, müssen alle vier Voraussetzungen für die interne bzw. externe Validität erfüllt sein.

### 5.1.3. Studiendesign und Studienpopulation

Zur Beurteilung der Praktikabilität und der Validität des OtCM<sup>TM</sup>-Systems im Vergleich zu MEMS<sup>®</sup> wurde eine klinische Studie etabliert. Die Studie wurde als offene, randomisierte, zwei-armige, prospektive, vergleichende Studie geplant. 40 Patienten nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation sollten unabhängig von Geschlecht oder ethnischer Gruppe eingeschlossen werden. Des Weiteren wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Voraussichtlich Kaliumsubstitution für mindestens 4 Wochen
- Alter  $\geq$  18 Jahre
- Vorliegen der schriftlichen Einwilligungserklärung
- Ausreichende Deutschkenntnisse

Als Ausschlusskriterium galt:

- Zustand des Patienten ungeeignet, um Medikamente eigenständig einzunehmen

Dieses Patientenkollektiv wurde gewählt, weil die Mehrzahl dieser Patienten Kaliumsubstitutionspflichtig ist und dasselbe Arzneimittel einnimmt. Außerdem werden die Kalium-Blutspiegel bei dieser Patientengruppe routinemäßig in regelmäßigen Abständen bestimmt. Diese sollten zur Abschätzung des Einnahmeeffektes und somit als direkter Nachweis der erfolgten Einnahme herangezogen werden.

Zur Kaliumsubstitution wurde das Fertigarzneimittel Rekawan<sup>®</sup>retard 600 mg (Wirkstoff: Kaliumchlorid, 600 mg je Kapsel) ausgewählt. Dieses ist bereits in Blistern

primärverpackt und das OtCM<sup>TM</sup>-System konnte direkt auf diese Blister aufgebracht werden.

Der Prüfplan (siehe *Anhang VII*) und die Patienteninformation (*Anhang VIII*) mit Einwilligungserklärung (*Anhang IX*) wurden der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz vorgelegt und zustimmend bewertet.

#### **5.1.4. Organisation und Ablauf der Studie**

Die Studie wurde in der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (Schwerpunkt: Hämatologie und hämatologische Ambulanz) im Zeitraum von August 2009 bis Juni 2010 durchgeführt. Allen Patienten, denen ein orales Kaliumpräparat verordnet wurde und bei denen eine ambulante Weiterbehandlung vorgesehen war, wurde die Studienteilnahme angeboten. Die Patienten, die ihre schriftliche Einwilligung gaben, wurden anhand einer vom IMBEI (Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik) erstellten Randomisierungsliste im Verhältnis 1:1 randomisiert. Patienten der Verumgruppe wurde die Studienmedikation (Rekawan<sup>®</sup> retard Kapseln) in OtCM<sup>TM</sup>-Blistern zur Verfügung gestellt, der Vergleichsgruppe in MEMS<sup>®</sup>-Dosen.

Während des Beobachtungszeitraumes von vier Wochen wurde die sonstige Arzneimitteltherapie unverändert weitergeführt. Lediglich zur Kaliumsubstitution wurden im Unterschied zur Routineversorgung als Fertigarzneimittel Rekawan<sup>®</sup>retard Kapseln eingesetzt. Diese wurden entweder mit dem OtCM<sup>TM</sup>-System ausgestattet oder in MEMS<sup>®</sup>-Dosen umgefüllt. Die Patienten wurden instruiert, während der Studie ihr Kaliumpräparat ausschließlich aus dem ihnen zur Verfügung gestellten Verpackungssystem zu entnehmen und eventuelle Abweichungen bei der Verwendung des jeweiligen Systems (z.B. MEMS<sup>®</sup>-Dose geöffnet, ohne Medikation zu entnehmen; Kapsel aus Blister gedrückt, aber weggeworfen; etc.) zu dokumentieren. Dazu wurde den Patienten ein Dokumentationsbogen zur Verfügung gestellt (siehe *Anhang XIa und b*).

Dosierungen und die Häufigkeit von Blutspiegelbestimmungen, deren Messergebnisse für die Auswertung verwendet wurden, wurden bei medizinischer Notwendigkeit angepasst, jedoch nicht studienbedingt verändert. Die Am Ende der Studie beantworteten die Patienten einen Fragebogen (siehe *Anhang XIIa und b*) zur Anwenderfreundlichkeit des von ihnen verwendeten Verpackungssystems.

### 5.1.5. Geräte und Software für die Studie

#### 5.1.5.1. OtCM<sup>TM</sup>-aktivierte Rekawan<sup>®</sup>-Blister

400 Rekawan<sup>®</sup>-Blister mit der Chargennummer 802600 (siehe *Abb. 5.1.-3*) wurden wie unter 3.1.1. beschrieben von der Firma Schreiner (München) und „The Compliers Group“ (Eindhoven, Niederlande) mit dem OtCM<sup>TM</sup>-System ausgestattet.



*Abbildung 5.1.-3: OtCM<sup>TM</sup>-aktiverter Rekawan<sup>®</sup>-Blister*

Da für jeden Blister das RFID-Etikett neu angepasst werden muss und das OtCM<sup>TM</sup>-System zum ersten Mal auf Rekawan<sup>®</sup>-Blister aufgebracht worden war, wurde eine Revalidierung der OtCM<sup>TM</sup>-Blister durchgeführt, um zu zeigen, dass Funktionalität, Richtigkeit und Robustheit auch bei den Rekawan<sup>®</sup>-Blister gegeben sind.

Insgesamt wurden 16 OtCM<sup>TM</sup>-aktivierte Rekawan<sup>®</sup>-Blister für die Tests verwendet. Davon wurden fünf Blister unter Laborbedingungen getestet, fünf weitere bei Lagerung im Kühlschrank und sechs Blister unter Feldbedingungen.

Alle getesteten Blister waren lesbar und registrierten alle Entnahmen. Funktionalität und Sensitivität betragen unter allen Bedingungen jeweils 100%.

Die Richtigkeit betrug insgesamt 98,8%. Das für die Qualitätsuntersuchungen festgelegte Akzeptanzkriterium von maximal 2,0% Fehler (siehe *Abschnitt 3.1.5.2.*) war damit erfüllt und die OtCM<sup>TM</sup>-aktivierten Rekawan<sup>®</sup>-Blister konnten für die klinische Studie eingesetzt werden.

#### 5.1.5.2. MEMS<sup>®</sup>

Für die Studie wurden 24 MEMS 6 TrackCaps 38 mm der Firma Aardex eingesetzt. Diese wurden im so genannten „sleeping mode“ geliefert, das heißt, dass sie vor dem Einsatz zur Compliance-Messung mittels des Kommunikators und einer entsprechenden Software („MEMS<sup>®</sup> wake up“) noch aktiviert werden mussten. Nach Aktivierung betrug die Laufzeit 36 Monate.

Zum Aufnehmen der Arzneimittel wurden 120 cc HDPE Behälter (eckig) oder die kleineren 60 cc HDPE Behälter (rund) verwendet. Diese wurden abhängig vom Bedarf des Patienten mit 40 bis 85 Rekawan<sup>®</sup> retard 600 mg-Kapseln befüllt.

### 5.1.5.3. Software

Für die MEMS®-Gruppe wurden die erfassten Daten mit der von der Firma Aardex entwickelte Software „Powerview“ ausgewertet. Die weitere Datenanalyse wurde mit Microsoft® Office Excel 2003 durchgeführt.

Für Patienten der OtCM™-Gruppe wurden die erfassten Daten aus der TCG-Internetdatenbank exportiert und mithilfe einer von TCG eigens programmierten Microsoft® Office Excel-Datei ausgewertet.

### 5.1.6. Vergleich des OtCM™-Systems mit MEMS® in der klinischen Anwendung

#### 5.1.6.1. Vergleich des OtCM™-Systems mit MEMS® hinsichtlich der Datenqualität

Unter dem Aspekt der Datenqualität wurde die Leistungsfähigkeit des Compliance-Messsystems bei der Erfassung der verschiedenen Compliance-Kennzahlen verstanden. Als Compliance-Kennzahlen wurden die Taking-, Dosing- und Timing-Compliance herangezogen (siehe *Abschnitt 1.1.2.*).

Das OtCM™-System erfasst für jeden Entnahmezeitpunkt die Anzahl der entnommenen Arzneiformen. Damit können die Taking-, Dosing- und Timing-Compliance unmittelbar bestimmt werden. Beim MEMS® können die Taking- und Dosing-Compliance zwar berechnet werden, aber nur unter der Annahme dass bei jeder Öffnung des Deckels auch eine der Verordnung entsprechende Menge an Medikamenten entnommen wurde. Um die entnommene Menge zu verifizieren, ist der Pill Count notwendig. *Tabelle 5.1.-1* fasst die Möglichkeiten von Pill Count und elektronischer Compliance-Messung mit MEMS® bzw. dem OtCM™-System bezüglich der Erfassung der verschiedenen Compliance-Kennzahlen zusammen.

*Tabelle 5.1.-1: Vergleich von Pill Count, OtCM™-System und MEMS® bezüglich der Erfassung der Taking-, Dosing- und Timing-Compliance*

	<b>Pill Count</b>	<b>MEMS®</b>	<b>OtCM™</b>
<b>Taking Compliance</b> (Anteil insgesamt eingenommener Dosen bezogen auf verordnete Dosen)	Ja	Ja*	Ja
<b>Dosing Compliance</b> (Anteil Tage mit korrekter Dosierung)	Nein	Ja*	Ja
<b>Timing Compliance</b> (Anteil Dosen, die im korrekten Zeitintervall eingenommen wurden)	Nein	Ja	Ja

\* zusätzlich Pill Count notwendig

Zur Beurteilung der erzielten Datenqualität sollten die Leistungsfähigkeit des OtCM™-Systems und MEMS® bei der Erfassung der Taking-Compliance und die Anzahl notwendiger Korrekturen (Datenanpassungen) bei der Auswertung der Timing- und Dosing-Compliance verglichen werden.

### **Leistungsfähigkeit bei der Erfassung der Taking-Compliance**

Das OtCM™-System speichert Datum und Uhrzeit jeder einzelnen Kapselentnahme. Dadurch wird sowohl die pro Zeitpunkt entnommene Kapselmenge als auch die insgesamt entnommene Anzahl Einzeldosen erfasst und ein zusätzlicher Pill Count ist nicht notwendig. Um dies zu zeigen, wurde die mittels Pill Count berechnete Taking Compliance mit der aus den elektronisch erfassten Daten ermittelten verglichen. Beim OtCM™-System wurde Übereinstimmung erwartet, beim MEMS® hingegen nicht.

Um den Unterschied bei der Erfassung der Taking Compliance zu quantifizieren, wurde das Verhältnis zwischen laut Pill Count verbrauchten Kapseln (tatsächliche Entnahmen) und Anzahl der elektronisch erfassten Kapselentnahmen gebildet (Erfassungsrate [%] der elektronisch erfassten Entnahmen bezogen auf tatsächliche Entnahmen). Dieses beträgt beim OtCM™-System bei korrekter Funktion 100%. Bei MEMS® wurde ebenfalls eine Erfassungsrate von 100% erwartet, wenn jeweils nur eine Kapsel pro Einnahmezeitpunkt entnommen werden sollte, nicht jedoch bei mehreren einzunehmenden Kapseln pro Einnahmezeitpunkt, da jeweils nur das Öffnen des Deckels als einzelnes Ereignis registriert wird. Die Patienten wurden deshalb je nach Dosierungsschema in verschiedene Kategorien eingeteilt (Einnahme von einer, zwei, drei oder vier Kapseln pro Dosierungszeitpunkt). Für jede Kategorie sollte die Erfassungsrate [%] der elektronisch erfassten Entnahmen bezogen auf tatsächliche Entnahmen (s.o.) berechnet werden.

### **Art und Anzahl von Datenanpassungen**

Sowohl in der OtCM™- als auch in der MEMS®-Gruppe sollten die elektronisch erfassten Daten in Fällen, in denen bekannt war, dass einzelne Ereignisse nicht mit einer Arzneimittelaufnahme einhergingen, korrigiert werden. Für die Datenanpassungen wurden die von den Patienten ausgefüllten Dokumentationsbögen für Abweichungen (siehe *Anhang XI a und b*) herangezogen, auf denen die Patienten angeben sollten, wann die Zahl der entnommenen nicht der Anzahl an eingenommenen Arzneimitteln entsprach oder sich der Zeitpunkt der Entnahme aus dem System vom Einnahmezeitpunkt unterschied. Datenanpassungen waren auch bei allen Patienten notwendig, die ihre Medikamente in Tages- oder Wochendosetten umfüllten (s.u.). In der MEMS®-Gruppe musste auch das Nachfüllen

von Medikamenten berücksichtigt werden, da dies ebenso wie eine Arzneimittelentnahme ein Ereignis auslöst. Falls eine Funktionsstörung der OtCM<sup>TM</sup>-Blister oder der MEMS<sup>®</sup>-Dosen bekannt war, wurde wenn möglich auch dies bei der Korrektur der Daten berücksichtigt.

Für die Adaption der Daten von Dosettenbenutzern wurde wie folgt vorgegangen: In der OtCM<sup>TM</sup>-Gruppe wurde die über die theoretische Tagesdosis hinausgehende Menge an Kapseln durch Änderung des Entnahmedatums in der Datenbank auf die darauf folgenden Tage verteilt. In der MEMS<sup>®</sup>-Gruppe wurden jeweils so viele zusätzliche Ereignisse in der Datenbank eingefügt, bis die laut Pill Count verbrauchte Menge an Kapseln erreicht war. Die Zeitpunkte der geänderten bzw. eingefügten Ereignisse wurden nicht angepasst (OtCM<sup>TM</sup>) bzw. willkürlich gewählt (MEMS<sup>®</sup>), da keine Informationen über den tatsächlichen Einnahmezeiten vorlagen. Für die Bewertung der Timing-Compliance konnten die Daten der Dosettenbenutzer dementsprechend nicht herangezogen werden.

Der Anteil notwendiger Datenanpassungen bezogen auf die Gesamtzahl der Entnahmedaten wurde getrennt nach Ursachen für die Korrekturen (Angabe auf dem Dokumentationsbogen, Dosettenbenutzung, Nachfüllen von Medikamenten, Funktionsstörung) und pro Gruppe berechnet. Die Art und Anzahl der Korrekturen in der MEMS<sup>®</sup>- und in der OtCM<sup>TM</sup>-Gruppe wurde verglichen. Die Auswirkungen der Korrekturen auf die Bewertung der Compliance wurden durch Vergleich der Taking- und Dosing-Compliance jeweils vor und nach Durchführung der Korrekturen evaluiert.

#### **5.1.6.2. Vergleich des OtCM<sup>TM</sup>-Systems mit MEMS<sup>®</sup> hinsichtlich Anwenderfreundlichkeit und Patientenakzeptanz**

Zur Evaluation der Anwenderfreundlichkeit wurde ein Fragebogen erstellt (siehe *Anhang Xlla und b*), den die Patienten am Ende des Beobachtungszeitraumes ausfüllen sollten.

Der Fragebogen umfasste das subjektive Empfinden der elektronischen Überwachung, Einfachheit der Handhabung bei Entnahme der Medikation und beim Transport, Akzeptanz und ggf. Gründe, warum das jeweilige System nicht verwendet wurde, sowie eine Einschätzung des möglichen Nutzens dieser Technik.

### **5.1.6.3. Vergleich des OtCM™-Systems mit MEMS® hinsichtlich Zeitaufwand für Bereitstellung und Datenauswertung**

Zu Beginn der Studie musste die Medikation im jeweiligen System zur Verfügung gestellt werden. Der Zeitaufwand für die Bereitstellung der Medikation sollte jeweils dokumentiert und verglichen werden.

In der OtCM™-Gruppe bestand die Vorbereitung lediglich aus dem „HandOut“, da die OtCM™-aktivierten Blister direkt verwendet werden konnten. Dazu wurde der jeweilige Patient in der Datenbank angelegt und die notwendige Anzahl Blister mittels des DataTakers™ diesem Patienten zugeordnet.

Beim MEMS® wurde die Medikation aus der ursprünglichen Blisterpackung entnommen und in passende MEMS®-Behälter umgefüllt. Diese mussten gemäß ApoBetrO §14 gekennzeichnet werden. Die MEMS®-Caps mussten vor der Ausgabe an einen Patienten aktiviert („wake up“) und der Patient in der Datenbank angelegt werden.

Zum Auswerten der Daten wurden die OtCM™-Blister mit dem DataTaker™ ausgelesen („Hand In“). Die Daten der MEMS®-Caps wurden mittels des Kommunikators auf den PC übertragen. Um die Taking- und Dosing-Compliance zu verifizieren wurde beim MEMS® zusätzlich ein Pill Count durchgeführt.

Der Zeitaufwand für das Auslesen der Daten und den Pill Count wurde dokumentiert und verglichen.

### **5.1.7. Untersuchung der Validität des OtCM™-Systems im Vergleich zu MEMS®**

Für die Beurteilung der Validität der beiden Systeme wurden die unter 5.1.2. beschriebenen Kriterien für die interne Validität, also (1) die korrekte Funktion der Ausrüstung, (2) die Korrespondenz zwischen elektronisch registrierter Medikamentenentnahme und tatsächlicher Einnahme und (3) die Auswirkung der Messung auf die Compliance, zugrunde gelegt.

Die externe Validität sollte im Rahmen dieser Pilotstudie nicht untersucht werden.

#### **5.1.7.1. Funktionalität**

Zum Vergleich der Funktionalität wurde die Anzahl der Geräte mit technischen Problemen erfasst. Vor Ausgabe eines MEMS®-Cap an einen Patienten wurde jeweils eine Probeöffnung des Deckels durchgeführt und die korrekte Registrierung des Ereignisses überprüft. OtCM™-Blister, die beim „Hand Out“ nicht lesbar waren,

wurden durch funktionierende Blister ersetzt. Außerdem wurde überprüft, ob jeder ausgegebene Blister beim „Hand In“ lesbar war und die richtige Anzahl an Kapselentnahmen registriert hatte.

#### **5.1.7.2. Korrelation der elektronisch erfassten Entnahmedaten mit der Medikamenteneinnahme**

Durch die Korrelation der elektronisch ermittelten Taking-Compliance mit dem Kaliumblutspiegel (direkte Methode) sollte überprüft werden, ob jede Deckelöffnung (MEMS<sup>®</sup>) und Kapselentnahme (OtCM<sup>™</sup>) mit der Einnahme der entsprechenden Dosis einhergeht. Zur Berechnung der Taking-Compliance wurden die korrigierten Entnahmedaten (siehe *Abschnitt 5.1.6.1.*) verwendet und die Patienten jeder Gruppe bezüglich ihrer Taking-Compliance dichotomisiert. Als compliant galten Patienten, deren Taking-Compliance mindestens 80% betrug, als non-compliant wurden Patienten mit einer Compliance unter 80% eingestuft. Für jeden Patient wurde berechnet, wie viele der gemessenen Kalium-Blutspiegelwerte (% Rate) im Zielbereich von 3,5 – 5,1 mmol/l lagen. Ein signifikant höherer Anteil an Blutspiegelwerten im Zielbereich bei den complianten Patienten galt als Nachweis, dass ein Großteil der entnommenen Arzneimittel auch eingenommen wurde.

Um zu beurteilen, ob die Arzneimittel nach Entnahme aus der Verpackung auch direkt eingenommen wurden und die elektronisch erfassten Zeitpunkte somit für eine valide Berechnung Timing-Compliance herangezogen werden konnten, wurden die Patienten nach dem zeitlichen Abstand zwischen Entnahme und Einnahme der Medikation sowie der Verwendung von Doseetten befragt (siehe *Anhang XIII*).

#### **5.1.7.3. Einfluss des elektronischen Monitorings auf die Compliance**

Welchen Einfluss die elektronische Compliance-Messung auf das Einnahmeverhalten hat, wurde durch eine Selbsteinschätzung der Patienten evaluiert. In dem am Ende der Studie auszufüllenden Fragebogen (siehe *Anhang XIIa und b*, Frage 6) sollten die Studienteilnehmer angeben, ob und warum die elektronische Datenaufzeichnung positive oder negative Auswirkungen auf ihr Einnahmeverhalten hatte. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.

