

**Vergleichende, prospektive Unter-
suchung der Arzneimittelcompliance,
Funktionskapazität und Lebensqualität
bei Patienten mit Rheuma, die mit
Methotrexat peroral oder subkutan
behandelt werden**

Dissertation

zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
im Promotionsfach Pharmazie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und
Geowissenschaften
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Kerstin Maiwald

geboren am 04.07.1984 in Lahnstein

Mainz, 2015

Dekan:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der mündlichen Prüfung:

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	I
Abkürzungsverzeichnis	IV
1 Einleitung.....	1
1.1 Rheumatoide Arthritis und Psoriasis Arthritis	2
1.1.1 Krankheitsbild und Prävalenz.....	2
1.1.2 Netzwerk ADAPTERA	7
1.2 Methotrexat als Basistherapie.....	8
1.2.1 Pharmakologisches Wirkprofil von Methotrexat.....	11
1.2.2 Anwendungsprofil von Methotrexat	12
1.2.3 Sicherheitsprofil von Methotrexat	12
1.3 Arzneimittelcompliance.....	13
1.3.1 Methoden zur Messung der Arzneimittelcompliance	14
1.3.2 Arzneimittelcompliance bei Rheumatoider Arthritis	16
1.3.3 Arzneimittelcompliance bei Methotrexat Therapie	19
2 Zielsetzung und Fragestellungen	20
3 Material und Methoden	22
3.1 Studiendesign.....	22
3.2 MEMS™ gestützte, elektronische Messung der Compliance mit der Methotrexattherapie	26
3.3 Erhebungen mittels Fragebogen.....	31
3.3.1 Messung der Arzneimittelcompliance mittels CQR Fragebogen	31
3.3.2 Messung der Funktionskapazität mittels FFbH und HAQ-DI Fragebogen	32
3.3.3 Messung der Lebensqualität mittels WHO-5 und EQ-5D-3L Fragebogen	35
3.4 Erhebung der Patientenzufriedenheit.....	38
3.5 Statistik.....	41
4 Ergebnisse	43
4.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	43

4.2	Complianceraten mit der Methotrexattherapie gemäß elektronischer Messung.....	50
4.2.1	Taking Compliancerate mittels MEMS™	50
4.2.2	Dosing Compliancerate mittels MEMS™	52
4.2.3	Häufigkeit der Taking Compliance unter peroraler und subkutaner MTX Therapie.....	53
4.2.3.1	Häufigkeit der Taking Compliance von MTX in Abhängigkeit von der Applikationsform (peroral/subkutan)	53
4.2.3.2	Häufigkeit der Taking Compliance von subkutanem MTX in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer	54
4.2.3.3	Determinanten der Taking Compliance	55
4.2.3.4	Einfluss der LCD Display Erinnerungsfunktion auf die Taking Compliance bei Patienten mit peroraler MTX-Therapie	58
4.2.4	Häufigkeit der Dosing Compliance unter peroraler MTX Therapie	59
4.2.4.1	Determinanten der Dosing Compliance.....	59
4.3	Compliance mit der MTX-Anwendung gemäß CQR-Fragebogen	64
4.4	Funktionskapazität gemäß FFbH und HAQ-DI Fragebogen.....	67
4.4.1	Funktionsfragebogen Hannover (FFbH).....	67
4.4.2	Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)	70
4.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WHO-5 und EQ-5D-3L Fragebogen	72
4.5.1	WHO-5 Fragebogen.....	72
4.5.2	EQ-5D-3L Fragebogen	78
4.6	Patientenzufriedenheit gemäß Fragebogen	81
4.6.1	Empfinden der MTX Wirkung / Belastung durch die rheumatische Erkrankung	81
4.6.2	Patientenzufriedenheit mit dem LCD Display	83
4.7	Compliance, Funktionskapazität und Lebensqualität im Netzwerk ADAPThera.....	84
4.7.1.1	Taking Compliance von MTX im Netzwerk ADAPThera ..	87
4.7.1.2	Dosing Compliance von MTX im Netzwerk ADAPThera..	87

4.7.1.3	Auswertung der Fragebögen im Netzwerk ADAPThera...	87
5	Diskussion	93
5.1	Studiendesign und Patientenkollektiv	93
5.2	Complianceraten mit der Methotrexattherapie	96
5.2.1	Complianceraten gemäß elektronischer Messung mit MEMS™	96
5.2.2	Einfluss der Applikationsform auf die Compliance	98
5.2.3	Einfluss der Erkrankungsdauer auf die MTX-Compliance ..	99
5.2.4	Determinanten der MTX-Compliance	99
5.2.5	MTX-Compliance gemäß CQR Fragebogen	101
5.2.6	Funktionskapazität gemäß Fragebogen	101
5.2.7	Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WHO-5 und EQ-5D-3L Fragebogen	102
5.2.8	Erhebung der Patientenzufriedenheit mittels Fragebogen	103
5.3	Netzwerk ADAPThera.....	104
6	Ausblick	106
7	Zusammenfassung	108
8	Literaturverzeichnis.....	110
9	Tabellenverzeichnis	119
10	Abbildungsverzeichnis	126
11	Anhang	129

Abkürzungsverzeichnis

ABC	Abatacept
ACPA	Antikörper gegen citrullinierte Proteine
ACR	American College of Rheumatology
ADM	Adalimumab
AM	Arzneimittel
AZA	Azathioprin
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BV	Bioverfügbarkeit
CASPAR	Classification criteria for Psoriatic Arthritis
CEZ	Certolizumab
CiA	Ciclosporin A
CQ	Chloroquin
CQR	Compliance Questionnaire Rheumatology
CRP	C-reaktives Protein
DAS	Disease Activity Score
DC	Dosing Compliance
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EQ-5D-3L	European Quality of Life Questionnaire
ESR	Erythrozyten Sedimentations Rate
ETC	Etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism
FFbH	Funktionsfragebogen Hannover
FSP	Fertigspritze
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOM	Golimumab
h	Stunde
HAQ	Health Assessment Questionnaire
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire Disability Index
HCQ	Hydrochloroquin
IL	Interleukin
INF	Interferon
INX	Infliximab
kg	Kilogramm
LCD	Liquid Crystal Display
LEF	Leflunomid
m	Meter
MARS	Medication Adherence Report Scale
max.	Maximum
MEMS	Medication Event Monitoring System
min	Minimum
MPR	Medication Possession Ratio
MTX	Methotrexat
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OtCM	Objective therapy Compliance Measurement
p.o.	peroral
PG	Polyglutamat
PHQ-9	Patient Health Questionnaire
PsA	Psoriasis Arthritis
RA	Rheumatoide Arthritis
RF	Rheumafaktor
RFID	Radio-frequency identification
RIX	Rituximab

RNA.....	<i>Ribonukleinsäure</i>
s.c.....	<i>subkutan</i>
SF-36.....	<i>36-Item Short Form Health Survey</i>
SSZ.....	<i>Sulfasalazin</i>
TBL.....	<i>Tablette</i>
TC.....	<i>Taking Compliance</i>
THF.....	<i>Tetrahydrofolsäure</i>
TNF- α	<i>Tumornekrosefaktor alpha</i>
TOC.....	<i>Tocilizumab</i>

1 Einleitung

„Was man nicht erklären kann, sieht man als Rheumatismus an.“ Zu Zeiten von Wilhem Busch Ende des 19. Jahrhunderts diente der Ausdruck „Rheuma“ noch als Sammelbegriff für Krankheiten, für die es keine andere Diagnose gab. Heute wissen wir, dass es sich bei den rheumatischen Erkrankungen um fast 100 verschiedene Krankheitsbilder handelt, an denen in Deutschland ca. 20 Millionen Menschen leiden [1]. Rheumatische Erkrankungen werden, wie in Abb. 1.1 dargestellt, in 4 Kategorien eingeteilt:

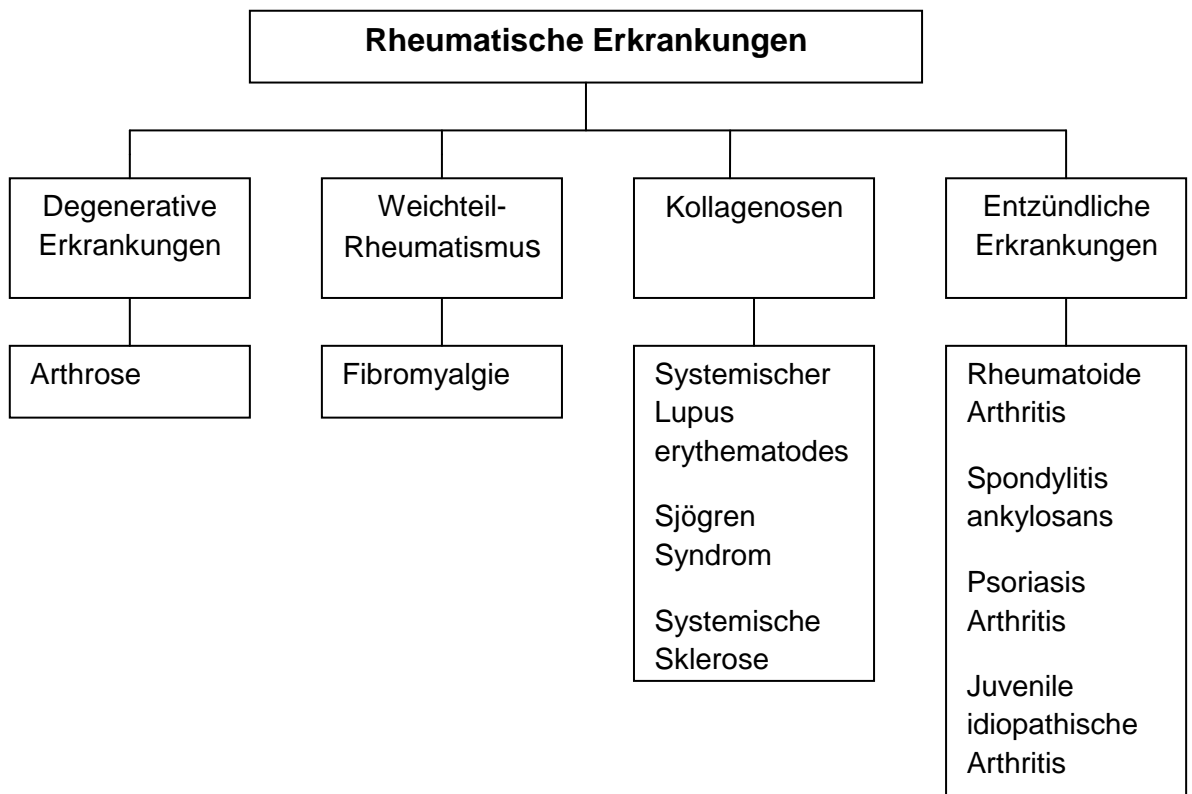


Abb. 1.1: Einteilung Rheumatische Erkrankungen

Rheumatoide Arthritis (RA) und Psoriasis Arthritis (PsA) zählen zu den entzündlichen Erkrankungen.

1.1 Rheumatoide Arthritis und Psoriasis Arthritis

1.1.1 Krankheitsbild und Prävalenz

Rheumatoide Arthritis

Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie definiert die Rheumatoide Arthritis (RA) als eine chronisch, meist in Schüben verlaufende entzündliche Gelenkerkrankung, die mit Schmerzen, Schwellungen, Bewegungseinschränkungen und Deformierungen einhergeht.

Mit einer halben Millionen Betroffener in Deutschland stellt die RA die häufigste rheumatische Erkrankung dar, wobei Frauen dreimal häufiger erkranken. Der Krankheitsbeginn liegt im Mittel zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. Jährlich kommen ca. 40.000 Neuerkrankungen hinzu [1].

Die Belastung durch die Erkrankung erstreckt sich von der Minderung der Lebensqualität bis zu funktionellen Beeinträchtigungen durch irreversible Gelenkzerstörung und Schmerzen [2].

Während der ersten zwei Jahre der Erkrankung entwickeln 10% der Patienten schwerwiegende funktionelle Beeinträchtigungen [3]. Nach 10 Jahren Erkrankungsdauer ist bei über 90% der Patienten eine Verringerung in der Funktionsfähigkeit der Gelenke zu verzeichnen [4]. Neben diesen Einschränkungen für den Patienten geht von der Erkrankung auch ein volkswirtschaftlicher Schaden aus. Nach etwa einem Jahr ist bei einem Drittel der Patienten die Arbeitsfähigkeit eingeschränkt, drei Jahre später sind rund 40% der Erkrankten arbeitsunfähig [5]. Betrachtet man Langzeitstudien, sind nach etwa 10 Jahren Erkrankungsdauer ca. 50% der Patienten arbeitsunfähig. Die meisten Patienten geben ihre Arbeit in den ersten 5 Jahren der Erkrankung auf [6]. Im Jahr 2007 waren in Deutschland 46% der weiblichen und 57% der männlichen RA-Erkrankten noch arbeitsfähig [7].

Als chronisch fortschreitende Autoimmunerkrankung greift das Immunsystem bei der RA körpereigene Strukturen und biologische Moleküle - primär an den Bewegungsorganen an. Zahlreiche Ansätze zur Entstehung und Auslösung der Erkrankung werden diskutiert. Firestein et. al gehen von einer genetischen Disposition und dem Zusammenspiel mit einer unbekanntem Noxe (z.B. Rauchen, Viren, Bakterien) aus [8, 9]. Bei Personen mit einer genetischen Prädisposition löst demnach ein Triggerfaktor eine Autoimmunreaktion aus. Infolgedessen kommt es zur Antigenfreisetzung, Lymphozyten (u.a. T- und B-Zellen) wandern in die Gelenkschleimhaut (Synovialis) ein. Die T-Lymphozyten sind für die

Freisetzung verschiedener Zytokine verantwortlich, die die entzündliche Reaktion in Gang halten. In der Synovialflüssigkeit des rheumatischen Gelenks finden sich sowohl anti- als auch proinflammatorische Zytokine sowie Antizytokinproteine vgl. Tab. 1.1. [9-11]

Tab. 1.1: Ausgewählte Zytokine der RA Pathogenese (IL= Interleukin, INF= Interferon, TNF= Tumornekrosefaktor)

Proinflammatorisch	Antiinflammatorisch	Antizytokinproteine
IL-1	IL-4	IL-1-Rezeptor
IL-6	IL-10	TNF- α -Rezeptor
IL-17		
TNF- α		
INF- γ		

Unter normalen physiologischen Bedingungen befinden sich die anti- und proinflammatorischen Zytokine im Gleichgewicht; bei der RA verschiebt sich das Gleichgewicht zugunsten letzterer. Gerade IL-1 und TNF- α spielen bei der Pathogenese der RA eine übergeordnete Rolle. Sie stimulieren die Proliferation von Synovialzellen - was zur Formation des Pannus führt. Als Bindegewebswucherung wächst dieser in den Gelenkspalt ein und führt zu Funktionseinbußen [10, 12].

TNF- α und IL-1 steuern zudem die Aktivierung von Osteoklasten und lysosomalen Enzymen (Kollagenasen, Matrix-Metalloproteinasen), die wiederum für Knorpel- und Knochendestruktion verantwortlich sind und zum klassischen Erscheinungsbild der RA zählen [13].

Die Theorie der Autoimmunerkrankung stützt sich weitgehend auf dem Nachweis von Autoantikörpern in der Gelenkflüssigkeit und dem Serum von RA Patienten. Sie werden vornehmlich von B-Zellen gebildet [14-17]. Aus klinischer Sicht sind zwei Autoantikörper am bedeutendsten: der Rheumafaktor (RF) und der Anticitrullinierte Protein Antikörper (ACPA).

Der RF ist ein Autoantikörper, der gegen den Fc-Teil von Immunglobulin G gerichtet ist. 50-90% der Patienten leiden an einer RF-seropositiven RA. Allerdings kann man den RF auch bei anderen Autoimmun-/Infektionskrankheiten und sogar bei Gesunden nachweisen [18]. Dennoch gibt der RF einen guten Hinweis auf die Erkrankung und der Nachweis findet in der klinischen Praxis breite Anwendung.

ACPA zählen zu den spezifischsten Antikörpern der RA und finden sich bei 80-90% der Patienten im Serum - teilweise schon lange vor dem Auftreten erster

klinischer Symptome [8, 15, 19]. Sowohl die seropositive RA als auch ein positiver ACPA Nachweis gehen mit einem schwereren Verlauf der Erkrankung sowie stärkeren Gelenkdestruktionen einher [8, 19, 20].

Erste klinische Symptome machen sich bei Patienten auf unterschiedliche Art und Weise bemerkbar. Sie reichen von Müdigkeit, Unwohlsein, geschwollenen Händen bis Schmerzen am Stütz- und Bewegungsapparat. Spezifische Gelenkschmerzen und Bewegungseinschränkungen treten meist erst im weiteren Verlauf der Erkrankung auf, da die RA häufig schleichend über Monate einsetzt [21, 22]. Charakteristisch ist der symmetrische Befall der Fingergrund- oder Kniegelenke. Eines der Leitsymptome der RA ist die Morgensteifigkeit, die mitunter bis zu 2 Stunden anhalten kann [23].

Zur Diagnose der RA werden die Kriterien des American College of Rheumatology (ACR) und der European League Against Rheumatism (EULAR) herangezogen. In Tabelle 1.2 sind die ACR/EULAR Kriterien dargestellt [24, 25]. Die Punktwerte der Kategorien A-D sind zu addieren; ein Score ≥ 6 von maximal 10 führt zur Einstufung als gesicherte RA.

Tab. 1.2: ACR/EULAR Klassifikationskriterien der RA von 2010 [25]

	Kategorie	Punktwert
A	Gelenkbefall	
	1 großes Gelenk	0
	2-10 große Gelenke	1
	1-3 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke)	2
	4-10 kleine Gelenke (mit oder ohne Beteiligung großer Gelenke)	3
	> 10 Gelenke (≥ 1 kleines Gelenk)	5
B	Serologie (mind. 1 Testresultat benötigt)	
	RF und ACPA negativ	0
	Leicht positiver RF oder ACPA	2
	Hoch-positiver RF oder ACPA	3
C	Akute Phase Protein	
	Normaler CRP und ESR	0
	Anormaler CRP oder ESR	1
D	Symptombdauer	
	< 6 Wochen	0
	≥ 6 Wochen	1

CRP:C-reaktives Protein ESR: Erythrozytensedimentationsrate

Neben Schwellungen und Schmerzen bei Druckbelastung bzw. Prüfung der Gelenkbeweglichkeit gehen Laborbefunde in die Bewertung ein. CRP Wert und die

Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sind bei der entzündlichen Arthritis erhöht. Spezifischere Marker, die den Verdacht einer RA erhärten, sind allerdings die Autoantikörper RF und ACPA. Zusätzlich zählen Röntgenuntersuchungen zur Primärdiagnostik [25].

Psoriasis Arthritis

Etwa 110.000 bis 300.000 Menschen in Deutschland leiden an einer Psoriasis Arthritis (PsA) [26]. Der Deutsche Psoriasis Bund geht von einer Psoriasis bei 2% der Bevölkerung aus, von denen wiederum 7-20% eine Psoriasis Arthritis entwickeln. Frauen und Männer sind gleich häufig betroffen. Die Krankheit kann in jedem Alter auftreten, meist zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr [27].

Bei der PsA sind ähnliche Gelenkregionen wie bei der RA befallen und zusätzlich die Fingerendgelenke. Charakteristikum bei der PsA ist die Asymmetrie im Gelenkbefall sowie eine Nagelbeteiligung (Verdickungen oder Abhebung des Nagels, Tüpfelung, Brüchigkeit). Im Gegensatz zur RA sind die Wirbelsäule und Ileosakralgelenke beteiligt. Zum klassischen Befund gehört zudem die Daktylitis - eine stark schmerzende, berührungsempfindliche Schwellung eines Fingers oder Zehs [27, 28]. Diagnostisch ist kein Labortest für die PsA bekannt. Wegen des negativen RF-Autoantikörpernachweis zählt die PsA zu den seronegativen Rheumaformen [29].

2006 legten Taylor et al. neue Klassifikationskriterien für die PsA fest. In Tabelle 1.3 sind die CLASSification criteria for Psoriatic Arthritis (CASPAR) dargestellt [30]. Die Klassifikationskriterien der PsA sind erfüllt bei Vorliegen einer entzündlichen muskuloskelettalen Erkrankung (Gelenk, Wirbelsäule, Sehnen/Sehnenansatz) und einem Score von ≥ 3 Punkten.

Tab. 1.3: CASPAR Klassifikationskriterien der PsA [30]

Kriterien	Beschreibung	Punktwert
Nachweis einer Psoriasis	Bestehende Psoriasis	2
	Anamnestisch bekannte Psoriasis	1
	Positive Familienanamnese für eine Psoriasis	1
Psoriatische Nagelbeteiligung	Tüpfelung, Onycholyse, Hyperkeratose	1
RF negativ		1
Daktylitis	Bestehende Daktylitis (Finger oder Zeh)	1
	Anamnestische Daktylitis	1
Radiologische Zeichen einer gelenknahen Knochenneubildung		1

Bei der Pathogenese spielen wie bei der RA T-Lymphozyten eine wichtige Rolle. Zytokine wie IL-12, IL-23, Interferon- γ und TNF- α sind bei Psoriasis erhöht. Gelenk- und Knorpeldestruktionen werden, wie bei der RA, durch TNF- α und IL-1 vermittelt [31].

In Tabelle 1.4 sind die Merkmale der RA und der PsA gegenübergestellt.

Tab. 1.4: Merkmale der PsA und RA im Vergleich

	Psoriasis Arthritis	Rheumatoide Arthritis
Psoriasis	+	-
Symmetrie	+	++
Asymmetrie	++	+
Serologische Entzündungszeichen	+	++
Daktylitis	+	-
Rheumafaktor	-	+/-
Nagelbeteiligung	+	-
Schwellung Fingergrund- und Mittelgelenke	+	+
Schwellung Fingerendgelenke	-	+

1.1.2 Netzwerk ADAPThERA

In Rheinland-Pfalz leiden 26.000 Bürgern an einer RA. Pro Jahr kommen 1.800 Neuerkrankungen hinzu. Um eine flächendeckende Versorgung von RA Patienten in Rheinland-Pfalz zu verbessern und den Patienten einen schnellen Zugang zu einer zielgerichteten Therapie zu ermöglichen wurde 2011 das Netzwerk ADAPThERA initiiert. Bei gesicherter Diagnose sollte der Behandlungsbeginn mit Basistherapeutika leitliniengerecht innerhalb von 12 Wochen nach Beschwerdebeginn starten. Allerdings dauert es im Schnitt mehr als 52 Wochen bis sich ein Patient in fachärztlicher Behandlung befindet [32]. 22% der Patienten haben zu diesem Zeitpunkt schon Destruktionen an den Knochen der Hände und Füße [33].

Nur durch eine frühe Diagnose und Therapie kann eine optimale Verbesserung der Krankheitsaktivität erzielt werden. Durch das relativ kurze therapeutische Zeitfenster von 3 Monaten ist eine frühzeitige Diagnose und Behandlung sehr wichtig um das Fortschreiten der Entzündung aufzuhalten [34].

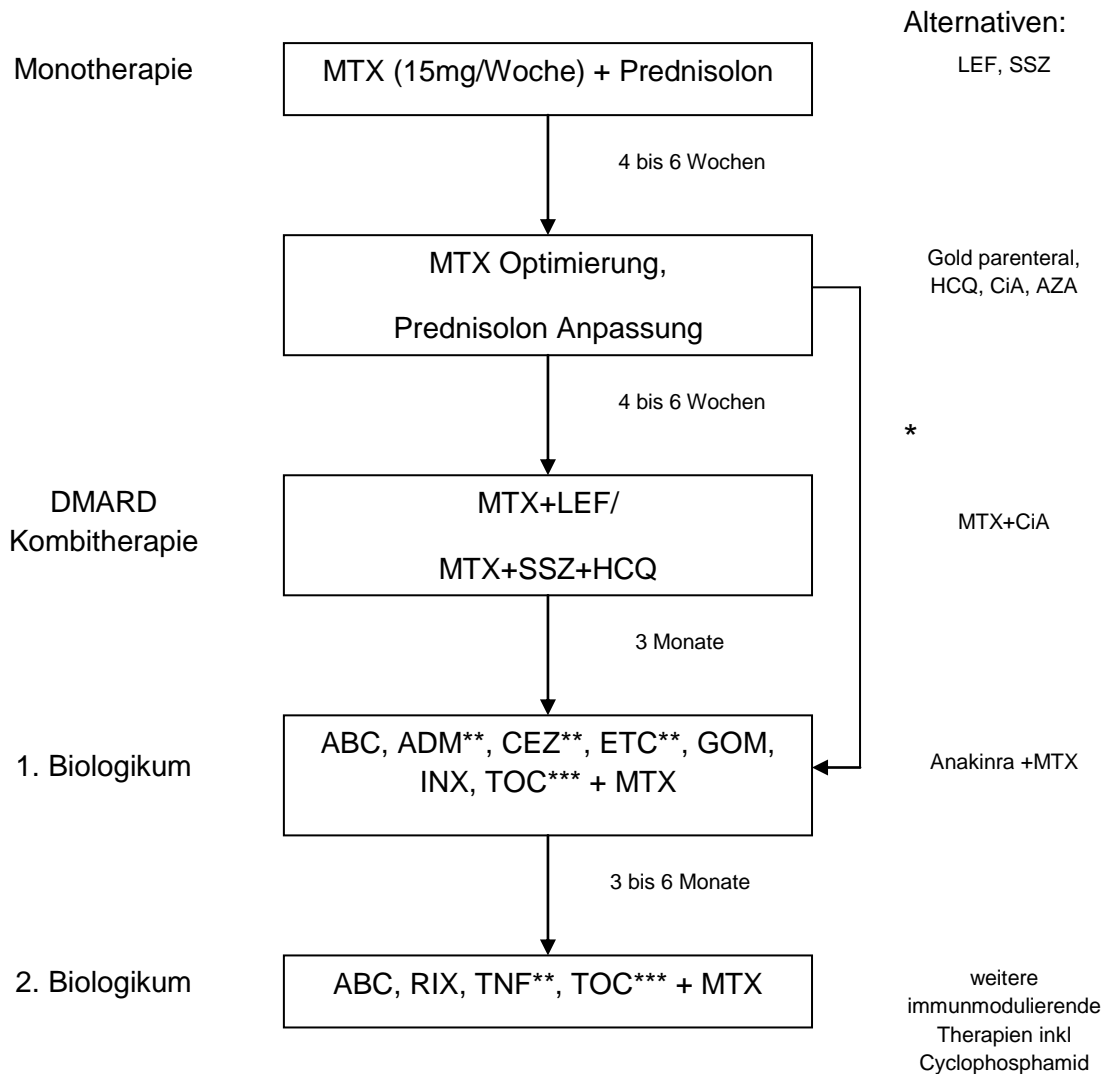
Schon in den ersten 3 Jahren der Erkrankung treten bei 75% der Patienten irreversible Knochenschäden auf [3]. Schon im dreimonatigen therapeutischen Zeitfenster, sind bei einigen Patienten Knochenerosionen nachgewiesen [35]. Jüngste Studien haben gezeigt, dass eine adäquate Therapieanpassung die Krankheitsaktivität senkt und ein besseres klinisches Ergebnis liefert als die heutige Routineversorgung [36].

Mit dem Netzwerk ADAPThERA soll ein Netzwerk für die integrierte, risikoadaptierte Therapie der frühen RA geschaffen werden, um eine optimale, schnelle, lückenlose und patientenindividuelle Therapie zu erreichen. Patienten mit Gelenkschmerzen werden hierzu vom Primärversorger (z.B. Hausarzt) untersucht und ein Screeningbogen ausgefüllt. Ergibt sich hierbei der Anfangsverdacht einer RA, meldet der Arzt den Patienten per Fax bei der ADAPThERA-Leitstelle und parallel bei einem weiterbehandelnden Rheumatologen. Innerhalb von 2 Wochen erhält der Patient eine fachrheumatologische Untersuchung, bei der dem Patienten die Möglichkeit geboten wird, in die ADAPThERA Netzwerk Studie aufgenommen zu werden. Im Rahmen der Studie werden mittels Fragebögen die Lebensqualität, Funktionskapazität und Depression abgefragt. Die Krankheitsaktivität wird mittels Disease Activity Score-28 (DAS28) und Laborwerten bestimmt. Zusätzlich wird den Teilnehmern eine Blutprobe für das Forschungsprojekt ADAPThERA abgenommen. Die Studienteilnehmer sind dazu angehalten, sich

nach den Empfehlungen der DGRh einmal im Quartal bei ihrem behandelnden Rheumatologen vorzustellen.

1.2 Methotrexat als Basistherapie

In der Rheumatherapie kommen zahlreiche Arzneistoffe zum Einsatz, denkbar sind 2569 verschiedene Arzneimittelkombinationen. Methotrexat (MTX) gehört zur Gruppe der Basistherapeutika oder auch Disease Modifying AntiRheumatic DrugS (DMARDS) genannt. Frühzeitig eingesetzt können diese das Fortschreiten der entzündlichen Erkrankung aufhalten. Idealerweise wird eine Remission erreicht, also die vollständige Rückbildung klinischer Symptome [11, 37, 38]. Abb. 1.2 zeigt den aktuellen Therapiealgorithmus der medikamentösen RA Therapie.



ABC: Abatacept ADM: Adalimumab AZA:Azathioprin CEZ: Certolizumab CiA: Ciclosporin A ETC:Etanercept GOM:Golimumab
HCQ:Hydrochloroquin INX:Infliximab LEF: Leflunomid MTX: Methotrexat RIX:Rituximab SSZ: Sulfasalazin TOC:Tocilizumab TNF:TNF- α -Inhibitoren

* Vorliegen hoher Krankheitsaktivität, insbes. mit ungünstigen Prognosefaktoren

** ADM, CEZ, ETC auch f. Monotherapie zugelassen, wenn MTX nicht einsetzbar ist

*** TOC auch f. Monotherapie zugelassen, wenn MTX nicht einsetzbar ist und hat sich in Studien als gleich effektiv in Monotherapie und in Kombitherapie mit MTX erwiesen

Abb. 1.2: Aktualisierter Therapiealgorithmus der S1-Leitlinie zur Medikamentösen Therapie der RA (DGRh 2012)

In den letzten 25 Jahren hat sich MTX weltweit zum Mittel der 1. Wahl in der Rheumatherapie entwickelt. Allein im Jahr 2011 wurde MTX in Deutschland auf ca. 77.000 Rezepten verordnet [39].

Der frühzeitige Einsatz von MTX kann die Gelenkzerstörung verzögern und sogar aufhalten. Die prospektive, randomisierte Studie von Van Dongen et al. belegt,

dass der Einsatz von MTX bei einer undifferenzierten Arthritis die Diagnose RA und auch die radiologische Progression verzögern kann [40].

Leitliniengerecht sollte die Einleitung einer MTX Therapie unmittelbar nach Diagnosestellung erfolgen. In der Regel beginnt man mit einer Dosierung von peroralem oder subkutanem MTX von 15 mg einmal wöchentlich. Erfolgt kein Therapieansprechen nach 6 Wochen, ist die Dosis auf 20 mg/Woche zu erhöhen [41]. Eine Steigerung bis hin zu 25 mg/Woche ist möglich. Mit einem ersten Wirkeintritt ist nach einer Latenzzeit von 4-8 Wochen zu rechnen - volle Wirksamkeit erreicht man nach ca. 2-6 Monaten [38, 42].

Der Erfolg bzw. die Wirksamkeit der DMARD Therapie lässt sich anhand der Krankheitsaktivität (DAS28 Score), mittels Fragebögen zur Funktionseinschränkung bzw. Lebensqualität oder der radiologischen Befunde messen [25].

Der DAS28 ist ein häufig eingesetztes Instrument zur Messung der Wirksamkeit des/der eingesetzten DMARDs und zur Ermittlung des Krankheitszustands. Der DAS28 errechnet sich aus der ermittelten Anzahl 28 definierter geschwollener und druckempfindlicher Gelenke, der Blutsenkungsgeschwindigkeit, dem CRP-Wert bzw. der Einschätzung des Gesundheitszustandes durch den Patienten [24].

Das Ergebnis des DAS28 wird wie folgt kategorisiert:

- DAS28 < 2,6 : Remission
- DAS28 ≤ 3,2 : fehlende bis geringe Krankheitsaktivität
- DAS28 zwischen 3,2 bis 5,1 : mittlere Krankheitsaktivität
- DAS28 >5,1: hohe Krankheitsaktivität

Tabelle 1.5 zeigt die Interpretation des DAS28 hinsichtlich der Wirksamkeit der DMARD Therapie. Gemessen wird das Ansprechen auf die Therapie in Abhängigkeit vom Ausgangswert. Beispielsweise wird als gutes Ansprechen gedeutet, wenn der DAS28 um mindestens 1,2 reduziert und auf einen Absolutwert von ≤ 3,2 gesenkt werden kann. Ein ungenügendes Ansprechen auf die Therapie ergibt sich durch eine Reduktion um weniger als 1,2 und/oder das Persistieren des DAS28 über einem Wert von 5,1.

Tab. 1.5: Interpretation des DAS28 hinsichtlich der Wirksamkeit der DMARD Therapie

DAS Ausgangswert	Reduktion DAS > 1,2	Reduktion DAS > 0,6 u. ≤ 1,2	Reduktion DAS ≤ 0,6
DAS ≤ 3,2	gut	mittelmäßig	ungenügend
3,2 < DAS ≤ 5,1	mittelmäßig	mittelmäßig	ungenügend
DAS > 5,1	mittelmäßig	ungenügend	ungenügend

1.2.1 Pharmakologisches Wirkprofil von Methotrexat

Als Folsäure Analogon beruht die Hauptwirkung von MTX auf der Hemmung der Dihydrofolat-Reduktase, einem Schlüsselenzym im Folsäurebiosyntheseweg. Folsäure wird durch die Reduktase in Tetrahydrofolsäure (THF) umgewandelt. Als Methyl-Donor ist THF an der Synthese von Purinbausteinen beteiligt und Mangel an THF mit Hemmung der RNA- und DNA- Synthese assoziiert. Durch MTX wird so die für die Pathogenese der RA wichtige Proliferation von T-Lymphozyten und folglich auch die Zytokinproduktion unterdrückt (s. auch Abb. 1.3) [11, 43].

Zudem ist eine Erhöhung des Adenosin-Spiegels durch MTX beschrieben. Adenosin hat eine gewebeprotective Wirkung, unterdrückt die Bildung proinflammatorischer Zytokine (TNF- α , IL-6, IL-12) und fördert die Produktion von antiinflammatorischem IL-10. Der positive Effekt gegen die Knorpelzerstörung erklärt sich durch die Hemmung der Kollagenase- und Matrix-Metalloprotease-Synthese [44].

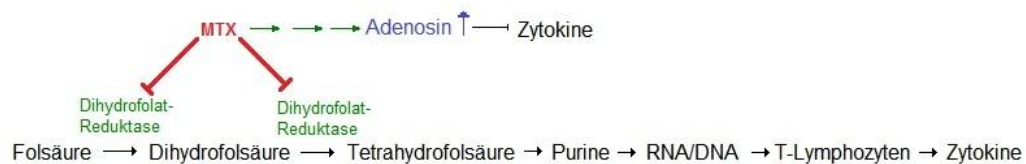


Abb. 1.3: Wirkmechanismus von Methotrexat (schematisch)

Als Strukturanalogon zur Folsäure wird MTX in die Zelle aufgenommen und dort enzymatisch durch die Folyl-Polyglutamat-Synthetase an Glutamatreste gebunden. Es entstehen die langlebigen aktiven Methotrexat-Polyglutamate (MTX-PG). MTX-PG reichern sich intrazellulär, speziell in den Erythrozyten, an und stellt das aktive antiinflammatorische Agens dar. Die Kettenlänge der Polyglutamatreste variiert zwischen 1 bis 7, wobei das Triglutamat (MTX-PG₃) am häufigsten vorkommt. Dervieux postulierte 2010, dass die Länge der PG-Ketten sowohl mit der Höhe der Dosierung als auch mit der Halbwertszeit zusammenhängt. Je höher die Dosierung von MTX gewählt wird, desto längere Polyglutamate entstehen. Die längeren Polyglutamatketten haben außerdem eine längere Halbwertszeit. MTX-PG₃ besitzt beispielsweise eine mittlere Halbwertszeit von ca. 4 Wochen. Eine Steady-State Konzentration wird nach 17 Wochen erreicht, was mit der Lebensdauer der Erythrozyten von ca. 120 Tagen zusammenhängt. Das Erreichen der Steady-State Konzentration nach 17 Wochen kann auch den verzögerten

Wirkeintritt und das Fortbestehen der Wirkung nach Absetzen von Methotrexat erklären [45].

1.2.2 Anwendungsprofil von Methotrexat

Methotrexat kann bei RA oder PsA einmal wöchentlich peroral, subkutan oder intramuskulär verabreicht werden. In der Praxis dominieren die perorale und subkutane Arzneiform.

Das Verhältnis der verordneten Tabletten zu Fertigspritzen ist ungefähr gleich. Im Jahr 2011 wurden 53% der RA Patienten MTX in Tablettenform und 47% als MTX-Fertigspritze verschrieben [39]. Betrachtet man die Bioverfügbarkeit (BV) von peroralem und subkutanem MTX, so stellt man Unterschiede fest. Bei Dosierungen von <15 mg/Woche ist die BV noch in etwa gleich, ab einer Dosis von ≥ 15 mg schwankt die BV bei oraler Applikation stark. Es wird von einer BV von 25-100% berichtet. Zur Steigerung der peroralen BV kann die Dosierung aufgesplittet werden. Abstände von 6-12 Stunden zwischen den Einnahmen scheinen ausreichend [44, 46-48].

Braun et al. zeigten in einer randomisierten Studie, dass mit der subkutanen Darreichungsform schneller eine Reduktion der Krankheitsaktivität erreicht wird als mit der peroralen Applikationsform. Ein Wechsel von peroraler auf s.c. Applikation resultierte bei 30% der Nonresponder in einem Therapieerfolg [49].

1.2.3 Sicherheitsprofil von Methotrexat

Bei Rheuma wird MTX als sogenannte Low-Dose Therapie im Milligramm Bereich einmal wöchentlich eingesetzt.

Das ungewöhnliche Dosierungsintervall von einmal pro Woche birgt aber die Gefahr von Unter- oder Überdosierung. Unterdosierungen sind auf mangelnde Compliance zurückzuführen und Überdosierungen auf Einnahmefehler [50]. Balkow beschrieb in seiner Dissertation acht Fälle einer letalen MTX-Überdosierung. Diese waren durch tägliche Einnahme anstelle wöchentlicher Einnahme bedingt. Die Patienten verstarben aufgrund von Myelosuppression durch die hohen MTX-Dosen [50].

Die MTX-Überdosierungen treten selten auf. Gefahr besteht dann für den Patienten, wenn er sich in eine andere Umgebung begibt (z.B. stationärer Krankenhausaufenthalt, Pflegeheim), in der das Personal nicht ausreichend mit einer Low-Dose Methotrexat Therapie vertraut ist [51].

35% der Patienten mit einer RA oder PsA brechen die MTX Therapie innerhalb von 10 Jahren ab. Als Grund für das Absetzen von MTX ist bei 78% der RA Patienten und 62% der PsA Patienten das Auftreten von Toxizität in Form von Nebenwirkungen angegeben. Bei 12% RA und 18% PsA Patienten wird die Therapie wegen Unwirksamkeit beendet [52].

Subjektiv beschreiben die Patienten Nebenwirkungen, die direkt ihre Lebensqualität beeinflussen, beispielsweise Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit und Haarausfall. Rheumatologen schenken allerdings den hepatischen, hämatologischen und pulmonalen Nebenwirkungen stärkere Beachtung [53, 54].

Ein Anstieg von Transaminasen tritt sehr häufig auf, Leberzirrhose bei 0,1-1% der Patienten [42]. Interessanterweise tritt die Lebertoxizität bei Patienten mit PsA etwa doppelt so häufig auf als bei Patienten mit RA und ist einer der Hauptgründe für einen Therapieabbruch [52, 55]. Insbesondere zu Beginn der Therapie sollte deshalb eine engmaschige Laborkontrolle (Transaminasen) erfolgen.

Zur Verminderung der Nebenwirkungen hat sich in der Praxis die Gabe von 5 mg Folsäure 24 Stunden nach der MTX Gabe etabliert. Gerade auf den Anstieg der Leberenzyme hat die Folsäure Supplementation einen positiven Einfluss [25, 55-57].

Seit den 1980er Jahren wird MTX erfolgreich in der Rheumatherapie eingesetzt und besitzt trotz einiger schwerwiegender Nebenwirkungen ein sehr gutes Sicherheitsprofil. Nicht zuletzt deshalb ist MTX die Leitsubstanz in der Behandlung der RA.

1.3 Arzneimittelcompliance

Übersetzt man das Wort „to comply“ ins deutsche, so finden sich Worte wie „sich unterwerfen“, „sich fügen“ oder „sich nach etwas richten“. Alle diese Übersetzungsvorschläge geben dem Wort „Compliance“ eine negative Wertung.

Haynes definiert Compliance vielmehr als „den Grad, in dem das Verhalten einer Person in Bezug auf die Einnahme eines Medikamentes, das befolgen einer Diät oder die Veränderung des Lebensstil mit dem ärztlichen oder gesundheitlichen Rat korrespondiert“ [58].

Unter Compliance versteht man also nicht zwangsläufig nur die korrekte Einnahme von Medikamenten. Auch das Erscheinen zu Arztterminen, ein Therapieabbruch, eine verspätete Inanspruchnahme von ärztlichen Dienstleistungen, das

Aufgeben des Rauchens oder das Nichteinhalten von Ernährungsempfehlungen fallen unter den Begriff der „Compliance“. Obwohl eine eindeutige Definition fehlt, hat sich im deutschen Sprachgebrauch der Begriff „Therapietreue“ bewährt.

Osterberg et al. beschrieben, dass ein voller therapeutischer Effekt nur erreicht werden kann, wenn Patienten die Therapieanweisung engmaschig befolgen. Gerade die Therapietreue und die Kontinuität in der Behandlung sind entscheidende Faktoren bei der Bewertung der therapeutischen Wirksamkeit [59].

Entscheidenden Einfluss auf die Therapietreue scheint auch die Dauer der Erkrankung zu haben. Studien haben gezeigt, dass eine chronische Erkrankung mit einer schlechteren Compliance einhergeht [59,60]. Barber et al. zeigten, dass schon 10 Tage nach dem Einlösen einer neuen Verschreibung 30% der Patienten mit einer chronischen Erkrankung mind. eine Dosis ausgelassen haben - 50% davon bewusst, die anderen 50% versehentlich [61].

Neben der Dauer der Erkrankung spielt aber auch die Komplexität des Therapie-schemas eine Rolle. Je höher die Anzahl der einzunehmenden Arzneimittel, desto niedriger ist die Compliance [58]. Auch die Dosierungsfrequenz nimmt einen Einfluss auf die Therapietreue. Je häufiger ein Arzneimittel pro Tag appliziert werden muss, desto schlechter ist die Compliance [62]. Selbst bei Dosierungsregimen von einmal wöchentlich liegt die Einnahmetreue bei nur 51%, da die Patienten hier häufiger vergessen, das Arzneimittel einzunehmen [63, 64].

Auch die Kosten aufgrund eines unnötigen Wechsels zu teureren Arzneimitteln aufgrund von vermeintlichem Nichtansprechen der Therapie bei Non-Compliance dürfen nicht vergessen werden [65, 66]. Es ist davon auszugehen, dass sich die indirekten Kosten der Non-Compliance in Deutschland auf 7-10 Mrd. Euro summieren. Das sind rund 18% der Gesamtkosten der GKV Ausgaben im Jahr 2010 [66, 67].

1.3.1 Methoden zur Messung der Arzneimittelcompliance

Zahlreiche Methoden zur Compliancemesung sind beschrieben. Generell unterscheidet man direkte und indirekte Methoden [58]. Jede der Methoden birgt spezielle Vor- und Nachteile. In Tabelle 1.6 sind ausgewählte Methoden der Compliance Messung aufgelistet.

Tab. 1.6: Ausgewählte Methoden der Compliance Messung

Direkte Methoden	Beispiele
Beobachten des Patienten bei der Arzneimitteleinnahme	
Therapeutisches Drug Monitoring	Arzneistoffe, Metabolite (Blut/Urin), Marker
Indirekte Methoden	Beispiele
Tabletten zählen (Pill count)	
Patientenbefragung	Interview, Fragebögen (MARS, CQR)
Messen eines Surrogatparameters	Blutdruck
Patiententagebuch	
Rezepteinlösung (Pharmacy Refill)	
Elektronische Messung der Medikationseinnahme	MEMS TM , OtCM, Helping Hand [®] , e-Pill, Cerepak [®]

MEMSTM = Medication Event Monitoring System OtCM: Objective therapy Compliance Measurement

Nachteilig an der direkten Methode des Therapeutischen Drug Monitorings ist die aufwendige und teure Methodenfindung. Als invasive Methode, durch z.B. Blutentnahme, belastet es den Patienten und bedeutet Arbeitsaufwand für das Personal. In der täglichen Routine ist diese Methode somit kaum praktikabel und nicht für jeden Wirkstoff umsetzbar. Das direkte Beobachten des Patienten bei jeder Arzneimitteleinnahme ist ebenfalls kaum in die Praxis umsetzbar. Ausnahmen bilden eventuell stationäre Bedingungen [59].

Die indirekte Methode des Tablettenzählens, dem sogenannten „Pill Count“ ist bei klinischen Studien weit verbreitet. Hierbei wird die Anzahl der verbliebenen Tabletten in der Arzneimitteldose nach einem bestimmten Zeitpunkt bestimmt. Der Vorteil besteht in der einfachen Durchführbarkeit und den objektiven Ergebnissen. Allerdings ist dieses System nicht manipulationssicher. Der Patient kann Tabletten leicht entsorgen, statt einzunehmen [59, 68].

Bei der Anwendung von Fragebögen ist das Spektrum breit gestreut - unterschiedliche Compliance Fragebögen können eingesetzt werden. Beispiele sind der Morisky-Fragebogen, der MARS-Fragebogen oder der Compliance Questionnaire Rheumatology. Vorteil von Fragebögen ist eine einfache Durchführung sowie geringe Kosten. Großer Nachteil ist die Subjektivität in den Antworten [68, 69].

Surrogatparameter sind ebenfalls eine indirekte Methode der Complianceerhebung. Die Messung des Blutdrucks lässt Rückschlüsse auf die Arzneimitteleinnahme von Antihypertonika zu. Allerdings kann ein noch erhöhter

Blutdruck auch durch eine unzureichende Arzneimittelwahl/-kombination/-dosis bedingt sein und nicht durch mangelnde Einnahme [70].

Das Gleiche gilt bei der Beurteilung des DAS28 als Surrogatmarker. Ein hoher DAS28 Wert von z.B. 5,2 kann auf eine schlechte Einnahmetreue zurückzuführen sein – es kann aber auch sein, dass das gewählte DMARD bei diesem Patienten keine ausreichende Wirkung zeigt [71].

Neben der Arzneimittelschwundmessung durch den „Pill Count“ hat sich in klinischen Studien die elektronische Messung der Compliance als Goldstandard bewährt [72]. Mit dem Medication Event Monitoring System (MEMS™) lässt sich elektronisch die Zeit und das Datum der Öffnung der Arzneimitteldose festhalten. Auf diese Weise lassen sich Compliance-Muster erkennen, da man sehr detaillierte Informationen erhält wann der Patient sein Arzneimittel entnimmt und wann nicht [73].

Um die Compliance adäquat abzubilden, sollte auf eine Kombination verschiedener Messmethoden zurückgegriffen werden.

1.3.2 Arzneimittelcompliance bei Rheumatoider Arthritis

Studien zeigen, dass eine gute Arzneimittel-Compliance im frühen Stadium der Rheumatoiden Arthritis das Krankheitsgeschehen positiv beeinflussen und funktionelle Beeinträchtigungen reduzieren kann [74, 75].

In der Literatur sind Compliance-Raten für unterschiedliche Therapeutika von 30-85% für Rheumapatienten beschrieben [65, 76-78]. Die Arzneimittelcompliance bei Rheumapatienten schwankt also stark. Patienten geben verschiedene Gründe für non-compliantes Verhalten an. Aus Patientensicht sind Schmerzen, Angst vor dem Fortschreiten der Erkrankungen und Funktionseinschränkungen paradoxerweise Gründe, die Therapieempfehlungen nicht zu befolgen [79], denn eine schlechte Compliance geht mit einer erhöhten Krankheitsaktivität einher [80].

Nebenwirkungen und Wirkungslosigkeit bezüglich der Arzneimittel spielen eine übergeordnete Rolle im Rahmen der Therapietreue. 40% der Patienten unterbrechen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen. Gerade im ersten Behandlungsjahr sind die Abbruchraten (non-persistence) höher als nach längerer Therapiedauer [74, 81]. Allein die Angst vor Nebenwirkungen verleitet Patienten schon dazu, ihr Arzneimittel nicht mehr einzunehmen [82]. Daneben lassen sich aber noch andere Gründe für Non-Compliance in der Rheumatherapie finden. 37% der Erkrankten vergessen sich ein neues Rezept ausstellen zu lassen. 30% der Patienten vergessen schlichtweg das Arzneimittel einzunehmen [81].

Je länger die Patienten erkrankt sind, desto niedriger ist die Compliance. Tuncay et al. stellten fest, dass bereits nach einem Jahr nur noch 30% der Patienten eine lückenlose Arzneimittelaufnahme aufzeigten. 10% der Patienten missachteten sogar komplett die Anweisungen des Arztes [74, 76, 78].

Auch eine beginnende Remissionsphase kann die Therapietreue negativ beeinflussen. Fühlen sich die Patienten gesund bzw. schmerzfrei werden Arzneimittelapplikationen ausgelassen [81, 82]

In Tabelle 1.7 sind ausgewählte Studien zur Arzneimittelcompliance bei der Anwendung von DMARDS in chronologischer Reihenfolge aufgelistet.

Tab. 1.7: Ausgewählte Studien zur Compliance mit DMARDS

Medikation	Studie	Anzahl Patienten [N]	Dauer [Monate]	Methode	Compliance Definition	Compliancerate [%]
D-Penicillamin	Deyo et al. 1981 [83]	9	6	Medikationsaufzeichnungen	Eingelöste Rezepte/Verschreibungen	84
D-Penicillamin	Pullar et al. 1988 [84]	26	1	Pharmakologische Marker	Einnahme \geq 85% verordnete Medikation	58
D-Penicillamin	Doyle et al. 1993 [85]	49	> 2	Urin - Metabolite	100% AM Einnahme	61
DMARDS	Krüger et al. 1993 [74]	716	12/24	Patientenakte	Fortsetzung initiale Basistherapie nach 12 bzw. 24 Monaten	47,1/18,3
MTX/SSZ/NSAR	De Klerk et al. 2003 [86]	23/25/33	6	MEMS™ und Fragebogen (CQR)	Taking Compliance gemäß elektronischer Messung/ Ergebnis des Fragebogens	107/72/80 (MEMS) 85 (CQR)
DMARDS	Tuncay et al. 2007 [78]	100	12	Patientenbefragung	Lückenlose AM-Einnahme	30,2
DMARDS	Grijalva et al. 2007 [87]	14.932	108	Medikationsdatei	Keine Rezepteinlösung \geq 90 Tage	56
DMARDS	Pascual-Ramos et al. 2009 [88]	75	24	Patientenbefragung	Zeit bis zur ersten Unterbrechung AM-Einnahme über die Dauer von einer Woche	66
DMARDS	Van den Bemt et al. 2009 [89]	228	Einmaliges Ausfüllen der Fragebögen/Interview	Fragebogen (CQR/MARS) + Patienteninterview	Gewichtung Fragebogen + Angabe der Medikationseinnahme im Interview	67 (CQR) 60 (MARS) 98,5 (Interview)
DMARDS	Contreras-Yáñez et al. 2010 [76]	96	24	Fragebogen, für MTX zusätzlich Serumanalyse	Ergebnis des Fragebogens	50,5 78 (nur MTX)
MTX	De Thurah et al. 2010 [75]	91	9	Fragebögen (u.a. CQR)	Ergebnis der Fragebögen	70,6
MTX	De Thurah et al. 2010 [90]	941	120	Medikationsdatei	Dauer der Medikationslücken	80
DMARDS	Müller et al. 2012 [82]	2.000	12	Fragebogen	100% Medikationseinnahme	80,3
MTX	Mueller et al. 2015 [91]	9592	24	Berechnung der MPR anhand von MTX-Verschreibungen (GKV-Datenbank)	Nonadherence : MPR <80%	61

Abkürzungen: SSZ=Sulfasalazin, NSAR=Nichtsteroidale Antirheumatika, AM=Arzneimittel GKV=Gesetzliche Krankenversicherung MPR=Medication Possession Ratio (Anteil an Tagen, an denen der Patient genügend Medikation zur Verfügung hat)

1.3.3 Arzneimittelcompliance bei Methotrexat Therapie

Zur Verhinderung der Krankheitsprogression ist eine regelmäßige Einnahme des Basistherapeutikums MTX von großer Bedeutung. Der Krankheitsverlauf wird durch Therapietreue positiv beeinflusst [92].