## 5.2. Ergebnisse

### 5.2.1. Patientenpopulation und Beobachtungszeitraum

52 Patienten wurde die Teilnahme an der Studie angeboten. 41 Patienten unterzeichneten die Einwilligungserklärung. Ein Patient zog dieses sofort wieder zurück, so dass insgesamt 40 Patienten an der Studie teilnahmen. Gründe für die Nicht-Teilnahme waren in erster Linie bevorstehende medizinische Eingriffe, der Wunsch „Ruhe von allem zu haben“ oder allgemeine Bedenken.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert. Bei vier Patienten (20%) in der MEMS<sup>®</sup>-Gruppe und zwei Patienten (10%) in der OtCM<sup>™</sup>-Gruppe erwies sich nach Einwilligung die Kaliumsubstitution als medizinisch nicht mehr notwendig (Drop Outs). Jeweils ein Patient in der MEMS<sup>®</sup>- und der OtCM<sup>™</sup>-Gruppe konnte den Fragebogen aus gesundheitlichen Gründen am Ende der Studie nicht ausfüllen. Die Daten der elektronischen Compliance-Messung bei diesen beiden Patienten konnten ausgewertet werden.

Ein MEMS<sup>®</sup>-Cap wurde am Ende der Studie nicht zurückgegeben, so dass bei diesem Patienten nur der Fragebogen ausgewertet werden konnte.

Bei 12 Patienten war nach weniger als vier Wochen die Kaliumsubstitution nicht mehr indiziert. Bei vier Patienten musste die orale Kaliumsubstitution wieder auf eine intravenöse Gabe umgestellt werden. Dadurch verkürzte sich der Beobachtungszeitraum bei diesen Patienten entsprechend. In *Tabelle 5.2.-1* sind Daten zum Patientenkollektiv zusammengefasst.

*Tabelle 5.2.-1: Charakteristik des Patientenkollektivs (ohne Berücksichtigung der Drop Outs)*

	OtCM <sup>™</sup> n=18	MEMS <sup>®</sup> n=16	Gesamt n=34
Alter [Jahre]	57 [19; 70]*	58 [23; 72]*	57 [19; 72]*
Geschlecht: männlich	13 (72%)**	6 (38%)**	19 (56%)**
weiblich	5 (28%)**	10 (63%)**	15 (44%)**
Beobachtungszeitraum [Tage]	24 [5; 33]*	25 [7; 41]*	25 [5; 41]*
Dosettenbenutzer	7 (39%)**	6 (38%)**	13 (38%)**

\* Median [Minimum; Maximum], \*\* absolut (%)

Die Compliance der Patienten bezüglich der Kaliumsubstitution war insgesamt mit einer durchschnittlichen Taking-Compliance von 96% sehr hoch und in beiden Gruppen ähnlich. Die durchschnittliche Dosing-Compliance betrug 81% in der OtCM<sup>™</sup>-Gruppe und 82% in der MEMS<sup>®</sup>-Gruppe. In der OtCM<sup>™</sup>-Gruppe erreichten

die Patienten jedoch eine tendenziell höhere Taking- (97% vs. 93%) und Timing-Compliance (80% vs. 75%; siehe *Tabelle 5.2.-2*).

*Tabelle 5.2.-2: Complianceraten der Studiengruppen.*

	OtCM™ n=18	MEMS® n=15*	Gesamt n=33
Taking Compliance [%]	97 [49; 117]	93 [46; 104]	96 [46; 117]
Dosing Compliance [%]	81 [29; 100]	82 [6; 100]	82 [6; 100]
	n=11**	n=10**	n=21**
Timing Compliance [%]	80 [68; 100]	75 [41; 100]	76 [41; 100]

\* Ein MEMS-Cap wurde nicht zurückgegeben. Deshalb konnte die Compliance nur bei 15 Patienten berechnet werden

\*\* Für die Berechnung der Timing Compliance konnten nur die Daten der Patienten verwendet werden, die keine Dosette benutzten.

## 5.2.2. Vergleich des OtCM™-Systems mit MEMS® in der klinischen Anwendung

### 5.2.2.1. Datenqualität des OtCM™-Systems und MEMS® im Vergleich

#### Leistungsfähigkeit bei der Erfassung der Taking-Compliance

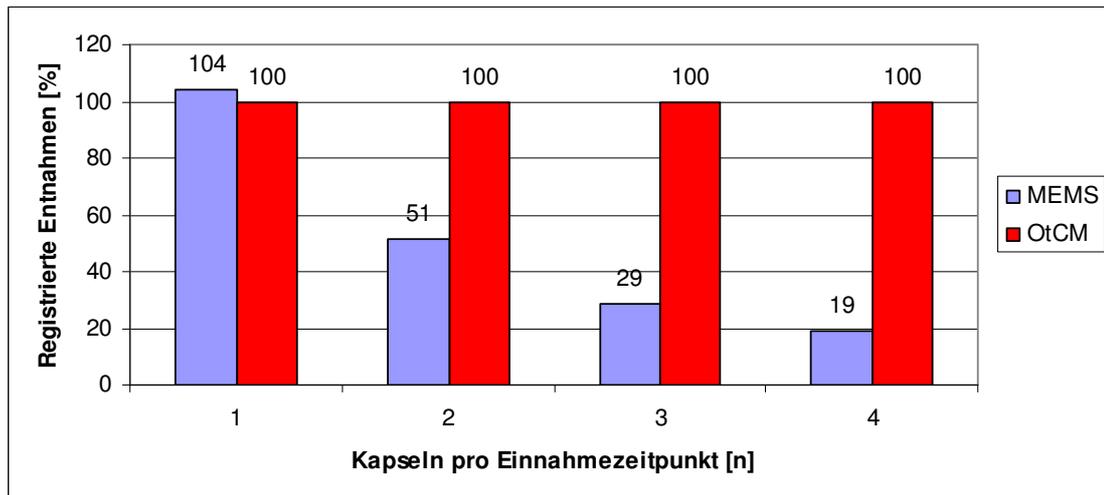
In der OtCM™-Gruppe stimmte, wie erwartet, die elektronisch erfasste Taking Compliance mit der durch Pill Count ermittelten Taking Compliance überein (siehe *Tabelle 5.2.-3*). Damit ist gezeigt, dass bei Verwendung des OtCM™-Systems kein zusätzlicher Pill Count notwendig ist. Beim MEMS® hingegen gab es keine vollständige Übereinstimmung. Die mittels Pill Count ermittelte Taking Compliance betrug 84%, die elektronisch erfasste 82%. In beiden Gruppen waren die elektronisch registrierten Entnahmedaten der Doseettenbenutzer bereits wie unter *5.1.6.1* beschrieben angepasst worden.

*Tabelle 5.2.-3: Vergleich der elektronisch und durch Pill Count ermittelten Taking Compliancerate.*

	Taking Compliance gemäß Pill Count [%] ± SD	Taking Compliance gemäß elektronischer Erfassung [%] ± SD
OtCM™ n=18	92 ± 17	92 ± 17
MEMS® n=14*	84 ± 22	82 ± 20

\* Die Daten von zwei Patienten der MEMS-Gruppe konnten nicht für diesen Vergleich herangezogen werden: in einem Fall fehlte der MEMS®-Deckel, im anderen Fall war kein Pill Count möglich.

Während das OtCM™-System unabhängig von der Dosierung 100% der Einzelentnahmen erfasst, nimmt der Anteil an registrierten Entnahmen bei MEMS® ab, wenn mehr als eine Kapsel entnommen wird. *Abbildung 5.2.-1* veranschaulicht den quantitativen Zusammenhang zwischen der Anzahl Kapseln, die pro Einnahmezeitpunkt eingenommen wurden, und der Anzahl an elektronisch erfassten Entnahmen. Die Daten der Patienten, die eine Dosette benutzten, wurden hier nicht berücksichtigt.



*Abbildung 5.2.-1: Erfassungsrate [%] der dokumentierten Entnahmen bezogen auf tatsächliche Entnahmen*

### Art und Anzahl von Datenanpassungen

Insgesamt wurden in der OtCM™-Gruppe 154 (8%) von 1916 elektronisch erfassten Entnahmedaten korrigiert. In der MEMS®-Gruppe wurden 183 (27%) von 673 Einzelwerten angepasst. Den Hauptanteil machten Korrekturen aufgrund der Benutzung einer Dosette aus, sowie das Löschen von Ereignissen, die durch Nachfüllen von Medikation verursacht worden waren (nur MEMS®). Nur weniger als 1% der Korrekturen beruhte auf Angaben aus den Dokumentationsbögen, Fehlfunktionen der OtCM™-Blister oder nicht zurückgegebenen MEMS®-Dosen bzw. OtCM™-Blistern. In *Abbildung 5.2.-2* ist der Anteil der Korrekturen bezogen auf die Gesamtzahl der Entnahmedaten für die MEMS®- und die OtCM™-Gruppe dargestellt.

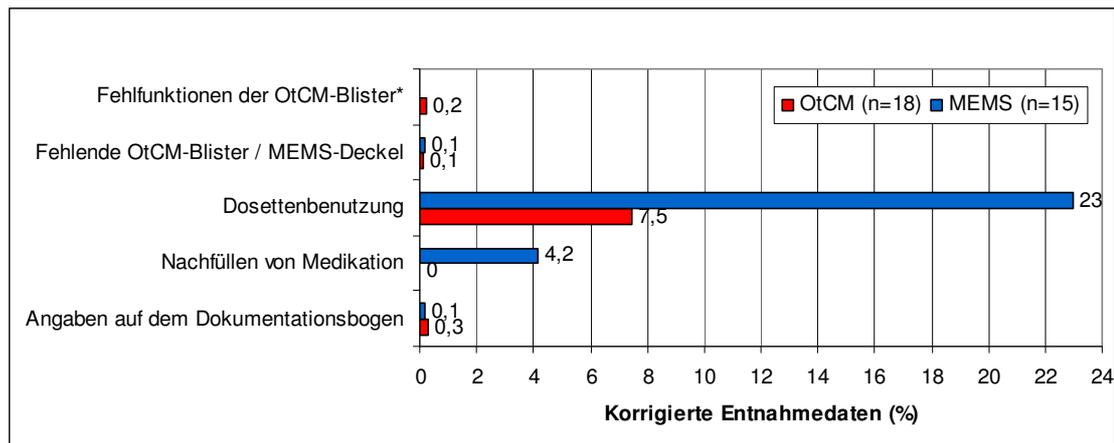


Abbildung 5.2.-2: Art und Häufigkeit der Korrekturen der Entnahmedaten

\*Korrekturen für eventuell fehlerhafte MEMS® konnten nicht durchgeführt werden, da Fehlfunktionen nicht erkannt werden können.

### Datenanpassungen in der OtCM™-Gruppe

Von den 18 Patienten in der OtCM™-Gruppe retournierten 13 den Dokumentationsbogen am Ende der Studie. Bei sechs Bögen waren Eintragungen vorhanden. Bei vier Patienten wurden aufgrund dieser Angaben nachfolgende Datenanpassungen durchgeführt. Vier Ereignisse wurden gelöscht, da der Patient jeweils angegeben hatte, die entnommene Kapsel nicht eingenommen zu haben (2 x „Kapsel auf den Boden gefallen“, 2 x Nichteinnahme wegen Übelkeit). Einmal wurde die Uhrzeit der Einnahme korrigiert, da der Patient angegeben hatte, dass er eine Dosis für unterwegs schon im Voraus entnommen hatte. Bei einem Patienten musste der Beobachtungszeitraum verkürzt werden, da er angegeben hatte, die Blister nicht richtig benutzt zu haben (Folie abgezogen, um Kapseln zu entnehmen).

Aufgrund von Funktionsfehlern bei den OtCM™-Blister (siehe 5.2.3.1.) wurden drei Ereignisse ergänzt und ein Ereignis gelöscht.

Bei drei Patienten musste die Anzahl entnommener Dosen pro Tag korrigiert werden (insgesamt 143 Ereignisse bzw. 7,5%), da diese Patienten eine Wochendosette benutzten. Bei den restlichen vier Patienten, die eine Tagesdosette benutzten, war keine Anpassung notwendig.

Bei einem weiteren Patienten musste der Beobachtungszeitraum angepasst werden, da ein Blister zerschnitten worden war und somit nicht mehr funktionsfähig war.

### Datenanpassungen in der MEMS®-Gruppe

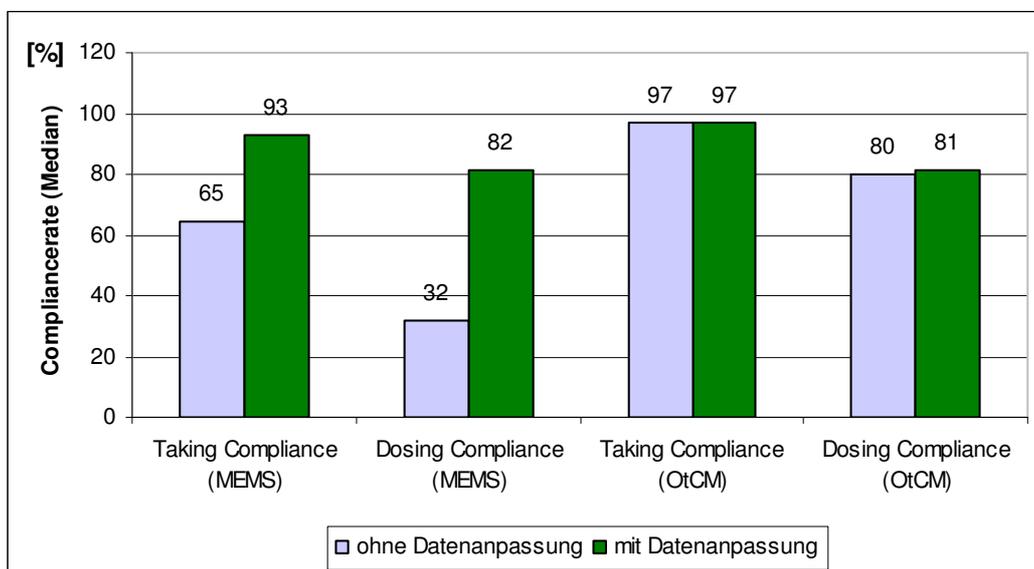
In der MEMS®-Gruppe gaben alle 16 Patienten ihre Dokumentationsbögen zurück. In sieben Bögen waren Eintragungen vorhanden, die teilweise für die Korrektur der

Daten verwendet wurden (11x Angabe, wann die MEMS®-Dose gewechselt wurde, 1x Angabe, dass Dosis für unterwegs entnommen wurde).

Insgesamt wurden 27% der Daten korrigiert (183 Änderungen). 28 Ereignisse wurden ausgeschlossen, da diese durch Auffüllen von Medikation verursacht waren. Ein Ereignis wurde ergänzt, da der Patient auf dem Dokumentationsbogen angegeben hatte, eine Dosis für unterwegs entnommen zu haben (s.o.). Bei den fünf Patienten, die eine Dosette benutzt hatten, wurden insgesamt 153 zusätzliche Ereignisse eingefügt. In einem Fall wurde der Beobachtungszeitraum verkürzt, da die letzte Dose nicht zurückgegeben wurde und der Pill Count nicht für den gesamten Zeitraum möglich war.

Beim MEMS® war es nicht möglich zu erkennen, ob aufgrund mangelnder Funktionalität einzelne Ereignisse fehlten oder zusätzlich registriert worden waren. Deshalb konnten keine Korrekturen diesbezüglich durchgeführt werden.

Die Korrekturen der elektronischen Daten wirkten sich in der MEMS®-Gruppe stark auf die Beurteilung der Taking- (64% vs. 93%) und Dosing-Compliance (32% vs. 82%) aus. In der OtCM™-Gruppe blieb die Taking-Compliance von den Korrekturen unbeeinflusst, während sich die Dosing-Compliance leicht erhöhte (80% vs. 81%). Die Ergebnisse sind in *Abbildung 5.2.-3* graphisch dargestellt.



*Abbildung 5.2.-3: Taking- und Dosing- Compliance mit und ohne Korrektur der Daten*

Die große Differenz zwischen den mit und ohne Korrektur der Daten berechneten Complianceraten belegt, dass bei elektronischer Compliance-Messung mittels MEMS® die Ausgangsdaten in jedem Fall angepasst werden müssen. Dies beinhaltet das Löschen der Ereignisse, die durch das Auffüllen der Container verursacht

wurden. Falls eine Dosette verwendet wurde, müssen außerdem zusätzliche Ereignisse eingefügt werden, um die Taking- und Dosing-Compliance beurteilen zu können.

Beim OtCM<sup>TM</sup>-System dagegen bleibt die Taking-Compliance von der Verwendung von Dosetten unbeeinflusst. Für die Beurteilung der Dosing-Compliance müssen die Daten nur dann adaptiert werden, wenn mehr als die für den jeweiligen Tag vorgesehene Menge an Arzneimitteln entnommen wird.

#### **5.2.2.2. Anwenderfreundlichkeit und Patientenakzeptanz des OtCM<sup>TM</sup>-Systems und MEMS<sup>®</sup> im Vergleich**

Beide Systeme wurden gut von den Patienten akzeptiert. Alle Patienten gaben an, dass sie das jeweilige System während des gesamten Beobachtungszeitraumes verwendet hatten und kein Kaliumpräparat aus einer anderen Quelle eingenommen hatten. Die Antworten zu den weiteren Fragen sind in *Tabelle 5.2.-4* zusammengefasst.

Jeweils ca. ein Drittel der Patienten fühlte sich unterstützt und 40% (MEMS<sup>®</sup>-Gruppe) bzw. 53% (OtCM<sup>TM</sup>-Gruppe) fühlten sich verantwortlicher für ihre Therapie. Einem weiteren Drittel der Patienten war die Benutzung des Systems gleichgültig (häufigste Antwort unter „Sonstiges“). Nur jeweils ein Patient fühlte sich zu sehr überwacht (MEMS<sup>®</sup>) bzw. verunsichert (OtCM<sup>TM</sup>).

Über 90% der Patienten beurteilten die Entnahme der Kapseln sowohl aus den MEMS<sup>®</sup>-Dosen als auch aus den OtCM<sup>TM</sup>-Blistern als ebenso einfach wie aus einer handelsüblichen Packung. Ein Patient in der OtCM<sup>TM</sup>-Gruppe, der angab, Kapseln nur mit Unterstützung aus dem Blister entnehmen zu können, hatte versehentlich Prototypen der OtCM<sup>TM</sup>-Blister erhalten. Bei diesen war die Folie nicht, wie sonst üblich, perforiert, so dass die Entnahme tatsächlich deutlich erschwert war. Dieser Patient hatte teilweise das RFID-Etikett von den Blistern abgezogen, um Kapseln entnehmen zu können. Diese Entnahmen konnten nicht für die Auswertung herangezogen werden.

Tabelle 5.2.-4: Anwenderfreundlichkeit des MEMS<sup>®</sup>- und des OtCM<sup>™</sup>-Systems

	<b>MEMS<sup>®</sup> n=15</b>	<b>OtCM<sup>™</sup> n=17</b>
<b>Wie empfanden Sie die Benutzung des MEMS<sup>®</sup>- bzw. OtCM<sup>™</sup>-Systems? (Mehrfachnennungen möglich)</b>		
Ich fühlte mich unterstützt.	4 (27%)	5 (29%)
Ich fühlte mich zu sehr überwacht.	1 (7%)	0 (0%)
Ich fühlte mich verantwortlicher für meine Therapie.	6 (40%)	9 (53%)
Ich fühlte mich verunsichert.	0 (0%)	1 (6%)
Sonstiges	7 (47%)	6 (35%)
<b>Wie gut konnten Sie die Kapseln aus den MEMS<sup>®</sup>-Dosen bzw. OtCM<sup>™</sup>-Blister entnehmen?</b>		
Einfach, wie bei einer herkömmlichen Dose / Blister-Packung (MEMS <sup>®</sup> / OtCM <sup>™</sup> )	14 (93%)	16 (94%)
Etwas schwerer als bei normalen Packungen, aber problemlos (nur OtCM <sup>™</sup> )	-	0 (0%)
Öffnen und / oder Schließen der Kappe waren erschwert (MEMS <sup>®</sup> ) / Durchdrücken deutlich erschwert (OtCM <sup>™</sup> )	1 (7%)	0 (0%)
Zu schwer, ich musste mir dabei helfen lassen (nur OtCM <sup>™</sup> )	-	1 (6%)
<b>Die MEMS<sup>®</sup>-Dosen bzw. OtCM<sup>™</sup>-Blister können gut überall hin mitgenommen werden.</b>		
trifft voll zu	7 (47%)	8 (47%)
trifft eher zu	3 (20%)	8 (47%)
trifft eher nicht zu	2 (13%)	0 (0%)
trifft überhaupt nicht zu	3 (20%)	0 (0%)
<b>Die Kappe ist zu groß und daher störend (MEMS) / Die zusätzlich aufgebrachten Teile sind störend (OtCM).</b>		
trifft voll zu	2 (13%)	1 (6%)
trifft eher zu	5 (33%)	2 (12%)
trifft eher nicht zu	2 (13%)	6 (35%)
trifft überhaupt nicht zu	6 (40%)	8 (47%)
<b>Was stellt das MEMS<sup>®</sup>- bzw. OtCM<sup>™</sup>-System für Sie dar?</b>		
Ein Hilfsgerät, das motiviert, dem Therapieplan zu folgen.	6 (40%)	7 (41%)
Eine unnütze technische Spielerei.	5 (33%)	6 (35%)
Die Benutzung dieses Systems war mir gleichgültig.	4 (27%)	4 (24%)

Unterschiedlich wurden die beiden Systeme beim Transport bewertet. Während alle Patienten der OtCM<sup>™</sup>-Gruppe der Meinung waren, dass die Blister gut überall hin

mitgenommen werden können, war ein Drittel in der MEMS<sup>®</sup>-Gruppe nicht dieser Meinung. Über 40% empfanden den MEMS<sup>®</sup>-Deckel als zu groß und störend, die zusätzlich aufgebrachten Teile der OtCM<sup>™</sup>-Blister störten drei Patienten.

Sowohl das MEMS<sup>®</sup>- als auch das OtCM<sup>™</sup>-System wurde von ca. 40% der Patienten als sinnvolles Hilfsgerät eingestuft. Jeweils ca. ein Drittel stufte die Systeme als unnützlich ein oder die Benutzung war ihnen gleichgültig.

### 5.2.2.3. Zeitaufwand für Bereitstellung und Datenauswertung beim OtCM<sup>™</sup>-System und MEMS<sup>®</sup> im Vergleich

Der Zeitbedarf für die Vorbereitung der Systeme war in beiden Gruppen vergleichbar (siehe *Tabelle 5.2.-5*). Pro Patient wurden durchschnittlich 22 Minuten (OtCM<sup>™</sup>-Gruppe) bzw. 21 Minuten (MEMS<sup>®</sup>-Gruppe) benötigt.

*Tabelle 5.2.-5: Zeitbedarf bei der Vorbereitung der Medikation*

	OtCM <sup>™</sup>	MEMS <sup>®</sup>
Anzahl Patienten [n]	20	20
Anzahl ausgegebene Einzeldosen (Kapseln) [n]	3030	3690
Zeitbedarf insgesamt [min]	446	421
Mittlerer Zeitbedarf pro Patient [min]	22	21

Die gesamte Vorbereitungszeit in der OtCM<sup>™</sup>-Gruppe wurde für die Datenübertragung beim „Hand Out“ benötigt, das für jeden OtCM<sup>™</sup>-Blister durchgeführt werden musste.

In der MEMS<sup>®</sup>-Gruppe umfasste der Zeitbedarf für die Bereitstellung der Medikation das Entblistern der Kaliumkapseln, die Umfüllung in MEMS<sup>®</sup>-Dosen und die Zuordnung jedes MEMS<sup>®</sup>-Caps zu einem Patienten. Das Umpacken der Medikation in die MEMS<sup>®</sup>-Dosen nahm pro Patient durchschnittlich 15 Minuten in Anspruch. Beim OtCM<sup>™</sup>-System war dieser Arbeitsschritt nicht notwendig.

Der Zeitbedarf für das Auswerten der Daten betrug pro Patient bei Nutzung des OtCM<sup>™</sup>-Systems durchschnittlich 15 Minuten und beim MEMS<sup>®</sup>-System im Mittel 6 Minuten (siehe *Tabelle 5.2.-6*). Obwohl bei Verwendung des OtCM<sup>™</sup>-Systems keine Arzneimittelschwundmessung durchgeführt werden musste, für die in der MEMS<sup>®</sup>-Gruppe durchschnittlich 4 Minuten pro Patient benötigt wurden, war der Zeitbedarf in der OtCM<sup>™</sup>-Gruppe deutlich höher.

Tabelle 5.2.-6: Zeitbedarf für die Datenauswertung

	OtCM™	MEMS®
Anzahl Patienten [n]	19	18
Anzahl OtCM-Blister bzw. MEMS-Dosen [n]	255	43
Zeitbedarf insgesamt [min]	278	103
Mittlere Anzahl Blister bzw. Dosen pro Patient [n]	13,4	2,4
Mittlerer Zeitbedarf pro Patient [min]	15	6

### 5.2.3. Validität des OtCM™-Systems im Vergleich zu MEMS®

#### 5.2.3.1. Funktionalität

Von 24 MEMS®-Caps waren drei (12,5%) defekt. Dies wurde vor Ausgabe an die Patienten festgestellt und die drei MEMS®-Caps wurden durch funktionierende ersetzt. Ob während der Studie einzelne Deckelöffnungen nicht oder falsch aufgezeichnet wurden, konnte nicht überprüft werden. Alle verwendeten MEMS®-Caps waren am Ende des Beobachtungszeitraumes auslesbar.

Für die Studie wurden 258 OtCM™-Blister eingesetzt, von denen fünf (1,9%) beim Hand Out nicht lesbar waren („unusable“) und nicht an Patienten ausgegeben wurden. Insgesamt wurden fünf OtCM™-Blister nicht zurückgegeben und sechs durch Abreißen der Folie bzw. Zerschneiden von den Patienten zerstört. Alle übrigen von den Patienten zurückgegebenen OtCM™-Blister waren lesbar. Von diesen 247 Blistern hatten 245 (99,2%) die richtige Anzahl an Kapselentnahmen registriert. Ein OtCM™-Blister zeichnete eine Entnahme auf, obwohl keine Kapsel entnommen wurde und ein zweiter registrierte nur sieben von zehn Entnahmen.

#### 5.2.3.2. Korrelation der Entnahmedaten mit der Medikamenteneinnahme

Für die einzelnen Patienten lag eine unterschiedliche Zahl an Blutspiegeln vor, da die routinemäßigen Messungen nach medizinischer Notwendigkeit täglich bis wöchentlich durchgeführt wurden. Um die Ausgangsdaten dennoch vergleichbar zu machen, wurde bei Patienten mit täglicher Messung nur jeder dritte Messwert zur Auswertung herangezogen und Patienten, bei denen insgesamt weniger als drei Messwerte vorlagen, wurden von der Analyse ausgeschlossen. Insgesamt gingen 28 Patienten in die Auswertung ein. Aufgrund dieser Einschränkungen war keine statistische Korrelation der Daten möglich, weshalb die Ergebnisse deskriptiv dargestellt werden.

Insgesamt konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der Taking-Compliance und dem Anteil an Blutspiegel-Werten im Zielbereich gezeigt werden (siehe *Tabelle 5.2.-7* und *Abbildung 5.2.-4*). Wenn also die Zahl der entnommenen Kapseln der für den jeweiligen Zeitraum verordneten Kapseln entsprach bzw. um maximal 20% abwich, lagen die Blutspiegel eher im Zielbereich als bei Patienten, die weniger als 80% der verordnete Menge aus dem jeweiligen System entnommen hatten. Daraus kann geschlossen werden, dass ein überwiegender Teil der aus den Blistern bzw. Dosen entnommenen Kapseln auch tatsächlich eingenommen wurde.

*Tabelle 5.2.-7: Zusammenhang zwischen Taking-Compliance und Rate der Kalium-Blutspiegel im Zielbereich*

	Mittlere Taking Compliance [%] ± SD	Rate der Kaliumblutspiegel im Zielbereich [%] ± SD
<b>Non-compliant (n=7)</b>	62 ± 12	70 ± 25
<b>Compliant (n=21)</b>	98 ± 8	93 ± 10

Für die Patienten der MEMS®-Gruppe wurde dieser Zusammenhang ebenfalls nachgewiesen. In der OtCM™-Gruppe war die Zunahme der Blutspiegelwerte im Zielbereich bei erhöhter Compliance weniger stark ausgeprägt (siehe *Tabelle 5.2.-8*).

*Tabelle 5.2.-8: Zusammenhang zwischen der Taking-Compliance und den Kalium-Blutspiegeln für die OtCM™- und MEMS®-Gruppe im Vergleich*

	OtCM™			MEMS®		
	Patienten [n]	Mittlere Taking C. [%] ± SD	Blutspiegel im Soll [%]± SD	Patienten [n]	Mittlere Taking C. [%]± SD	Blutspiegel im Soll [%]± SD
<b>Non-compliant</b>	2	69 ± n.a.	88 ± n.a.	5	59 ± 12	63 ± 26
<b>Compliant</b>	12	100 ± 9	91 ± 11	9	96 ± 6	95 ± 9

Die Ergebnisse sind in *Abbildung 5.2.-4* graphisch dargestellt.

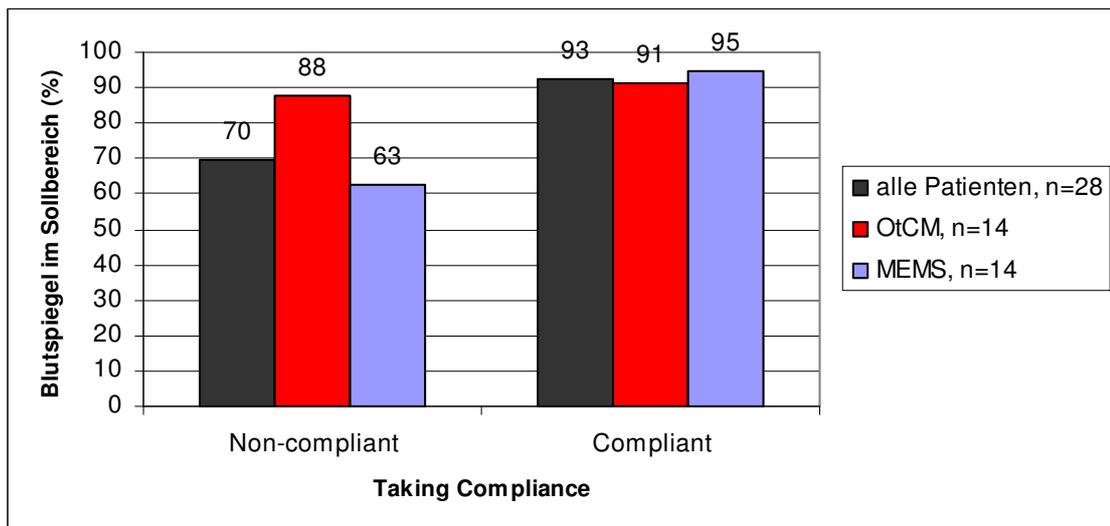


Abbildung 5.2.-4: Zusammenhang zwischen der Taking-Compliance und den Kalium-Blutspiegeln

Bezüglich des zeitlichen Abstands der Entnahme der Medikation und deren Einnahme gaben alle Patienten mit Ausnahme der Dosettenbenutzer an, die Kapseln sofort oder innerhalb der nächsten halben Stunde geschluckt zu haben. Kein Patient gab an, die entnommenen Kapseln nicht eingenommen zu haben. Die Patientenangaben bezüglich des Einnahmezeitpunkts in Relation zum Entnahmezeitpunkt sind in *Tabelle 5.2.-9* dargestellt.

Tabelle 5.2.-9: Patientenangaben zum zeitlichen Zusammenhang zwischen Entnahme und Einnahme der Kapseln

Einnahme der Medikation	OtCM™ n=17	MEMS® n=15	Gesamt n=32
Sofort nach Entnahme	11 (65%)	4 (27%)	15 (47%)
Innerhalb 30 min nach Entnahme	1 (6%)	5 (33%)	6 (19%)
Länger als 30 min nach Entnahme	5 (29%)*	6 (4%)*	11 (34%)*
Keine Einnahme	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

\* Benutzung einer Tages- oder Wochendosette

### 5.2.3.3. Einfluss des elektronischen Monitorings auf die Compliance

Die überwiegende Zahl der Patienten beider Gruppen war der Meinung, dass das elektronische Monitoring ihr Einnahmeverhalten nicht verändert hatte (siehe *Tabelle 5.2.-10*), so dass ein Interventionseffekt durch MEMS® oder durch OtCM™ als eher unwahrscheinlich bzw. sehr gering anzunehmen ist. Kein Patient gab an, dass sich sein Einnahmeverhalten verschlechtert hatte. In der OtCM™-Gruppe war der Anteil an

Patienten, bei denen das Monitoring ihrer Einschätzung nach zu einer regelmäßigeren Einnahme geführt hatte, höher als in der MEMS®-Gruppe (18% vs. 7%). Als Grund für eine regelmäßiger Einnahme wurde vor allem das Bewusstsein, überwacht zu werden, genannt. In der OtCM™-Gruppe fiel es einem Patient zudem leichter, an die Medikamenteneinnahme zu denken.

*Tabelle 5.2.-10: Einfluss der Benutzung von MEMS® bzw. der OtCM™-Blister auf das Einnahmeverhalten*

	<b>MEMS® n=15</b>	<b>OtCM™ n=17</b>
Ich nahm meine Medikamente <b>regelmäßiger</b> als sonst ein.	1 (7%)	3 (18%)
▪ Weil es mir leichter fiel, an die Medikamenteneinnahme zu denken.	0 (0%)	1 (6%)
▪ Weil ich weiß, dass die Einnahmedaten aufgezeichnet werden	1 (7%)	3 (18%)
Ich nahm mein Medikament <b>weniger</b> regelmäßig ein.	0 (0%)	0 (0%)
Mein Einnahmeverhalten blieb <b>unverändert</b> .	13 (87%)	14 (82%)
Weiß ich nicht.	1 (7%)	0 (0%)

## 5.3. Diskussion

### 5.3.1. Patientenpopulation und Beobachtungszeitraum

Während Durchschnittsalter, durchschnittlicher Beobachtungszeitraum, Anteil der Dosettenbenutzer und Complianceraten in beiden Gruppen vergleichbar waren, fiel bei der Geschlechterverteilung ein Ungleichgewicht auf. In der OtCM<sup>TM</sup>-Gruppe waren über zwei Drittel der Patienten männlich, in der MEMS<sup>®</sup>-Gruppe hingegen waren zwei Drittel Frauen. Dies könnte auf ein Problem bei der Randomisierung hinweisen. Da das Gesamtkollektiv sehr klein war und die Patienten ansonsten gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt waren, handelte es sich wahrscheinlich um ein zufälliges Ungleichgewicht. Dieses Ungleichgewicht war von untergeordneter Bedeutung, da eine Auswirkung der Geschlechterverteilung auf das Ergebnis bezüglich Datenqualität, Zeitbedarf und Validität der Compliance-Messung ausgeschlossen werden kann. Bezüglich der Anwenderfreundlichkeit und eines möglichen Interventionseffektes erscheint eine relevante Beeinflussung des Ergebnisses durch die ungleiche Geschlechtsverteilung wenig plausibel und somit eher unwahrscheinlich.

Obwohl die Complianceraten in beiden Gruppen vergleichbar war, gab es einen geringen Unterschied in der Taking- und Timing-Compliance. Die Patienten, die die OtCM<sup>TM</sup>-Blister benutzt hatten, nahmen tendenziell einen höheren Anteil der verschriebenen Dosen regelmäßiger ein. Ein Grund dafür könnte sein, dass die Verpackung eines Arzneimittels in Blister anstatt Dosen die Compliance fördert. In einer kontrollierten, randomisierten Studie an 85 Patienten, denen ihre Medikation entweder in Blistern (Kalenderpackung) oder Dosen zur Verfügung gestellt wurden, konnte während des Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten in der Gruppe mit den Blisterpackungen eine signifikant höhere Compliance erreicht werden [67]. Ob dies tatsächlich auch im vorliegenden Fall die Ursache für die erhöhte Compliance in der Gruppe mit den OtCM<sup>TM</sup>-Blistern war, müsste gegebenenfalls mit höheren Patientenzahlen überprüft werden.

Der Beobachtungszeitraum betrug nicht wie geplant vier Wochen, sondern im Durchschnitt rund drei Wochen (25 Tage; Minimum 5; Maximum 41 Tage). Der Kaliummangel ist nach Behandlung von Hämoblastomen reversibel, so dass die Kaliumsubstitution medizinisch nicht dauerhaft indiziert ist und bei einem Teil der Patienten schon vor dem vorgesehenen Ende des Beobachtungszeitraums abgesetzt werden konnte. Längere Beobachtungszeiträume kamen zustande, wenn Patienten erst eine gewisse Zeit nach vorgesehenem Studienende wieder einen Termin in der Ambulanz hatten. Für den Vergleich der beiden Compliancemesssysteme bezüglich

Datenqualität, Zeitbedarf und Funktionalität war dies von geringer Bedeutung, da trotzdem Messwerte zur Verfügung standen. Jedoch kann in Frage gestellt werden, ob die Anwenderfreundlichkeit und Akzeptanz, sowie die mögliche Beeinflussung des Einnahmeverhaltens von Patienten mit kürzeren Beobachtungszeiträumen anders beurteilt wurde, als von Patienten, die tatsächlich über vier Wochen oder länger an der Studie teilnahmen. Zur Berechnung der Korrelation der Compliance mit den gemessenen Kalium-Blutspiegeln wäre ein gleich langer Beobachtungszeitraum bei allen Patienten notwendig gewesen (siehe *Abschnitt 5.3.3.2.*). Die Compliance kann in einem so kurzen Zeitraum nicht objektiv bewertet werden (siehe *Abschnitt 5.3.3.3.*), was aber nicht von Bedeutung war, da die Bewertung der Compliance nicht Ziel dieser Studie war.

### **5.3.2. Vergleich des OtCM<sup>TM</sup>-Systems mit MEMS<sup>®</sup> in der klinischen Anwendung**

#### **5.3.2.1. Datenqualität des OtCM<sup>TM</sup>-Systems und MEMS<sup>®</sup> im Vergleich**

Wie erwartet, lieferten die OtCM<sup>TM</sup>-Blister mehr registrierte Entnahmen und damit genauere Daten als die MEMS<sup>®</sup>-Caps. Sobald mehr als eine Kapsel zu einem Dosierungszeitpunkt eingenommen wurde, registrierten die MEMS<sup>®</sup>-Caps nur einen Bruchteil der Einzeldosen (ca. 50% bei Einnahme von zwei Kapseln, ca. 30% bei gleichzeitiger Einnahme von drei Kapseln, usw.). Die Taking-Compliance kann durch Pill Count verifiziert werden. Die Dosing-Compliance hingegen kann beim MEMS<sup>®</sup> nur unter der Annahme, dass bei jeder Deckelöffnung die richtige Anzahl Kapseln entnommen wurde, berechnet werden. Dies stellt eine Limitation des bisher als Goldstandard geltenden MEMS<sup>®</sup> dar.

Beim OtCM<sup>TM</sup>-System stimmte in der vorliegenden Untersuchung die durch Pill Count ermittelte mit der elektronisch berechneten Taking Compliance überein. Damit konnte gezeigt werden, dass die Verwendung des OtCM<sup>TM</sup>-Systems den in klinischen Studien meist geforderten Pill Count ersetzen könnte.

Ein großes Problem bei der Beurteilung der Compliance ist das Umfüllen der Medikamente aus den elektronischen Systemen in Tages- oder Wochendosetten, weil dadurch die Entnahme der Arzneimittel und deren Einnahme nicht mehr in direktem Zusammenhang stehen. Die in diesem Fall notwendige Datenadaption ist bei Verwendung der MEMS<sup>®</sup> Technologie aufwändiger und unsicherer als beim OtCM<sup>TM</sup>-System (siehe *Abschnitt 5.2.2.1.*). Eine Möglichkeit, dieses Problem zu lösen, wurde in einer Studie von *Bova et al.* überprüft [5]. Die Patienten sollten jeweils den Deckel öffnen, wenn sie eine Tablette aus ihrer Pillbox entnahmen. Allerdings vergaßen 26% der Patienten das Öffnen und dieses Vorgehen war nicht möglich, wenn eine

„Reisebox“ für unterwegs verwendet wurde. Dies war bei 19% der Patienten der Fall. Das Untersagen der Dosettenbenutzung könnte jedoch zu einer verminderten externen Validität führen, da Patienten, die diese in der Regel benutzen, ggf. weniger wahrscheinlich in die Studie einwilligen. *Denhaerynck et al.* und *Wendel et al.* konnten in Studien zeigen, dass unter den Nicht-Teilnehmern mehr Dosettenbenutzer waren als unter den Teilnehmern [20;89].

Ein wie in der vorliegenden Studie verwendeter Dokumentationsbogen erscheint daher als sinnvolle Ergänzung für die Interpretation der elektronischen Daten und wurde bereits in mehreren Studien angewendet [20]. Im Unterschied zur Studie mit MEMS<sup>®</sup> von *Denhaerynck et al.*, in der 62% der Patienten von Abweichungen, inklusive Dosettenbenutzung und Entnahme von Medikation aus anderer Quelle berichteten [20], wurden jedoch in der vorliegenden Untersuchung relativ wenige Eintragungen auf den Dokumentationsbögen gemacht. In der MEMS<sup>®</sup>-Gruppe waren nur auf 44% der Dokumentationsbögen Eintragungen vorhanden, in der OtCM<sup>™</sup>-Gruppe auf 33%. Dies könnte am relativ kurzen Beobachtungszeitraum gelegen haben, in dem entsprechend wenige Abweichungen auftraten. Ein weiterer Grund könnte sein, dass die Benutzung einer Dosette nicht dokumentiert werden musste, sondern durch einen Fragebogen (siehe *Anhang XIII*) am Ende des Beobachtungszeitraumes ermittelt wurde.