Die Complianceraten mit MTX-Therapie schwanken von 40-107%. Lediglich 5,7% der Patienten nehmen zu hohe MTX Dosen ein, dagegen kommt es bei 19-22% zu Unterdosierungen [71, 93]. Nur in vereinzelten Studien werden, die Gründe für ein non-compliantes Einnahmeverhalten der oralen MTX-Therapie analysiert. Polymedikation geht mit einer schlechten Compliance von MTX einher, auch Depressionen tragen zu einem non-complianten Verhalten bezüglich der MTX-Einnahme bei [93]. Contreras-Yáñez et al. wiesen 2010 nach, dass auch die Anzahl der DMARDS bei der Compliance eine Rolle spielt. Bei einer MTX-Monotherapie wurde eine Compliancerate von 78% festgestellt. Die Kombinationstherapie von MTX+SSZ resultierte in einer Compliancerate von 40%, die Dreier-Kombination von MTX+CQ+SSZ knapp 49%. Bei der Vierer-Kombination von MTX+CQ+SSZ+LEF wurde eine Compliancerate von nur 14,3% verzeichnet, allerdings wurden nur 7 von 83 Patienten mit diesem Regime behandelt [76]. Auch trägt die Angst vor Nebenwirkungen und potenziellen Langzeit-/Spätfolgen durch die Therapie zu einer schlechten Compliance mit MTX bei [94].

De Klerk et al. bestimmten die Compliance von MTX mittels MEMSTM und dem CQR-Fragebogen. Die elektronische Messung ergab eine Taking Compliance von 107%. Die anhand von Fragebögen ermittelte Einnahmetreue betrug 85%. Zudem wurde festgestellt, dass MTX nur von 81% der Patienten in der richtigen Dosis eingenommen wurde [86, 95]. Auch Pascual Ramos et al. stellen fest, dass 41% der Patienten bei einer Beobachtungszeit von zwei Jahren mindestens eine Dosis auslassen [88].

2 Zielsetzung und Fragestellungen

Wenn Patienten unter einer chronischen Erkrankung wie der RA oder der PsA leiden, ist in den meisten Fällen eine lebenslange medikamentöse Therapie notwendig. Die Basismedikation mit den sogenannten DMARDs kann die Krankheitsprogression bei rheumatoiden Erkrankungen verhindern. Im günstigsten Fall wird eine Remission erreicht. Um dieses Ziel zu erreichen, muss die Arzneimitteltherapie nach Diagnosestellung so bald als möglich eingeleitet werden. Eine zuverlässige Arzneimittelcompliance der Patienten ist für den Therapieerfolg unabdingbar. Allerdings schwanken die Complianceraten der Rheumapatienten mit MTX und anderen DMARDs sehr stark. Eine zufriedenstellende Einnahmetreue ist nicht die Regel. Überwiegend war bisher die Compliance mit der oralen MTX-Therapie Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen, während die Compliance mit der subkutanen MTX-Therapie selten geprüft wurde. Aus Deutschland sind bisher keine Vollpublikationen zur Arzneimittelcompliance von Rheumapatienten mit peroraler oder subkutaner MTX-Therapie bekannt. Zielsetzung dieser Arbeit war es daher, die Arzneimittelcompliance mit der MTX-Therapie bei Patienten mit RA oder PsA vergleichend bei peroraler oder subkutaner Applikation über einen Beobachtungszeitraum von 6 bzw. 9 Monaten zu ermitteln. Hierzu sollte eine prospektive, nicht-interventionelle klinische Studie bei Rheumapatienten durchgeführt werden, die insbesondere die Frage nach dem Einfluss der Applikationsart von MTX auf die Compliancerate zum Gegenstand hatte. Als primäre Zielgröße wurde die Taking Compliance gewählt und auf einen Unterschied bei peroraler und subkutaner MTX-Applikation untersucht. Bei Patienten mit subkutaner MTX-Applikation wurde zudem nach Zeitpunkt der Diagnosestellung stratifiziert, um einen möglichen Einfluss der Erkrankungsdauer auf die Compliancerate festzustellen.

Insbesondere folgende Fragestellungen sollten im Rahmen der Arbeit analysiert werden:

- Unterscheiden sich die Taking Complianceraten mit der MTX-Therapie bei Rheumapatienten (bestimmt mit einer elektronischen Monitoringmethode) bei peroraler bzw. subkutaner Applikation und 6- bis 9-monatiger Beobachtungsdauer?
- Unterscheiden sich die Taking-Complianceraten bei Rheumapatienten mit subkutaner MTX-Therapie (bestimmt mit einer elektronischen Monitoringmethode) in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur Diagnosestel-

lung (≤ 24 Monate/ > 24 Monate Erkrankungsdauer) bei 6-monatiger Beobachtungsdauer?

- Wie hoch ist die Dosing-Compliancerate (bestimmt mit einer elektronischen Monitoringmethode) bei Rheumapatienten mit der oralen MTX-Therapie bei 9-monatiger Beobachtungsdauer?
- Haben die Determinanten Geschlecht, Alter, Erfahrung mit der MTX-Therapie, Anzahl einzunehmender Arzneimittel pro Tag einen Einfluss auf die Complianceraten?
- Hat non-compliantes/compliantes Verhalten einen Einfluss auf den Disease Activity Score?
- Verändert sich die Taking-/Dosing-Compliancerate durch eine Erinnerungsfunktion am MEMSTM-Behälter (elektronisch kontrolliertes Arzneimittelbehältnis)?
- Wird eine Erinnerungsfunktion am MEMSTM-Behälter als nützlich angesehen?
- Kann mit der deutschen Version des Fragebogens „Compliance Questionnaire Rheumatology“ die Compliance der Patienten abgeschätzt werden?
- Wie sind der Grad der Funktionseinschränkungen, das Wohlbefinden und die Lebensqualität im Studienkollektiv?
- Können Faktoren erkannt werden, die die Funktionskapazität, das Wohlbefinden oder die Lebensqualität beeinflussen?
- Wie empfinden die Patienten die Wirkung von MTX und wie stark belastet sie die rheumatische Erkrankung?

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Arzneimittelcompliance mit der MTX-Therapie und mögliche Einflussfaktoren sollen eine Grundlage für die zukünftige, interdisziplinäre Betreuung von Rheumapatienten bilden.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die prospektive, nicht interventionelle, multizentrische Patientenstudie wurde 2012 von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz positiv bewertet. Sie wurde offen durchgeführt. Folgende Einrichtungen haben an der Studie mitgewirkt: Rheumaambulanz der I. Medizinischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz (MZ), Rheumaambulanz des ACURA Rheumazentrum Bad Kreuznach (KH) sowie die rheumatologische Gemeinschaftspraxis [REDACTED] [REDACTED] Bad Neuenahr/Ahrweiler (BN/A). Im Rahmen der Durchführung, Auswertung und Dokumentation der Studie wurden die Anforderungen der Good Clinical Practice, die ethischen Grundsätze der Deklaration von Helsinki sowie die Richtlinien des Datenschutzgesetzes beachtet und eingehalten. Patientenspezifische Daten werden nach 10 Jahren gelöscht.

Es wurden die in Tabelle 3.1 dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien beachtet.

Tab. 3.1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter \geq 18 Jahre	Alter < 18 Jahre
Schriftliche Einwilligungserklärung bezüglich Datenerfassung und Mitwirkungsbereitschaft an der Studie	Keine Bereitschaft zu Teilnahme an der Studie
Diagnostizierte RA/PsA	Keine diagnostizierte RA/PsA
Basistherapie in Form von Methotrexat peroral oder subkutan	taubstumm und/oder blind

Jedes mitwirkende Zentrum wurde von einer Krankenhausapothekerin persönlich aufgesucht und über die Studie aufgeklärt und geschult. Die Rekrutierung der Patienten im Zentrum MZ und KH erfolgte durch eine Krankenhausapothekerin. Die Rekrutierung der Patienten am Zentrum BN/A wurde von der behandelnden Ärztin vorgenommen.

Jedem potentiellen Teilnehmer wurde die Studie im Einzelgespräch vorgestellt und anhand der Patienteninformation (s. Anlage 1) detailliert erklärt. Dem Patienten wurde ausreichend Zeit eingeräumt sich für oder gegen eine Teilnahme an der Studie zu entscheiden. Der Patient wurde ausführlich über den Umgang seiner patientenbezogenen Daten informiert und zudem erläutert, dass ihm durch eine Nicht-Teilnahme an der Studie keinerlei Nachteile entstehen. Die Teilnahme an der Studie konnte durch den Patienten jederzeit ohne Angabe von Gründen

beendet werden. Hat der Patient sich zu einer Teilnahme bereiterklärt, wurde ihm die Einwilligungserklärung vorgelegt und vom Patienten und der aufklärenden Person (s. Anlage 2) unterschrieben. Dem Patienten wurde eine Kopie ausgehändigt; das Original im Studienordner abgelegt.

Nach dem Einschluss des Patienten wurden die Studienmedikation (im Zentrum BN/A durch die behandelnde Ärztin) sowie die Fragebögen ausgehändigt. Die Studienmedikation erhielt der Patient jeweils in der vom Arzt verschriebenen Stärke und Applikationsform.

Anhand der Medikation und der Erkrankungsdauer wurden die Patienten drei verschiedenen Gruppen zugeteilt:

- Gruppe 1: Methotrexat peroral (MTX p.o.)
- Gruppe 2: Methotrexat subkutan (MTX s.c.);
Erkrankungsdauer \leq 24 Monate
- Gruppe 3: Methotrexat subkutan (MTX s.c.);
Erkrankungsdauer $>$ 24 Monate

Als Studienmedikation wurde Methotrexat der Firma Medac als Fertigspritze (FSP) bzw. Medac oder Hexal als Tabletten (TBL) verwendet. Ein Patient wollte während der laufenden Studie wieder auf sein reguläres Fertigarzneimittel umgestellt werden, er erhielt dann Lantarel[®] 7,5 mg Tabletten (Methotrexat, Firma Pfizer) während der restlichen Studiendauer. In Tabelle 3.2 sind die Herstellerfirmen und Dosisstärken der verwendeten MTX-Fertigarzneimittel aufgelistet.

Tab. 3.2: Als Studienmedikation verwendete MTX-haltige Fertigarzneimittel

subkutan	peroral
Metex [®] 7,5 mg FSP	Metex [®] 2,5 mg TBL
Metex [®] 10 mg FSP	Metex [®] 7,5 mg TBL
Metex [®] 12,5 mg FSP	Metex [®] 10 mg TBL
Metex [®] 15 mg FSP	Methotrexat HEXAL 15 mg TBL
Metex [®] 17,5 mg FSP	
Metex [®] 20 mg FSP	
Metex [®] 22,5 mg FSP	
Metex [®] 25 mg FSP	

Standardmäßig erhielten die Patienten bei Studieneinschluss 10 FSP oder 30 TBL verpackt in einem entsprechenden MEMS[™] Behälter (s. Abb. 3.6 und 3.7). Zur besseren Unterscheidung war jede Stärke mit einem entsprechend anders-

farbigen Etikett versehen. Patienten der Tablettengruppe, die MTX in 2 Wirkstärken benötigten, erhielten für jede Wirkstärke einen MEMS™ Behälter.

Die Patienten der Gruppe 1 (MTX p.o.) wurden insgesamt 9 Monate (39 Wochen) beobachtet. Bei diesen Patienten wurde der Standarddeckel des MEMS™-Behältnis nach 6 Monaten gegen einen Deckel mit LCD-Erinnerungsfunktion ausgetauscht. Erhielten die Patienten MTX als Fertigspritze (Gruppe 2 und 3) so belief sich die Beobachtungszeit auf 6 Monate (26 Wochen). Bei manchen Patienten verlängerte sich die Beobachtungszeit geringfügig, da nicht alle Patienten exakt nach 26/39 Wochen einen Termin beim behandelnden Rheumatologen erhalten konnten.

Die offene, elektronische Compliancemesung wurde mittels MEMS™ (Medication Event Monitoring System) durchgeführt. Während der gesamten Studiendauer erhielten die Patienten ihre Medikation von der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz. Mussten Tabletten oder Fertigspritzen während der Studiendauer nachgefüllt werden, erhielten die Patienten die Medikation in Folie eingeschweißt per Post, mit einer Anleitung zur Umfüllung in das jeweilige MEMS™-Behältnis. Therapieänderungen (Wechsel der Wirkstärke, Wechsel von p.o. auf s.c. oder umgekehrt) wurden vom behandelnden Rheumatologen entsprechend der ärztlichen Entscheidung vorgenommen. Die Patienten erhielten umgehend die neue verordnete MTX-Medikation in der entsprechenden Applikationsform und/oder Wirkstärke. Zusätzlich wurde in der Gruppe mit MTX p.o. nach 6 und 9 Monaten ein Pill Count durchgeführt. Die Fragebögen wurden den Patienten zu Beginn und am Ende der Studie ausgehändigt. Zudem wurde zu Beginn und am Studienende bei den ADAPThera Patienten der DAS28 bestimmt. Jeder Patient erhielt außerdem das Dokumentationsblatt „Versehentliches Öffnen der MEMS™-Dose“ um abweichende Öffnungen des Behälters zu dokumentieren (s. Anlage 3). Die Abbildung 3.1 zeigt den Studienablauf in einem Fließdiagramm in zeitlicher Abfolge.

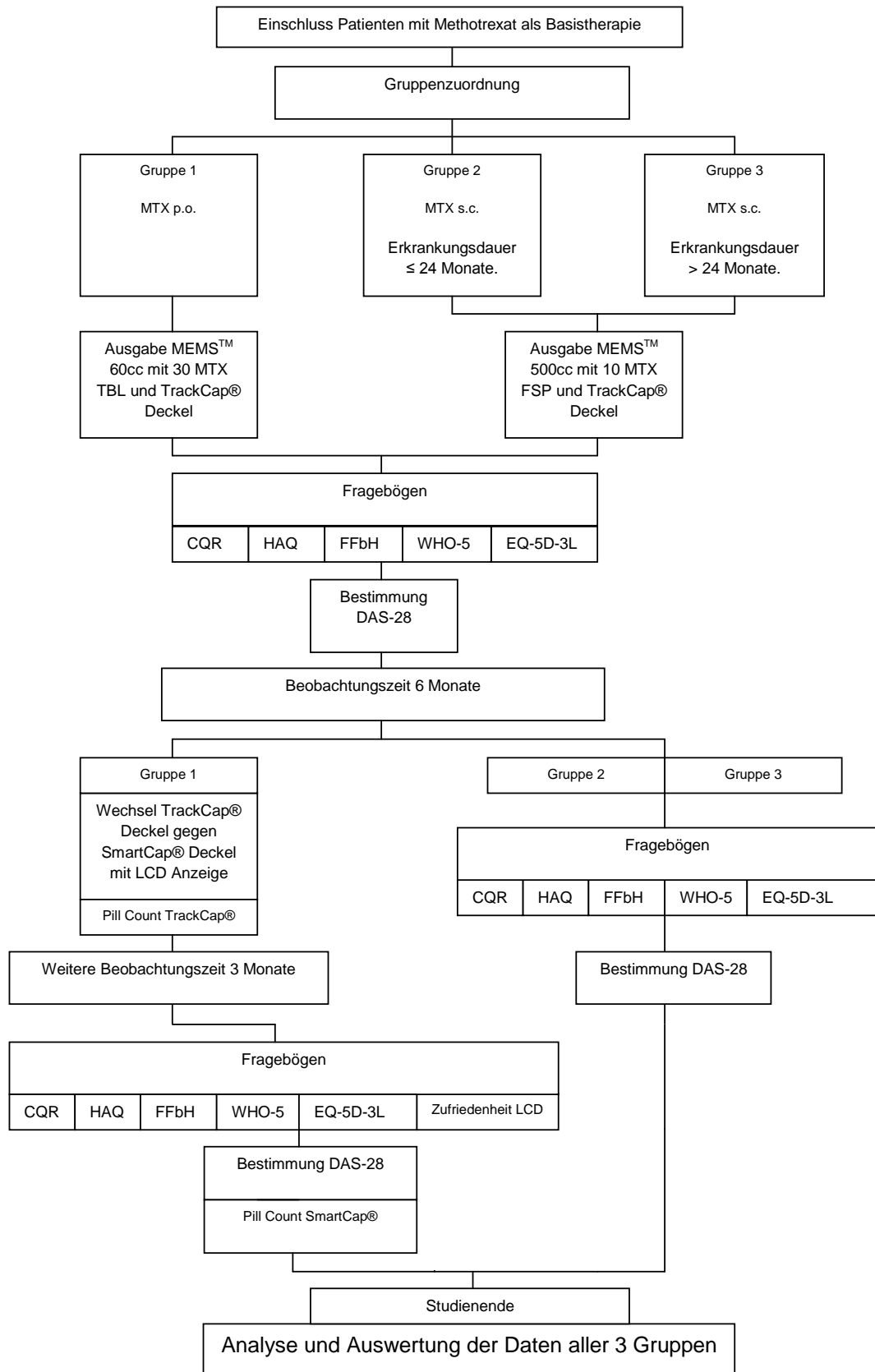


Abb. 3.1: Fließdiagramm Studienablauf

3.2 MEMS™ gestützte, elektronische Messung der Compliance mit der Methotrexattherapie

Die elektronische Compliancemessung wurde mittels MEMS™ (Medication Event Monitoring System) der Firma MWV Healthcare (ehemals Firma AARDEX) durchgeführt.

Folgende Materialien wurden von der Firma MWV Healthcare bezogen und eingesetzt:

- MEMS™-TrackCap® in den Größen 38 mm und 45 mm
- MEMS™-SmartCap® in der Größe 38 mm
- HDPE Medikationsbehälter der Größen 60 cc und 500 cc
- PowerView Version 3.5.2
- MEMS™- Communicator

Das MEMS™ System besteht aus einem Medikationsbehälter und einem zugehörigen Deckel. Zwei unterschiedliche Deckel können beim MEMS™-System zum Einsatz kommen: MEMS™-TrackCap® oder MEMS™-SmartCap®.

MEMS™-TrackCap®

Der TrackCap®-Deckel ist ein rein weißer Deckel. In den Deckel ist ein Mikrochip integriert, der Datum und Uhrzeit der Öffnung aufzeichnet. Im Rahmen der Studie wurde auf dem Deckel ein Aufkleber mit der Information „1x pro Woche“ aufgebracht. Die Compliance wurde in Gruppe 1-3 mittels TrackCap® über 6 Monate gemessen. In Abbildung 3.2 ist der TrackCap®-Deckel (45 mm Durchmesser) abgebildet.



Abb. 3.2: TrackCap®-Deckel

MEMS™-SmartCap®

Der SmartCap®-Deckel verfügt neben dem eingebauten Mikrochip zusätzlich über ein LCD Display auf der Oberseite des Deckels. Dieses Display zeigt die Anzahl der Dosenöffnungen innerhalb der letzten 24 Stunden an. Damit der De-

ckel als Erinnerungsfunktion genutzt werden kann, wurde er speziell für diese Studie von der Firma MWV Healthcare programmiert, so dass alle 24 Stunden ein Strich kreisförmig um die Anzahl der angezeigten Öffnungen erscheint. Insgesamt sind 12 Striche möglich, da das LCD-Display originär für ein Dosierintervall von 12 Stunden konzipiert wurde. Den Patienten wurde zur Erklärung eine Anleitung ausgehändigt (s. Anlage 4). Auch hier wurde ein Aufkleber mit der Information „1x pro Woche“ angebracht. Die Compliance wurde mittels SmartCap[®] in Gruppe 1 (MTX p.o.) über 3 Monate bestimmt. In Abbildung 3.3 ist der SmartCap[®]-Deckel dargestellt. In Abbildung 3.4 die Erklärung des LCD-Display.



Abb. 3.3: SmartCap[®]-Deckel



Abb. 3.4: Funktion LCD-Display

Links: Öffnung am Tag der Einnahme

Mitte: Anzeige am Tag nach der Einnahme

Rechts: Anzeige an Tag 7 (heute erneute Einnahme)

Bei jedem Aufschrauben des Deckels werden Datum und Uhrzeit in einem integrierten Mikrochip aufgezeichnet.

Mittels der Software PowerView Version 3.5.2 konnten die gespeicherten Daten jederzeit mittels des MEMS[™]-Communicators ausgelesen und gespeichert werden (siehe Abbildung 3.5).

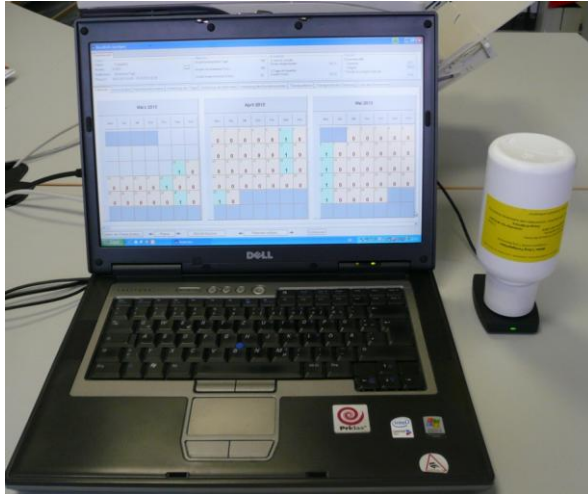


Abb. 3.5: Auslesen der gespeicherten Informationen der MEMS™-Behältnis

Rechts im Bild: MEMS™-Communicator mit MEMS™-Deckel plus Dose

Die Fertigspritzen wurden in MEMS 500 cc Behältnisse abgefüllt, die Tabletten in 60 cc Behältnisse. Jedes Medikationsbehältnis wurde mit einem Etikett gemäß ApothekenBetrO §14 gekennzeichnet. Je nach Wirkstärke wurde außerdem eine andere Etikettenfarbe gewählt. In Abbildung 3.6 und 3.7 sind die Medikationsdosen für die Fertigspritzen und Tabletten dargestellt.



Abb. 3.6: MEMS™-Medikationsbehälter mit MTX Fertigspritzen



Abb. 3.7: MEMS™-Medikationsbehälter mit MTX Tabletten

Die initiale Füllung der Dosen betrug bei den Fertigspritzen 10 Stück. Diese Füllmenge erlaubte noch eine bequeme Entnahme für den Patienten. 2 Nachfüllungen wurden vorgenommen, nach ca. 9 Wochen sowie die letzte Nachfüllung nach weiteren 9 Wochen Studiendauer.

In der Tablettengruppe wurden zum Studienbeginn 30 Tabletten abgefüllt. Nahm der Patient 2 Tabletten für seine Dosierung ein (z.B. 2 x 10 mg bei einer Dosierung von 20 mg) wurde die Dose nach ca. 14 Wochen nachgefüllt. Erhielt der Patient den neuen LCD Deckel, wurden auch 30 Tabletten initial eingefüllt.

Tab. 3.3: Schema der Tablettennachfüllung

	Fertigspritze	Tabletten
Initial	10	30
1. Nachfüllung	10	30
2. Nachfüllung	6	

Im Rahmen der durchgeführten Studie wurden folgende Messgrößen anhand von MEMS™ ermittelt:

Gruppe 1 (MTX p.o.)

Taking Compliance in [%]:

Anzahl der erfolgten Tabletteneinnahmen im Verhältnis zur Anzahl der verordneten Tabletteneinnahmen

Dosing Compliance in [%]:

Anzahl der Tage, an denen das Arzneimittel in der korrekten Dosierung eingenommen wurde im Verhältnis zur Anzahl der verordneten Dosierungen

Gruppe 2 und 3 (MTX s.c.)

Taking Compliance in [%]:

Anzahl der Fertigspritzenapplikationen im Verhältnis zur Anzahl der verordneten Fertigspritzenapplikationen

Die Patienten wurden

- als taking compliant eingestuft, wenn sie $\geq 93\%$ bis 100% der verordneten Dosierungen angewandt haben
- als dosing compliant eingestuft, wenn sie $\geq 93\%$ bis 100% der verordneten Dosierungen eingenommen haben.

Die Grenze $\geq 93\%$ wurde gewählt, da ein zweimaliges Auslassen der Dosierung über 6 Monate einer Taking Compliance von 92% entspricht. Dies kann einer zweiwöchigen Therapieunterbrechung entsprechen. Studien haben gezeigt, dass es patientenindividuelle Schwankungen im Abbau der MTX-Polyglutamate gibt. Bereits nach ein bis fünf Wochen können die MTX-Triglutamate (MTX-PG₃) metabolisiert sein. Bei den Monoglutamaten ist ein Efflux aus der Zelle möglich - bereits nach ein bis zwei Wochen werden 90% der MTX-PG₁ in Blutanalysen nicht mehr nachgewiesen [96]. Die höchsten MTX Konzentrationen wurde nach sieben Tagen in unreifen Erythrozyten gefunden. Bereits nach 14 Tagen sinken diese Konzentrationen rapide ab und sind nach 28 Tagen nicht mehr nachweisbar [97]. Aufgrund dessen wurden die Patienten in dieser Studie als Compliant eingestuft, wenn sie $\geq 93\%$ bis 100% ihrer verordneten MTX Dosen eingenommen/appliziert haben.