Bei der Auswertung solcher von den Patienten selbst erstellten Aufzeichnungen muss berücksichtigt werden, dass Patienten, die bezüglich der Medikamenteneinnahme compliant sind, sich wahrscheinlich auch besser an andere Anforderungen, wie beispielsweise das Führen von Patiententagebüchern halten. In einer Studie von *Matsui et al.* konnte beobachtet werden, dass Patienten, die mehr als 50% ihrer Tagebücher zurückgaben, eine bessere Compliance aufwiesen als Patienten, die ihre Tagebücher nicht führten [54]. Ist dies der Fall, kann es zu Verzerrungen bei der Datenauswertung kommen, da von complianten und nicht-complianten Patienten unterschiedlich detaillierte Aufzeichnungen vorliegen [34]. Die Patienten anzuhalten, solche Aufzeichnungen zu machen, kann zudem als Compliance fördernde Intervention wirken [20] und einen Bias verursachen.

In einer Studie von *Denhaerynck et al.* wurden aufgrund dokumentierter Abweichungen 1.084 von 44.761 mit MEMS<sup>®</sup> aufgezeichnete Daten (2,4%) angepasst [20]. Im Vergleich mussten in der vorliegenden Studie in der MEMS-Gruppe 27% der Daten angepasst werden. Allerdings ist nicht bekannt, welche Methode von *Denhaerynck et al.* für die Anpassung der Daten verwendet wurde und bisher gibt es dafür keine standardisierte Vorgehensweise [34]. Die Diskrepanz bei der Anzahl von Datenanpassungen liegt möglicherweise am unterschiedlichen Vorgehen bei der

Datenanpassung. In der vorliegenden Studie wurden die Daten in der OtCM<sup>TM</sup>- und in der MEMS<sup>®</sup>-Gruppe in derselben Weise angepasst. Deshalb kann hier die eindeutige Aussage getroffen werden, dass bei Verwendung des OtCM<sup>TM</sup>-Systems weniger Datenanpassungen erforderlich sind als bei Verwendung von MEMS<sup>®</sup>. Die absoluten Zahlenwerte (8% bzw. 27%) gelten jedoch für die vorliegende Studie und die verwendete Methode und sind nicht direkt mit anderen Studien vergleichbar.

### **5.3.2.2. Anwenderfreundlichkeit und Patientenakzeptanz des OtCM<sup>TM</sup>-Systems und MEMS<sup>®</sup> im Vergleich**

In der Studie wurde die Anwenderfreundlichkeit der MEMS<sup>®</sup>-Dosen und OtCM<sup>TM</sup>-Blisterpackungen beim Gebrauch gezeigt, wobei die Blister als geeigneter eingestuft wurden, wenn diese transportiert werden müssen. Die Aussagekraft bezüglich der Akzeptanz der beiden Systeme, deren Nutzeneinschätzung und des subjektiven Empfindens des elektronischen Monitorings soll jedoch im Folgenden diskutiert werden.

Akzeptanz war gegeben, wenn die Patienten durchgängig die ihnen zur Verfügung gestellte Compliance-Verpackung benutzten. Aufgrund des relativ kurzen Beobachtungszeitraumes war es eher unwahrscheinlich, dass die Patienten Arzneimittel aus einer anderen Quelle verwendeten. In einer Studie mit HIV-Patienten, die MEMS<sup>®</sup> über 12 Monate verwenden sollten, benutzten nur 61% MEMS<sup>®</sup> durchgängig [5]. Gründe, dies nicht zu tun, waren die Verwendung von Dosettchen (28%), Vergessen (13%), Einnahme von Medikation aus einer anderen Quelle (6%), Verlust des MEMS<sup>®</sup>-Cap (6%), zu schwere Krankheit oder Depression (6%) und die Größe der MEMS<sup>®</sup> (2%) [5]. Eine Hürde bei der Studie von *Bova et al.* [5] war zudem, dass die Patienten selbständig ihre Medikation in die MEMS<sup>®</sup>-Behälter umfüllen mussten, was 9% der Patienten vergessen hatten. Abgesehen davon, dass dies ein Sicherheitsproblem darstellt (Verwechslung, falsche Kennzeichnung der Behälter), ist es wahrscheinlich, dass die Verwendung und damit Akzeptanz von MEMS<sup>®</sup> wesentlich erhöht werden kann, wenn die Patienten ihre Medikation bereits in befüllten und gekennzeichneten MEMS<sup>®</sup>-Behältern erhalten. Beim OtCM<sup>TM</sup>-System entfällt dieses Problem, da kein Umpacken notwendig ist.

Je einem Drittel der Patienten war die Benutzung der MEMS<sup>®</sup>-Dosen und der OtCM<sup>TM</sup>-Blister gleichgültig oder stufte diese als unnütze technische Spielerei ein. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass für die Patienten kein direkter Nutzen des elektronischen Monitorings erkennbar war, da die Compliance-Daten nicht mit den Patienten diskutiert wurden. Die Akzeptanz ist jedoch in hohem Maße davon abhängig, wie das Gerät dem Patienten vorgestellt und dessen Nutzen erklärt wird [66]. In einer Studie mit Hypertonie-Patienten, die MEMS<sup>®</sup> SmartCaps und

elektronische Blister verwenden sollten, welche mit einer akustischen (bei den Blistern) und optischen Erinnerungsfunktion (bei den Blistern und MEMS<sup>®</sup>) ausgestattet waren und somit einen Nutzen für die Patienten hatten, fiel das Ergebnis für MEMS<sup>®</sup> deutlich positiver aus. Nur 8% war die Benutzung von MEMS<sup>®</sup> gleichgültig und 12% stufen MEMS<sup>®</sup> als unnütz ein [66]. Den elektronischen Blister IDAS (Intelligent Drug Administration System, Bang & Olufsen, Dänemark) beurteilten jedoch jeweils ein Drittel der Patienten als unnütz oder waren gleichgültig [66]. Der schlechteren Beurteilung des IDAS im Vergleich zu MEMS<sup>®</sup> in dieser Studie konnte zugrunde liegen, dass für 38% der Patienten das Herausdrücken der Tabletten schwierig war und einige Patienten diese Blister als zu groß für unterwegs beurteilten. Außerdem fanden 71% der Patienten MEMS<sup>®</sup> leichter zu benutzen als das IDAS [66], da letzteres nur in Kombination mit einer speziellen Kassette funktioniert, in die der aktuell verwendete Blister eingebracht werden muss. Beim OtCM<sup>™</sup>-System ist im Gegensatz dazu kein spezielles Vorgehen bei der Medikamentenentnahme notwendig und das Herausdrücken der Arzneimittel gemäß Beurteilung durch die Patienten nicht erschwert. Deshalb kann eine Beeinflussung der Akzeptanz des OtCM<sup>™</sup>-Systems durch technische Probleme ausgeschlossen werden und es kann davon ausgegangen werden, dass die Bewertung des OtCM<sup>™</sup>-Systems deutlich positiver ausfällt, wenn dieses in Studien eingesetzt wird, bei denen die Patienten einen Nutzen für sich erkennen.

### **5.3.2.3. Zeitaufwand für Bereitstellung und Datenauswertung beim OtCM<sup>™</sup>-System und MEMS<sup>®</sup> im Vergleich**

Die Erwartung, dass bei der Verwendung des OtCM<sup>™</sup>-Systems sowohl bei der Vorbereitung der Medikation als auch bei der Datenauswertung im Vergleich zum MEMS<sup>®</sup> Zeit gespart wird, wurde in der vorliegenden Untersuchung nicht erfüllt.

Bei der Vorbereitung der Medikation für das OtCM<sup>™</sup>-System entfällt zwar das Umpacken, dafür muss jeder einzelne OtCM<sup>™</sup>-Blister mittels des DataTaker<sup>™</sup> einem Patienten zugeordnet werden. Dieser Schritt erforderte relativ viel Zeit, da die Datenübertragung drahtlos mittels GSM/GPRS erfolgt. Besonders, wenn die Verbindung unterbrochen wurde und wieder neu aufgebaut werden musste, dauerte die Datenübertragung relativ lang. Die MEMS<sup>®</sup>-Caps müssen dagegen nur einmal aktiviert werden, wobei der Kommunikator mittels USB an den PC angeschlossen ist und es keine Unterbrechungen der Verbindung gibt.

Das Umfüllen der Medikation in die MEMS<sup>®</sup>-Dosen nahm in der vorliegenden Studie relativ wenig Zeit in Anspruch (durchschnittlich 15 Minuten pro Patient), da die Patienten nur über einen kurzen Zeitraum beobachtet wurden und die Mengen an umzufüllenden Arzneimitteln überschaubar waren (durchschnittlich 185 Kapseln pro

Patient). Bei längeren Beobachtungszeiträumen würde sich dieser Arbeitsschritt deutlicher bemerkbar machen. Außerdem stellt die Entnahme der Medikation aus der Originalverpackung einen kritischen Arbeitsschritt dar, bei dem es zu Verwechslung oder Verunreinigung der Arzneimittel kommen kann. Zusätzlich kann die Stabilität der Arzneimittel beeinträchtigt werden [13]. *Church* und *Smith* erstellten Empfehlungen zur Stabilität für 392 Handelspräparate in einer Compliance-fördernden Verpackung (z.B. individuell bestückte Wochenblister). Für keines dieser Fertigarzneimittel lagen Stabilitätsdaten in einer Compliance-Verpackung vor. Bei 11 Präparaten waren Stabilitätsdaten in einem anderen Behältnis publiziert, wobei Stabilitätszeiträume von 7 Tagen bis 6 Monaten angegeben waren und in den meisten Fällen zudem Einschränkungen bezüglich Temperatur und Luftfeuchte gemacht wurden. Insgesamt 61 Fertigarzneimittel wurden als zur Umfüllung wahrscheinlich geeignet eingestuft, obwohl keine Stabilitätsdaten vorliegen. Die meisten Empfehlungen lagen zwischen 7 Tagen und 4 Wochen. Für ein Kaliumchlorid-Fertigarzneimittel wurde eine wahrscheinliche Stabilität von 14 Tagen angegeben. Bei 59 der betrachteten Arzneimittel wurde von einer Umfüllung abgeraten, da die Arzneimittel hygroskopisch, sehr feuchtigkeits- oder lichtempfindlich oder zytotoxisch waren. Generell sollten keine Brausetabletten, Lösungstabletten, Bukkal- und Sublingualtabletten aus der Originalverpackung entnommen werden [13]. Bestimmte Arzneimittel, wie zum Beispiel Sandimmun optoral<sup>®</sup> (Wirkstoff: Cyclosporin), dürfen aus galenischen Gründen nicht aus der Originalpackung entnommen werden. Bei Untersuchungen mit MEMS<sup>®</sup> muss in solchen Fällen der Blister zerschnitten und die Arzneiform inklusive Verpackung in die MEMS<sup>®</sup>-Behälter gefüllt werden [33]. Dass beim OtCM<sup>™</sup>-System die Medikation in der Originalverpackung bleiben kann, stellt daher auch ohne die erwartete Zeitersparnis einen bedeutsamen Vorteil gegenüber den MEMS<sup>®</sup>-Dosen dar.

Bei der Datenauswertung wurde ein noch größerer Unterschied im Zeitbedarf zugunsten von MEMS<sup>®</sup> beobachtet (6 Minuten pro Patient beim MEMS<sup>®</sup>, 15 Minuten beim OtCM<sup>™</sup>-System). Dies lag wiederum daran, dass jeder einzelne OtCM<sup>™</sup>-Blister mittels des DataTakers<sup>™</sup> ausgelesen und die Daten mittels GSM/GPRS übertragen werden müssen. Pro Patient wurde hingegen nur ein MEMS<sup>®</sup>-Cap verwendet, das am Ende der Studie einmal ausgelesen wurde. Der Zeitaufwand für die Arzneimittelschwundmessung in der MEMS<sup>®</sup>-Gruppe fiel nicht sehr stark ins Gewicht, da in der Regel jeweils nur Medikation für eine Woche ausgegeben und diese an die verordnete Menge angepasst wurde, so dass jeweils relativ wenige Kapseln zu zählen waren. Ein größerer Zeitaufwand ist zu erwarten, wenn Patienten für einen längeren Zeitraum mit Medikation ausgestattet werden.

Der Zeitaufwand für das weitere Auswerten der Daten konnte nicht genau bestimmt werden. Jedoch musste auch für die Patienten der MEMS-Gruppe zusätzlich eine Excel-Tabelle angelegt werden, um bei Patienten mit Dosiswechseln die Compliance für den gesamten Beobachtungszeitraum zu berechnen, was mit der PowerView-Software nicht möglich ist.

Die zeitaufwändigere drahtlose Datenübertragung beim OtCM™-System ist sinnvoll, weil dadurch ein Realtime-Monitoring der Patienten möglich ist. Die Patienten können zuhause selbst ihre elektronischen Blister auslesen, wodurch das medizinische Personal über Internet sofort Zugang zu den Daten hat und zeitnah auf eventuelle Probleme reagieren kann. Für den Einsatz zur reinen Compliance-Messung wäre es aber überlegenswert, auch eine schnellere Datenübertragung über USB oder Bluetooth zu ermöglichen, um den Zeitaufwand nicht unnötig zu erhöhen bzw. zu reduzieren.

### **5.3.3. Validität des OtCM™-Systems im Vergleich zu MEMS®**

#### **5.3.3.1. Funktionalität**

Die Firma Aardex gibt an, dass die MEMS®-Caps mit einer Fehlerrate <0,5% arbeiten und bezüglich Wasser- und Temperaturresistenz, Erschütterungsresistenz und Batterielaufzeit geprüft wurden [1]. Dass in dieser Studie drei von 24 MEMS®-Caps nicht funktionierten, ist daher überraschend und wahrscheinlich nicht repräsentativ. Zwar wird in mehreren Studien von nicht funktionierenden MEMS®-Caps berichtet, bei denen die Fehlerrate schwankte und teilweise über 0,5% hinausging, aber dennoch deutlich niedriger war als im vorliegenden Fall [90;92;96]. In der Studie von *Wetzel et al.* waren 2 von 161 MEMS®-Caps nicht lesbar (1,2%) [92]. *Denhaerynck et al.* fanden eine Fehlerrate von 0,4%, da eines von 250 MEMS®-Caps kein Ereignis registrierte [20]. 24% dieser Patienten hatten angegeben, MEMS® fallengelassen zu haben, es konnte aber kein Zusammenhang mit der mangelnden Funktionalität erkannt werden. In einer Studie mit HIV-Patienten von *Bova et al.* [5] hatten einige Patienten Zweifel an den elektronischen Daten. Deshalb wurden elf MEMS®-Caps über zwei Monate getestet, von denen drei jeweils einzelne Öffnungen nicht registrierten (120 von 123 Öffnungen erfasst; Fehler: 2,4%) [5]. Während es sich hierbei um nicht repräsentative Daten handelt, wurde die Funktionalität und Richtigkeit von MEMS® von *De Bleser et al.* in einer unabhängigen Studie untersucht. Je nach Batterielaufzeit (18 Monate oder 2 Jahre) funktionierten 80% bis 100% der MEMS®-Caps korrekt. Der Anteil an nicht registrierten Öffnungen betrug 3,14% bzw. 0% [18].

Die Funktionalität der OtCM™-Blister wurde in der vorliegenden Arbeit (siehe *Kapitel 3*) intensiv untersucht und betrug für die Blister in der vorliegenden Version

89,2% (siehe *Abschnitt 3.2.3.1.*) bis 100% (siehe *Abschnitt 5.1.5.1.*), was auch die Ergebnisse der klinischen Studie bestätigen. Dass 99,2% der OtCM<sup>TM</sup>-Blister die richtige Anzahl an Kapselentnahmen registrierten, stimmt mit den bei der Untersuchung von Sensitivität und Spezifität (siehe *Abschnitt 3.2.3.2.*) gefundenen Werten überein.

Sowohl MEMS<sup>®</sup> als auch die OtCM<sup>TM</sup>-Blister haben einen geringen, nicht genau quantifizierbaren Fehler. Sinnvoll ist es deshalb, vor und nach der Monitoring-Periode einen Qualitätscheck durchzuführen [20].

### **5.3.3.2. Korrelation der Entnahmedaten mit der Medikamenteneinnahme**

Das zweite Kriterium für die interne Validität, dass jede Deckelöffnung (MEMS<sup>®</sup>) und Kapselentnahme (OtCM<sup>TM</sup>) mit der Einnahme der entsprechenden Dosis einhergeht, sollte in der vorliegenden Untersuchung anders als bei *Denhaerynck et al.* [20] durch eine Korrelation der elektronisch ermittelten Taking-Compliance mit den gemessenen Blutspiegeln (direkte Methode) beurteilt werden. *Denhaerynck et al.* ermittelten durch ein Interview am Studienende Abweichungen von der regulären Nutzung von MEMS<sup>®</sup>. Dieser Aspekt wurde in der vorliegenden Studie unter dem Punkt „Datenqualität“ behandelt, wobei die Angaben auf den „Dokumentationsbögen für Abweichungen“ herangezogen und für die Korrektur der elektronischen Daten verwendet wurden. Die angepassten Daten wurden anschließend für die Berechnung der Taking-Compliance verwendet.

Die Auswertung erfolgte deskriptiv, da eine statistische Korrelation der Daten aus folgenden Gründen nicht valide gewesen wäre:

- pro Patient lag eine unterschiedliche Anzahl an gemessenen Kalium-Blutspiegeln vor
- die Messungen wurden in verschiedenen Abständen durchgeführt
- der Beobachtungszeitraum variierte
- die Dosierung änderte sich in einigen Fällen während der Studie
- die Fallzahl war für eine gruppenweise Auswertung zu klein.

Ursächlich für die unterschiedliche Zahl von zur Verfügung stehenden Blutspiegeln pro Patient und die variierenden Zeitintervalle (täglich bis wöchentlich) zwischen den Messungen war, dass in der vorliegenden Studie auf routinemäßige Blutspiegelmessungen zurückgegriffen wurde. Um die Daten annähernd vergleichbar zu machen, wurde festgelegt, dass der Abstand der Messungen drei Tage bis eine Woche betragen sollte. Zusätzlich durchgeführte Messungen wurden nicht

berücksichtigt. Patienten, bei denen insgesamt weniger als drei Blutspiegelmessungen vorlagen, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.

Unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume kamen zustande, wenn die Kaliumsubstitution nach weniger als vier Wochen nicht mehr medizinisch indiziert war oder wenn die Patienten aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustands oder bevorstehender medizinischer Eingriffe wieder auf eine intravenöse Kalium-Gabe umgestellt werden mussten.

Bei einem Großteil der Patienten waren eine bis mehrere Dosisanpassungen während der Studie notwendig, da der Kalium-Blutspiegel nicht nur von der Arzneimittel-Compliance abhängt, sondern von zahlreichen anderen Faktoren wie der Einnahme von Arzneimitteln, die den Kalium-Spiegel beeinflussen und dem klinischen Zustand des Patienten. Es konnte in diesen Fällen nicht zugeordnet werden, ob die Kaliumspiegel aufgrund mangelhafter Dosierung, einer Beeinflussung des Kaliumhaushalts durch interagierende Arzneimittel oder mangelnder Compliance außerhalb des therapeutischen Bereiches lagen.

Aus den oben beschriebenen Gründen mussten einige Patienten von dieser Auswertung ausgeschlossen werden, wodurch sich die Fallzahl auf 28 Patienten reduzierte. Bei der Dichotomisierung ergaben sich sehr unterschiedliche Patientenzahlen pro Gruppe. So fielen nur zwei Patienten in die Kategorie „OtCM™ und non-compliant“.

Trotz der zahlreichen Limitationen zeigten die Ergebnisse deutlich, dass bei den complianten Patienten insgesamt ein deutlich höherer Anteil der Kalium-Blutspiegelwerte im Zielbereich lag als bei den non-complianten Patienten (93% versus 70%). Daraus kann gefolgert werden, dass zumindest ein Großteil der entnommenen Arzneiformen auch tatsächlich eingenommen wurde. Die Ursache dafür, dass der Zusammenhang zwischen Compliance und Kaliumblutspiegelwerten im Zielbereich in der OtCM™-Gruppe im Gegensatz zur MEMS®-Gruppe nicht sehr ausgeprägt war, kann sehr wahrscheinlich auf die kleine Fallzahl (s.o.) zurückgeführt werden.

Ein weiterer Diskussionspunkt ist die Festlegung des Grenzwertes, ab welchem die Patienten als compliant eingestuft werden sollen. In der vorliegenden Studie wurde die Dichotomisierung gemäß der am häufigsten angewandten Methode durchgeführt, bei der Patienten mit einer Compliance von mindestens 80% als compliant eingestuft werden [96]. Es ist aber mehrfach nachgewiesen, dass dieser Grenzwert abhängig von der Grunderkrankung und den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen

Eigenschaften des Arzneimittels stark schwanken kann [42;71;73;87;96]. Bisher gibt es nur wenige Studien, in denen eine solcher „cut-point“ empirisch bestimmt wurde [96]. Der „optimale“ Grenzwert wäre das Maß an Compliance, das bei Einnahme von Rekawan<sup>®</sup> retard zur Kaliumsubstitution notwendig ist, um bei geeigneter Dosierung therapeutische Blutspiegel zu erreichen. In der vorliegenden Studie konnte ein deutlicher Unterschied beim Erreichen der Zielwerte des Kaliumblutspiegels zwischen den complianten und den non-complianten Patienten festgestellt werden. Dies zeigt, dass der Grenzwert von 80% für die Taking-Compliance in diesem Fall geeignet war.

Mit der angewandten Methode konnte nachgewiesen werden, dass ein Großteil der entnommenen Kapseln eingenommen wurde, nicht jedoch, ob dies für jede einzelne Kapselentnahme galt.

Der Nachweis, dass tatsächlich jede einzelne Dosis eingenommen wurde, ist aus mehreren Gründen schwierig bzw. nur bedingt möglich. Blut- oder Urinspiegel reagieren weniger sensibel auf die Einnahme einer Einzeldosis als die elektronischen Compliance-Messgeräte auf die Entnahme einer solchen [31]. Die Blutspiegelmessung gehört zwar zu den direkten Methoden, eignet sich aber nur für eine qualitative Abschätzung. Sie gibt lediglich Information über einen begrenzten Zeitraum und wird beeinflusst durch die patientenindividuelle Pharmakokinetik [32;54]. Bei langen Halbwertszeiten (> 24 Stunden) können einzelne ausgelassene Dosen nicht nachgewiesen werden. Bei einer sehr kurzen Halbwertszeit (<2 Stunden) dagegen müssen die jeweiligen Zeitintervalle zwischen Einnahme und Messung möglichst konstant sein, um aussagekräftige Werte zu erhalten [40]. Die „Weißkittel“-Compliance kann selbst durch häufige Blutspiegelmessung [32] oder therapeutisches Drug Monitoring nicht aufgedeckt werden [62]. Im vorliegenden Fall kommt erschwerend hinzu, dass es sich bei Kalium um eine körpereigene Substanz handelt, und nicht festgestellt werden kann, welcher Anteil am Blutspiegel tatsächlich durch die Medikamenteneinnahme bedingt ist.

Die Annahme, dass die entnommenen Kapseln auch eingenommen wurden, wurde in der vorliegenden Studie zusätzlich unterstützt durch die Angaben der Patienten. Alle Patienten hatten angegeben, die entnommenen Kapseln auch eingenommen zu haben. Ob die Einnahme sofort oder innerhalb einer halben Stunde erfolgte, war von untergeordneter Bedeutung. Nur Patienten, die eine Dosee benutzten, gaben an, die Kapseln mehr als eine halbe Stunde später eingenommen zu haben. In allen anderen Fällen fand die Einnahme ausreichend zeitnah zur Entnahme statt, so dass die

elektronischen Daten zur Beurteilung der Timing-Compliance verwendet werden konnten.

In einer Studie von *Bova et al.* [5] gaben 1% der Teilnehmer an, die entnommenen Tabletten weggeworfen zu haben und 23% manchmal sowie 3% immer das MEMS<sup>®</sup> geöffnet zu haben, ohne Medikamente zu entnehmen. Zwar besteht beim OtCM<sup>™</sup>-System ebenfalls die Möglichkeit, dass die Medikation nach Entnahme weggeworfen wird, es ist aber nicht wie bei MEMS<sup>®</sup> möglich, ein Ereignis auszulösen, ohne eine Kapsel zu entnehmen. Es ist daher eher als unwahrscheinlich anzunehmen, dass bei regelmäßiger Entnahme von Medikation der Patient nicht beabsichtigt, diese einzunehmen [54].

Auch wenn in der vorliegenden Untersuchung aus den o.g. Gründen mit hoher Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden kann, dass die entnommenen Arzneimittel vom Patienten eingenommen wurden, bleibt festzuhalten, dass es sich bei der elektronische Compliance-Messung um eine indirekte Methode handelt, die keinen Beweis für die tatsächliche Medikamenteneinnahme liefert. Es wird daher empfohlen, die elektronische Messung mit einer anderen Methode zu kombinieren (Fragebogen, Pill Count, Blutspiegel) [54] oder den Patienten ein Tagebuch zur Verfügung zu stellen, in dem sie Abweichungen wie die Benutzung einer Dosette oder Entnahme von Medikation für unterwegs dokumentieren können. *Liu et al.* zeigten, dass eine Kombination aus elektronischem Monitoring, Pill Count und Interview am besten mit dem klinischen Ansprechen korrelierte [52]. Weitere Forschung zur Entwicklung von Methoden, die Informationen aus verschiedenen Messmethoden kombinieren [3], ist aber nach wie vor notwendig.

### **5.3.3.3. Einfluss des elektronischen Monitorings auf die Compliance**

Die Befragung der Patienten zur Auswirkung des elektronischen Monitorings auf ihre Compliance ist nur bedingt aussagekräftig, da es sich dabei um eine sehr subjektive Einschätzung handelt und die Patienten sowohl ihre Compliance als auch den tatsächlichen Interventionseffekt eventuell nur begrenzt bzw. unzureichend beurteilen können. Jedoch konnten *Denhaerynck et al.* einen signifikanten Zusammenhang zwischen tatsächlichem Interventionseffekt und vom Patienten selbst bestätigtem Interventionseffekt zeigen [20]. In der vorliegenden Studie gaben in der OtCM<sup>™</sup>-Gruppe mehr Patienten an, dass das elektronische Monitoring zu einer regelmäßigen Medikamenteneinnahme geführt habe, als in der MEMS<sup>®</sup>-Gruppe (18% bzw. 7%). Parallel dazu waren die Taking- und Timing-Compliance in der OtCM<sup>™</sup>-Gruppe etwas höher als in der MEMS<sup>®</sup>-Gruppe. In beiden Gruppen wussten die Patienten, dass ihre Einnahme überwacht wird, so dass dieser Unterschied vermutlich auf die Verpackung

in Blister zurückzuführen ist. Möglicherweise funktionierte die Blisterverpackung als optische Erinnerungshilfe, da die Anzahl der entnommenen bzw. verbleibenden Arzneimittel offensichtlich ist.

Obwohl die Mehrheit der Patienten in beiden Gruppen angegeben hatte, dass ihr Einnahmeverhalten während der Studie unverändert blieb, ist davon auszugehen, dass die ermittelte Compliance besser war als unter nicht-überwachten Bedingungen. In der Regel wird durch eine Studienteilnahme die Compliance erhöht (Hawthorne-Effekt). Zusätzlich zeigen mehrere Studien zumindest einen kurzfristigen Effekt des elektronischen Monitorings auf die Compliance: *Deschamps et al.* konnten einen 40-tägigen Interventionseffekt bei einer Studie mit HIV-Patienten feststellen [21]. *Elixhauser et al.* beobachteten eine kurzzeitige Zunahme der Compliance in einer gemonitorten Gruppe, der sich nach 2-4 Monaten wieder verlor [27]. *Denhaerynck et al.* stellten eine Zunahme der Taking- und Timing- Non-Compliance insbesondere in den ersten 5 Wochen fest. Nach 35 Tagen stabilisierte sich die Compliance, was bedeutet, dass nach dieser Zeit der initiale Interventionseffekt abgeklungen war [20]. Während *Denhaerynck et al.* diesem Effekt wenig klinische Relevanz beimessen, da sich die Compliancewerte nach Ausschluss der ersten 35 Tage bei einem Beobachtungszeitraum von drei Monaten kaum änderten, empfehlen *Wetzels et al.* einen Beobachtungszeitraum von mindestens sechs Monaten, damit der Einfluss des kurzzeitigen Interventionseffektes auf das Gesamtergebnis möglichst minimiert wird [92].

Unter Berücksichtigung dieser Feststellungen kann das elektronische Monitoring primär als Methode zur Compliance-Messung und nicht als Intervention zur Complianceförderung eingestuft werden [86].

#### **5.3.4. Nutzevaluation des OtCM<sup>TM</sup>-Systems im Vergleich zu MEMS<sup>®</sup>**

Bezüglich der Validität der Ergebnisse ist das OtCM<sup>TM</sup>-System dem bisherigen Goldstandard MEMS<sup>®</sup> gleichwertig. Sowohl bei den MEMS<sup>®</sup>-Caps als auch bei den OtCM<sup>TM</sup>-Blistern kann es zu seltenen Funktionsausfällen kommen, die aber durch eine wenig zeitaufwändige Prüfung der jeweiligen Geräte größtenteils aufgedeckt und damit kontrolliert werden können.

Ein Zusammenhang zwischen Entnahme aus der Packung und Einnahme der Medikamente konnte für beide Systeme gezeigt werden. Dieser Zusammenhang war beim OtCM<sup>TM</sup>-System schwächer ausgeprägt, wobei es sich aber mit großer Wahrscheinlichkeit um einen Zufallsbefund handelte, da die Patientenzahl sehr niedrig war.

Eine Beeinflussung des Complianceverhaltens durch das elektronische Monitoring ist aufgrund von Erfahrungen aus anderen Studien bei beiden Systemen über einen

begrenzten Zeitraum wahrscheinlich. Die leichte Tendenz zu einer regelmäßigeren Einnahme bei Verwendung der OtCM<sup>TM</sup>-Blister wird sehr wahrscheinlich durch die Verpackung verursacht und ist auch bei normalen Blisterpackungen zu beobachten [67]. Daher wird die Validität der Compliance-Messung nicht beeinflusst.

Anwenderfreundlichkeit und Akzeptanz beider Systeme sind gegeben. Die Patienten beurteilten jedoch die OtCM<sup>TM</sup>-Blister positiver, wenn diese transportiert werden mussten.

Das OtCM<sup>TM</sup>-System ist MEMS<sup>®</sup> bei der Datenqualität überlegen. Es konnte gezeigt werden, dass die mit dem OtCM<sup>TM</sup>-System erhaltenen Daten genauer sind und weniger oft angepasst werden müssen. Ein zusätzlicher Pill Count ist nicht erforderlich.

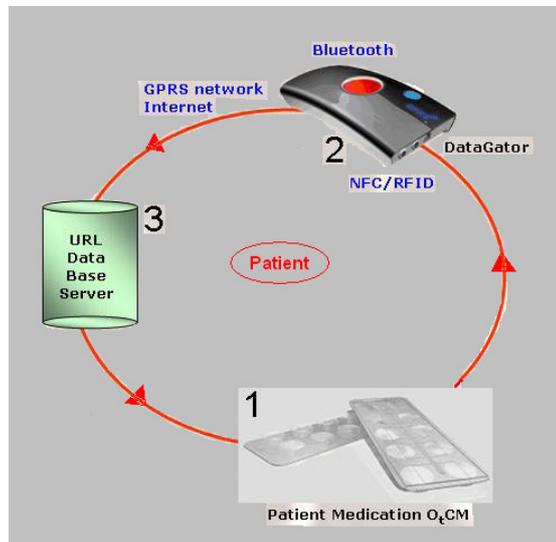
Ein weiterer entscheidender Vorteil des OtCM<sup>TM</sup>-Systems ist, dass die Medikation in der Originalverpackung bleibt. Dadurch kann die Stabilität der Arzneimittel gewährleistet werden, ohne dass zusätzlichen Stabilitätsuntersuchungen durchgeführt werden müssen, die in der Regel mit hohem Aufwand und Kosten verbunden sind. Zudem sind Verwechslungen durch falsche oder fehlende Kennzeichnung auszuschließen.

Obwohl beim OtCM<sup>TM</sup>-System kein Umpacken und kein Pill Count notwendig sind, konnte keine Zeitersparnis bei Ausgabe der Medikation und Auswertung der Daten gegenüber dem MEMS<sup>®</sup> gezeigt werden. Dies ist begründet in der Tatsache, dass die Datenübertragung beim OtCM<sup>TM</sup>-System über das Funknetz erfolgt und dieses anfällig für Unterbrechungen ist. Diese Art der Datenübertragung ermöglicht andererseits ein Realtime-Monitoring, womit das OtCM<sup>TM</sup>-System nicht nur für die Compliance-Messung sondern auch für gezielte Interventionen zur Förderung der Compliance geeignet ist.

### **5.3.5. Ausblick**

Mit dem OtCM<sup>TM</sup>-System ist eine Überwachung der Compliance in Echtzeit (Realtime-Monitoring) möglich, indem die Patienten selbst nach jeder Medikamenteneinnahme den OtCM<sup>TM</sup>-Blister auslesen und die Daten an die Internetdatenbank senden. Anstatt eines DataTakers<sup>TM</sup> wird für das Auslesen und die Datenübertragung ein so genannter DataGator<sup>TM</sup> oder ein NFC-fähiges Mobiltelefon verwendet. Der DataGator<sup>TM</sup> funktioniert ähnlich wie der DataTaker<sup>TM</sup>, ist aber mit weniger Funktionen ausgestattet, wodurch er für den Patienten einfacher zu bedienen ist. Mit Hilfe des DataGators<sup>TM</sup> können auch Daten aus anderen Messgeräten (Blutzucker, Blutdruck, INR-Wert) übertragen werden, so dass die Compliancedaten unmittelbar mit diesen Parametern korreliert werden können. Auf Basis des Realtime-Monitorings können gezielte Interventionen zur Steigerung der Compliance (Kontaktaufnahme mit dem

Patienten via Telefon, SMS oder Internet) oder Therapieoptimierungen (z.B. Dosisadaptationen) durchgeführt werden. Dadurch ist das OtCM™-System für den Einsatz in der Telemedizin geeignet (siehe *Abbildung 5.3.-1*).



*Abbildung 5.3. -1: Einsatz des OtCM™-Systems in der Telemedizin [70]*

**1** Die Verpackung der Medikamente ist mit der OtCM™-Technologie ausgestattet. Dargestellt sind elektronische Blister, das System ist aber nicht auf Blister beschränkt.

**2** Ein teledizinisches Gerät, das mit dem Mobilfunknetz arbeitet, kann die Daten der elektronischen Blister auslesen und via GPRS an eine Internet-Datenbank übertragen.

**3** Eine Software ermöglicht die Darstellung der Ergebnisse. Diese können für gezielte Interventionen genutzt werden.

Unter dem Begriff Telemedizin wird die Überwachung chronisch Kranker in häuslicher Umgebung verstanden. Diese hat sich im Bereich der Bluthochdruck-Therapie bereits bewährt und mehrere Studien zeigen, dass durch teledizinische Überwachung der Zielblutdruck besser erreicht und über längere Zeit eingehalten werden kann als bei konventioneller Betreuung [69]. Das Telemonitoring basiert in diesem Fall auf einer Blutdruckselbstmessung durch den Patienten, deren Ergebnis automatisch (z.B. mittels eines Mobiltelefons) an eine Datensammelstelle geschickt wird. Die dort gespeicherten Daten stehen sowohl dem behandelnden Arzt als auch dem Patienten zur Verfügung. Ein Alarmsystem informiert den Arzt bei Über- oder Unterschreitung eines Zielwertes oder bei fehlenden Messungen, so dass eine individuelle Intervention möglich ist.

Das OtCM™-System wurde bereits erfolgreich in einer Pilotstudie mit antikoagulierten Patienten an der Universitätsmedizin Mainz zum Telemonitoring eingesetzt. In dieser kontrollierten Studie wurden in der Verum-Gruppe die Compliance und der INR-Wert mittels des OtCM™-Systems in Echtzeit überwacht und Interventionen zur Verbesserung der Compliance sowie Dosisanpassungen durchgeführt. Es konnte eine signifikant bessere Einstellung des INR-Wertes im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht werden.

Ein großflächiger Einsatz des OtCM™-Systems zur Compliance-Verbesserung bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ II, Fettstoffwechselstörungen oder Hypertonie, bei

dem auch öffentliche Apotheken beteiligt sein werden, ist in Österreich geplant. Das Projekt wurde vom Österreichischen Gesundheitsministerium initiiert und wird gefördert im Rahmen der europäischen AAL-Initiative („Ambient Assisted Living“), die zum Ziel hat, die Verweildauer von Senioren in ihrer häuslichen Umgebung zu verlängern.

## **6. Zusammenfassung**

Mangelnde Patientencompliance bei der Arzneimittelanwendung ist ein seit langem bekanntes Problem in der Arzneimitteltherapie. Die in den letzten Jahren stark vermehrte Forschungsaktivität in diesem Bereich führte zur Entstehung einer neuen Disziplin, den Pharmionics. Grundlegende Voraussetzung für die Erforschung der variablen Compliance und deren klinische Konsequenzen ist eine genaue und valide Messmethode. Das OtCM™-System stellt eine innovative Weiterentwicklung im Bereich der elektronischen Compliance-Messung dar. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden Eignung und Nutzen des OtCM™-Systems untersucht.

### **6.1. Qualitätsuntersuchung und Validierung der OtCM™-Blisterpackungen**

Eine wesentliche Voraussetzung für den Einsatz des OtCM™-Systems in der Praxis ist die Validität der mittels der elektronischen OtCM™-Blister aufgezeichneten Daten. Ein Schwerpunkt dieser Arbeit war deshalb die Überprüfung von Funktionalität und Verlässlichkeit der OtCM™-Blisterpackungen in einem experimentellen Rahmen. Für die notwendigen Qualitätsuntersuchungen wurden mit Hilfe einer Risikoanalyse geeignete Validierungsparameter identifiziert, Testszenarien für die Überprüfung dieser Parameter entwickelt und Akzeptanzkriterien festgelegt.

Insgesamt wurden drei Versionen der OtCM™-Blister getestet. Die OtCM™-aktivierten Blister in den Versionen 1 und 2 hatten die Akzeptanzkriterien bezüglich Funktionalität (mindestens 90% lesbare Blister) und Richtigkeit (maximal 2% Fehler) nicht erfüllt.

Bei Version 1 waren 84 von 103 getesteten OtCM™-Blister lesbar (Funktionalität 81,6%). Von 810 Kapselentnahmen wurden 337 (41,6%) fehlerhaft registriert. Die Funktionalität der 116 getesteten OtCM™-Blister der Version 2 betrug 64,7%. Von 750 Entnahmen wurden 720 richtig registriert; der Fehler betrug somit 4,0%. Aufgrund der zu hohen Fehlerrate war eine Beurteilung der Robustheit bei Version 1 und 2 nicht möglich.

Durch die Analyse der Testergebnisse konnten in Kooperation mit dem Hersteller TCG die zugrunde liegenden Fehler identifiziert und eliminiert werden. Die Qualität der OtCM™-Blister wurde durch verschiedene Verbesserungsmaßnahmen so optimiert, dass die Blister der Version 3 schließlich die Akzeptanzkriterien bezüglich Funktionalität, Richtigkeit und Robustheit erfüllten. Nach Isolierung der Batterien betrug die Funktionalität der Blister über 90%. Die Richtigkeit betrug insgesamt 99,3%. Robustheit war gegeben, da das Akzeptanzkriterium von maximal 2% Fehler unter keiner Testbedingung überschritten wurde. Die Richtigkeit unter den einzelnen

Testbedingungen betrug 98,8% bis 100%. Damit war Eignung der OtCM™-Blister für den klinischen Einsatz gezeigt.

## **6.2. Untersuchung der Funktionalität und Anwenderfreundlichkeit der OtCM™ e-Dispenser**

Der OtCM™ e-Dispenser wurde als Alternative zu den OtCM™-Blister zur Verpackung von klinischen Prüfmustern und zur Compliance-Messung in klinischen Studien entwickelt. Dieser kann rezepturmäßig mit Kapseln gefüllt werden, so dass in Studien häufig eingesetzte Bulkware nicht erst verblisteret werden muss. Im Gegensatz zu bisher bekannten Systemen, wie beispielsweise den MEMS®-Dosen, registriert der OtCM™ e-Dispenser die Entnahme jeder einzelnen Arzneiform. Unter der Voraussetzung vollständiger Funktionalität wird also mit dem OtCM™ e-Dispenser eine ebenso hohe Datenqualität erreicht wie mit den OtCM™-Blister. Dies ist besonders in klinischen Studien für die sichere Bewertung der Ergebnisse von Vorteil. Der OtCM™ e-Dispenser wurde unter experimentellen Bedingungen bezüglich Funktionalität und Anwenderfreundlichkeit untersucht, um seine Eignung für den klinischen Einsatz festzustellen.