Wochentags bezogene Auswertung der Compliance

Im Rahmen der Studie wurde untersucht, ob ein bestimmter Wochentag für das Auslassen einer MTX-Applikation prädestiniert ist. Hierzu wurde von jedem Patienten der Einnahmetag ermittelt und ein Ranking bezüglich der Wochentage mit den ausgelassenen Dosen erstellt.

Verifizierung der Dosing Compliance

Mittels Pill Count wurde in Gruppe 1 (MTX p.o.) die Arzneimitteleinnahme kontrolliert, da es nur eine von der 1:1 Beziehung (eine Deckelöffnung = Entnahme einer Dosisform) abweichende Beziehung geben konnte (beispielsweise 2 x eine 10 mg Tablette bei einer Dosierung von 20 mg MTX). Nach 6 und 9 Monaten wurde die Anzahl der verbliebenen Tabletten im MEMSTM-Behälter gezählt. Die Dosing Compliance mittels Pill-Count wurde anhand folgender Formel berechnet:

$$\frac{(\text{Anzahl ausgegebene Tabletten} - \text{Anzahl zurückgegebene Tabletten}) (\text{IST})}{\text{Anzahl verordnete Tabletten} (\text{SOLL})} \times 100$$

Erfassung ausgewählter Determinanten der Compliance

Für die Determinanten Geschlecht, Alter, MTX-Erfahrung und Anzahl einzunehmender Arzneimittel wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zur Taking- bzw. Dosing-Compliance besteht. Die Daten wurden durch direkte Befragung der Patienten erhoben bzw. der Patientenakte entnommen. Die Determinanten wurden mit der Taking- bzw. Dosing-Compliance korreliert.

3.3 Erhebungen mittels Fragebogen

Die Patienten wurden jeweils bei Studieneinschluss und -ende (nach 9 Monaten in Gruppe 1; nach 6 Monate in Gruppe 2 und 3) gebeten verschiedene Fragebögen zur Arzneimittelcompliance, Funktionskapazität und zur Lebensqualität zu beantworten. Patienten, die im Rahmen des Netzwerks ADAPThERA behandelt werden, bekamen nur den Compliance Fragebogen (CQR) ausgehändigt, denn diese Patienten füllen alle drei Monate bei ihrem behandelnden Rheumatologen die folgenden Fragebögen aus: HAQ, FFbH, WHO-5, EQ-5D-3L. Die Ergebnisse der Fragebögen der „ADAPThERA-Patienten“ konnten aus der Datenbank des Netzwerks übernommen werden.

3.3.1 Messung der Arzneimittelcompliance mittels CQR Fragebogen

Die Arzneimittelcompliance wurde in Ergänzung zur elektronischen Messung mittels MEMS™ auch per Fragebogen bestimmt. Zum Einsatz kam der Compliance Questionnaire Rheumatology (CQR). Hierbei handelt es sich um einen 19 Fragen umfassenden spezifisch für Rheumapatienten entwickelten Fragebogen. De Klerk et al. entwickelten diesen Fragebogen auf Grundlage von Patientenbefragungen zu ihrem Arzneimittel-Einnahmeverhalten [77]. Die englische Version des Compliance Questionnaire Rheumatology wurde zum Zweck der Studie ins Deutsche übersetzt und den Patienten zu Beginn und zum Ende der Studie ausgehändigt (s. Anlage 5). Die Fragen beziehen sich speziell auf den Umgang mit Rheuma-Arzneimitteln. Die Beantwortung erfolgt anhand einer vier Punkte umfassenden Likert-Skala. Jeder Antwortmöglichkeit ist ein bestimmter Punktwert in Abhängigkeit von der Art der Frage zugeordnet (s. Tabelle 3.4).

Tab. 3.4: CQR Punktwerte.

Antwort	Punktwert der Fragen 1, 2, 3, 5, 6, 7, 10, 13 bis 18	Punktwert der Fragen 4, 8, 9, 11, 12, 19
Ich stimme voll zu	4	1
Ich stimme zu	3	2
Ich stimme nicht zu	2	3
Ich stimme überhaupt nicht zu	1	4

Bei den Fragen, bei denen eine Zustimmung positiv bzw. negativ bezüglich der Compliance ist, wird die volle Zustimmung jeweils mit der höchsten bzw. niedrigsten Punktzahl bewertet. Die Fragen 4, 8, 9, 11, 12 und 19 würden ansonsten einen hohen Punktwert ergeben, wenn die Patienten eine Antwort wählen, die eine schlechte Compliance aufzeigt.

Der CQR Score errechnet sich wie folgt:

$$\text{CQR} = \frac{(\sum \text{Punktwert} - 19)}{0,57}$$

Der CQR - Score ergibt einen Wert zwischen 0 und 100, wobei 100 eine ideale Compliance darstellt und 0 eine vollständige Non-Compliance. Haben die Patienten bei der Beantwortung Fragen ausgelassen, so wurde der Fragebogen bei ≥ 4 fehlenden Antworten nicht ausgewertet. Wurden ≤ 3 Fragen nicht beantwortet, so wurden ersatzweise die fehlenden Antworten mit dem Mittelwert aller durch den Patienten beantworteten Fragen bewertet.

Der erhaltene CQR-Score wurde in Relation zum Ergebnis der elektronischen Taking Compliance-Messung mittels MEMS™ gesetzt und auf Übereinstimmung geprüft.

3.3.2 Messung der Funktionskapazität mittels FFbH und HAQ-DI Fragebogen

Die Funktionskapazität wurde anhand von zwei verschiedenen Fragebögen, nämlich dem Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) und dem Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) ermittelt. Beide Fragebögen sind laut der Leitlinien zum Management der frühen RA als Dokumentationsinstrument zur Erfassung des Funktionsstatus regelmäßig einzusetzen [25]. Im Rahmen dieser Studie wurde jeder teilnehmende Patient zum Zeitpunkt 0 (Studienbeginn) und nach 6 bzw. 9 Monaten (Studienende) gebeten die Fragebögen zu beantworten.

Funktionsfragebogen Hannover (FFbH)

Der Funktionsfragebogen Hannover umfasst 18 Fragen zur Ermittlung der Funktionsbeeinträchtigung bei Aktivitäten des täglichen Lebens. Der FFbH ist ein validiertes Instrument, das überwiegend im deutschsprachigen Raum eingesetzt wird. In Anlage 6 ist der FFbH abgebildet. Es gibt jeweils 3 Antwortkategorien für jede Frage mit den Punktwerten 0, 1 und 2 (siehe Tabelle 3.5)

Tab. 3.5: Bewertungsskala für den FFbH Fragebogen

Bewertungsskala		
Punktwert	Antwortkategorie	Definition
2	Ja	Tätigkeit ohne Schwierigkeiten auszuführen
1	Ja, aber mit Mühe	Schwierigkeiten beim ausführen der Tätigkeit (z.B. Schmerzen; es dauert länger als früher; man muss sich dabei abstützen)
0	Nein oder mit fremder Hilfe	Tätigkeit nicht durchführbar bzw. nur durchführbar durch Hilfe Anderer

Der FFbH - Score errechnet sich aus den gegebenen Antworten nach Bewertung wie folgt:

$$\text{Funktionskapazität (\%)} = \frac{\text{Erreichte Punktzahl} \times 100}{2 \times \text{Anzahl der gültigen Antworten}}$$

Die Funktionskapazität wird somit in Prozent der maximal erreichten Punktzahl angegeben:

100% bis > 80%	normale Funktionskapazität
80% bis > 70%	mäßige Funktionskapazität
70% bis 60%	auffälliger Befund
< 60%	klinisch relevante Funktionsbeeinträchtigung

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)

Der Health Assessment Questionnaire (HAQ) wurde im Jahr 1978 an der Stanford University von dem Arzt James M. Fries et. al. entwickelt und ist international verbreitet [98]. Seinerzeit war es einer der ersten Fragebögen, der die Funktionseinschränkung aus Patientensicht evaluierte. Der HAQ umfasst mehrere Instrumente zur Erfassung der Funktionsbeeinträchtigung der Patienten. Diese sind im Einzelnen die Arzneimitteleinnahme, Nebenwirkungen, Krankheitsstatus, Schmerzen und Funktionseinschränkungen. Das Hauptelement beschreibt die Funktionseinschränkungen und wird als „Disability-Index“ (HAQ-DI) ausgewertet. Der HAQ-DI wird häufig als Synonym für den HAQ verwendet. In dieser Studie

wurde ausschließlich der HAQ-DI der Studienteilnehmer evaluiert. In Anlage 7 ist der HAQ-DI Fragebogen abgebildet.

Der validierte HAQ-DI fragt 8 verschiedene Segmente bezüglich Funktionseinschränkungen im Alltag der Patienten ab. Die Segmente umfassen folgende Merkmale:

1. Ankleiden und Körperpflege
2. Aufstehen
3. Essen und Trinken
4. Gehen
5. Hygiene
6. Erreichen von Gegenständen
7. Greifen
8. Andere Tätigkeiten

Zusätzlich wird bei den Segmenten 4 und 8 gefragt, ob die Patienten Hilfsmittel oder Hilfe von Anderen bei den genannten Tätigkeiten in Anspruch nehmen.

Die Bewertung der Antworten zu den einzelnen Segmenten erfolgt anhand von Punktwerten. Es können 0-3 Punkte vergeben werden (s.Tab. 3.6)

Tab. 3.6: Bewertungsskala für den HAQ-DI

Bewertungsskala	
Punktwert	Antwortkategorie
0	ohne jede Schwierigkeiten
1	mit einigen Schwierigkeiten
2	mit großen Schwierigkeiten
3	nicht dazu in der Lage

Jeder Antwort wird der entsprechende Punktwert zugeordnet, wobei der höchste Wert einer einzelnen Antwort als Ergebnis für das gesamte Segment gewertet wird. Bei der Angabe von Hilfsmitteln oder Hilfe Anderer bei den angegebenen Tätigkeiten erhöht sich der Segmentwert auf 2, wenn der Ausgangswert 1 beträgt. Wurde die Frage des Segments bereits mit einer Antwort mit einem Punktwert von 2 oder 3 beantwortet, erfolgt durch die Angabe von Hilfsmitteln oder Hilfe Anderer keine zusätzliche Erhöhung.

Der HAQ -DI-Score errechnet sich wie folgt:

$$\text{HAQ-Score} = \frac{(\sum \text{Segmentwert})}{8}$$

Wurde ein Segment bei der Beantwortung ausgelassen, wird durch die Anzahl der gültig beantworteten Segmente geteilt (statt durch 8).

Der resultierende HAQ-DI Index liegt zwischen 0 und 3. Bei einem Index zwischen 0 bis 1 liegen milde bis moderate Einschränkungen bei den dargestellten Alltagstätigkeiten vor. Bei einem Index von 1 bis 2 liegen moderate bis starke Schwierigkeiten vor, bei einem Index von 2 bis 3 sind die Patienten stark bis sehr stark in der Verrichtung der abgefragten Tätigkeiten eingeschränkt. Je höher somit der HAQ Wert, desto höher der Grad an Beeinträchtigung.

Die gemessene Funktionskapazität nach FFbH und der HAQ-DI wurden für jeden Studienteilnehmer verglichen und auf Unterschiede geprüft.

DAS28

Zu Beginn und zum Ende der Studie wurde bei den ADAPThera Patienten die Krankheitsaktivität mittels DAS28 bestimmt.

Das Ergebnis des DAS28 wird wie folgt kategorisiert:

- DAS28 < 2,6: Remission
- DAS28 ≤ 3,2: fehlende bis geringe Krankheitsaktivität
- DAS28 zwischen 3,2 bis 5,1: mittlere Krankheitsaktivität
- DAS28 >5,1: hohe Krankheitsaktivität

Die Krankheitsaktivitäten gemäß DAS28 wurden mit den Ergebnissen des FFbH und des HAQ-DI bei Patienten innerhalb des Netzwerks ADAPThera verglichen.

3.3.3 Messung der Lebensqualität mittels WHO-5 und EQ-5D-3L

Fragebogen

Zur Messung der Lebensqualität kommen der WHO-5 Fragebogen und der EQ-5D-3L Fragebogen zum Einsatz. Beide Fragebögen werden auch im Rahmen des Netzwerks ADAPThera eingesetzt. Die Fragebögen wurden den Patienten zu Studienbeginn und -ende mit der Bitte um Beantwortung ausgeteilt.

WHO-5 Fragebogen

Der WHO-5 Fragebogen wurde 1998 am Zentrum für Psychische Erkrankungen in Nordseeland/Dänemark zur Messung der subjektiven Lebensqualität entwickelt [99]. Anhand des Fragebogens ermittelt man das psychische Wohlbefinden der Patienten innerhalb der letzten 2 Wochen. Er umfasst 5 Fragen zum Wohlbefinden. Der Fragebogen ist ein Instrument mit sehr kurzer Bearbeitungszeit (max. 1 min) und deckt mit seinen 5 Fragen die Bereiche Stimmung (gute Laune, Ent-

spannung), Vitalität (Aktivität, frisch und ausgeruht aufwachen) und generelles Interesse (Interesse an Aktivitäten) ab. In zahlreichen Studien wurde der Fragebogen validiert und findet international eine breite Anwendung. Die Antwortmöglichkeiten umfassen 6 Kategorien und sind in Tabelle 3.7 dargestellt. In Anlage 8 ist der WHO-5 Fragebogen abgebildet.

Tab. 3.7: Bewertungsskala für den WHO-5 Fragebogen

Bewertungsskala	
Punktwert	Antwortkategorie
0	zu keinem Zeitpunkt
1	ab und zu
2	etwas weniger als die Hälfte der Zeit
3	etwas mehr als die Hälfte der Zeit
4	meistens
5	die ganze Zeit

Zur Auswertung werden die Punktwerte, die jede der 5 Antworten ergibt, addiert. Der WHO-5 Index errechnet sich aus der Summe der Punktwerte der Antworten (max. 5) und erstreckt sich über einen Zahlenwert von 0-25. Null bezeichnet hierbei das geringste Wohlbefinden/Lebensqualität und 25 das größte Wohlbefinden bzw. höchste Lebensqualität. Durch Multiplikation mit der 4 wird der WHO-5 Index in Prozent [%] berechnet. Null % bezeichnet das schlechteste Befinden und 100% das Beste. Als deutlich reduziertes Wohlbefinden gilt ein Prozentsatz kleiner 52% = 13 Punkte.

Geringe Wohlfühlwerte rechtfertigen noch keine gesicherte Diagnose einer Depression, sind aber ein guter Anhaltspunkt, um spezifischere Diagnosemaßnahmen einzuleiten.

EQ-5D-3L Fragebogen

Der EQ-5D-3L Fragebogen wurde 1987 von der EuroQol Gruppe entwickelt. Der validierte Fragebogen bezieht sich auf den Gesundheitszustand der Patienten und umfasst zum einen den 5 Dimensionen umfassenden Fragebogen und zum anderen eine visuelle Analog Skala (EQ-VAS) [100]. Anhand beider Instrumente lässt sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität ermitteln. Die 5 Dimensionen (5D) des Fragebogen beziehen sich auf:

- Beweglichkeit/Mobilität
- Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen

- Alltägliche Tätigkeiten (Arbeit, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivität)
- Schmerzen/ körperliche Beschwerden
- Angst/ Niedergeschlagenheit

Die 5 Dimensionen lassen sich anhand von 3 Stufen=Level (3L) beantworten:

1. keine Probleme
2. mäßige Probleme
3. extreme Probleme/ nicht dazu in der Lage

In Anlage 9 ist der EQ-5D-3L Fragebogen und in Anlage 10 der EQ-VAS abgebildet.

Eine quantitative Einschätzung des individuellen Gesundheitszustands wird durch Kombination der 5 Dimensionen und der 3 Level gewonnen. Insgesamt lassen sich so 243 mögliche Gesundheitszustände abbilden. Jeder Gesundheitsstatus besteht aus einem 5-stelligen Zahlencode, beispielsweise 11111. Dieser Code bedeutet, dass der Patient bei keiner der 5 Dimensionen Probleme hat.

Der Gesundheitsstatus (5-stelliger Zahlencode) kann durch einen Algorithmus in einen EQ-5D Index umgewandelt werden. Dieser Index kann einen Wert zwischen 0 und 1 annehmen, wobei 1 die beste anzunehmende Lebensqualität darstellt und die Zahl 0 Tod bedeutet.

Zur Bestimmung des EQ-5D-3L Index wird die Veränderung zum Ausgangswert 1 (Zahlencode: 11111) gemessen. Von diesem Wert wird je entsprechend dem Level der Antwort ein festgelegter Wert (vgl. Tabelle 3.8) subtrahiert.

Tab. 3.8: Bewertungsskala für den EQ-5D-3L Index

Beschreibung	Level	Wert
Konstant zum Ausgangswert	2 oder 3	-0,001
Zusätzlich zum Ausgangswert	3	-0,323
Beweglichkeit/Mobilität	2	-0,099
	3	-0,327
Fähigkeit, für sich selbst zu sorgen	2	-0,087
	3	-0,174
Alltägliche Tätigkeiten	-	-
Schmerzen/körperliche Beschwerden	2	-0,112
	3	-0,315
Angst/Niedergeschlagenheit	2	-
	3	-0,065

Für den Zahlencode 11123 ergibt sich beispielsweise ein Index von:

$$1 - 0,001 - 0,323 - 0,112 - 0,065 = 0,499$$

Bei der Auswertung kann auch jede Dimension einzeln betrachtet werden und bezüglich der 3 Level ausgewertet werden. Die Zahl 3 würde hierbei extreme Probleme und somit eine schlechte Lebensqualität bezüglich der betrachteten Dimension bedeuten und die Zahl 1 eine optimale Lebensqualität.

Im zweiten Teil des Fragebogens, der visuellen Analog Skala, schätzen die Patienten ihren momentanen Gesundheitszustand zwischen 0 und 100 ein. Die Patienten markieren hierzu eine Zahl zwischen 0 und 100. Wobei 100 = bester denkbarer Gesundheitszustand und 0 = schlechtester denkbarer Gesundheitszustand bedeutet. Der VAS kann unabhängig vom EQ-5D-3L betrachtet und bewertet werden.

3.4 Erhebung der Patientenzufriedenheit

Empfinden der MTX Wirkung / Belastung durch rheumatische Erkrankung

In Ergänzung des CQR wurden auf dem gleichen Fragebogen die Zufriedenheit der Patienten mit der Wirkung von MTX und die Belastung durch die Rheumatische Erkrankung erfragt. Hierzu wurden die Patienten gebeten eine Zahl zwischen 0 und 10 auf der visuellen Analogskala einzukreisen.

Wie empfinden Sie die Wirkung von Methotrexat bei Ihrer Erkrankung?

Keine 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 wirkt sehr gut

Bitte kreisen Sie eine Zahl zwischen 0 und 10 ein

Wie sehr leiden Sie unter Ihrer rheumatischen Erkrankung?

gar nicht 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr stark

Bitte kreisen Sie eine Zahl zwischen 0 und 10 ein

Abb. 3.8: Visuelle Analogskala (VAS) zur Zufriedenheit mit der MTX Wirkung und der Belastung durch die rheumatische Erkrankung

Die Ergebnisse wurden in Relation zur elektronisch gemessenen Compliance mittels MEMS™ gesetzt.

Patientenzufriedenheit LCD Display

Mithilfe eines selbst erstellten Kurzfragebogens wurde die Zufriedenheit der Patienten mit dem LCD Display gemessen. Der Fragebogen wurde den Patienten der Gruppe 1 (MTX p.o.) nach der 3-monatigen Beobachtungsphase mit dem MEMS™ SmartCap® zur Beantwortung übergeben. Die Antworten umfassten drei Kategorien. Zudem konnten die Patienten in einem Freitext Anmerkungen oder Hinweise notieren. Die Auswertung erfolgte deskriptiv. In Abb. 3.9 ist der Fragebogen zur Zufriedenheit mit dem LCD-Display dargestellt.

Fragebogen LCD Funktion

Anwendungsbeobachtung bei Rheumapatienten zur Einnahme von Methotrexat

Datum:

Liebe Patientin, lieber Patient,

wir interessieren uns dafür, wie Sie die LCD Funktion bei Ihrer MEMS –Dose beurteilen.
Bitte geben Sie an, welche Aussage am ehesten für Sie zutrifft.

Ihre Angaben werden selbstverständlich vertraulich behandelt und anonymisiert
ausgewertet.

1. Die LCD Funktion hilft mir, meine Einnahme nicht zu vergessen.

ja

nein

Keine Verbesserung

2. Die LCD Funktion im Deckel hilft mir zu sehen, dass ich die Tabletten am Einnahmetag
schon eingenommen habe.

ja

nein

Keine Verbesserung

3. Die LCD Funktion im Deckel hilft mir, eine doppelte Einnahme der Tabletten zu
verhindern.

ja

nein

Keine Verbesserung

4. Eine Erinnerungs-Funktion würde ich mir auch für mein Handelspräparat wünschen.

ja

nein

egal

5. Sonstige Anmerkungen zur LCD Funktion im Deckel und Verbesserungsvorschläge

Abb.3.9: Fragebogen Zufriedenheit mit dem LCD Display

3.5 Statistik

Nach Abschluss der elektronischen Compliancemessung mittels MEMS™ erfolgte das Auslesen der dokumentierten Ereignisse mittels PowerView Version 3.5.2. Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Version 23 und die graphische Darstellung mit SPSS oder Excel. Alle Tabellen wurden mit Microsoft Office Word® 2007 erstellt.

Da die mittels MEMS™ erhobenen Daten nicht normalverteilt vorlagen, wurde der Median, das Minimum/Maximum sowie die 10%- und 90%- Perzentile berechnet.

Zur Beantwortung der primären Fragestellungen wurde der nicht-parametrische Mann-Whitney U-Test für unverbundene Stichproben verwendet. Das Signifikanzniveau wurde mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% festgelegt.

Für die sekundären Fragestellungen wurden ebenfalls nicht parametrische Tests verwendet, da auch hier die Daten keiner Normalverteilung folgten. Die p-Werte sind als rein deskriptiv zu betrachten. Tabelle 3.9 listet die verwendeten statistischen Tests auf.

Tab. 3.9: Auswahl der statistischen Tests für die sekundären Fragestellungen

Statistischer Test		Art der Stichprobe
Mann-Whitney U-Test	Vergleich von zwei unabhängigen Stichproben	unverbunden
Wilcoxon Vorzeichenrangsummen Test	Vergleich von zwei abhängigen Stichproben	verbunden
Mc Nemar Test	Überprüfung des Zusammenhangs zwischen zwei Variablen (dichotome Merkmale)	verbunden
Spearman Korrelation	Überprüfung von Zusammenhängen zwischen zwei Variablen	unverbunden
Exakter Test nach Fisher	Überprüfung der Unabhängigkeit von zwei Variablen (speziell bei kleinen Stichproben)	unverbunden

Primäres Ziel

Primäres Ziel der Studie ist die Bestimmung der Taking Compliance mittels MEMS™. Definiert ist die Taking Compliance als die Anzahl der applizierten Dosen im Verhältnis zur Anzahl der verordneten Dosen.

Die Taking Compliance wurde hinsichtlich eines Unterschieds zwischen der Applikationsart und der Erkrankungsdauer untersucht.

Sekundäre Ziele

Um die korrekte Dosierung der MTX Tabletten festzustellen, wurde als sekundäre Zielgröße die Dosing Compliance untersucht. Definiert ist diese als Anzahl der Tage, an denen das Arzneimittel in der korrekten Dosierung eingenommen wurde im Verhältnis zur Anzahl der verordneten Dosierungen.

Die Einschätzungen der Patienten zur Funktionskapazität, Lebensqualität und ihrer Zufriedenheit wurden als sekundäre Zielparameter definiert. Die zusätzlich erhobene Daten wie das Geschlecht, das Alter, die exakte Erkrankungsdauer in Jahren, die Arzneimittellanzahl pro Tag, die Zugehörigkeit zum ADAPThera-Netzwerk und der Einnahmetag wurden auf Zusammenhänge mit den Messergebnissen der elektronischen Compliancemesung und den Ergebnissen der Patientenfragebögen anhand der Spearman Korrelation oder des Exaktem Test nach Fisher untersucht.

4 Ergebnisse

4.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Insgesamt wurden 88 Patienten zur Teilnahme an der Studie eingeladen, 80 stimmten der Teilnahme zu. Im Laufe der Studie haben 6 Patienten die Studie abgebrochen. Der Abbruch der Studie erfolgte bei 2 Patienten aufgrund von Medikationsumstellungen wegen Nebenwirkungen. Bei einem weiteren Patienten erfolgte eine Therapieumstellung aufgrund von Ineffektivität der MTX-Therapie. Zwei Patienten waren mit der Umstellung auf ein anderes MTX-Fertigarzneimittel nicht einverstanden. Ein Patient wurde nachträglich als Drop Out gewertet, da weder die Fragebögen noch die MEMS™ Dose zurückgeschickt wurden.

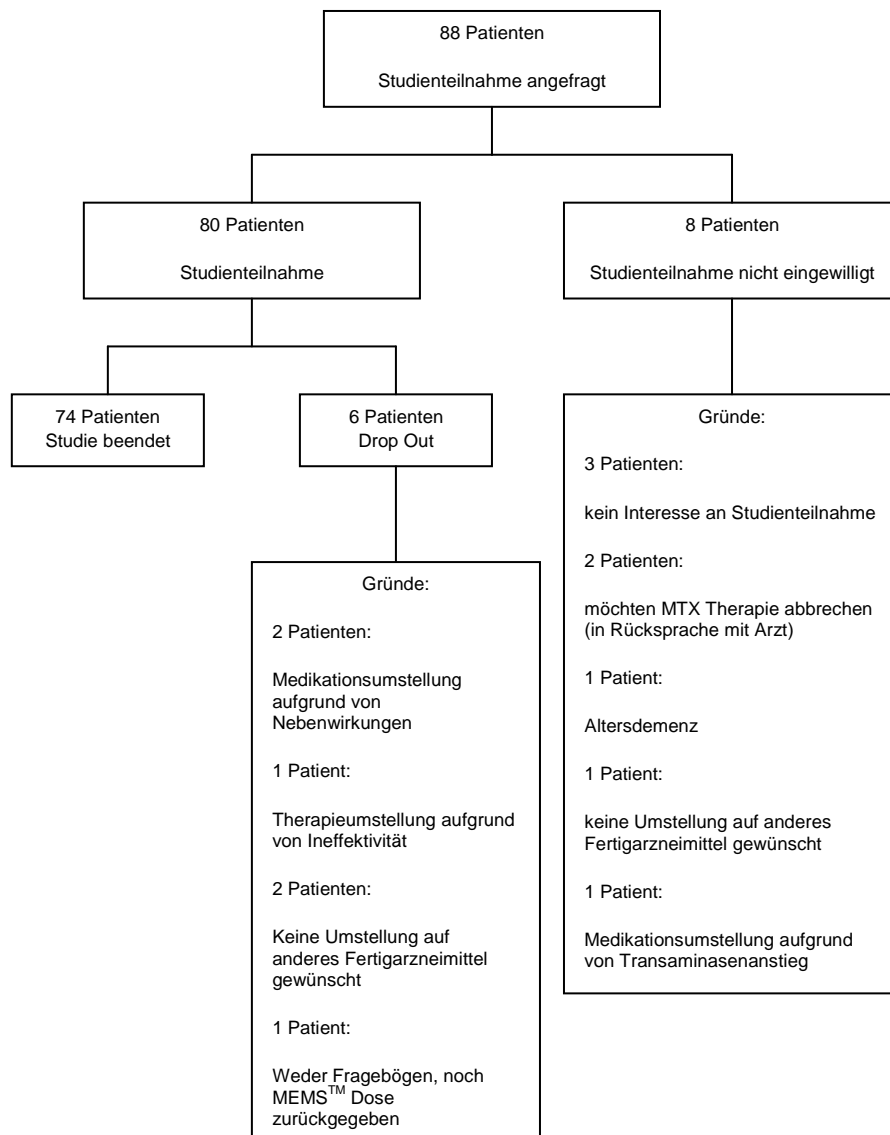


Abb. 4.1: Schematische Darstellung der Anzahl der Patienten in der Rekrutierungsphase und Studienteilnahme sowie Gründe für Nichtteilnahme

Insgesamt beendeten 74 Studienpatienten die Studie gemäß Studienprotokoll und gingen in die Auswertung ein. Die Zahl der rekrutierten und per Protocol teilnehmenden Patienten der Gruppen 1-3 ist in Abb.4.2 dargestellt. Die Verteilung war gleichmäßig. Aufgeteilt nach Gruppen, konnten in Gruppe 1 die Daten von 24 Patienten, in Gruppe 2 die Daten von 26 Patienten und in Gruppe 3 die Daten von 24 Patienten ausgewertet werden. Während der Studie erlitt ein Patient der Gruppe 1 ein Pleuraempyem, bei einem Patienten der Gruppe 2 wurde eine Hepatopathie festgestellt. Die MTX-Therapie wurde in beiden Fällen sofort beendet. Da beide Ereignisse kurz vor Ende der Beobachtungszeit auftraten, wurden die erhobenen Daten der beiden Patienten ausgewertet.

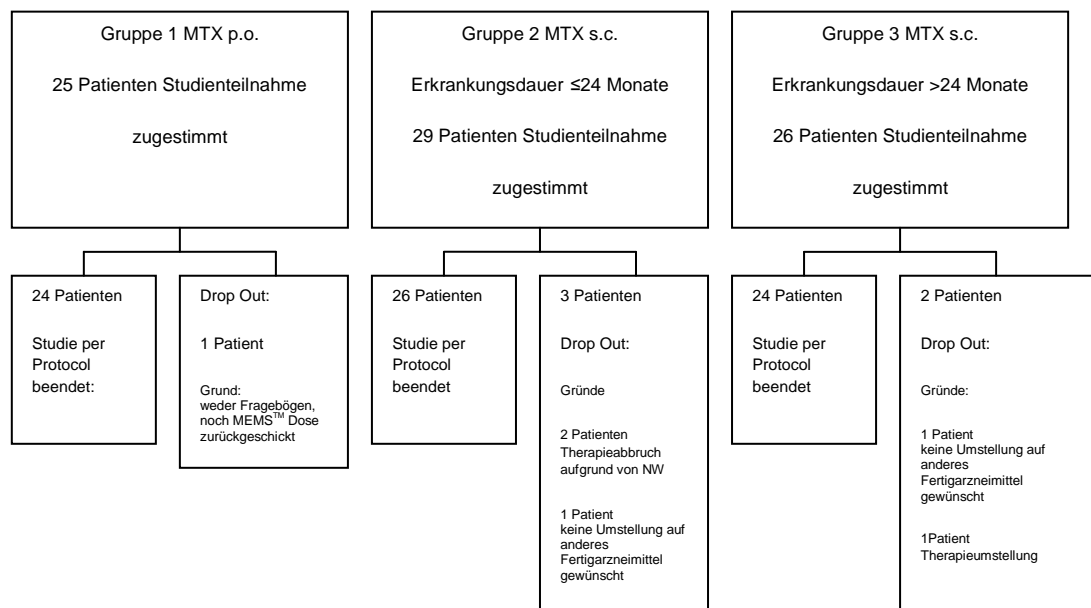


Abb. 4.2: Schematische Darstellung der Anzahl der Patienten in den Subgruppen 1-3, die die Studie per Protocol beendet haben und die Drop Outs

Einen MEMS™-Deckel mit LCD Funktion erhielten gemäß Studienprotokoll 21 der 24 Patienten von Gruppe 1 nach 6 Monaten. Bei zwei Patienten war die orale MTX Medikation vorher auf MTX-Fertigspritzen umgestellt worden. Bei dem dritten Patienten wurde die Therapie aufgrund von fehlendem Therapieansprechen und Aversion gegen Methotrexat in Absprache mit dem behandelnden Arzt abgebrochen. Drei der 21 Patienten schickten den LCD Deckel nicht wie geplant zurück. Bei einem Patienten konnte allerdings anhand des vom Patienten dokumentierten Pill Counts die MTX Einnahme rekonstruiert werden. In die Auswertung gingen daher die mit LCD SmartCap® aufgezeichneten Ereignisse von 19 Patienten ein. In Gruppe 2 konnte mangels Rückgabe der MEMS™-Dose die

elektronisch gemessenen Daten eines Patienten nicht ausgewertet werden. Die Rücklaufquoten der MEMS™-Deckel sind in Tabelle 4.1 dargestellt.

Tab. 4.1: Rücklauf der MEMS™ Dosen für Gruppe 1-3 sortiert nach der Anwendungsform und Cap-Typ

MEMS™-Caps		
s.c. TrackCap®	p.o. TrackCap®	p.o. SmartCap®
49/50	23/24	19/21

Der Rücklauf der verschiedenen Fragebögen lag zwischen 91-96% und ist in Tab. 4.2 im Detail dargestellt.

Tab. 4.2: Rücklauf der Fragebögen ausgegeben zu Studienbeginn(t0) und Studienende (t6/9)

Zu Studienbeginn (t0)					
CQR	EQ5D	WHO5	FFbH	HAQ	EQ VAS
72/74	70/74	72/74	72/74	73/74	72/74
Zu Studienende (t6/9)					
CQR	EQ5D	WHO5	FFbH	HAQ	EQ VAS
68/74	70/74	70/74	71/74	70/74	69/74

Patientenkollektiv

Insgesamt waren 71 Patienten an einer RA und 3 Patienten an einer PsA erkrankt. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug während der Studie 53 Jahre. Wobei der jüngste Patient 19 Jahre und der älteste 75 Jahre alt war. In die Studie wurden 68% Frauen und 32% Männer eingeschlossen. Auch in den einzelnen Gruppen lag das Geschlechterverhältnis bei etwa 2:1 zugunsten der Frauen.

27% (N=20) der Patienten waren zeitgleich im Netzwerk ADAPTERA eingeschlossen, hiervon 62% (N=16) in Gruppe 2 (MTX s.c.; Erkrankungsdauer ≤ 24 Monate). Die Erkrankungsdauer lag im Mittel bei 4 Jahren und 4 Monaten, bei einem Minimalwert von 0 Monaten und einer maximalen Erkrankungsdauer von 24 Jahren. Vierzehn Patienten (19%) konnten innerhalb von 3 Monaten nach Diagnosestellung in die Studie eingeschlossen werden, sieben Patienten waren zu diesem Zeitpunkt MTX-naiv. Das durchschnittliche Alter dieser vierzehn „neuerkrankten“ Patienten betrug 51 Jahre. In Tabelle 4.3 sind die charakteristischen Merkmale des Patientenkollektivs nach Art und Häufigkeit aufgelistet.

Tab. 4.3: Übersicht über charakteristische Merkmale der Studienteilnehmer in den die Subgruppen 1-3 und im Gesamtkollektiv

		Gruppe 1 MTX p.o. N=24	Gruppe 2 MTX s.c. ≤ 24 Mon. N=26	Gruppe 3 MTX s.c. > 24 Mon N=24	Gesamtkollektiv N=74
RA [N]		23	24	24	71
PsA [N]		1	2	0	3
Geschlecht [%] (N)	männlich	29% (7)	39% (10)	29% (7)	32% (24)
	weiblich	71% (17)	61% (16)	71% (17)	68% (50)
Alter [Jahre] [%] (N)	Mittelwert	51	51	55	53
	min	19	27	25	19
	max	75	74	73	75
	18 bis 30	4% (1)	4% (1)	9% (2)	6% (4)
	31 bis 45	29% (7)	27% (7)	12% (3)	23% (17)
	46 bis 55	21% (5)	27% (7)	12% (3)	20% (15)
	56 bis 65	38% (9)	31% (8)	50% (12)	39% (29)
66 bis 75	8% (2)	11% (3)	17% (4)	12% (9)	
Anzahl eingenommener AM/Tag [Stück]*	Mittelwert	5,7	5	5,7	5,5
	min	2	2	3	2
	max	13	10	11	13
AM Anwendung ausschließlich gegen Rheuma [%] (N)	ja	42% (10)	42% (11)	54% (13)	46% (34)
	nein	58% (14)	58% (15)	46% (11)	54% (26)
MTX-naiv [%] (N)	Ja	21% (5)	23% (6)	8% (2)	18% (13)
	Nein	79% (19)	77% (20)	92% (22)	82% (61)
Erkrankungsdauer in Jahren [%] (N)	Mittelwert	4,9	0,6	7,5	4,3
	min	0	0	2,6	0
	max	21	2	24	24
	≤ 1	33% (9)	92% (24)	-	43% (33)
	≤ 2	-	8% (2)	-	3% (2)
	2 bis 5	25% (6)	-	42% (10)	22% (16)
	5 bis 10	21% (5)	-	42% (10)	20% (15)
10 bis 15	8% (2)	-	4% (1)	4% (3)	
> 15	4% (1)	-	12% (3)	5% (4)	
Teilnahme an ADAPATHERA [%] (N)	ja	17% (4)	62% (16)	0% (0)	27% (20)
	nein	83% (20)	38% (14)	100% (24)	73% (58)
Behandelndes Rheumazentrum (N)	MZ	11	13	15	39
	BN/A	11	13	6	30
	KH	2	0	3	5

* MTX und Folsäure sind eingerechnet, obwohl Dosierung nur einmal pro Woche

Im Schnitt nehmen die Patienten 5,5 Arzneimittel pro Tag ein. MTX und Folsäure sind mit eingerechnet als zwei Arzneimittel, obwohl die Anwendung nur einmal

wöchentlich stattfindet. 46% der Patienten nehmen nur AM gegen ihre rheumatische Erkrankung ein. Als Nebendiagnosen, bei denen AM zum Einsatz kommen, wurde die in Tab. 4.4 aufgelisteten Erkrankungen und die Anzahl der betroffenen Patienten dokumentiert.

Tab. 4.4: Nebendiagnosen der teilnehmenden Patienten nach Art und Häufigkeit

Nebendiagnose/AM-Gruppe	Anzahl Patienten
Bluthochdruck	19
Schilddrüsenerkrankung	13
Gerinnungsstörung	11
Depression	9
Diabetes	8
Hypercholesterinämie	6
Gicht	4
Asthma	4

19 der 74 Patienten erhielten in Ergänzung zur DMARD Therapie Biologika zur Behandlung der RA bzw. PsA. Die eingesetzten Biologika sind nach Art und Anzahl behandelter Patienten in Tab. 4.5 dargestellt.

Tab. 4.5: Zusätzliche Therapie der RA/PsA mit Biologika nach Art und Anzahl behandelter Patienten im Gesamtkollektiv

Biologikum	Anzahl behandelter Patienten
Adalimumab	3
Etanercept	4
Golimumab	2
Tocilizumab	3
Etanercept	4
Rituximab	4

Alle Patienten mit Biologika Therapie befanden sich in Gruppe 1 (4 Patienten) oder Gruppe 3 (15 Patienten). Die Patienten in Gruppe 1 mit Biologikatherapie hatten eine mittlere Erkrankungsdauer von 10 Jahren und 7 Monaten. Ein Patient der Gruppe 3 erhielt 2 Biologika in Kombination zu MTX.

Anhand Tabelle 4.6 und Abb. 4.3 ist zu erkennen, dass mittwochs der am häufigsten gewählte Wochentag für die MTX Anwendung ist. Insgesamt nehmen 22% (16 Patienten) MTX am Wochenende ein. Der Anwendungszeitpunkt ist bei 76% der Patienten abends und bei 20% der Patienten morgens.

Tab. 4.6: Häufigkeit der MTX-Anwendung bezogen auf Wochentag und Uhrzeit in den Subgruppen und dem Gesamtkollektiv

		Gruppe 1 [%] (N)	Gruppe 2 [%] (N)	Gruppe 3 [%] (N)	Gesamtkollektiv [%] (N)
Wochentag der Anwendung	Montag	7% (2)	23% (6)	4% (1)	12% (9)
	Dienstag	17% (4)	19% (5)	13% (3)	16% (12)
	Mittwoch	42% (10)	23% (6)	13% (3)	26% (19)
	Donnerstag	13% (3)	4% (1)	16% (4)	11% (8)
	Freitag	13% (3)	8% (2)	16% (4)	12% (9)
	Samstag	4% (1)	15% (4)	13% (3)	11% (8)
	Sonntag	4% (1)	8% (2)	25% (6)	12% (9)
Gesamt N		24	26	24	74
Tageszeit der Einnahme	morgens	18% (4)	12% (3)	29% (7)	20% (14)
	mittags	5% (1)	4% (1)	4% (1)	4% (3)
	abends	77% (17)	84% (21)	67% (16)	76% (54)
Gesamt N		22	25	24	71

morgens: 6 bis 11.30 Uhr; mittags: 12 bis 15 Uhr; abends: ab 17 Uhr

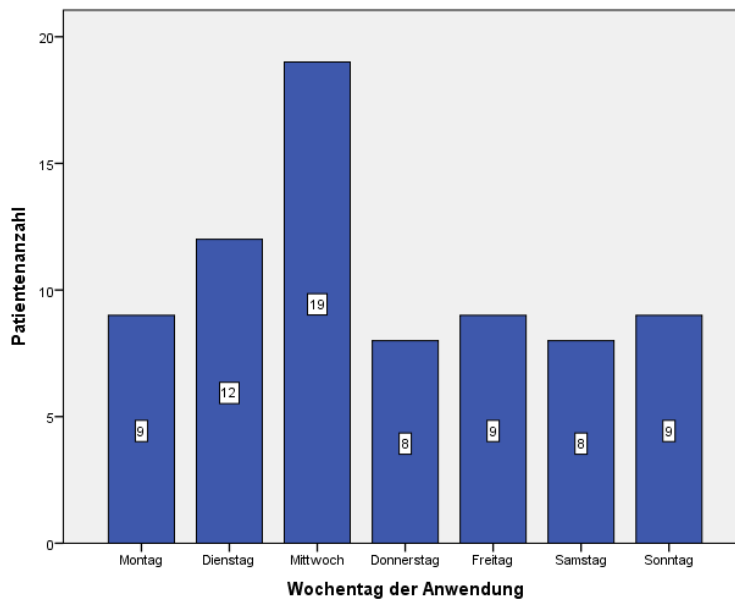
**Abb. 4.3: Balkendiagramm der MTX-Anwendung bezogen auf den Wochentag für das Gesamtkollektiv**

Tabelle 4.7 zeigt die Anzahl der Nennungen von ausgewählten Nebenwirkungen in Zuordnung zum Zeitpunkt der Anwendung. Die Nebenwirkungen wurden nicht explizit abgefragt, sondern dokumentiert, wenn die Patienten davon berichteten. Bei 17% (12 von 71 Patienten) konnten Nebenwirkungen dokumentiert werden.

Tab. 4.7: Zeitpunkt der MTX Anwendung gemessen mittels MEMS™ und Häufigkeiten von dokumentierten Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv (N=74)

Zeitpunkt der MTX Anwendung	Anzahl Patienten ohne Nennung von NW [N]	Schwindel [N]	Hepatopathie [N]	Akne [N]	Haarausfall [N]	Müdigkeit + Übelkeit [N]
morgens	9	2	1	0	1	1
mittags	3	0	0	0	0	0
abends	47	2	2	1	1	1
Gesamt	59	4	3	1	2	2

Innerhalb des Studienzeitraums wurde die MTX-Dosierung bei einigen Patienten angepasst. Tabelle 4.8 zeigt die Dosisverteilung von MTX am Ende der Beobachtungszeit.

Tab. 4.8: Dosisverteilung für MTX [mg] am Ende des Beobachtungszeitraums dargestellt für die Subgruppen und das Gesamtkollektiv

	7,5 mg [%] (N)	10 mg [%] (N)	12,5 mg [%] (N)	15 mg [%] (N)	17,5 mg [%] (N)	20 mg [%] (N)	22,5 mg [%] (N)	25 mg [%] (N)	Anzahl der Patienten [N]
Gruppe 1	4% (1)	4% (1)	-	34% (8)	25% (6)	29% (7)	-	4% (1)	24
Gruppe 2	-	8% (2)	4% (1)	46% (12)	23% (6)	15% (4)	4% (1)	-	26
Gruppe 3	8% (2)	13% (3)	8% (2)	38% (9)	8% (2)	21% (5)	-	4% (1)	24
Gesamt	4% (3)	8% (6)	4% (3)	39% (29)	19% (14)	22% (16)	1% (1)	3% (2)	74

Anhand des Diagramms in Abb. 4.4 ist ersichtlich, dass MTX 15 mg die häufigste verordnete Dosierung ist. Bis auf zwei Ausnahmen (10 mg und 17,5 mg), wurde bei allen MTX-naiven Patienten 15 mg MTX als Startdosierung gewählt. Am zweithäufigsten kommt die Dosierung 20 mg vor, wobei diese am häufigsten in Gruppe 1 mit insgesamt acht Patienten verordnet wurde. Die dritthäufigste Dosierung (14 Patienten) ist 17,5 mg. Acht Patienten wechselten im Laufe der Studie auf die 17,5 mg Dosierung.

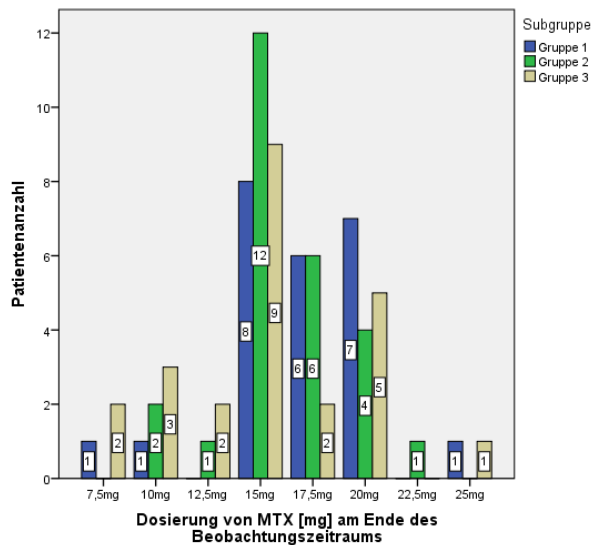


Abb. 4.4: Balkendiagramm der Dosierung von MTX [mg] einmal wöchentlich am Ende des Beobachtungszeitraums für die Subgruppen 1-3

Insgesamt wurde bei zwölf Patienten innerhalb des Studienzeitraums die Dosierung angepasst. Bei zwei Patienten wurde die Dosis reduziert, bei zehn Patienten erhöht.

In Gruppe 1 und Gruppe 2 wurde die Dosis bei jeweils einem Patienten zweimal angepasst (erhöht). Die Dosierungsanpassung erfolgte jeweils in 2,5 mg Schritten. Bei neun Patienten wurde die Dosis von 15 mg auf 17,5 mg erhöht. Fünf Patienten, bei denen die Dosis innerhalb der Studie erhöht wurde, waren bei Studienbeginn MTX-naiv. Der Anteil an Patienten mit/ohne Dosisanpassung ist in Tab. 4.9 dargestellt.

Tab. 4.9: Häufigkeit der Dosisanpassung von MTX während des Studienzeitraums für die Patienten in den Subgruppen und im Gesamtkollektiv

Wechsel der Dosierung	Gruppe 1 N=24 [%] (N)	Gruppe 2 N=26 [%] (N)	Gruppe 3 N=24 [%] (N)	Gesamtkollektiv N=74 [%] (N)
ja	17% (4)	31% (8)	-	16% (12)
nein	83% (20)	69% (18)	100% (24)	84% (62)

4.2 Complianceraten mit der Methotrexattherapie gemäß elektronischer Messung

4.2.1 Taking Compliancerate mittels MEMS™

Die MEMS™ gestützte, elektronische Messung der Compliance mit der Methotrexattherapie konnte für 90 Patienten (Retournierung von 72 TrackCap® +

18 SmartCap®) ausgelesen und für fünf Studienteilnehmer mangels Rücklauf der MEMS™ Deckel nicht ausgewertet werden. Die elektronische Dokumentation war nicht auswertbar bei vier Patienten aus Gruppe 1 (MTX p.o.) und einem Patienten aus Gruppe 2 (MTX s.c. ≤ 24 Monate).

In Gruppe 1 wurden 23 TrackCap® Deckel zurückgegeben. Zusätzlich konnte durch die Aufzeichnungen aus dem Dokumentationsblatt „Versehentliches Öffnen der MEMS™-Dose“ die MTX-Anwendung (Taking Compliance) bei einem weiteren Patienten rekonstruiert werden und damit 24 Ereignisreihen ausgewertet werden. Die Rückgabequote der SmartCap® Deckel der Gruppe 1 nach Beobachtungsmonaten 6-9 betrug 18 von 21. Anhand der schriftlichen Dokumentation konnte die MTX Einnahme bei einem weiteren Patienten ausgewertet werden. Mit SmartCap® konnten somit 19 Ereignisreihen ausgewertet werden.

In Gruppe 2 retournierte ein Patient von 26 den MEMS™ Deckel nicht. Während in Gruppe 3 die Rückgabequote 100% von 24 betrug. In Gruppe 2 und 3 waren 25 bzw. 24 Ereignisreihen auswertbar.

Mit TrackCap® konnten somit insgesamt 73 Ereignisreihen ausgewertet werden.

Die Taking Compliance (TC) definiert sich als die Anzahl der angewendeten Dosierungen im Verhältnis zur Anzahl der verordneten Dosierungen und zeigt somit die regelmäßige/unregelmäßige Einnahme von MTX auf. Die anhand der Aufzeichnungen berechneten TC-Raten sind in Tab. 4.10 dargestellt.

Tab. 4.10: Taking Complianceraten (TC) gemessen mittels MEMS™ TrackCap® über einen Zeitraum von 6 Monaten. Dargestellt sind die TC-Raten (Median, min, 10% Perzentile, 90% Perzentile, max) für die Subgruppen 1-3, das Gesamtkollektiv sowie die kombinierten Subgruppen 2 und 3 (MTX s.c.)

	Anzahl Patienten [N]	Median TC [%]	min [%]	10% Perzentile [%]	90% Perzentile [%]	max [%]
Gruppe 1 MTX p.o.	24*	100	92	96	100	100
Gruppe 2 MTX s.c. ≤ 24 Monate	25	100	96	96	100	100
Gruppe 3 MTX s.c. > 24 Monate	24	100	85	95	100	100
Gesamt	73	100	85	96	100	100
Gesamt MTX s.c. (Gruppe 2+3)	49	100	85	96	100	100

* Taking Compliance bei einem Patienten anhand der schriftlichen Dokumentation berechnet

Die Taking Compliancerate beträgt bei allen drei Gruppen im Median 100%. Die minimalen TC-Raten zeigen an, dass in Gruppe 1 und Gruppe 3 auch Patienten als non-compliant einzustufen sind (TC < 93%).

In Tab. 4.11 sind die TC-Raten mit der oralen MTX Gabe in Gruppe 1 und der konsekutiven Anwendung von MEMS™ TrackCap® und SmartCap® dargestellt.

Tab. 4.11: Taking-Compliancerate (TC) gemessen mittels MEMS™ in der Subgruppe 1 mit peroraler MTX Applikation. Dargestellt sind die TC-Raten (Median, min, 10% Perzentile, 90% Perzentile, max) für die Beobachtungsmo-nate 1-6 gemessen mit TrackCap® und die Beobachtungsmo-nate 7-9 gemessen mit SmartCap® (LCD-Display)

TC-Raten der Gruppe 1, MTX p.o.						
	Anzahl der Patienten [N]	Median TC [%]	min [%]	10% Perzentile [%]	90% Perzentile [%]	max [%]
TC TrackCap® (Monat 1-6)	24*	100	92	96	100	100
TC SmartCap® (Monat 7-9)	19	100	77	97	100	100

* Taking Compliance bei einem Patienten anhand der schriftlichen Dokumentation berechnet

Auch mit einer Erinnerungsfunktion im Deckel der MEMS™-Arzneimitteldose waren Patienten als taking-non-compliant bezüglich MTX einzustufen. Die minimale TC-Rate war sogar niedriger als ohne Erinnerungsfunktion.