Bei der Qualitätsprüfung wurde zwischen der Funktionalität der Elektronik und der Mechanik unterschieden. Erstere betrug 100%, da die Daten aller e-Dispenser ausgelesen werden konnten. Der Entnahmemechanismus funktionierte jedoch nur bei 4 von 10 getesteten Dispensern korrekt, so dass die OtCM™ e-Dispenser in Summe keine ausreichende Funktionalität aufwiesen.

Die Anwenderfreundlichkeit der OtCM™ e-Dispenser war nur bedingt gegeben. Die Entnahme der Kapseln wurde von 44% der Probanden als erschwert im Vergleich zu herkömmlichen Medikamentendosen eingestuft. Bezüglich der Transportfähigkeit wurde der Dispenser einheitlich als zu schwer und unhandlich bewertet.

Für den Einsatz in der Praxis muss der OtCM™ e-Dispenser bezüglich seiner Funktionalität und Anwenderfreundlichkeit noch optimiert werden. Unter der Voraussetzung, dass die technischen Probleme behoben werden, der Dispenser kompakter gebaut und die Kapselentnahme vereinfacht wird, kann der OtCM™ e-Dispenser im Rahmen von klinischen Studien eine wertvolle Alternative zu den OtCM™-Blister darstellen.

### **6.3. Klinische Studie zur Compliance-Messung mittels des OtCM<sup>TM</sup>-Systems im Vergleich zu MEMS<sup>®</sup>**

In einer klinischen Studie wurde das OtCM<sup>TM</sup>-System zum ersten Mal bei Patienten eingesetzt und bezüglich Datenqualität, Akzeptanz und Anwenderfreundlichkeit sowie Zeitaufwand bei der Bereitstellung und Datenauswertung mit dem als „Goldstandard“ geltenden MEMS<sup>®</sup> verglichen. Gleichzeitig wurde die Validität der elektronischen Compliance-Messung mit Hilfe des OtCM<sup>TM</sup>-Systems im Vergleich zum MEMS<sup>®</sup> untersucht. Kriterien für die Validität waren die Funktionalität im klinischen Einsatz, die Korrelation der Entnahmedaten mit den Zeitpunkten der Medikamenteneinnahme und Abwesenheit eines Einflusses des elektronischen Monitorings auf die Compliance. In die offene, randomisierte, prospektive Studie wurden insgesamt 40 Patienten eingeschlossen, die kaliumsubstitutionspflichtig waren und mit Rekawan<sup>®</sup>retard 600 mg behandelt wurden.

#### **Datenqualität**

Die Ergebnisse der klinischen Studie belegen, dass das OtCM<sup>TM</sup>-System genauere und verlässlichere Daten liefert als die MEMS<sup>®</sup>-Dosen. Die mittels des OtCM<sup>TM</sup>-Systems errechnete Taking-Compliance stimmte zu 100% mit der durch Pill Count ermittelten Taking-Compliance überein. Außerdem registriert das OtCM<sup>TM</sup>-System 100% der entnommenen Einzeldosen, wohingegen MEMS<sup>®</sup> nur 19 – 51% der Entnahmen erfasste, wenn 2-4 Einzeldosen auf einmal entnommen wurden. Durch die genauere Datenerfassung mussten bei der Auswertung in der OtCM<sup>TM</sup>-Gruppe nur 8% der Entnahmedaten korrigiert werden, in der MEMS<sup>®</sup>-Gruppe aber waren bei 27% der elektronischen Entnahmedaten Anpassungen erforderlich.

#### **Akzeptanz und Anwenderfreundlichkeit**

Jeweils über 90% der Patienten beurteilten die Handhabung der MEMS<sup>®</sup>-Dosen bzw. OtCM<sup>TM</sup>-Blister als ebenso einfach wie herkömmliche Verpackungen, so dass das OtCM<sup>TM</sup>-System bezüglich der Anwenderfreundlichkeit mit dem MEMS<sup>®</sup> vergleichbar ist. Bezüglich des Komforts beim Transportieren bewerteten die Patienten die OtCM<sup>TM</sup>-Blister jedoch positiver als die MEMS<sup>®</sup>-Dosen.

#### **Zeitaufwand**

Eine erwartete Zeitersparnis bei der Vorbereitung der Medikation und bei der Auswertung der Daten wurde mit dem OtCM<sup>TM</sup>-System gegenüber dem MEMS<sup>®</sup> nicht festgestellt (22 bzw. 21 Minuten pro Patient bei der Vorbereitung; 15 bzw. 6 Minuten pro Patient bei der Auswertung). Grund dafür war, dass die Datenübertragung bei

Ausgabe der OtCM™-Blister (Hand Out) und beim Auslesen der Daten (Hand In) mehr Zeit in Anspruch nahm als das Umpacken der Medikamente in die MEMS®-Behälter und das Tablettenzählen bei deren Rückgabe. Die Datenübertragung über das Funknetz ermöglicht jedoch ein Realtime-Monitoring und den Einsatz des OtCM™-Systems in der Telemedizin.

### **Validität**

Die Funktionalität war bei beiden Systemen nicht zu 100% gegeben. In den meisten Fällen konnten jedoch fehlerhafte MEMS®-Caps oder OtCM™-Blister vor Ausgabe an die Patienten identifiziert werden.

Zwischen der Taking-Compliance und den Kalium-Blutspiegeln war bei beiden Systemen ein positiver Zusammenhang zu erkennen. Insgesamt betrachtet lagen bei non-complianten Patienten 70% der gemessenen Kaliumblutspiegel im physiologischen Bereich, während bei den complianten Patienten 93% der gemessenen Kaliumblutspiegel im Zielbereich lagen. Daraus konnte geschlossen werden, dass die aus der Packung entnommenen Arzneimittel tatsächlich eingenommen werden.

In der MEMS®-Gruppe schätzte 1 Patient (7%) sein Einnahmeverhalten als regelmäßiger ein, in der OtCM™-Gruppe gaben 3 Patienten (18%) an, ihre Medikamente regelmäßiger einzunehmen. Ein kurzfristiger Interventionseffekt ist bei beiden Systemen zu erwarten.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die Eignung des OtCM™-Systems für den klinischen Einsatz. Funktionalität, Verlässlichkeit und Anwenderfreundlichkeit der OtCM™-aktivierten Blister sind gegeben und das OtCM™-System ist bezüglich der internen Validität bei der Compliance-Messung dem bisher am besten etablierten System, dem MEMS®, gleichwertig. Das OtCM™-System kann als nützliche Weiterentwicklung eingestuft werden, da es bei der Bestimmung der Compliance-Kennzahlen eine höhere Datenqualität aufweist als MEMS® und den Vorteil bietet, dass die Arzneimittel in der Originalverpackung bleiben können. Aufgrund seiner Flexibilität und der zusätzlichen Möglichkeit zum Einsatz in der Telemedizin könnte das OtCM™-System zukünftig einen breiten Anwendungsbereich in der Compliance-Messung und -Verbesserung finden.

## 7. Literatur

1. Aardex Group. <http://www.aardexgroup.com> 2010 [cited 2010 Aug 4];
2. Arnet I, Hersberger KE. Verbesserung der Compliance durch die Apotheke. *Therapeutische Umschau* 2010;67(6):293-301.
3. Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43 (Supplement 1):S79-S87.
4. Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO, Cox KL, Wayman KI, Litt IF. Non-adherence to post-transplant care: prevalence, risk factors and outcomes in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008 Mar;12(2):194-200.
5. Bova CA, Fennie KP, Knafelz GJ, Dieckhaus KD, Watrous E, Williams AB. Use of electronic monitoring devices to measure antiretroviral adherence: practical considerations. *AIDS Behav* 2005 Mar;9(1):103-10.
6. Briesacher BA, Andrade SE, Fouayzi H, Chan KA. Comparison of drug adherence rates among patients with seven different medical conditions. *Pharmacotherapy* 2008 Apr;28(4):437-43.
7. Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens* 2006 Jun;24(6):1193-200.
8. Burnier M, Schneider MP, Chiolerio A, Fallab Stubi C.L., Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *Journal of Hypertension* 2001;19:335-41.
9. Byerly MJ, Thompson A, Carmody T, Bugno R, Erwin T, Kashner M, et al. Validity of electronically monitored medication adherence and conventional adherence measures in schizophrenia. *Psychiatric Services* 2007;58(6):844-7.
10. Choo PW, Rand CS, Inui TS, Lee MT, Cain E, Cordeiro-Breault M, et al. Validation of patient reports, automated pharmacy records, and pill counts with electronic monitoring of adherence to antihypertensive therapy. *Medical Care* 1999;37(9):846-67.
11. Christensen A, Christrup LL, Fabricius PE, Chrostowska M, Wronka M, Narkiewicz K, et al. The impact of an electronic monitoring and reminder device on patient compliance with antihypertensive therapy: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2010 Jan;28(1):194-200.
12. Christensen A, Osterberg LG, Hansen EH. Electronic monitoring of patient adherence to oral antihypertensive medical treatment: a systematic review. *J Hypertens* 2009 Aug;27(8):1540-51.
13. Church C, Smith J. How stable are medicines moved from original packs into compliance aids? *The Pharmaceutical Journal* 2006;276:75-81.

14. Cloudt Verlag. AQL Stichproben. <http://www.cloudt.de> 2007 [cited 2007 Jul 19];
15. Cramer JA. Microelectronic systems for monitoring and enhancing patient compliance with medication regimens. *Drugs* 1995 Mar;49(3):321-7.
16. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989 Jun 9;261(22):3273-7.
17. Cramer JA, Roy A, Burrell A, Fairchild CJ, Fuldeore MJ, Ollendorf DA, et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008 Jan;11(1):44-7.
18. De Bleser L, De Geest S, Vandenbroeck S, Vanhaecke J, Dobbels F. How accurate are electronic monitoring devices? A laboratory study testing two devices to measure patient adherence. *Sensors* 2010;10:1652-60.
19. de KE, van der HD, Landewe R, van der TH, van der LS. The compliance-questionnaire-rheumatology compared with electronic medication event monitoring: a validation study. *J Rheumatol* 2003 Nov;30(11):2469-75.
20. Denhaerynck K, Schafer-Keller P, Young J, Steiger J, Bock A, De GS. Examining assumptions regarding valid electronic monitoring of medication therapy: development of a validation framework and its application on a European sample of kidney transplant patients. *BMC Med Res Methodol* 2008;8(5).
21. Deschamps AE, Van WE, Denhaerynck K, De GS, Vandamme AM. Use of electronic monitoring induces a 40-day intervention effect in HIV patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Oct 1;43(2):247-8.
22. Dietrich R. Radio Frequency Identification (RFID) in Clinical Material Supply Chain - Challenges and Opportunities. *Pharm Ind* 2006 Jan;68(1):120-6.
23. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004 Mar;42(3):200-9.
24. Dunn G, Goetghebeur E. Analysing compliance in clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2005 Aug;14(4):325-6.
25. EG-GMP. Anhang 15 zum EU-Leitfaden einer guten Herstellungspraxis: Qualifizierung und Validierung. 2001.
26. Eisen SA, Woodward RS, Miller D, Spitznagel E, Windham CA. The effect of medication compliance on the control of hypertension. *J Gen Intern Med* 1987 Sep;2(5):298-305.
27. Elixhauser A, Eisen SA, Romeis JC, Homan SM. The effects of monitoring and feedback on compliance. *Medical Care* 1990;28(10):882-93.
28. Ellis S, Shumaker S, Sieber W, Rand C. Adherence to pharmacological interventions. Current trends and future directions. The Pharmacological Intervention Working Group. *Control Clin Trials* 2000 Oct;21(5 Suppl):218S-25S.

29. EMEA. ICH Topic Q 2 (R1) Note for Guidance on Validation of Analytical Procedures: Text and Mehtology (CPMP/ICH/381/95). 2006.
30. European Commission. EU Guidelines to Good Manufacturing Practice; Medicinal Products for Human and Veterinary Use. 2006.
31. Fallab-Stubi CL, Zellweger JP, Sauty A, Uldry C, Iorillo D, Burnier M. Electronic monitoring of adherence to treatment in the preventive chemotherapy of tuberculosis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 1998;2(7):525-30.
32. Farmer KC. Methods for Measuring and Monitoring Medication Regimen Adherence in Clinical Trials and Clinical Practice. *Clin Ther* 1999 Jun;21(6):1074-90.
33. Feldman HI, Hackett M, Bilker W, Strom BL. Potential utility of electronic drug compliance monitoring in measures of adverse outcomes associated with immunosuppressive agents. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1999 Jan;8(1):1-14.
34. Fennie KP, Bova CA, Williams AB. Adjusting and censoring electronic monitoring device data. Implications for study outcomes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Dec 1;43 Suppl 1:S88-S95.
35. Hardstaff R, Green K, Talbot D. Measurement of compliance posttransplantation--the results of a 12-month study using electronic monitoring. *Transplant Proc* 2003 Mar;35(2):796-7.
36. Hasford J. Biometric issues in measuring and analyzing partial compliance in clinical trials. In: Cramer JA, Spilker B, editors. *Patient Compliance in Medical Practice and Clinical Trials*. New York: Raven Press; 1991. p. 265-82.
37. Hasford J, Behrend C, Sangha O. Vergleichende Analyse und Bewertung von Methoden zur Erfassung der Compliance. In: Petermann F, editor. *Compliance und Selbstmanagement*. Göttingen: Hogrefe; 1998. p. 21-44.
38. Haynes RB. Introduction. In: Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, editors. *Compliance in Healthcare*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 1979. p. 1-7.
39. Haynes RB, Dantes R. Patient Compliance and the Conduct and Interpretation of Therapeutic Trials. *Control Clin Trials* 1987 Mar;8(1):12-9.
40. Heuer HO, Heuer SH. Methoden zur Bestimmung der Compliance. In: Heuer HO, Heuer SH, Lennecke K, editors. *Compliance in der Arzneitherapie: Von der Non-Compliance zu pharmazeutischer und medizinischer Kooperation*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 1999. p. 21-40.
41. Heuer HO, Heuer SH. Definitionen von Compliance und Formen der Non-Compliance. In: Heuer HO, Heuer SH, Lennecke K, editors. *Compliance in der Arzneitherapie: Von der Non-Compliance zu pharmazeutischer und medizinischer Kooperation*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH; 1999. p. 5-20.

42. Hughes D. When drugs don't work: economic assessment of enhancing compliance with interventions supported by electronic monitoring devices. *Pharmacoeconomics* 2007;25(8):621-35.
43. Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T. The impact of non-compliance on the cost-effectiveness of pharmaceuticals: a review of the literature. *Health Econ* 2001 Oct;10(7):601-15.
44. Hurley F. Statistical approach to subgroup analyses: Patient compliance data and clinical outcomes. In: Cramer JA, Spilker B, editors. *Patient Compliance in Medical Practice and Clinical Trials*. New York: Raven Press; 1991. p. 243-50.
45. Jayaraman S, Rieder MJ, Matsui DM. Compliance assessment in drug trials: has there been improvement in two decades? *Can J Clin Pharmacol* 2005;12(3):e251-e253.
46. Kardas P. The DIACOM study (effect of Dosing frequency of oral Antidiabetic agents on the COMpliance and biochemical control of type 2 diabetes). *Diabetes Obes Metab* 2005 Nov;7(6):722-8.
47. Klein A, Krämer I. Medication Event Monitoring Systems (MEMS) in der Compliance-Messung. *Krankenhauspharmazie* 2006;27(10):439-46.
48. Klein A, Otto G, Kramer I. Impact of a pharmaceutical care program on liver transplant patients' compliance with immunosuppressive medication: a prospective, randomized, controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* 2009 Mar 27;87(6):839-47.
49. Knels R. Neue Informationstechnologien verändern Patientenversorgung. *Pipette Magazin* 2007 Jan;Nr. 01/2007:9-13.
50. Lamb M. *Improving Patient Compliance in Clinical Trials*. 2002.
51. Lennecke K., Sprockhövel, Simons S, Neuenrade, Schwalbe O. Compliance. In: Jaehde U, Radziwill R, Kloft C, editors. *Klinische Pharmazie - Grundlagen und Anwendung*. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2010. p. 273-8.
52. Liu H, Golin CE, Miller LD, Hays RD, Beck CK, et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Annals of Internal Medicine* 2001;134:968-77.
53. Mason BJ, Matsuyama JR, Jue SG. Assessment of sulfonylurea adherence and metabolic control. *The Diabetes Educator* 1995;21(1):52-7.
54. Matsui D, Hermann C, Klein J, Berkovitch M, Olivieri N, Koren G. Critical comparison of novel and existing methods of compliance assessment during a clinical trial of an oral iron chelator. *J Clin Pharmacol* 1994 Sep;34(9):944-9.
55. Matsuyama JR, Mason BJ, Jue SG. Pharmacists' interventions using an electronic medication-event monitoring device's adherence data versus pill counts. *Ann Pharmacother* 1993;27(7-8):851-5.
56. McNabb JJ, Nicolau DP, Stoner JA, Ross J. Patterns of adherence to antiretroviral medications: the value of electronic monitoring. *AIDS* 2003 Aug 15;17(12):1763-7.

57. Melbourne KM, Geletko SM, Brown SL, Willey-Lessne C, Chase S, Fisher A. Medication adherence in patients with HIV infection: a comparison of two measurement methods. *AIDS Read* 1999 Aug;9(5):329-38.
58. Muller AD, Bode S, Myer L, Roux P, von SN. Electronic measurement of adherence to pediatric antiretroviral therapy in South Africa. *Pediatr Infect Dis J* 2008 Mar;27(3):257-62.
59. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005 Aug 4;353(5):487-97.
60. Oyugi JH, Byakika-Tusiime J, Charlebois ED, Kityo C, Mugerwa R, Mugenyi P, et al. Multiple validated measures of adherence indicate high levels of adherence to generic HIV antiretroviral therapy in a resource-limited setting. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004 Aug 15;36(5):1100-2.
61. PIC/S Pharmaceutical Inspection Convention PICS. Recommendations on Validation Master Plan, Installation and Operational Qualification, Non-Sterile Process Validation; Cleaning Validation (PI 006-2). 1-6-2004.
62. Podsadecki TJ, Vrijens BC, Tousset EP, Rode RA, Hanna GJ. "White coat compliance" limits the reliability of therapeutic drug monitoring in HIV-1-infected patients. *HIV Clin Trials* 2008 Jul;9(4):238-46.
63. Remington G, Kwon J, Collins A, Laporte D, Mann S, Christensen B. The use of electronic monitoring (MEMS) to evaluate antipsychotic compliance in outpatients with schizophrenia. *Schizophr Res* 2007 Feb;90(1-3):229-37.
64. Robiner WN. Enhancing adherence in clinical research. *Contemp Clin Trials* 2005 Feb;26(1):59-77.
65. Rosen MI, Rigsby MO, Salah JT, Ryan CE, Cramer JA. Electronic monitoring and counseling to improve medication adherence. *Behav Res Ther* 2004 Apr;42(4):409-22.
66. Santschi V, Wuerzner G, Schneider MP, Bugnon O, Burnier M. Clinical evaluation of IDAS II, a new electronic device enabling drug adherence monitoring. *Eur J Clin Pharmacol* 2007 Dec;63(12):1179-84.
67. Schneider PJ, Murphy JE, Pedersen CA. Impact of medication packaging on adherence and treatment outcomes in older ambulatory patients. *J Am Pharm Assoc* 2008;48(1):58-63.
68. Schroeder K, Fahey T, Hay AD, Montgomery A., Peters TJ. Adherence to antihypertensive medication assessed by self-report was associated with electronic monitoring compliance. *J Clin Epidemiol* 2006;59:650-1.
69. Sehnert W, Mengden T. Möglichkeiten der Telemedizin bei Hochdruckpatienten. *Medizinische Klinik* 2009;4(104):314-22.
70. The Compliers Group (TCG). How to Harness "The Achilles Heel of Healthcare". 2007. Unpublished Work
71. Urquhart J. How much compliance is enough? *Pharm Res* 1996 Jan;13(1):10-1.