4.2.2 Dosing Compliancerate mittels MEMS™

Für die perorale Anwendung konnte neben den TC-Raten die Dosing Complianceraten (DC) evaluiert werden. Die DC gibt die Prozentrage an, an denen MTX in der korrekten Dosierung eingenommen wurde. Mittels der DC können Dosierungsfehler wie Unter- oder Überdosierungen aufgedeckt werden.

Tab. 4.12: Dosing-Compliance (DC) Rate gemessen mittels MEMS™ in der Subgruppe 1 mit peroraler MTX Applikation. Dargestellt sind die DC-Raten für die Beobachtungsmo-nate 1-6 gemessen mit TrackCap® und die Beobachtungsmo-nate 7-9 gemessen mit SmartCap®

DC-Raten der Gruppe 1 MTX p.o.						
	Anzahl der Patienten [N]	Median DC [%]	min [%]	10% Perzentile [%]	90% Perzentile [%]	max [%]
DC TrackCap® (Monat 1-6)	24*	100	0	94	100	100
DC-LCD SmartCap® (Monat 7-9)	19	100	62	77	100	100

* Dosing Compliance bei einem Patienten anhand der schriftlichen Dokumentation berechnet

Laut Tabelle 4.12 liegt die Dosing Compliance sowohl mit als auch ohne Erinnerungsfunktion bei einem Median von 100%. Aus den Minimalwerten ist ersichtlich, dass vereinzelt Patienten dosing non-compliant (DC < 93%) bezüglich MTX p.o. sind (DC= 0%, 62%)

4.2.3 Häufigkeit der Taking Compliance unter peroraler und subkutaner MTX Therapie

Als primäre Fragestellung wurde ein Unterschied in der TC in Abhängigkeit von der Applikationsart des MTX (Vergleich p.o. und s.c. Applikation) sowie bei subkutaner Applikation in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer (Vergleich Gruppe 2 gegen Gruppe 3) untersucht. Die Patienten wurden als taking compliant eingestuft, wenn sie $\geq 93\%$ bis 100% der verordneten Dosierungen und als taking-non-compliant, wenn sie $< 93\%$ der verordneten Dosierungen angewendet haben. Als statistischer Test wurde der Mann-Whitney U-Test für unverbundene Stichproben verwendet, die Compliance wurde anhand der numerisch ermittelten Compliancewerte berechnet.

4.2.3.1 Häufigkeit der Taking Compliance von MTX in Abhängigkeit von der Applikationsform (peroral/subkutan)

Bei der peroralen bzw. subkutanen Applikationsform erwiesen sich 96% bzw. 98% der Patienten als compliant bezüglich ihrer MTX Applikation. Bei beiden Applikationsformen war jeweils 1 Patient als taking-non-compliant einzustufen. Der Mann-Whitney U-Test ergibt einen p-Wert von $p=0,976$. Ein Zusammenhang zwischen der TC in Abhängigkeit von der Applikationsform von MTX ist somit nicht feststellbar.

Tab. 4.13: Prozentuale Häufigkeit der Patienten mit/ohne Taking Compliance in Abhängigkeit von der Applikationsform (peroral/subkutan) gemäß der Messung mittels MEMS™

	Compliant [%]	Non-compliant [%]	Patientenzahl Gesamt [N]
MTX p.o.	96%	4%	24
MTX s.c.	98%	2%	49

Abb. 4.5 zeigt die Häufigkeit der TC in Abhängigkeit von der Applikationsform als Boxplot. Der waagerechte Strich zeigt jeweils den Wert des Median an. Da sowohl die 25%- als auch die 75%-Perzentile bei 100% liegen, ist keine „Box“ angezeigt. Die Sterne kennzeichnen extreme Ausreißer.

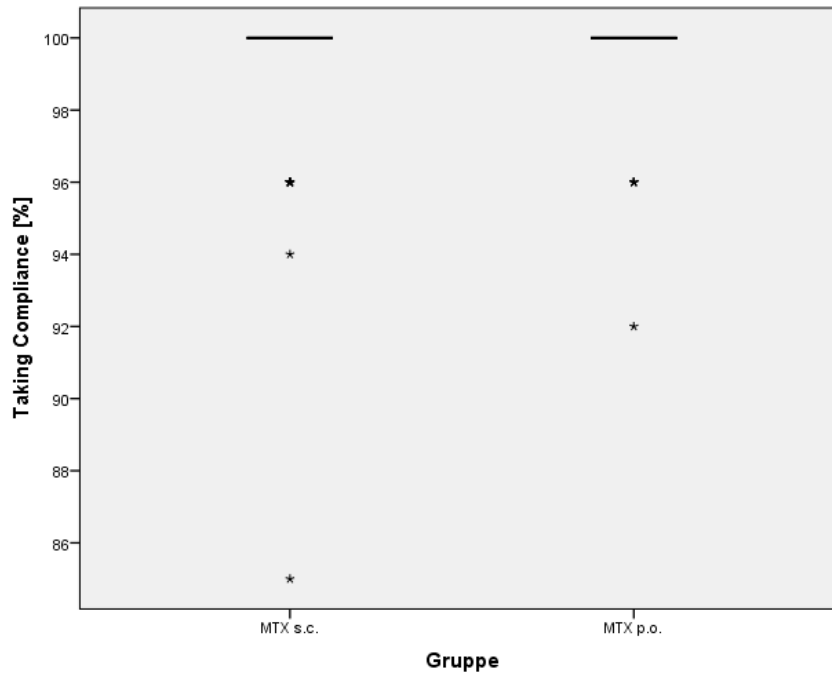


Abb. 4.5: Boxplot zur Darstellung der prozentualen Häufigkeiten der Taking Compliance in Abhängigkeit von der Applikationsform (p.o./s.c.)

4.2.3.2 Häufigkeit der Taking Compliance von subkutanem MTX in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer

In Tabelle 4.14 sind die transformierten Daten für Patienten mit s.c. MTX-Therapie in Abhängigkeit von der Krankheitsdauer dargestellt.

Tab. 4.14: Prozentuale Häufigkeit der Patienten mit/ohne Taking Compliance in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer bei subkutaner MTX-Applikation gemäß Messung mittels MEMS™

	Compliant [%]	Non-compliant [%]	Patientenzahl Gesamt [N]
Gruppe 2 Erkrankungsdauer ≤ 24 Monate	100%	0%	25
Gruppe 3 Erkrankungsdauer > 24 Monate	96%	4%	24

Bei einer Erkrankungsdauer von ≤ 24 Monaten zeigt sich, dass 100% der Patienten compliant bezüglich ihrer subkutanen MTX Applikation sind. Bei einer Erkrankungsdauer von > 24 Monaten ist lediglich ein Patient non-compliant. Der Mann-Whitney U-Test ergibt einen p-Wert von $p=0,831$. Ein Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und einer niedrigen TC mit subkutanem MTX ist somit nicht feststellbar.

Abbildung 4.6 zeigt die Häufigkeit der TC aufgeteilt nach Gruppenzugehörigkeit als Boxplot. Der waagerechte Strich zeigt jeweils den Wert des Median an. Da sowohl die 25%- als auch die 75%-Perzentile bei 100% liegen, ist keine „Box“ angezeigt. Die Sterne kennzeichnen extreme Ausreißer.

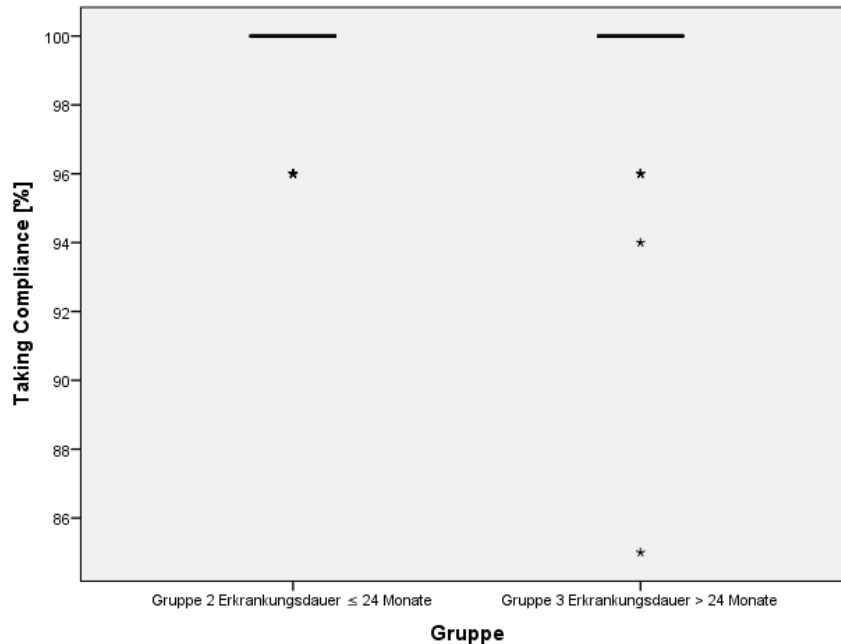


Abb.4.6: Boxplot zur Darstellung der prozentualen Häufigkeit der Taking Compliance bei subkutaner MTX Applikation in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer

4.2.3.3 Determinanten der Taking Compliance

Einfluss des Geschlechts auf die Taking Compliance

Tabelle 4.15 stellt die Determinante „Geschlecht“ und die TC gegenüber. Alle männlichen Patienten können als taking-compliant eingeordnet werden. Bei den weiblichen Studienteilnehmern sind 2 Patienten (4%) taking-non-compliant. Es ist kein Einfluss des Geschlechts auf die Taking Compliance zu erkennen ($p=0,477$; Exakter Test nach Fisher).

Tab. 4.15: Einfluss der Determinante Geschlecht auf die mittels MEMS™ bestimmte Taking Compliance

Geschlecht	Compliant [%]	Non-compliant [%]	Patientenzahl Gesamt [N]
männlich	100%	0%	24
weiblich	96%	4%	49
Gesamt	97%	3%	73

Einfluss des Alters auf die Taking Compliance

Der Einfluss der Determinante „Alter“ ist in Tabelle 4.16 dargestellt. Die Tabelle zeigt, dass ein Patient im Alter von < 30 Jahren und ein Patient im Alter von 46 bis 55 Jahren taking-non-compliant ist. Anhand des Spearman Tests lässt sich eine geringfügige Korrelation zwischen der Determinante „Alter“ und der TC feststellen (Spearman rho= -0,176). Der berechnete Signifikanzwert von $p=0,135$ (berechnet nach Spearman) lässt keinen Einfluss des Alters auf die Taking Compliance erkennen.

Tab. 4.16: Einfluss der Determinante Alter auf die mittels MEMS™ bestimmte Taking Compliance dargestellt für Altersgruppen

Alter	Compliant [%]	Non-compliant [%]	Patientenzahl Gesamt [N]
18 bis 30 Jahre	75%	25%*	4
31 bis 45 Jahre	100%	0%	17
46 bis 55 Jahre	93%	7%**	15
56 bis 65 Jahre	100%	0%	28
66 bis 75 Jahre	100%	0%	9
Gesamt	97%	3%	73

* Patient der Gruppe 2 **Patient der Gruppe 1

Einfluss des Wochentags der Anwendung auf die Taking Compliance

Betrachtet man den Wochentag der Anwendung so ergibt sich das in Tabelle 4.17 dargestellte Bild. Im Gesamtkollektiv lassen 20% der Patienten mindestens 1 Dosis MTX aus. Am häufigsten werden Auslassungen von Patienten unternommen, die ihre reguläre Einnahme/Applikation am Wochenende haben (Freitag bis Sonntag) bzw. den Applikationstag auf den Mittwoch gelegt haben. Anhand des Exakten Test nach Fisher ($p=0,764$) kann man keinen Einfluss der Einnahme/Auslassungen an Wochentagen (Montag bis Donnerstag) und dem Wochenende (Freitag bis Sonntag) feststellen.

Tab. 4.17: Wochentags-bezogene Auslassung der MTX Einnahme/Applikation; N=74 Patienten

Wochentag der Anwendung	Häufigkeit mit mind. 1 Auslassung von MTX [%]	Häufigkeit ohne Auslassung von MTX [%]	Patientenzahl Gesamt [N]
Montag	11%	89%	9
Dienstag	17%	83%	12
Mittwoch	26%	74%	19
Donnerstag	13%	87%	8
Freitag	33%	67%	9
Samstag	25%	75%	8
Sonntag	11%	89%	9
Wochentage (Mo bis Do)	19%	81%	48
Wochenende (Fr bis So)	23%	77%	26
Gesamt	20%	80%	74

Einfluss der MTX-Erfahrenheit auf die Taking Compliance

Tabelle 4.18 zeigt den Einfluss der Determinante „MTX-Erfahrenheit“ auf die TC. Alle Patienten, die bei Studieneinschluss noch nicht mit MTX vorbehandelt, also MTX naiv waren, erwiesen sich als taking-compliant bezüglich der MTX-Therapie. Berechnet man den Einfluss der MTX-Erfahrenheit/Unerfahrenheit auf die TC, so ist kein Unterschied festzustellen ($p=0,674$; Exakter Test nach Fisher).

Tab. 4.18: Einfluss der Determinante MTX-Unerfahrenheit (MTX naiv) auf die mittels MEMS™ bestimmte Taking Compliance

MTX-naiv	Compliant [%]	Non-compliant [%]	Patientenzahl Gesamt [N]
ja	100%	0%	13
nein	97%	3%	60
Gesamt	97%	3%	73

Einfluss der einzunehmenden Anzahl Arzneimittel pro Tag auf die Taking Compliance

Der Einfluss der Determinante „Einzunehmende Anzahl AM pro Tag“ ist in Tabelle 4.19 dargestellt. Sieben Patienten nehmen mehr als zehn AM pro Tag ein. Lediglich drei Patienten nehmen nur zwei AM pro Tag ein (MTX und Folsäure). Anhand des Spearman Tests ergibt sich eine Korrelation in der Nähe von 0 (Spearman $\rho=0,077$). Der p-Wert von 0,520 (berechnet nach Spearman) lässt

keinen Einfluss der Anzahl einzunehmender Anzahl an AM auf die Taking Compliance erkennen.

Tab. 4.19: Einfluss der Determinante Anzahl einzunehmender AM pro Tag auf die mittels MEMS™ bestimmte Taking Compliance

Anzahl einzunehmender AM/Tag	Compliant [%]	Non-compliant [%]	Patientenzahl Gesamt [N]
2 AM	100%	0%	3
3 bis 5 AM	97%	3%	36
6 bis 9 AM	100%	0%	27
≥ 10 AM	86%	14%	7
Gesamt	97%	3%	73

4.2.3.4 Einfluss der LCD Display Erinnerungsfunktion auf die Taking Compliance bei Patienten mit peroraler MTX-Therapie

Der mit McNemar Test bestimmte p-Wert von 1,0 gibt keinen Hinweis auf einen Einfluss der Erinnerungsfunktion. Anhand der Tabelle ist ersichtlich, dass jeweils ein Patient mit TrackCap® und SmartCap® (LCD Display als Erinnerungsfunktion) als taking-non-compliant einzustufen ist.

Tab. 4.20: Prozentuale Häufigkeit der Patienten mit/ohne Taking Compliance bei peroraler MTX-Applikation in Abhängigkeit von der Erinnerungsfunktion. Dargestellt sind die Häufigkeiten für die Beobachtungsmonate 1-6 gemessen mit TrackCap® (ohne LCD-Display) und die Beobachtungsmonate 7-9 gemessen mit SmartCap® (mit LCD-Display)

Gruppe 1 MTX p.o.			
	Compliant [%]	Non-compliant [%]	Patientenzahl Gesamt [N]
TrackCap® (Monat 1-6)	96%	4%	24
SmartCap® (Monat 7-9)	95%	5%	19

4.2.4 Häufigkeit der Dosing Compliance unter peroraler MTX Therapie

Die Patienten mit p.o. MTX-Therapie wurden als dosing compliant eingestuft, wenn sie $\geq 93\%$ bis 100% der verordneten Dosierung eingenommen haben.

Tab. 4.21: Prozentuale Häufigkeit der Patienten mit/ohne Dosing Compliance bei peroraler MTX-Applikation gemäß der Messung mittels MEMS™. Dargestellt sind die Häufigkeiten für die Beobachtungsmonate 1-6 gemessen mit TrackCap® (ohne LCD Display) und die Beobachtungsmonate 7-9 gemessen mit SmartCap® (mit LCD Display)

MTX p.o.	Compliant [%] (N)	Non-compliant [%] (N)	Patientenanzahl Gesamt [N]
TrackCap® (Monat 1-6)	92% (22)	8% (2)	24
SmartCap® (Monat 7-9)	89% (17)	11% (2)	19

Die Tabelle zeigt, dass jeweils zwei Patienten mit und ohne Erinnerungsfunktion im Deckel als dosing-non-compliant bezüglich der MTX-Therapie einzustufen sind. Gemäß McNemar Test ergibt sich eine Signifikanz von $p=1,0$. Ein Unterschied in der Dosing Compliance zwischen TrackCap® und SmartCap® mit Erinnerungsfunktion ist nicht erkennbar.

4.2.4.1 Determinanten der Dosing Compliance

Einfluss der einzunehmenden Anzahl an MTX Tabletten pro Dosis auf die Dosing Compliance

Der Einfluss der Determinante „einzunehmende Anzahl MTX Tabletten pro Dosis“ ist in Tabelle 4.22 für TrackCap® ohne Erinnerungsfunktion dargestellt. Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass fast 3/4 (N=17) der Patienten zwei Tabletten MTX einnehmen müssen um auf ihre verordnete Dosis zu kommen. Berechnet man die Korrelation nach Spearman so ergibt sich eine ganz schwache Korrelation (Spearman rho= -0,218). Der p-Wert von $p=0,305$ (berechnet nach Spearman) lässt keinen Einfluss der Anzahl einzunehmender MTX Tabletten pro Dosierung auf die DC erkennen.

Tab. 4.22: Häufigkeit der Dosing Compliance mit peroraler MTX-Therapie in Abhängigkeit von der Anzahl einzunehmender MTX Tabletten pro Dosis gemessen mit MEMS™ TrackCap® für die Beobachtungsmonate 1-6

Häufigkeit der DC mit p.o. MTX-Therapie gemessen mit MEMS™ TrackCap®			
Anzahl MTX TBL pro Dosierung	Compliant [%]	Non-compliant [%]	Patientenzahl Gesamt [N]
1 Tablette	80%	20%	5
2 Tabletten	94%	6%	17
3 Tabletten	100%	0%	2

Für die Nutzung der SmartCap® Erinnerungsfunktion und Beobachtung über 3 Monate wurde eine analoge Berechnung angestellt. Anhand Spearman ergibt sich eine sehr schwache Korrelation (Spearman rho= 0,363). Der p-Wert von 0,127 (berechnet nach Spearman) lässt keinen Einfluss der Anzahl einzunehmender MTX Tabletten pro Dosierung auf die DC erkennen. Die Daten sind in Tabelle 4.23 dargestellt.

Tab. 4.23: Häufigkeiten der Dosing Compliance mit peroraler MTX-Therapie in Abhängigkeit von der Anzahl einzunehmender MTX Tabletten pro Dosis gemessen mit MEMS™ SmartCap® für die Beobachtungsmonate 7-9

Häufigkeit der DC mit p.o. MTX-Therapie gemessen mit MEMS™ SmartCap®			
Anzahl MTX TBL pro Dosierung	Compliant [%]	Non-compliant [%]	Patientenzahl Gesamt [N]
1 Tablette	100%	0%	4
2 Tabletten	92%	8%	13
3 Tabletten	50%	50%	2

Einfluss des Geschlechts auf die Dosing Compliance

Tabelle 4.24 zeigt den Einfluss der Determinante Geschlecht auf die Dosing Compliance mittels TrackCap® und SmartCap®. Alle männlichen Patienten sind zu 100% dosing-compliant. Untersucht man den Einfluss des Geschlechts auf die Dosing Compliance, so ist kein Unterschied festzustellen ($p=1,0$ für TrackCap® und $p=0,123$ für SmartCap®; Exakter Test nach Fisher).

Tab. 4.24: Häufigkeiten der Dosing Compliance mit peroraler MTX-Therapie in Abhängigkeit vom Geschlecht gemessen mit MEMS™ Track Cap® für die Beobachtungsmonate 1-6 und mit MEMS™ SmartCap® für die Beobachtungsmonate 7-9

Häufigkeit der DC mit p.o. MTX-Therapie gemessen mit MEMS™ TrackCap®			
Geschlecht	Compliant [%]	Non-compliant [%]	Patientenzahl Gesamt [N]
männlich	100%	0%	7
weiblich	88%	12%	17
Gesamt	92%	8%	24
Häufigkeit der DC mit p.o. MTX-Therapie gemessen mit MEMS™ SmartCap®			
Geschlecht	Compliant [%]	Non-compliant [%]	Patientenzahl Gesamt [N]
männlich	71%	29%	7
weiblich	100%	0%	12
Gesamt	89%	11%	19

Einfluss des Alters auf die Dosing Compliance

Der Einfluss der Determinante „Alter“ auf die DC ist in der Tabelle 4.25 dargestellt. Dosing non-compliant verhielten sich jeweils ein Patient im Alter von 46-55 bzw. 65-75 Jahren bei der Benutzung von MEMS™-TrackCap®. Jeweils ein Patient im Alter von 46-55 bzw. 56-65 Jahren war dosing-non-compliant bei Benutzung des MEMS™ SmartCap® mit Erinnerungsfunktion. Berechnet man die Korrelation nach Spearman so ergibt sich eine sehr schwache Korrelation (Spearman rho=0,216 für TrackCap® und rho=0,132 für SmartCap®). Die nach Spearman berechneten p-Werte von p=0,310 (TrackCap®) und p=0,591 (SmartCap®) lassen keinen Einfluss des Alters auf die Dosing Compliance erkennen.

Tab. 4.25: Häufigkeiten der Dosing Compliance mit peroraler MTX-Therapie in Abhängigkeit vom Alter gemessen mit MEMS™ Track Cap® (ohne LCD Display) für die Beobachtungsmonate 1-6 und mit MEMS™ SmartCap® (mit LCD Display) für die Beobachtungsmonate 7-9

Häufigkeit der DC mit p.o. MTX-Therapie gemessen mit MEMS™ TrackCap®			
Alter	Compliant [%]	Non-compliant [%]	Patientenzahl Gesamt [N]
18 bis 30 Jahre	100%	0%	1
31 bis 45 Jahre	100%	0%	7
46 bis 55 Jahre	80%	20%	5
56 bis 65 Jahre	100%	0%	9
66 bis 75 Jahre	50%	50%	2
Gesamt	92%	8%	24
Häufigkeit der DC mit p.o. MTX-Therapie gemessen mit MEMS™ SmartCap®			
Alter	Compliant	Non-compliant	Patientenzahl Gesamt [N]
18 bis 30 Jahre	0%	0%	-
31 bis 45 Jahre	100%	0%	6
46 bis 55 Jahre	80%	20%	5
56 bis 65 Jahre	86%	14%	7
66 bis 75 Jahre	100%	0%	1
Gesamt	89%	11%	19

Einfluss der MTX Erfahrung auf die Dosing Compliance

Es ist kein Einfluss der MTX-Erfahrenheit/Unerfahrenheit auf die Häufigkeit der DC festzustellen ($p=0,380$ für TrackCap[®] und $p=1,0$ für SmartCap[®]; Exakter Test nach Fisher), vgl. Tabelle 4.26.

Tab. 4.26: Häufigkeiten der Dosing Compliance mit peroraler MTX-Therapie in Abhängigkeit der MTX-Unerfahrenheit (MTX naiv) gemessen mit MEMS[™] Track Cap[®] (ohne LCD Display) für die Beobachtungsmonate 1-6 und mit MEMS[™] SmartCap[®] (mit LCD Display) für die Beobachtungsmonate 7-9

Häufigkeit der DC mit p.o. MTX-Therapie gemessen mit MEMS [™] TrackCap [®]			
MTX-naiv	Compliant [%]	Non-compliant [%]	Patientenzahl Gesamt [N]
ja	80%	20%	5
nein	95%	5%	19
Gesamt	92%	8%	24
Häufigkeit der DC mit p.o. MTX-Therapie gemessen mit MEMS [™] SmartCap [®]			
MTX-naiv	Compliant [%]	Non-compliant [%]	Patientenzahl Gesamt [N]
ja	100%	0%	3
nein	88%	12%	16
Gesamt	89%	11%	19

Einfluss der Anzahl einzunehmender Arzneimittel pro Tag auf die Dosing Compliance

Der Einfluss der Determinante „Einzunehmende Anzahl AM pro Tag“ ist in Tabelle 4.27 dargestellt. Anhand der Tabelle ist ersichtlich, dass 50 % (N=12; TrackCap[®]) der Patienten 3 bis 5 Arzneimittel pro Tag anwenden. Knapp 13 % (N=3; TrackCap[®]) wenden sogar mehr als 10 Arzneimittel pro Tag an. Berechnet man die Korrelation nach Spearman so ergibt sich eine sehr schwache Korrelation (Spearman $\rho=0,369$ für TrackCap[®] und $\rho=0,173$ für SmartCap[®]). Die p-Werte berechnet nach Spearman für TrackCap[®] ($p=0,760$) und SmartCap[®] ($p=0,480$) lassen keinen Einfluss der Anzahl einzunehmender AM pro Tag auf die Häufigkeit der DC feststellen. Einfluss der einzunehmenden Anzahl an AM pro Tag auf die Dosing Compliance ermittelt mittels MEMS[™] TrackCap[®].

Tab. 4.27: Häufigkeiten der Dosing Compliance mit peroraler MTX-Therapie in Abhängigkeit der einzunehmenden Anzahl an AM pro Tag mit MEMS™ Track Cap® (ohne LCD Display) für die Beobachtungsmonate 1-6 und mit MEMS™ SmartCap® (mit LCD Display) für die Beobachtungsmonate 7-9

Häufigkeit der DC mit p.o. MTX-Therapie gemessen mit MEMS™ TrackCap®			
Anzahl einzunehmender AM/Tag	Compliant [%]	Non-compliant [%]	Patientenzahl Gesamt [N]
2 AM	100%	0%	1
3 bis 5 AM	100%	0%	12
6 bis 9 AM	88%	12%	8
≥ 10 AM	67%	33%	3
Gesamt	(92%)	8%	24
Häufigkeit der DC mit p.o. MTX-Therapie gemessen mit MEMS™ SmartCap®			
Anzahl einzunehmender AM/Tag	Compliant [%]	Non-compliant [%]	Patientenzahl Gesamt [N]
2 AM	100%	0%	1
3 bis 5 AM	90%	10%	10
6 bis 9 AM	100%)	0%	6
≥ 10 AM	50%	50%	2
Gesamt	89%	11%	19

4.3 Compliance mit der MTX-Anwendung gemäß CQR-Fragebogen

Die mit dem Compliance Fragebogen CQR ermittelten Complianceraten mit der MTX-Anwendung zeigt Tabelle 4.28 für die Zeitpunkte Studienbeginn (t₀) und Studienende (t_{6/9}). Zu Studienbeginn haben 72 Patienten den CQR beantwortet, bei Studienende 68 Patienten.