72. Urquhart J. Patient non-compliance with drug regimens: measurement, clinical correlates, economic impact. *Eur Heart J* 1996 Mar;17 Suppl A:8-15.
73. Urquhart J. Defining the margins for errors in patient compliance with prescribed drug regimens. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2000 Dec;9(7):565-8.
74. Urquhart J. Role of patient compliance in clinical pharmacokinetics. A review of recent research. *Clin Pharmacokinet* 1994 Sep;27(3):202-15.
75. Urquhart J. The odds of the three nons when an aptly prescribed medicine isn't working: non-compliance, non-absorption, non-response. *Br J Clin Pharmacol* 2002 Aug;54(2):212-20.
76. Urquhart J. Pharmionics: research on what patients do with prescription drugs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2004 Sep;13(9):587-90.
77. Urquhart J, Vrijens B. New findings about patient adherence to prescribed drug dosing regimens: an introduction to pharmionics. *EJHP-S* 2005;11(5):103-6.
78. Vander SR. Measurement of patient compliance and the interpretation of randomized clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41(1):27-35.
79. Vermeire E, Hearnshaw H, Van RP, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001 Oct;26(5):331-42.
80. Vrijens B, Goetghebeur E. Comparing Compliance Patterns Between Randomized Treatments. *Control Clin Trials* 1997 Jun;18(3):187-203.
81. Vrijens B, Goetghebeur E. The impact of compliance in pharmacokinetic studies. *Stat Methods Med Res* 1999 Sep;8(3):247-62.
82. Vrijens B, Goetghebeur E. Electronic monitoring of variation in drug intakes can reduce bias and improve precision in pharmacokinetic/pharmacodynamic population studies. *Stat Med* 2004 Feb 28;23(4):531-44.
83. Vrijens B, Goetghebeur E, de Klerk E, Rode RA, Mayer S, Urquhart J. Modelling the association between adherence and viral load in HIV-infected patients. *Statistics in Medicine* 2005;24:2719-31.
84. Vrijens B, Gross R, Urquhart J. The odds that clinically unrecognized poor or partial adherence confuses population pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005 Mar;96(3):225-7.
85. Vrijens B, Urquhart J. Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2005 May;55(5):616-27.
86. Wagner GJ, Ghosh-Dastidar B. Electronic monitoring: adherence assessment or intervention? *HIV Clin Trials* 2002 Jan;3(1):45-51.
87. Weiden PJ, Kozma C, Grogg A, Locklear J. Partial compliance and risk of rehospitalization among California Medicaid patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv* 2004 Aug;55(8):886-91.

88. Weiß C. Basiswissen Medizinische Statistik. 3. Auflage ed. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2005.
89. Wendel CS, Mohler MJ, Kroesen K, Ampel NM, Gifford AL, Coons SJ. Barriers to use of electronic adherence monitoring in an HIV clinic. *Ann Pharmacother* 2001 Sep;35(9):1010-5.
90. Weng FL, Israni AK, Joffe MM, Hoy T, Gaughan CA, Newman M, et al. Race and electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005 Jun;16(6):1839-48.
91. Wetzels GE, Nelemans PJ, Schouten JS, Dirksen CD, van der WT, Stoffers HE, et al. Electronic monitoring of adherence as a tool to improve blood pressure control. A randomized controlled trial. *Am J Hypertens* 2007 Feb;20(2):119-25.
92. Wetzels GE, Nelemans PJ, Schouten JS, van Wijk BL, Prins MH. All that glitters is not gold: a comparison of electronic monitoring versus filled prescriptions - an observational study. *BMC Health Serv Res* 2006;6:8.
93. Wetzels GE, Nelemans PJ, van Wijk BL, Broers N, Schouten JS, Prins MH. Determinants of poor adherence in hypertensive patients: development and validation of the "Maastricht Utrecht Adherence in Hypertension (MUAH)-questionnaire". *Patient Educ Couns* 2006;64:151-8.
94. Winkler A, Teuscher AU, Mueller B, Diem P. Monitoring adherence to prescribed medication in type 2 diabetic patients treated with sulfonylureas. *Swiss Med Wkly* 2002 Jul 13;132(27-28):379-85.
95. World Health Organization. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva WHO 2003.
96. Wu JR, Moser DK, De Jong MJ, Rayens MK, Chung ML, Riegel B, et al. Defining an evidence-based cutpoint for medication adherence in heart failure. *Am Heart J* 2009 Feb;157(2):285-91.
97. Wylie G, Bradburn M, Edwards B, Evans T, Kay R. Sweetening the pill: Compliance and clinical trials. In: Davies M, Kermani F, editors. *Patient Compliance: Sweetening the Pill*. Hampshire, England: Gower Publishing Limited; 2006. p. 109-32.
98. Zeller A, Schroeder K, Peters TJ. An adherence self-report questionnaire facilitated the differentiation between nonadherence and nonresponse to antihypertensive treatment. *J Clin Epidemiol* 2008 Mar;61(3):282-8.

## 8. Anhang

- Anhang I** Beispielformular zur Dokumentation der Entnahmezeiten
- Anhang II** Beispielformular zur Dokumentation der Entnahmezeiten und der Lokalisation entnommener Kapseln
- Anhang III** Dokumentationsbogen Spezifität
- Anhang IV** Dokumentationsbogen Sensitivität
- Anhang V** Dokumentationsbogen Feldtest
- Anhang VI** Fragebogen zur Anwenderfreundlichkeit des e-Dispensers
- Anhang VII** Prüfplan
- Anhang VIII** Patienteninformation
- Anhang IX** Einwilligungserklärung
- Anhang Xa** Informationen zur Handhabung der OtCM<sup>TM</sup>-Blister
- Anhang Xb** Informationen zur Handhabung der MEMS<sup>®</sup>- Dosen
- Anhang XIa** Dokumentationsbogen für Abweichungen (OtCM<sup>TM</sup>)
- Anhang XIb** Dokumentationsbogen für Abweichungen (MEMS<sup>®</sup>)
- Anhang XIIa** Fragebogen zur Anwenderfreundlichkeit (OtCM<sup>TM</sup>)
- Anhang XIIb** Fragebogen zur Anwenderfreundlichkeit (MEMS<sup>®</sup>)
- Anhang XIII** Fragebogen zur Dosierung und Medikamenteneinnahme

<b>Anhang I Dokumentation der Kapselentnahme</b>					
<b>Name:</b>					
<b>Datum / Unterschrift:</b>					
	<b>Blister 1</b>	<b>Blister 2</b>	<b>Blister 3</b>	<b>Blister 4</b>	<b>Blister 5</b>
<i>Blister-Nr.:</i>	_____	_____	_____	_____	_____
<i>"Hand-Out"-datum:</i>	-.-.-.-.-	-.-.-.-.-	-.-.-.-.-	-.-.-.-.-	-.-.-.-.-
<i>"Hand-Out"-zeit*:</i>	_:_:--	_:_:--	_:_:--	_:_:--	_:_:--
<b>Kapsel</b>	Datum / Uhrzeit				
<b>1</b>	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--
<b>2</b>	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--
<b>3</b>	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--
<b>4</b>	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--
<b>5</b>	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--
<b>6</b>	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--
<b>7</b>	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--
<b>8</b>	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--
<b>9</b>	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--
<b>10</b>	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--	-.-.-.-.- _:_:--

1	6
2	7
3	8
4	9
5	10



**Anhang III Dokumentation Spezifität**

Entnahmeschema:

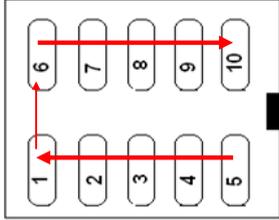
5 – 4 – 3 – 2 – 1 – 6 – 7 – 8 – 9 – 10

Name:

\_\_\_\_\_

Datum / Unterschrift:

-----



Blister-Nr./ "Hand-Out"- Zeit	Kapsel- Nr.:	5	4	3	2	1	6	7	8	9	Kapsel(n) bitte markieren
— :	Kapsel bitte markieren										
— :	Uhrzeit	:	:	:	:	:	:	:	:	:	noch im Blister!
— :	Kapsel bitte markieren										
— :	Uhrzeit	:	:	:	:	:	:	:	:	:	noch im Blister!
— :	Kapsel bitte markieren										
— :	Uhrzeit	:	:	:	:	:	:	:	:	:	noch im Blister!
— :	Kapsel bitte markieren										
— :	Uhrzeit	:	:	:	:	:	:	:	:	:	noch im Blister!

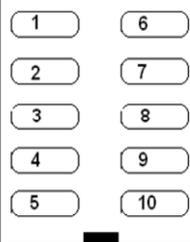


**Anhang V Dokumentation der Entnahmezzeiten (Feldtest)**

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

Dosierungsschema: 1 - 0 - 1

	Blister 1	Blister 2	Blister 3
Blister-Nr.:	_____	_____	_____
"Hand-Out"-Datum:	---.---.---	---.---.---	---.---.---
"Hand-Out"-Zeit:	__:__:__	__:__:__	__:__:__
<b>Kapsel</b>	Datum / Uhrzeit	Datum / Uhrzeit	Datum / Uhrzeit
1 	---.---.---	---.---.---	---.---.---
2 	---.---.---	---.---.---	---.---.---
3 	---.---.---	---.---.---	---.---.---
4 	---.---.---	---.---.---	---.---.---
5 	---.---.---	---.---.---	---.---.---
6 	---.---.---	---.---.---	---.---.---
7 	---.---.---	---.---.---	---.---.---
8 	---.---.---	---.---.---	---.---.---
9 	---.---.---	---.---.---	---.---.---
10 	---.---.---	---.---.---	---.---.---



Datum ---.---.---

Unterschrift

## Anhang VI

## FRAGEBOGEN zur Anwenderfreundlichkeit der OtCM™ e-dispenser

**Patientennummer**

1. Bitte kreuzen Sie an, welches Einnahmeschema Sie befolgt haben.

1 - 0 - 1                       2 - 0 - 2                       3 - 0 - 0

2. Wie gut konnten Sie die Kapseln aus dem OtCM™ e-dispenser entnehmen?

**1 = trifft voll zu    2 = trifft eher zu    3 = trifft eher nicht zu    4 = trifft überhaupt nicht zu**

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Die Entnahme der Kapsel war so einfach wie bei einer herkömmlichen Dose.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich empfinde das Umdrehen der Dose zur Entnahme der Kapsel als umständlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Der richtige Kraftaufwand bei umgedrehter Dose ist schwer zu dosieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Aufbewahrung und Entnahme der Kapseln ist hygienisch.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Der Deckel der Dose ist leicht zu öffnen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Fanden Sie die OtCM™ e-dispenser handlich und transportabel?

**1 = trifft voll zu    2 = trifft eher zu    3 = trifft eher nicht zu    4 = trifft überhaupt nicht zu**

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Die Dose kann gut überall hin mitgenommen werden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Der OtCM™ e-dispenser ist mir zu schwer.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Der Dispenser ist handlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Wie würden die OtCM™ e-dispenser Ihr Einnahmeverhalten beeinflussen?

**1 = trifft voll zu    2 = trifft eher zu    3 = trifft eher nicht zu    4 = trifft überhaupt nicht zu**

	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
Die OtCM™ e-dispenser würden mich motivieren meine Tabletten regelmäßiger zu nehmen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ich würde mich durch die OtCM™ e-dispenser unangenehm kontrolliert fühlen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**Falls Sie noch weitere Anmerkungen oder Verbesserungsvorschläge an die OtCM™ e-dispenser haben, können Sie diese hier notieren:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Anhang VII**

JOHANNES-GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ  
Apotheke der Universitätskliniken  
Gebäude 704  
Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz  
Tel.: 06131/17-5359  
Fax: 06131/17-3439



## **Prüfplan**

### **1 Titel der Studie**

**Validierung und Evaluation eines neuen Systems zur elektronischen Compliance-Messung: OtCM (Objective therapy Compliance Measurement) im Vergleich mit dem „Goldstandard“ MEMS® (Medication Event Monitoring System)**

### **2 Rationale und Fragestellung**

Die Entwicklung immer spezifischerer Therapien erfordert eine immer exaktere Einhaltung der Therapieschemata, um eine optimale Wirkung zu erzielen. Dabei ist aber vielfach nachgewiesen, dass die Patientcompliance in den meisten Fällen nicht ausreichend ist. Um zielgerichtete Interventionen zur Verbesserung der Compliance durchführen zu können, ist es notwendig, die tatsächlichen Einnahmegewohnheiten möglichst objektiv zu analysieren.

Auch bei der Bewertung der Wirksamkeit von Therapien sind Daten zur Compliance unerlässlich. Bei klinischen Studien muss deshalb Protokoll über die Compliance geführt werden.

Bisher existiert kein optimales System zur Compliance-Messung. Als Goldstandard gilt jedoch das „Medication Event Monitoring System“ (MEMS®; Beschreibung s. Punkt 6). Dieses zählt zwar zu den indirekten Methoden, ist aber präziser und einfacher anzuwenden als jede andere Methode.

Das OtCM-System (Objective therapy Compliance Measurement; Beschreibung s. Punkt 6) ist eine Weiterentwicklung, da es auf Blister aufgebracht werden kann und die Datenqualität noch verbessert. Diese elektronischen Blister erfassen jeden Entnahmezeitpunkt und die jeweils zu diesem Zeitpunkt entnommene Menge an Medikation. Die MEMS® Caps dagegen zeichnen nur die Entnahmezeitpunkte auf, die entnommene Menge kann erst hinterher durch Zählen der Medikation (Pillcount) indirekt ermittelt werden.

Um die Eignung und Validität des OtCM-Systems für den Einsatz zur Compliance-Messung in klinischen Studien zu evaluieren, soll es bezüglich Datenqualität, Zeitaufwand, Funktionalität und Anwenderfreundlichkeit mit MEMS® verglichen werden.

### **3 Studienziele**

#### **Primärer Zielparameter:**

- Vergleich des OtCM-Systems mit MEMS® bezüglich der Datenqualität

**Anhang VII: Prüfplan, Seite 2****Sekundäre Zielparameter:**

- Vergleich der notwendigen Korrekturen bei der Auswertung
- Zeitersparnis beim Vorbereiten des Systems
- Zeitersparnis beim Pillcount / dem Auswerten der Daten
- Zeitbedarf für Einweisung der Patienten
- Vergleich der Funktionalität der beiden Systeme
- Vergleich der Compliance in beiden Gruppen
- Vergleich der Anwenderfreundlichkeit / Akzeptanz (Fragebogen)
- Korrelation der Compliance-Daten mit Kaliumspiegeln

**4 Studiendesign**

Offene, randomisierte, zwei-armige, prospektive, vergleichende Studie. Die Randomisierung erfolgt blockweise, um eine Einteilung in Gruppen je nach Dosierungsschema zu ermöglichen. Dabei wird von der Anzahl Kapseln pro Einnahmezeitpunkt ausgegangen.

**5 Studienpopulation**

Anzahl: 40 Patienten; Randomisierung 1:1  
Einteilung in Gruppen je nach Dosierung (1 Kapsel / Einnahmezeitpunkt; 2 Kps. / Einnahmezeitpunkt; 3 Kps. usw.)

**OtCM-Gruppe:**

Patienten erhalten Rekawan® 600mg in OtCM-aktivierten Blistern

**MEMS®-Gruppe (Vergleichsgruppe):**

Patienten erhalten Rekawan® 600mg in MEMS®-Dosen

**Einschlusskriterien**

- Alter  $\geq$  18 Jahre
- voraussichtlich Kaliumsubstitution für mindestens 4 Wochen
- Vorliegen der schriftlichen Einwilligungserklärung
- ausreichende Deutschkenntnisse

**Ausschlusskriterien**

- Mobilität des Patienten nicht ausreichend, um Medikation selbständig einzunehmen

**6 Beschreibung des Studienablaufs**

Patienten, die in der KMT-Ambulanz mit einem Kalium-haltigen Arzneimittel behandelt werden, erhalten über den Zeitraum von einem Monat ihre Medikation entweder in MEMS®-Dosen oder OtCM-Blistern.

Während des Beobachtungszeitraumes von vier Wochen entnehmen die Patienten ihr Kaliumpräparat ausschließlich aus dem zur Verfügung gestellten System und dokumentieren Abweichungen bei der Verwendung des jeweiligen Systems (z.B. MEMS®-Dose geöffnet, ohne Medikation zu entnehmen) in einem dafür entwickelten Dokumentationsbogen. Blutspiegelbestimmungen und darauf

**Anhang VII: Prüfplan, Seite 3**

beruhende Dosisadaptationen werden durch die Studie nicht verändert, die Daten werden jedoch für die Auswertung zur Verfügung gestellt. Am Ende der Studie beantworten die Patienten einen Fragebogen zur Anwenderfreundlichkeit des von ihnen verwendeten Gerätes.

Zwischen den beiden Gruppen werden die unter Punkt 7 (Methoden) beschriebenen Aspekte verglichen.

Beschreibung des OtCM-Systems (Objective therapy Compliance Measurement)

Das OtCM-System besteht aus folgenden Komponenten:

- elektronische Blister, die Datum und Uhrzeit jeder Medikamentenentnahme aufzeichnen und speichern (Abb. 1)
- RFID-Reader (DataTaker™), um die Daten auszulesen und sie drahtlos an eine sichere Internetseite zu übertragen (Abb. 2)
- Software zum Analysieren der Daten



**Abb. 1: Beispiel eines OtCM aktivierten Blisterstreifens des Fertigarzneimittels Phenprogamma®**



**Abb 2: DataTaker™ zum Auslesen der Blisterpackungen und zur Datenübertragung**

OtCM-aktivierte Blister werden durch Aufbringen selbstklebender RFID-Etiketten auf Standardblister hergestellt. Diese Etiketten bestehen aus einer Folie mit aufgedruckten elektrischen Leiterbahnen, einer Antenne, einer Batterie und einem aktiven RFID-Chip (Abb. 3).

## Anhang VII: Prüfplan, Seite 4



**Anhang VII: Prüfplan, Seite 5****7 Methoden**Datenqualität:

Unter Datenqualität wird die Leistungsfähigkeit des Systems bei der Erfassung der Taking-, Timing- und Dosing-Compliance bewertet. Dabei wird von folgender Annahme ausgegangen:

	<b>Pill Count</b>	<b>MEMS</b>	<b>OtCM</b>
<b>Taking Compliance</b> (Anteil der eingenommenen Dosen)	Ja	<i>Nein*</i>	Ja
<b>Timing Compliance</b> (Einnahme in Übereinstimmung mit dem vorgeschriebenen Dosisintervall)	Nein	Ja	Ja
<b>Dosing Compliance</b> (Anzahl der Tage, an denen das Arzneimittel korrekt eingenommen wurde)	Nein	<i>Nein*</i>	Ja

*\* Pill Count notwendig*

Das OtCM-System erfasst also für jeden Entnahmezeitpunkt die Anzahl der entnommenen Kapseln. Beim MEMS® kann nur indirekt berechnet werden, wie viele Kapseln pro Öffnung des Deckels entnommen wurden. Dazu ist ein Pillcount notwendig.

Um diesen Unterschied in der Datenqualität zu quantifizieren wird die Anzahl der aufgezeichneten Entnahmezeitpunkte im Verhältnis zu den tatsächlich entnommenen Kapseln pro Gruppe berechnet. Es wird erwartet, dass beim OtCM-System dieses Verhältnis bei jedem Dosierungsschema 1:1 ist. Bei den MEMS® Caps wird das Verhältnis bei gleichzeitiger Einnahme von 2 Kapseln 1:2 und bei gleichzeitiger Einnahme von 3 Kapseln 1:3 sein usw.

Vergleich der notwendigen Korrekturen bei der Auswertung

Hierbei handelt es sich ebenfalls um einen Aspekt der Datenqualität, der aber nur als sekundärer Zielparameter deskriptiv ausgewertet werden soll.

Anhand der vom Patienten ausgefüllten Dokumentationsbögen und in der MEMS-Gruppe zusätzlich durch Abgleich mit dem Pillcount werden die elektronisch ermittelten Compliance-Daten korrigiert. Die Zahl der notwendigen Korrekturen bezogen auf die Gesamtzahl der Einnahmen wird für beide Gruppen berechnet und verglichen.

Zeitaufwand:

Bezüglich des Zeitaufwands ist durch Einsatz des OtCM-Systems eine Zeitersparnis bei der Vorbereitung der Studie (Bereitstellen der Medikation) sowie bei der Erfassung der Drug Accountability und der Datenauswertung zu erwarten

*a) bei der Vorbereitung der Studie:*

Vor Beginn der Studie, muss die Medikation im entsprechenden System zur Verfügung gestellt werden.

Da die OtCM-Etiketten von der Firma Schreiner (München) direkt auf die Rekawan®-Blister aufgebracht werden, können diese Blister direkt nach Lieferung angewendet werden.

**Anhang VII: Prüfplan, Seite 6**

Die MEMS<sup>®</sup>-Dosen müssen erst noch mit Medikation gefüllt werden. Hierfür müssen die Kapseln aus der ursprünglichen Packung entnommen und umgefüllt werden, sowie die Dosen entsprechend gekennzeichnet werden. Der Zeitaufwand für diese Tätigkeiten wird erfasst.

*b) bei der Durchführung der Studie*

Die Zeit, die zur Schulung der Patienten im Umgang mit dem OtCM-System bzw. MEMS<sup>®</sup>-System benötigt wird, wird gemessen.