Tab. 4.28: Complianceraten ermittelt mit dem Compliance Questionnaire Rheumatology (CQR) für das Gesamtkollektiv zu Studienbeginn (t₀) und Studienende (t_{6/9}); maximaler CQR Score: 100%

	Anzahl Patienten [N]	Median CQR-Score [%]	min [%]	10% Perzentile [%]	25% Perzentile [%]	75% Perzentile [%]	90% Perzentile [%]	max [%]
CQR-Score (t ₀)	72	82	21	63	71	88	92	96
CQR-Score (t _{6/9})	68	81	54	63	69	84	89	98

Abb. 4.7 stellt die auf Basis des CQR-Scores ermittelten Complianceraten als Boxplot dar. Im Median sind zu Studienbeginn und Studienende rund 80% der Patienten als compliant einzustufen.

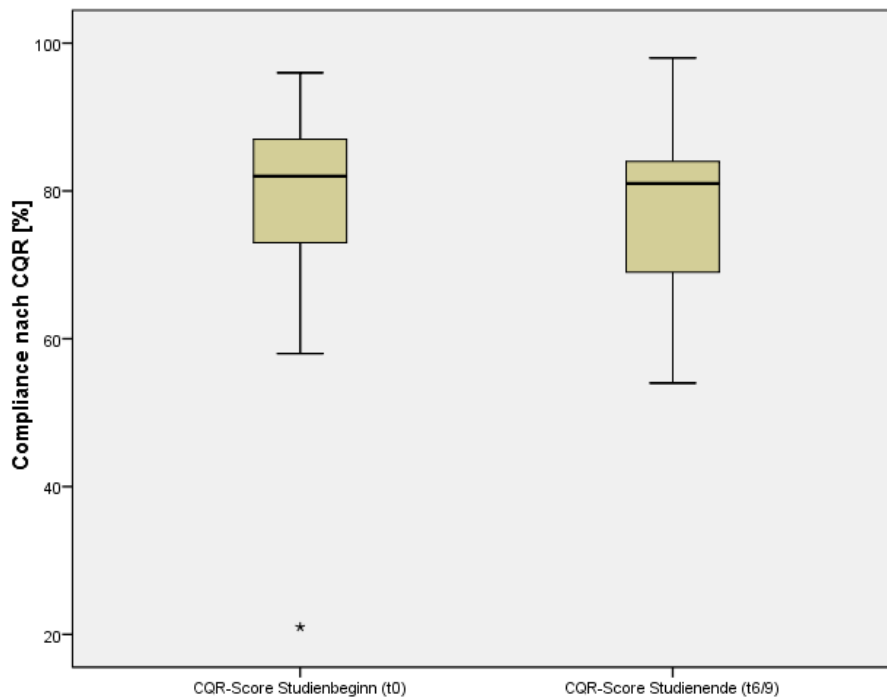


Abb.4.7: Boxplotdarstellung der prozentualen Häufigkeit der Compliance gemäß CQR-Score für das Gesamtkollektiv bei Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)

Entsprechend der Validierung des CQR [86] wurden die Patienten mit einer Compliancerate >80% als compliant und einer Compliancerate von <80% als non-compliant dichotomisiert. Bei der elektronischen Compliancemessung mittels MEMS™ wurden Patienten mit einer TC-Rate von $\geq 93\%$ als compliant und einer TC-Rate von <93% als non-compliant eingestuft.

Die nachfolgenden Fragen des CQR-Fragebogens wurden gehäuft von Patienten nicht beantwortet:

Frage 13: „Wenn ich meine Rheuma Arzneimittel nicht regelmäßig einnehme, dann kehrt die Entzündung zurück“ (5x nicht beantwortet).

Frage 14: „Wenn ich meine Rheuma AM nicht einnehme, spürt das mein Körper und warnt mich“ (8x nicht beantwortet).

Frage 18: „ Wenn ich meine Rheuma AM nicht einnehme, dann habe ich größere Beschwerden“ (9x nicht beantwortet).

Tabelle 4.29 zeigt die Häufigkeit der mit den beiden Methoden als compliant/non-compliant eingestuften Patienten im direkten Vergleich.

Während die TC ermittelt mittels MEMS™ in allen drei Gruppen und im Gesamtkollektiv zu fast 100% zur Einstufung als compliant führte, war dies gemäß CQR-Score nicht der Fall. In der Gesamtgruppe sind am Studienbeginn 60% der Patienten als taking-compliant gemäß CQR-Score einzustufen und am Studienende 53%. In den Subgruppen erhält man ähnliche Werte. In Gruppe 1 bzw. Gruppe 2 sind zum Studienbeginn und -ende 57% bzw. 48-55% der Patienten taking-compliant gemäß CQR-Score. In Gruppe 3 sind 75% der Patienten zu Studienbeginn und 48% zum Studienende als taking-compliant gemäß CQR-Score einzuordnen.

Tab. 4.29: Prozentuale Häufigkeit der Patienten mit/ohne Taking Compliance dargestellt als direkter Vergleich der Messmethoden mittels MEMS™ im Beobachtungszeitraum Monat 1-6 und CQR zu den Zeitpunkten t0 und t6/9 für die Subgruppen 1-3 und das Gesamtkollektiv

		Compliant [%]	Non-compliant [%]	Anzahl Patienten [N]
Gruppe 1	TC MEMS™ TrackCap® (Monat 1-6)	96%	4%	24
	TC CQR (t0)	57%	43%	23
	TC CQR (t6/9)	57%	43%	23
Gruppe 2	TC MEMS™ TrackCap® (Monat 1-6)	100%	-	25
	TC CQR (t0)	48%	52%	25
	TC CQR (t6/9)	55%	45%	22
Gruppe 3	TC MEMS™ TrackCap® (Monat 1-6)	96%	4%	24
	TC CQR (t0)	75%	25%	24
	TC CQR (t6/9)	48%	52%	23
Gesamtkollektiv	TC MEMS™ TrackCap® (Monat 1-6)	97%	3%	73
	TC CQR (t0)	60%	40%	72
	TC CQR (t6/9)	53%	47%	68

Anhand des Wilcoxon Vorzeichenrangsummen Test wurde die Vergleichbarkeit der Ergebnisse mittels MEMS™ und mittels CQR-Score gemessener Compliance berechnet.

Sowohl für das Gesamtkollektiv als auch für die Subgruppen ergibt sich mit einem p-Wert $<0,001$ ein deutlicher Unterschied in der Häufigkeit der Compliance in Abhängigkeit von der Bestimmungsmethode. Die elektronisch gestützt gewonnenen Ergebnisse sind nicht mit den Ergebnissen des CQR Fragebogens vergleichbar.

4.4 Funktionskapazität gemäß FFbH und HAQ-DI Fragebogen

Die Funktionskapazität der RA bzw. PsA bei den Studienteilnehmern wurde mittels FFbH und dem HAQ-DI zu Studienbeginn (t_0 ; 73 bzw. 72 antwortende Patienten) und bei Studienende ($t=6/9$, 70 bzw. 71 antwortende Patienten) evaluiert.

4.4.1 Funktionsfragebogen Hannover (FFbH)

Die statistische Auswertung der Funktionskapazität gemäß FFbH ist in Tabelle 4.30 für beide Befragungszeitpunkte für die Subgruppen und das Gesamtkollektiv wiedergegeben. Die berechneten Funktionskapazitäten sind folgendermaßen einzuordnen:

100% bis > 80%	normale Funktionskapazität
80% bis > 70%	mäßige Funktionskapazität
70% bis 60%	auffälliger Befund
< 60%	klinisch relevante Funktionsbeeinträchtigung

Tab. 4.30: Funktionskapazität in Prozent gemäß FFbH Fragebogen für die Subgruppen und das Gesamtkollektiv zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)

		Funktionskapazität t0 [%]	Funktionskapazität t6/9 [%]
Gruppe 1 MTX p.o.	Median	94%	89%
	min	11%	11%
	25% Perzentile	81%	75%
	75% Perzentile	99%	97%
	max	100%	100%
Gruppe 2 MTX s.c. Erkrankungsdauer ≤ 24 Monate	Median	88%	91%
	min	25%	44%
	25% Perzentile	70%	74%
	75% Perzentile	96%	97%
	max	100%	100%
Gruppe 3 MTX s.c. Erkrankungsdauer > 24 Monate	Median	78%	78%
	min	31%	31%
	25% Perzentile	60	69%
	75% Perzentile	92%	88%
	max	100%	100%
Gesamtkollektiv	Median	87,5%	86%
	min	11%	11%
	25% Perzentile	72%	72%
	75% Perzentile	97%	97%
	max	100%	100%

Die mediane Funktionskapazität hat sich von Studienbeginn (88%) bis Studienende (86%) geringfügig verändert und ist als normale Funktionskapazität (>80% bis 100%) einzustufen. Aus der Subgruppenanalyse geht hervor, dass in Gruppe 3 (Erkrankungsdauer > 24 Monate) die Funktionskapazität im Median mit 78% mäßig eingeschränkt ist und ungefähr 10% niedriger ist als in Gruppe 1 und 2. Mit einem Minimalwert von 31% ist sogar eine klinisch relevante Funktionseinschränkung gegeben. Diese Befunde korrelieren mit der längeren Erkrankungsdauer und fortschreitenden Funktionseinschränkungen.

Tabelle 4.31 zeigt die prozentuale Häufigkeit der gewählten Antwortkategorien zur Tätigkeitseinschränkung für die Subgruppen und das Gesamtkollektiv zu beiden Befragungszeitpunkten kategorisiert nach Antwortmöglichkeiten. Knapp 49 (68%) aller Patienten können die abgefragten Tätigkeiten ohne Schwierigkeiten verrichten. In dieser Darstellung zeigt sich die in Gruppe 3 mit längerer Krankheitsdauer assoziierte Funktionseinschränkung zu Studienbeginn noch deutlicher. Während der Beobachtungszeitraums von 6 Monaten veränderte sich die Funktionskapazität in der Gruppe 3 nicht.

Tab. 4.31: Prozentuale Häufigkeit der gewählten Antwortkategorien des FFbH Fragebogens für die Subgruppen 1-3 und das Gesamtkollektiv zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)

	Antwortkategorie	Häufigkeit der Nennung	Häufigkeit der Nennung
		t0 [%] (N)	t6/9 [%] (N)
Gruppe 1 MTX p.o. N=24/23	nicht durchführbar	4% (1)	9% (2)
	mühevoll	13% (3)	17% (4)
	ohne Schwierigkeiten	83% (20)	74% (17)
Gruppe 2 MTX s.c. N=24/24	nicht durchführbar	4% (1)	-
	mühevoll	29% (7)	25% (6)
	ohne Schwierigkeiten	67% (16)	75% (18)
Gruppe 3 MTX s.c. N=24/24	nicht durchführbar	-	-
	mühevoll	46% (11)	46% (11)
	ohne Schwierigkeiten	54% (13)	54% (13)
Gesamtkollektiv N=72/71	nicht durchführbar	3% (2)	3% (2)
	mühevoll	29% (21)	30% (21)
	ohne Schwierigkeiten	68% (49)	67% (48)

Wenn man die abgefragten Tätigkeiten im Einzelnen betrachtet, so haben die Patienten die meisten Schwierigkeiten mit:

- einen 10 kg schweren Gegenstand (Wassereimer, Koffer) hochheben und 10 m weit tragen
- 1 h auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen
- 30 Minuten stehen
- einen schweren Gegenstand vom Boden aufheben und auf einen Tisch stellen
- 100 m schnell laufen (um etwa einen Bus zu erreichen)

Zusammenhang der Funktionskapazität gemäß FFbH mit ausgewählten Determinanten

Aufgrund der Homogenität in den Ergebnissen wurde auf eine ausführliche Auswertung verzichtet und nachfolgend werden nur die wichtigsten Daten präsentiert. Die berechneten Korrelationen nach Spearman lassen keinen Zusammenhang zwischen der Funktionskapazität gemäß FFbH und den ausgewählten Determinanten Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer und MTX-Applikationsform feststellen.

Die detaillierten Ergebnisse sind als Tabellen und Streudiagramme den Anlagen 11-14 zu entnehmen.

4.4.2 Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)

Mit dem HAQ-DI werden Einschränkungen der Patienten bei bestimmten Alltags-tätigkeiten abgebildet. Als Ergebnis erhält man einen dimensionslosen Index von 0 bis 3, der die Einschränkungen kodiert. Je höher der HAQ-DI Index, desto höher ist der Grad der Beeinträchtigung.

Entsprechend den HAQ-DI Indices in Tabelle 4.32 bestehen keine großen Schwierigkeiten bei Alltagstätigkeiten. Leichte Unterschiede zu Beginn und Ende der Studie bedingen keinen Wechsel in eine höhere oder niedrigere Kategorie.

Tab. 4.32: Funktionseinschränkungen gemäß HAQ-DI für die Patienten der Subgruppen 1-3 und des Gesamtkollektivs zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9). 0-1 = mild bis moderate Einschränkungen, 1-2 = moderate bis starke Einschränkungen, 2-3 = starke bis sehr starke Einschränkungen

		Funktionsindex gemäß HAQ-DI t0	Funktionsindex gemäß HAQ-DI t6/9
Gruppe 1 MTX p.o. N=24/23	Median	0,2	0,4
	min	0	0
	25% Perzentile	0	0
	75% Perzentile	0,6	0,8
	max	2,8	2,9
Gruppe 2 MTX s.c. N=25/23	Median	0,5	0,1
	min	0	0
	25% Perzentile	0,1	0
	75% Perzentile	1	0,9
	max	2,5	2,0
Gruppe 3 MTX s.c. N=24/24	Median	0,7	0,9
	min	0	0
	25% Perzentile	0,2	0,3
	75% Perzentile	1,4	1,3
	max	2,1	2,0
Gesamtkollektiv N=73/70	Median	0,4	0,5
	min	0	0
	25% Perzentile	0	0
	75% Perzentile	1,0	1,0
	max	2,8	2,9

Betrachtet man das Gesamtkollektiv, so haben > 50% der Patienten keine Funktionseinschränkungen im Alltag. In der Gruppe mit einigen Schwierigkeiten steigt über den Beobachtungszeitraum die Häufigkeit von 27% auf 36% an (siehe Tab. 4.33).

Tab. 4.33: Prozentuale Häufigkeit der gewählten Segmente des HAQ-DI Fragebogens für die Patienten das Gesamtkollektivs zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9).

	Segment	Häufigkeit der Nennung	Häufigkeit der Nennung
		t0 [%] (N)	t6/9 [%] (N)
Gesamtkollektiv N=73/70	ohne Schwierigkeiten	58% (42)	51% (36)
	einige Schwierigkeiten	27% (20)	36% (25)
	große Schwierigkeiten	11% (10)	11% (8)
	nicht dazu in der Lage	4% (1)	2% (1)

Bei der Einzelanalyse der abgefragten Tätigkeiten haben die Patienten einige Schwierigkeiten beim Ankleiden und der Körperpflege, beim Essen und Trinken, bei der Hygiene, beim Erreichen von Gegenständen, beim Greifen und bei anderen Tätigkeiten.

20% der Patienten benötigen fremde Hilfe beim Ankleiden und 19% benötigen Hilfe beim Erreichen von Gegenständen.

Auf die Frage nach verwendeten Hilfsmitteln gaben 20% der Patienten an, einen Badewannengriff zu verwenden (Hygiene). 17% der Studienteilnehmer verwenden einen Schrauböffner für Gläser (Greifen; Essen und Trinken) und 14% der Patienten verwenden ein Hilfsmittel zum Erreichen von Gegenständen.

Zusammenhang der Funktionskapazität gemäß HAQ-DI mit ausgewählten Determinanten

Aufgrund der Homogenität in den Ergebnissen wird nachfolgend auf eine ausführliche Darstellung der Auswertungen verzichtet. Die berechneten Korrelationen nach Spearman lassen keinen Zusammenhang zwischen der Funktionskapazität gemäß HAQ-DI und den ausgewählten Determinanten Geschlecht, Alter, Erkrankungsdauer und MTX-Applikationsform feststellen.

Die detaillierten Ergebnisse sind als Tabellen und Streudiagramme den Anlagen 15-18 zu entnehmen.

In Tabelle 4.34 sind die gemessenen Mediane der Funktionsfähigkeit in Form der Funktionskapazität FFbH und des Funktionsindex HAQ-DI zu Beginn und Ende der Beobachtungszeit für das Gesamtkollektiv gelistet. Die evaluierte Funktionskapazität gemäß FFbH von rund 90% und der HAQ-DI von 0,4-0,5 sind gut übereinstimmend und deuten auf eine geringe Einschränkung der Funktionskapazität und somit niedrige Krankheitsaktivität im Gesamtkollektiv hin.

Tab. 4.34: Vergleich der Funktionskapazität FFbH und des Funktionsindex HAQ-DI für das Gesamtkollektiv zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)

	t0	t6/9
FFbH (Median)	88%	86%
HAQ (Median)	0,4	0,5

4.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WHO-5 und EQ-5D-3L Fragebogen

4.5.1 WHO-5 Fragebogen

Im Median beträgt die Lebensqualität der teilnehmenden Patienten gemäß WHO-5 Fragebogen sowohl bei Studienbeginn als auch am Ende des Beobachtungszeitraums 16 von 25 = 64% (siehe Tab.4.35). 25% der Patienten geben bei Studienbeginn und -ende ein reduziertes Wohlbefinden an.

Tab. 4.35: Lebensqualität gemäß WHO-5 Index und prozentual zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9) für das Gesamtkollektiv (WHO-5 Index von 25 = beste Lebensqualität)

	WHO-5 Index t0 N= 72		WHO-5 Index t6/9 N=70	
	Index	Index [%]	Index	Index [%]
Median	16	64%	16	64%
min	0	0%	1	4%
25% Perzentile	9	36%	12	48%
75% Perzentile	19	76%	19	76%
max	25	100%	25	100%

Transformiert man die Ergebnisse der WHO-5 Fragebögen in „reduziertes Wohlbefinden“ und „normales Wohlbefinden“ so erhält man das in den Grafiken in Abb. 4.8 und 4.9 dargestellte Ergebnis. Knapp 40% der Studienteilnehmer (28 von 72) gaben zu Studienbeginn ein reduziertes Wohlbefinden an.

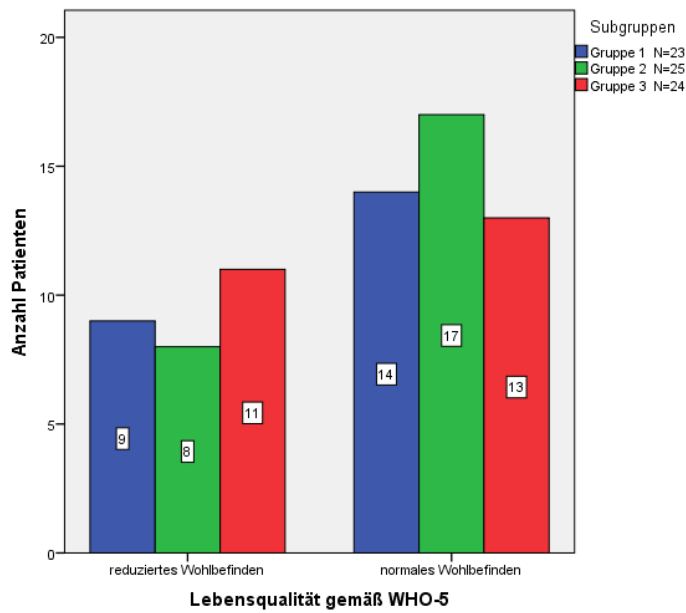


Abb. 4.8: Balkendiagramm zur Lebensqualität gemäß WHO-5 Fragebogen zu Studienbeginn (t0) getrennt nach Subgruppen

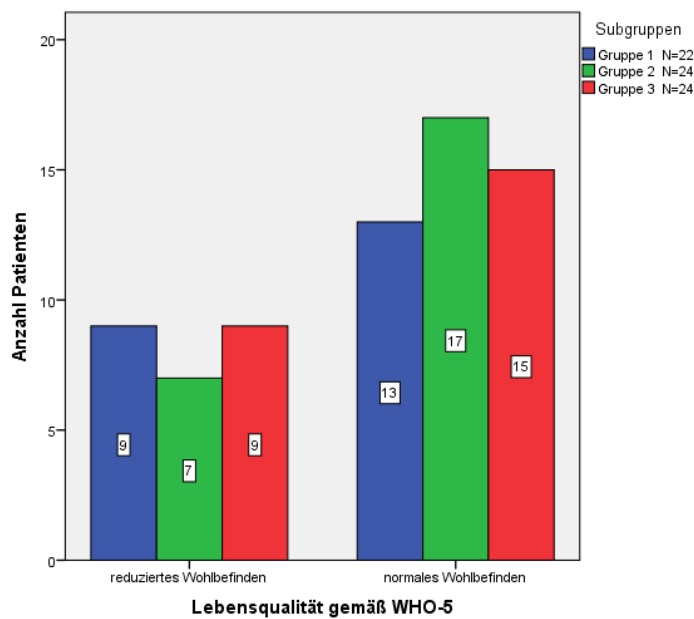


Abb. 4.9: Balkendiagramm zur Lebensqualität gemäß WHO-5 Fragebogen zu Studienende (t6/9) getrennt nach Subgruppen

Die Abbildungen zeigen, dass fast die Hälfte der Patienten (46%) in der Subgruppe 3 (MTX s.c.; Erkrankungsdauer > 24 Monate) unter einem reduziertem Wohlbefinden leidet.

Zusammenhang der Lebensqualität gemäß WHO-5 Fragebogen mit dem Geschlecht der Patienten

Die weiblichen Studienteilnehmer geben ein deutlich reduziertes Wohlbefinden im Vergleich zu den männlichen Studienteilnehmern an. Zu Studienbeginn ist das Wohlbefinden bei knapp 50% der Frauen und 22% der Männer reduziert. Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Determinante Geschlecht und der Lebensqualität gemäß WHO-5 Fragebogen (s. Tab 4.36).

Tab. 4.36: Prozentuale Häufigkeit der Lebensqualität gemäß WHO-5 Index aufgeteilt nach Geschlecht zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)

Geschlecht	Häufigkeit der Nennung t0		Häufigkeit der Nennung t6/9	
	reduziertes Wohlbefinden [%] (N)	normales Wohlbefinden [%] (N)	reduziertes Wohlbefinden [%] (N)	normales Wohlbefinden [%] (N)
männlich	22% (5)	78% (18)	30% (7)	70% (16)
weiblich	47% (23)	53% (26)	38% (18)	62% (29)
Gesamt	39% (28)	61% (44)	36% (25)	64% (45)
p-Wert*	0,068		0,602	

* Exakter Test nach Fisher

Zusammenhang der Lebensqualität gemäß WHO-5 mit der Applikationsform der MTX-Therapie

Anhand der p-Werte (s. Tab 4.37) ergibt sich kein deutlicher Unterschied im Wohlbefinden in Abhängigkeit von der Art der MTX-Applikation - weder zu Studienbeginn noch zum -ende. Etwa 40% der Patienten leiden unter reduziertem Wohlbefinden.

Tab. 4.37: Prozentuale Häufigkeit der Lebensqualität gemäß WHO-5 Index aufgeteilt nach Applikationsform zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)

Applikationsform	Häufigkeit der Nennung t0		Häufigkeit der Nennung t6/9	
	reduziertes Wohlbefinden [%] (N)	normales Wohlbefinden [%] (N)	reduziertes Wohlbefinden [%] (N)	normales Wohlbefinden [%] (N)
	MTX s.c.	39% (19)	61% (30)	33% (16)
MTX p.o.	39% (9)	61% (14)	41% (9)	59% (13)
Gesamt	39% (28)	61% (44)	36% (25)	64% (45)
p-Wert*	1,0		0,597	

* Exakter Test nach Fisher

Zusammenhang der Lebensqualität gemäß WHO-5 Fragebogen mit dem Alter der Patienten

Im Streudiagramm 4.10 ist der WHO-5 Index jedes einzelnen Patienten in Abhängigkeit vom Alter dargestellt. Anhand der senkrechten Bezugslinie ist zu sehen, dass gerade die Patienten unter 30 Jahren an einem reduziertem Wohlbefinden leiden. Berechnet man die Korrelation nach Spearman, erhält man Werte von $\rho=0,212$ (Studienbeginn) und $\rho=0,182$ (Studienende), die auf eine fehlende Korrelation hindeuten. Die p-Werte von $p=0,074$ zu Studienbeginn und $p=0,132$ zu Studienende (Spearman) lassen keinen Unterschied im Wohlbefinden bezogen auf das Alter erkennen.