Um die Drug Accountability zu erfassen, muss bei den MEMS<sup>®</sup>-Dosen ein Pillcount durchgeführt werden. Die dafür benötigte Zeit wird gemessen. Mithilfe des OtCM-Systems wird die Anzahl der entnommenen Tabletten automatisch erfasst.

*c) bei der Datenauswertung*

Um die Taking-, Timing- und Dosing-Compliance pro Patient berechnen zu können, müssen die MEMS<sup>®</sup> Caps bzw. OtCM-Blister ausgelesen werden und die Daten entsprechend bearbeitet werden. Für die Berechnung der Taking- und Dosing-Compliance ist bei den MEMS Caps ein Pillcount notwendig. Der Zeitaufwand hierfür wurde bereits unter b) berechnet.

Funktionalität

Es wird in beiden Gruppen bewertet, wie viele und welche technischen Probleme auftraten.

Vergleich der Compliance

Die Taking-, Dosing- und Timing-Compliance beider Gruppen wird ermittelt und verglichen. Eventuell könnte die Compliance in der OtCM-Gruppe erhöht sein, da ein Blister als optische Erinnerungshilfe dienen kann.

Korrelation mit Blutspiegeln

Um zu zeigen, dass die entnommenen Tabletten auch tatsächlich eingenommen wurden, wird eine Korrelation der elektronisch gemessenen Daten mit den Kaliumspiegeln erstellt.

Anwenderfreundlichkeit

Vergleich der Fragebögen aus beiden Gruppen.

**8 Auswertung und Statistik**

Das Verhältnis zwischen tatsächlich entnommenen Kapseln und erfassten Entnahmezeitpunkten wird pro Gruppe und pro Dosierungsschema berechnet und graphisch dargestellt.

Der Zeitaufwand pro Patient, die Anwenderfreundlichkeit (Fragebögen), die Compliance, die Korrelation mit den Blutspiegeln, die Funktionalität und die Datenqualität (bezogen auf „notwendige Korrekturen“) werden für jede Gruppe deskriptiv ausgewertet und vergleichend gegenüber gestellt.

Auf Grundlage dieser Daten wird eine Nutzen-Evaluation für das OtCM-System erstellt.

**Anhang VIII:**

JOHANNES-GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ  
 Apotheke der Universitätskliniken  
 Gebäude 704  
 Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz  
 Tel.: 06131/17-5359  
 Fax: 06131/17-3439



### **Patienteninformation**

Titel der Studie:

**Validierung und Evaluation eines neuen Systems zur elektronischen Compliance-Messung: OtCM (Objective therapy Compliance Measurement) im Vergleich mit dem „Goldstandard“ MEMS (Medication Event Monitoring System)**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir laden Sie ein an der oben genannten Studie teilzunehmen.

Lesen Sie dazu bitte folgende Informationen:

Im Frühjahr 2009 startet am Universitätsklinikum Mainz eine Studie, in der zwei verschiedene Hilfsmittel zur Erfassung der Patientencompliance miteinander verglichen werden sollen.

Mit „Compliance“ wird das Ausmaß bezeichnet, mit dem sich der Patient an die Vorgaben des Arztes bezüglich seiner Medikamenteneinnahme hält. Informationen darüber sind notwendig, um die Wirksamkeit von Therapien objektiv beurteilen zu können und um Therapieentscheidungen zu optimieren. Deshalb werden Methoden und Hilfsmittel entwickelt, die der Erfassung der Compliance dienen.

Das MEMS<sup>®</sup>-System (Medication Event Monitoring System) wird bereits seit mehreren Jahren in Compliance-Studien eingesetzt. Es handelt sich dabei um Medikamentendosen, die durch einen Mikrochip im Deckel Datum und Uhrzeit registrieren, wenn die Dose geöffnet wird.

Das OtCM-System (Objective therapy Compliance Measurement) ist eine Neuentwicklung. Das Medikament verbleibt in der Originalverpackung (Blister), die mit einer speziellen Folie beklebt und mit einer Elektronik ausgestattet wird, so dass dadurch Datum und Uhrzeit jeder entnommenen Kapsel registriert werden.

Die Studie wird von der Apotheke der Universitätskliniken (Projektleitung: Apothekerin C. Jekle) in Kooperation mit der III. Medizinischen Klinik und Poliklinik (Leitung seitens des Klinikums: PD Dr. A. Ullmann), durchgeführt und ist von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt worden. Es sollen 40 Personen daran teilnehmen.

#### **Was ist Ziel dieses Projekts?**

Ziel der Studie ist die Bewertung der Anwenderfreundlichkeit und des Nutzens des „OtCM-Systems“, welches eine viel versprechende Neuentwicklung zur Erfassung der Patientencompliance ist. Um seinen tatsächlichen Nutzen bewerten zu können, soll es mit dem MEMS-System verglichen werden, das sich bereits in zahlreichen Studien gut bewährt hat.

#### **Das Projekt dient nicht der Erprobung neuer Arzneimittel.**

#### **Wie läuft das Forschungsprojekt ab?**

Vor Aufnahme in diese Studie wird abgeklärt, ob Sie für mindestens vier Wochen mit einem Kalium-haltigen Arzneimittel behandelt werden sollen. Durch die Studie

**Anhang VIII: Patienteninformation, Seite 2**

wird weder Ihre Medikation noch die Häufigkeit oder Art von Kontrolluntersuchungen verändert.

Wenn Sie sich zur Teilnahme an dieser Studie entscheiden, werden Ihre Kalium-Kapseln für den Zeitraum von vier Wochen entweder in OtCM-Blister oder MEMS-Dosen verpackt. Welches der Produkte (Blisterpackung oder Dose) Ihnen zugeteilt wird, entscheidet ein zuvor festgelegtes Zufallsverfahren, vergleichbar mit dem Werfen einer Münze; dieses Verfahren wird Randomisierung genannt. Sie werden gebeten, während der vier Wochen die Ihnen zugeteilte Packung zu benutzen und am Ende der Studie einen Fragebogen zur Anwenderfreundlichkeit auszufüllen.

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

4 Wochen

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

Es bestehen keine studienbedingten Risiken. Es werden weder studienbedingte Medikamente eingesetzt noch studienbedingte Untersuchungen oder Interventionen durchgeführt.

Sie werden durch die Teilnahme an dieser Studie voraussichtlich keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Während des Beobachtungszeitraumes bekommen Sie jedoch die Kalium-Kapseln kostenlos zur Verfügung gestellt.

Die Teilnahme an diesem Projekt ist freiwillig und unentgeltlich.

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

**Datenschutzrechtliche Informationen:**

Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck der oben genannten Studie.

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

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

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

**Haben Sie noch Fragen?**

Sollten noch weitere Fragen zu diesem Projekt aufkommen, so werden diese gerne ausführlich und umfassend von der Krankenhausapothekerin Carola Jekle (Telefon: 06131 / 175359) beantwortet.

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

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

Besten Dank

**Carola Jekle**  
Apothekerin

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

**PD Dr. A. Ullmann**  
III. Med. Klinik und Poliklinik

**Anhang IX:**

JOHANNES-GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ  
 Apotheke der Universitätsmedizin  
 Gebäude 704  
 Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz  
 Tel.: 06131/17-5359  
 Fax: 06131/17-3439



### **Einwilligungserklärung**

Titel der Studie:

**Validierung und Evaluation eines neuen Systems zur elektronischen Compliance-Messung: OtCM (Objective therapy Compliance Measurement) im Vergleich mit dem „Goldstandard“ MEMS (Medication Event Monitoring System)**

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

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

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

Mir ist bekannt, dass meine persönlichen Daten in verschlüsselter Form gespeichert werden. Mir wurde versichert, dass dabei die Grundsätze des Datenschutzes beachtet werden, d.h. meine personenbezogenen Daten vertraulich behandelt werden.

Soweit gesetzliche Vorschriften keine längeren Aufbewahrungspflichten vorsehen, werden meine Daten spätestens zehn Jahre nach der letzten Eintragung von der Apotheke gelöscht.

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

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

\_\_\_\_\_  
 Name des Patienten in Druckbuchstaben

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

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

\_\_\_\_\_  
 Carola Jekle

Name des aufklärenden Projektleiters in Druckbuchstaben

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

\_\_\_\_\_  
 Unterschrift des aufklärenden Projektleiters

**Anhang Xa:****Informationen zur Handhabung der OtCM-Bliester****Aufbau:**

Folie mit Leiterbahnen &lt;

Batterien und Mikrochip →

**Was muss ich bei der Anwendung beachten?**

Entnehmen Sie die Kapseln wie gewohnt. Der flexible Streifen an der Seite darf dabei bewegt werden. Kurzzeitiges Knicken ist unproblematisch. Der Streifen sollte aber nicht für längere Zeit (bei der Lagerung) abgeknickt sein.

**Wie werden die OtCM-Bliester aufbewahrt?**

Bewahren Sie die Kapseln bei Raumtemperatur (nicht über 30°C) und vor Feuchtigkeit geschützt auf. Bitte achten Sie darauf, dass der flexible Streifen am Rand nicht abgenickt ist.

**Was tun mit den leeren OtCM-Blistern?**

**Bitte bringen Sie zu jeder Visite alle leeren und angebrochenen Packungen mit. Wir benötigen diese zur Auswertung der Daten und Sie bekommen neue Medikation mit nach Hause**

Sollten Sie Fragen oder Probleme haben, melden Sie sich bitte bei:

**Carola Jekle**

Apotheke der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität  
Langenbeckstr.1, 55131 Mainz

**Tel.: 06131 / 175359****Email: [jekle@apotheke.klinik.uni-mainz.de](mailto:jekle@apotheke.klinik.uni-mainz.de)**

**Anhang Xb:****Informationen zur Handhabung der MEMS<sup>®</sup>-Dosen****Aufbau:**

Deckel mit Mikrochip -----&gt;

Medikamentenbehälter -----&gt;

**Was muss ich bei der Anwendung beachten?**

Entnehmen Sie die Kapseln wie gewohnt. Falls Sie die Dose öffnen, ohne Medikation zu entnehmen, dokumentieren Sie dies bitte auf dem beigefügten Dokumentationsbogen.

**Wie werden die MEMS<sup>®</sup>-Dosen aufbewahrt?**

Nicht über 30°C lagern.

**Was tun mit den leeren MEMS<sup>®</sup>-Dosen?**

**Bitte bringen Sie zu jeder Visite Ihre Dose mit. Wir benötigen diese zur Auswertung der Daten und Sie bekommen neue Medikation mit nach Hause.**

Sollten Sie Fragen haben, melden Sie sich bitte bei:

**Carola Jekle**

Apotheke der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität  
Langenbeckstr.1, 55131 Mainz

**Tel.: 06131 / 175359**

**Email: [jekle@apotheke.klinik.uni-mainz.de](mailto:jekle@apotheke.klinik.uni-mainz.de)**





## Anhang XIIa:

## FRAGEBOGEN zur Anwenderfreundlichkeit des OtCM-Systems

<b>Patientennummer</b>	
<b>Datum</b>	

1. *Wie empfanden Sie die Benutzung des OtCM-Systems?  
(Mehrfachnennungen möglich)*

- Ich fühlte mich unterstützt.
- Ich fühlte mich zu sehr überwacht.
- Ich fühlte mich verantwortlicher für meine Therapie.
- Ich fühlte mich verunsichert.
- Sonstiges: \_\_\_\_\_

2. *Wie gut konnten Sie die Kapseln aus der Packung drücken?*

- einfach
- etwas schwerer als bei normalen Packungen, aber problemlos
- deutlich erschwert
- zu schwer, ich musste mir dabei helfen lassen.

3. *Fanden Sie die OtCM-Blisters handlich?*

1 = trifft voll zu	2 = trifft eher zu	3 = trifft eher nicht zu	4 = trifft überhaupt nicht zu
--------------------	--------------------	--------------------------	-------------------------------

	1	2	3	4
Die OtCM-Blisters können gut überall hin mitgenommen werden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die zusätzlich aufgebraachten Teile sind störend.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. *Wie oft haben Sie während der Studie ihre Kalium-Kapsel aus einer **anderen** Quelle genommen als den OtCM-Blistern?*

- nie (*direkt weiter mit 6.*)
- an 1 bis 7 Tagen
- an 8 bis 14 Tagen
- an mehr als 14 Tagen
- immer

**Anhang Xlla:** Fragebogen zur Anwenderfreundlichkeit des OtCM-Systems; Seite 2

5. Was waren Gründe, warum Sie die OtCM-Blisters **nicht** benutzt haben?  
(Mehrfachnennung möglich)

- Es gab Probleme mit den OtCM-Blistern.

(Welche? \_\_\_\_\_)

- Ich wollte die OtCM-Blisters nicht benutzen.

(Warum? \_\_\_\_\_)

- Ich war unterwegs und hatte meine Medikamente vergessen.

- andere Gründe:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

6. Wie wirkte sich das OtCM-System auf Ihr Einnahmeverhalten aus?

- Ich nahm meine Medikamente **regelmäßiger** als sonst ein.

Grund:  Mir fiel es leichter an die Medikamenteneinnahme zu denken.

- Weil die Einnahmedaten aufgezeichnet werden.

anderer: \_\_\_\_\_

- Ich nahm mein Medikament **weniger** regelmäßig ein.

Grund: \_\_\_\_\_

- Mein Einnahmeverhalten blieb **unverändert**.

- Weiß ich nicht.

7. Was stellt das OtCM-System für Sie dar?

- Ein Hilfsgerät, das motiviert, dem Therapieplan zu folgen.

- Eine unnütze technische Spielerei.

- Die Benutzung dieses Systems war mir gleichgültig.

**Falls Sie noch weitere Anmerkungen haben, können Sie diese hier notieren:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Vielen herzlichen Dank für Ihre wertvolle Mitarbeit!**

## Anhang XIIb:

## FRAGEBOGEN zur Anwenderfreundlichkeit von MEMS

<b>Patientennummer</b>	
<b>Datum</b>	

1. Wie empfanden Sie die Benutzung der MEMS<sup>®</sup>-Dosen?  
(Mehrfachnennungen möglich)

Ich fühlte mich unterstützt.

Ich fühlte mich zu sehr überwacht.

Ich fühlte mich verantwortlicher für meine Therapie.

Ich fühlte mich verunsichert.

Sonstiges: \_\_\_\_\_

2. Wie gut konnten Sie die Kapseln aus den MEMS<sup>®</sup>-Dosen entnehmen?

einfach, wie bei einer herkömmlichen Dose

Öffnen und/oder Schließen der Kappe war erschwert

3. Fanden Sie die MEMS<sup>®</sup>-Dosen handlich?

1 = trifft voll zu	2 = trifft eher zu	3 = trifft eher nicht zu	4 = trifft überhaupt nicht zu
--------------------	--------------------	--------------------------	-------------------------------

	1	2	3	4
Die MEMS <sup>®</sup> -Dosen können gut überall hin mitgenommen werden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Die Kappe ist zu groß und daher störend.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4. Wie oft haben Sie während der Studie ihre Kalium-Kapseln aus einer **anderen** Quelle genommen als den MEMS<sup>®</sup>-Dosen?

nie (direkt weiter mit 6.)

an 1 bis 7 Tagen

an 8 bis 14 Tagen

an mehr als 14 Tagen

immer

**Anhang XIIb:** Fragebogen zur Anwenderfreundlichkeit von MEMS; Seite 2

5. Was waren Gründe, warum Sie die MEMS<sup>®</sup>-Dosen **nicht** benutzt haben?  
(Mehrfachnennung möglich)

Es gab Probleme mit den Dosen.

(Welche? \_\_\_\_\_)

Ich wollte die MEMS<sup>®</sup>-Dosen nicht benutzen.

(Warum? \_\_\_\_\_)

Ich war unterwegs und hatte meine Medikamente vergessen.

andere Gründe:

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

6. Wie wirkte sich das MEMS-System auf Ihr Einnahmeverhalten aus?

Ich nahm meine Medikamente **regelmäßiger** als sonst ein.

Grund:  Mir fiel es leichter an die Medikamenteneinnahme zu denken.

Ich weiß, dass die Einnahmedaten aufgezeichnet werden.

anderer: \_\_\_\_\_

Ich nahm mein Medikament **weniger** regelmäßig ein.

Grund: \_\_\_\_\_

Mein Einnahmeverhalten blieb **unverändert**.

Weiß ich nicht.

7. Was stellt das MEMS<sup>®</sup>-System für Sie dar?

Ein Hilfsgerät, das motiviert, dem Therapieplan zu folgen.

Eine unnütze technische Spielerei.

Die Benutzung dieses Systems war mir gleichgültig.

**Falls Sie noch weitere Anmerkungen haben, können Sie diese hier notieren:**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Vielen herzlichen Dank für Ihre wertvolle Mitarbeit!**

## Anhang XIII:

<b>FRAGEBOGEN</b>				
<i>Allgemeines zur Medikamenteneinnahme</i>				
<b>Patientennummer</b>				
<input type="checkbox"/> <b>OtCM</b>		<input type="checkbox"/> <b>MEMS</b>		
<b><u>Allgemeine Angaben</u></b>				
Geschlecht		<input type="checkbox"/> weiblich		<input type="checkbox"/> männlich
Alter		_____ Jahre		
<i>Dosierungsschema während der Studie</i>				
<i>von (Datum)</i>	<i>bis (Datum)</i>	<i>morgens (Anzahl Kps)</i>	<i>mittags (Anzahl Kps)</i>	<i>abends (Anzahl Kps)</i>
<b><u>Fragen an Patienten</u></b>				
<i>Haben Sie sich während der Studie selbst um die Einnahme Ihrer Medikamente gekümmert?</i>				
		<input type="checkbox"/> ja		<input type="checkbox"/> nein
		<input type="checkbox"/> teilweise		
<i>Wenn nein / teilweise: Wer organisierte Ihre Medikamenteneinnahme?</i>				
<input type="checkbox"/> ein Familienmitglied				
<input type="checkbox"/> Freunde / Bekannte				
<input type="checkbox"/> Arzt / Arzthelferin				
<input type="checkbox"/> andere: _____				
<i>Wie oft kam es vor, dass Sie Kapseln im Voraus entnommen haben (z.B. morgens für abends; Benutzung einer Wochen- oder Tagesdosette)?</i>				
<input type="checkbox"/> (fast) nie		<input type="checkbox"/> manchmal		<input type="checkbox"/> oft
		(max. Hälfte der Tage)		<input type="checkbox"/> (fast) immer
		(an Mehrzahl der Tage)		
<i>Wenn Sie eine Kapsel aus dem OtCM-Blister / der MEMS-Dose entnommen hatten: Wann schluckten Sie diese in der Regel?</i>				
<input type="checkbox"/> sofort		<input type="checkbox"/> innerhalb der nächsten halben Stunde		<input type="checkbox"/> später
		<input type="checkbox"/> gar nicht		

## **Danksagung**

## Veröffentlichungen

### **Hospital Pharmacy Europe, September/October 2008:**

Functionality and reliability of an innovative system for compliance measurement: OtCM (Objective therapy Compliance Measurement) – smart blister packages

### **Krankenhauspharmazie 02/2009:**

Evaluation eines innovativen Systems zur elektronischen Compliance-Messung: OtCM (Objective therapy Compliance Measurement)

### **Pharmazeutische Industrie 06/2010:**

Blister Packages for Objective Therapy Compliance Measurement. Validity of an innovative system for compliance measurement

### **Posterbeiträge:**

#### **13th Congress of the European Association of Hospital Pharmacists (EAHP), Maastricht, Niederlande, 2008:**

Validation of an innovative system for compliance measurement: OtCM-blister packages (Objective therapy Compliance Measurement)

1. Posterpreis

#### **33. Wissenschaftlicher Kongress des Bundesverbandes deutscher Krankenhausapotheker (ADKA), Lübeck, 2008:**

Entwicklung und Qualitätsprüfung eines neuen Systems zur Compliance-Messung: OtCM (Objective therapy Compliance Measurement)

#### **2nd Pharmaceutical Sciences Fair & Exhibition (PharmSciFair), Nizza, Frankreich, 2009:**

Evaluation of an innovative system for electronic compliance measurement: OtCM-blister packages – Objective therapy compliance measurement

#### **Jahrestagung 2010 der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft (DPHG), Braunschweig:**

Randomized controlled trial comparing compliance-monitoring with electronic OtCM<sup>TM</sup>-blister packages and MEMS<sup>®</sup>

**Vortrag:****Young Pharmaceutical Scientists Meet in Nice, Pre-Satellite Meeting of the 2nd PharmSciFair, Nizza, Frankreich, 2009:**

Evaluation of an innovative system for compliance measurement: OtCM-blister packages – Objective therapy compliance measurement

## **Lebenslauf**