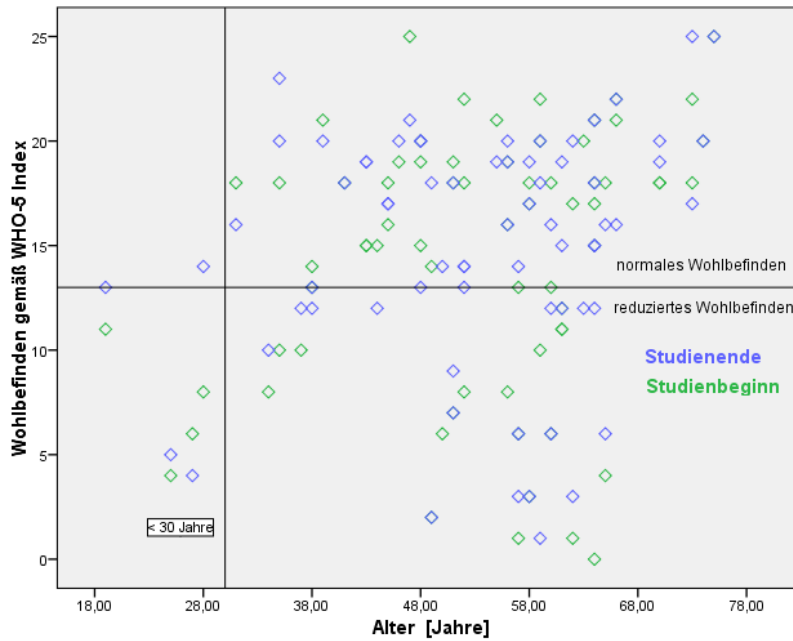


Abb. 4.10: Streudiagramm zum Wohlbefinden gemäß WHO-5 Index bei Studienbeginn und -ende bezogen auf das Alter für jeden Studienteilnehmer, waagerechte Bezugslinien: 0-13 reduziertes Wohlbefinden, 13-25 normales Wohlbefinden; senkrechte Bezugslinie: links = Patienten jünger als 30 Jahre; rechts = älter als 30 Jahre

Zusammenhang der Lebensqualität gemäß WHO-5 mit der Erkrankungsdauer

Betrachtet man das vom Patienten angegebene Wohlbefinden gemäß WHO-5 Fragebogen in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer, so wird deutlich, dass 75% bzw. 50% der Patienten mit einer Erkrankungsdauer > 15 Jahren an einem reduzierten Wohlbefinden leiden. Die Korrelation nach Spearman ergibt eine Korrelation in der Nähe von 0 ($\rho = -0,034$ zu Studienbeginn und $\rho = -0,048$ zu Studienende). Ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Erkrankungsdauer und dem Wohlbefinden ist nicht festzustellen (s. Tab. 4.38).

Tab. 4.38: Prozentuale Häufigkeit der Lebensqualität gemäß WHO-5 Index für das Gesamtkollektiv aufgeteilt nach Erkrankungsdauer zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)

		Häufigkeit der Nennung		Häufigkeit der Nennung	
		t0		t6/9	
		reduziertes Wohlbefinden [%] (N)	normales Wohlbefinden [%] (N)	reduziertes Wohlbefinden [%] (N)	normales Wohlbefinden [%] (N)
Erkrankungsdauer [Jahre]	≤ 1	41% (13)	59% (19)	37% (11)	63% (19)
	>1 bis 2	0%	100% (2)	0%	100% (2)
	≥ 2 bis 5	27% (4)	73% (11)	33% (5)	67% (10)
	≥ 5 bis 10	40% (6)	60% (9)	33% (5)	67% (10)
	≥ 10 bis 15	33% (1)	67% (2)	33% (1)	67% (2)
	> 15	75% (3)	25% (1)	50% (2)	50% (2)
p-Wert*		0,781		0,693	

* Berechnet nach Spearman

4.5.2 EQ-5D-3L Fragebogen

Der EQ-5D-3L Fragebogen kann sowohl für einzelne Dimensionen als auch aggregiert in Form des EQ-5D-3L Index ausgewertet werden. In Tabelle 4.39 sind die Indices zu Studienbeginn und Studienende für die Patienten der Subgruppen und des Gesamtkollektivs dargestellt. Die medianen EQ-5D-3L Indices des Gesamtkollektivs (Studienbeginn 0,870, Studienende 0,887) deuten auf eine wenig eingeschränkte Lebensqualität der Patienten hin. Bei den Subgruppen ist kein Unterschied bei den medianen EQ-5D-3L Indices zu erkennen

Tab. 4.39: Lebensqualität gemäß EQ-5D-3L Index für die Patienten der Subgruppen 1-3 und des Gesamtkollektivs zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)

		EQ-5D-3L Index t0	EQ-5D-3L Index t6/9
Gruppe 1 MTX p.o. N=22/22	Median	0,887	0,887
	min	0,088	0,175
	25% Perzentile	0,865	0,788
	75% Perzentile	0,887	0,915
	max	1,0	1,0
Gruppe 2 MTX s.c. N=25/24	Median	0,887	0,887
	min	0,175	0,175
	25% Perzentile	0,788	0,810
	75% Perzentile	0,887	0,887
	max	1,0	1,0
Gruppe 3 MTX s.c. N=23/24	Median	0,887	0,887
	min	0,175	0,175
	25% Perzentile	0,701	0,701
	75% Perzentile	0,887	0,887
	max	0,887	1,0
Gesamtkollektiv N= 70/70	Median	0,870	0,887
	min	0,088	0,175
	25% Perzentile	0,788	0,788
	75% Perzentile	0,887	0,887
	max	1,0	1,0

Die Auswertung für die einzelnen Dimensionen ist in Abb. 4.11 dargestellt.

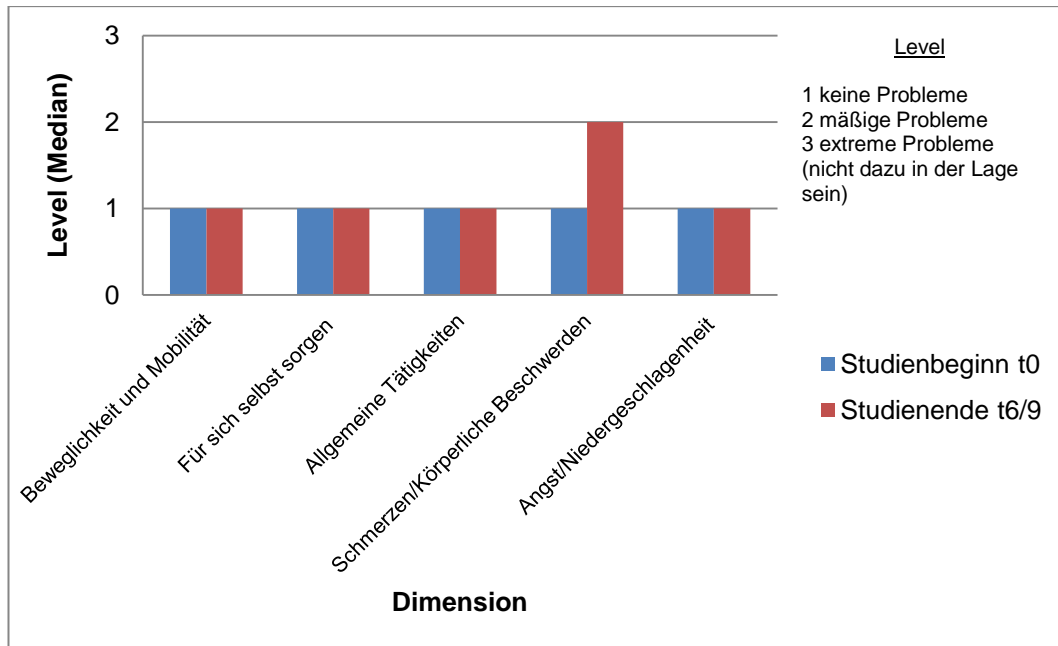


Abb. 4.11: Ergebnisse des EQ-5D-3L Fragebogens nach Dimensionen und dem Antwortlevel (Median), dargestellt für das Gesamtkollektiv zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)

Anhand der Medianwerte ist zu erkennen, dass die Patienten mit folgenden Dimensionen keine Probleme haben: mit der Beweglichkeit und Mobilität, für sich selbst sorgen können, allgemeine Tätigkeiten verrichten können und keine Probleme mit Angst und Niedergeschlagenheit haben.

Schmerzen/Körperliche Beschwerden stufen die Patienten im Median und Mittelwert mit Level 2 ein: „Ich habe mäßige Schmerzen und Beschwerden“.

Aufgrund der Homogenität der Ergebnisse wurde auf die Untersuchung des Einfluss von Geschlecht, Applikationsform und Alter verzichtet.

Zusammenhang der Lebensqualität gemäß EQ-5D-3L mit der Erkrankungsdauer

Analysiert man die Lebensqualität gemäß EQ-5D-3L bezüglich der Erkrankungsdauer so fällt auf, dass bei steigender Erkrankungsdauer die Probleme zunehmen. Bei einer Erkrankungsdauer von >15 Jahren werden alle Dimensionen mit Level 2 (einige Probleme/ mäßige Depression) angegeben. Die Dimension 4 sogar mit Level 3, was bedeutet, dass die Patienten extreme Schmerzen bzw. körperliche Beschwerden haben. In Abb. 4.12 sind die Medianwerte der Problemstufen für die einzelnen Dimensionen beispielhaft für den Zeitpunkt Studienbeginn (t0) dargestellt.

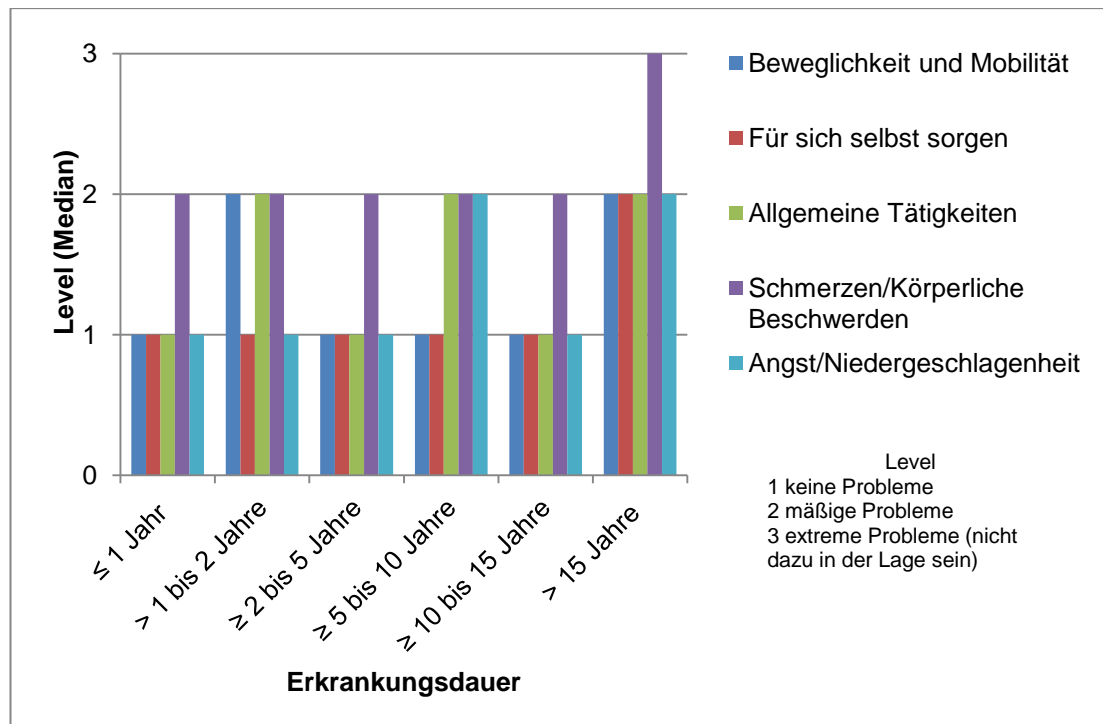


Abb. 4.12: Ergebnisse des EQ-5D-3L Fragebogens nach Dimensionen und dem Antwortlevel (Median) aufgeteilt nach der Erkrankungsdauer, dargestellt für das Gesamtkollektiv zu Studienbeginn (t0)

EQ-VAS

Am Ende des EQ-5D-3L beurteilten die Patienten ihren aktuellen Gesundheitszustand anhand einer visuellen Analogskala von 0% bis 100% (EQ-VAS). Für das Gesamtkollektiv lag der EQ-VAS Wert im Median bei 70%. Zeitpunktbezogene Unterschiede gab es nur in Subgruppe 2. Der Gesundheitszustand wurde zu Studienbeginn mit 60% niedriger als im Gesamtkollektiv angegeben, verbesserte sich aber auf 80% zum Studienende.

Tab. 4.40: Einschätzung des Gesundheitszustands mittels EQ-VAS durch die Patienten zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)

		Gesundheitszustand nach EQ-VAS t0 [%]	Gesundheitszustand nach EQ-VAS t6/9 [%]
Gruppe 1 MTX p.o. N=23/21	Median	75%	70%
	min	21%	39%
	25% Perzentile	60%	53%
	75% Perzentile	90%	71%
	max	100%	100%
Gruppe 2 MTX s.c. N=25/25	Median	60%	80%
	min	14%	20%
	25% Perzentile	50%	50%
	75% Perzentile	84%	71%
	max	99%	94%
Gruppe 3 MTX s.c. N=24/24	Median	70%	69%
	min	20%	30%
	25% Perzentile	60%	51%
	75% Perzentile	80%	80%
	max	96%	90%
Gesamtkollektiv N=72/69	Median	70%	70%
	min	14%	20%
	25% Perzentile	57%	50%
	75% Perzentile	80%	81%
	max	100%	100%

4.6 Patientenzufriedenheit gemäß Fragebogen

4.6.1 Empfinden der MTX Wirkung / Belastung durch die rheumatische Erkrankung

Die Patienten wurde zu Studienbeginn und Ende gebeten ihr subjektives Empfinden bezüglich der MTX Wirkung und der empfundenen Belastung durch die rheumatische Erkrankung anhand einer Skala von 0 bis 10 auszudrücken.

In Tabelle 4.41 ist zu erkennen, dass die MTX-Wirkung von den Patienten als mittel bis stark eingeschätzt wird (Wert 7 bis 8). Diese Einschätzung ist nicht Subgruppenspezifisch und auch unabhängig vom Zeitpunkt der Befragung. Betrachtet man die dreizehn Patienten, die zu Studienbeginn keine Bewertung über die Wirkung von MTX abgegeben haben (MTX naiv), so empfinden diese Patienten die Wirkung von MTX bei Studienende im Schnitt ebenfalls als mittel bis stark (Wert 7).

Tab. 4.41: Empfinden der MTX Wirkung / Belastung durch die rheumatische Erkrankung aus Sicht der Patienten zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9) mittels VAS 1-10

		MTX-Wirkung gemäß VAS 1-10		Belastung durch die Erkrankung gemäß VAS 1-10	
		t0	t6/9	t0	t6/9
Gruppe 1 MTX p.o.	Mittelwert	8	7	5	5
	Median	8	7	5	5
	Anzahl an Patienten [N]	18	21	23	23
Gruppe 2 MTX s.c.	Mittelwert	7	7	6	5
	Median	7	7	6	5
	Anzahl an Patienten [N]	18	22	26	23
Gruppe 3 MTX s.c.	Mittelwert	8	7	5	5
	Median	8	8	5	5
	Anzahl an Patienten [N]	22	23	22	24
Gesamtkollektiv	Mittelwert	7	7	5	5
	Median	8	7	5	5
	Anzahl an Patienten [N]	58	66	71	70

Betrachtet man ausschließlich die Patienten, die als non-compliant gemäß elektronischer Compliancemesung eingestuft wurden, fällt auf, dass zwei Patienten die Wirkung von MTX zum Studienende als geringer als zu Studienbeginn einschätzen (vgl. Tab. 4.42).

Tab. 4.42: Einschätzung der MTX-Wirkung/Krankheitsbelastung mittels VAS 1-10 durch Patienten, die gemäß elektronischer Compliancemesung als non-compliant eingestuft wurden

	Patientennummer/ Applikationsform	Compliance [%]	MTX- Wirkung gemäß VAS t0	MTX- Wirkung gemäß VAS t6/9	Krankheitsbelastung gemäß VAS t0	Krankheitsbelastung gemäß VAS t6/9
TC	P 302/s.c.	85	6	7	-	8
	P 113/p.o.	92	5	3	7	7
TC LCD	P 120/p.o.	77	7	3	5	6
DC	P 113/p.o.	92	5	5	7	7
	P 103/p.o.	0	4	-	5	-
DC LCD	P 125/p.o.	80	8	8	4	5
	P 120/p.o.	77	7	3	5	6
	P 102/p.o.	62	7	5	6	5
Mittelwert			6	5	6	6

4.6.2 Patientenzufriedenheit mit dem LCD Display

Am Studienende wurden die Patienten zur Zufriedenheit mit dem LCD Display mit SmartCap® befragt. Von den möglichen 24 Patienten erhielten nur 21 einen LCD Deckel. Fünf weitere Patienten haben den Fragebogen nicht beantwortet. Somit konnten die Ergebnisse von 16 Patienten ausgewertet werden.

Anhand Tabelle 4.43 ist zu erkennen, dass 75% der Patienten keinen Vorteil einer Erinnerungsfunktion im Deckel der MTX-Dose sehen. 44% der Patienten bejahen die Frage, dass eine Erinnerungsfunktion im Deckel die Patienten vor einer Überdosierung mit MTX schützt. Lediglich fünf Patienten wünschen sich eine Erinnerungsfunktion für ihr MTX-Fertigarzneimittel.

Tab. 4.43: Zufriedenheit der Patienten mit dem LCD Display

Die LCD Funktion hilf mir, meine Einnahme nicht zu vergessen		
ja	nein	keine Verbesserung
25% (4)	37,5% (6)	37,5% (6)
Die LCD Funktion hilft mir zu sehen, dass ich die Tabletten am Einnahmetag schon eingenommen habe		
ja	nein	keine Verbesserung
44% (7)	31% (7)	25% (4)
Die LCD Funktion hilft mir, eine doppelte Einnahme der Tabletten zu vermeiden		
ja	nein	keine Verbesserung
44% (7)	31% (5)	25% (4)
Eine Erinnerungsfunktion wünsche ich mir auch für mein Handelspräparat		
ja	nein	keine Verbesserung
31% (5)	38% (6)	31% (5)

Folgende Anmerkungen bzw. Verbesserungsvorschläge wurden von den Patienten zum LCD Display gemacht:

- „Hat keine Vorteile“
- „Hätte Tabletten auch ohne LCD Funktion regelmäßig eingenommen“
- „Brauche noch keine Erinnerung, vielleicht in 20-25 Jahren“
- „Deckel unpraktisch und verwirrend“
- „Ton-Signal als Erinnerungsfunktion wäre toll“

4.7 Compliance, Funktionskapazität und Lebensqualität im Netzwerk ADAPTHERA

Insgesamt konnten 20 Patienten des Netzwerks ADAPTHERA auch in die Compliance Studie eingeschlossen werden. Von den teilnehmenden Patienten waren 70% Frauen und 30% Männer (Verhältnis 3:1). Das durchschnittliche Alter der Patienten betrug während der Studie 49 Jahre. In Gruppe 3 (MTX s.c.; Erkrankungsdauer > 24 Monate) war kein Patient dem Netzwerk ADAPTHERA zugehörig. Im Schnitt nehmen die ADAPTHERA Patienten 4,9 Arzneimittel pro Tag ein, 40% der Patienten nehmen ausschließlich AM gegen die rheumatische Erkrankung ein. Die mittlere Erkrankungsdauer der eingeschlossenen Patienten betrug 6 Monate. 25% (N=5) der eingeschlossenen ADAPTHERA Patienten waren MTX naiv, 15% (N=3) der MTX-naiven Patienten wurden bei ADAPTHERA Einschluss auch in die Compliance Studie eingeschlossen und erhielten MTX als erstes DMARD. In Tabelle 4.44 sind die demographischen Merkmale des Patientenkollektivs ADAPTHERA zusammengefasst.

Tab. 4.44: Übersicht über charakteristische Merkmale des Patientenkollektivs im ADAPTERA Netzwerk

		Gesamtkollektiv ADAPTERA N=20	Gruppe 1 MTX p.o. N=4	Gruppe 2 MTX s.c. ≤ 24 Mon. N=16
RA [N]		19	4	15
PsA [N]		1	0	1
Geschlecht [%] (N)	männlich	30% (6)	100% (4)	38% (6)
	weiblich	70% (14)	-	62% (10)
Alter [Jahre] [%] (N)	Mittelwert	49	42	50
	min	19	19	27
	max	74	65	74
	18 bis 30	10% (2)	25% (1)	6% (1)
	31 bis 45	30% (6)	25% (1)	31% (5)
	46 bis 55	25% (5)	25% (1)	25% (4)
Anzahl eingenommener AM/Tag [Stück]*	Mittelwert	4,9	5,8	4,6
	min	2	3	2
	max	10	10	7
Ausschließlich AM gegen Rheuma [%] (N)	ja	40% (8)	50% (2)	37% (6)
	nein	60% (12)	50% (2)	63% (10)
MTX-naiv [%] (N)	ja	25% (5)	25% (1)	25% (4)
	nein	75% (15)	75% (3)	75% (12)
Erkrankungsdauer [Monate]	Mittelwert	6	3	6
	min	0	0	0
	max	12	6	12

* MTX und Folsäure sind eingerechnet, obwohl Dosierung nur einmal pro Woche

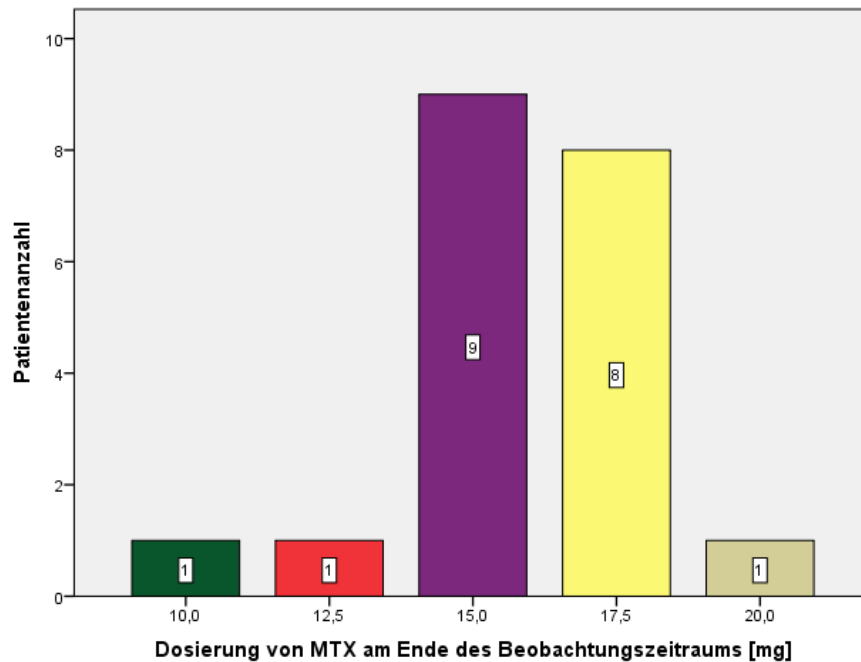


Abb. 4.13: Balkendiagramm der Dosierung von MTX [mg] am Ende des Beobachtungszeitraums für die Patienten des Netzwerks ADAPTERA

Anhand des Balkendiagramms ist zu erkennen, dass im Netzwerk ADAPTERA 15 mg MTX (45%) und 17,5 mg MTX (40%) fast gleich häufig verordnet wurde.

Tabelle 4.45 zeigt, dass bei 40% der ADAPTERA-Patienten die Dosierung innerhalb des Studienzeitraums angepasst wurde. Im Gegensatz dazu wurde nur bei 7% der Patienten, die nicht dem Netzwerk angeschlossen waren die Dosierung angepasst. Alle MTX-naiven Patienten erhielten 15 mg MTX als Startdosis in subkutaner Applikationsform. Ein MTX-naiver Patient wechselte während der Studie auf die perorale Arzneiform. Bei drei der MTX-naiven Patienten erfolgte eine Dosisanpassung um 2,5 mg.

Tab. 4.45: Häufigkeit der Dosisanpassung von MTX während des Studienzeitraums für das Gesamtkollektiv innerhalb und außerhalb des Netzwerks ADAPTERA und die Subgruppe der MTX-unerfahrenen Patienten (MTX-naiv)

	Patienten innerhalb ADAPTERA		Patienten außerhalb ADAPTERA	
	Gesamtkollektiv [%]	MTX-naive Patienten [%]	Gesamtkollektiv [%]	MTX-naive Patienten [%]
Wechsel der Dosierung				
ja	40%	60%	7%	25%
nein	60%	40%	93%	75%
Anzahl an Patienten [N]	20	5	54	8

4.7.1.1 Taking Compliance von MTX im Netzwerk ADAPThera

Alle Patienten innerhalb des Netzwerks ADAPThera sind als taking-compliant gemäß elektronischer Compliance Messung einzustufen (TC 96%-100%). Es ist kein deutlicher Unterschied bezüglich der Compliance von Patienten innerhalb und außerhalb des Netzwerks ADAPThera festzustellen ($p=0,291$, Mann-Whitney U-Test).

Tab. 4.46: Prozentuale Häufigkeit der Patienten mit/ohne Taking Compliance in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zum Netzwerk ADAPThera gemäß der Messung mittels MEMS™ TrackCap® über 6 Monate

	Taking-compliant [%]	Taking-non-compliant [%]	Anzahl an Patienten [N]
Patienten innerhalb ADAPThera	100%	-	20
Patienten außerhalb ADAPThera	96%	4%	53

4.7.1.2 Dosing Compliance von MTX im Netzwerk ADAPThera

Innerhalb des Netzwerks ADAPThera ist das gesamte Patientenkollektiv als dosing-compliant einzustufen (DC 96%-100%). Es ist kein deutlicher Unterschied bezüglich der Compliance von Patienten innerhalb und außerhalb des Netzwerks ADAPThera festzustellen ($p=0,369$, Mann-Whitney U-Test).

Tab. 4.47: Prozentuale Häufigkeit der Patienten mit/ohne Dosing Compliance in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zum Netzwerk ADAPThera gemäß der Messung mittels MEMS™ TrackCap® über 6 Monate

	Dosing-compliant [%]	Dosing-non-compliant [%]	Anzahl an Patienten [N]
Patienten innerhalb ADAPThera	100%	-	4
Patienten außerhalb ADAPThera	90%	10%	20

4.7.1.3 Auswertung der Fragebögen im Netzwerk ADAPThera

Compliance gemäß Fragebogen

Tabelle 4.48 zeigt auf, dass die Compliance gemäß CQR-Score und die elektronisch gemessene TC (TrackCap® und SmartCap®) in beiden Gruppen im Median annähernd gleich ist.

Der Wilcoxon Vorzeichenrangsummen Test ergibt sowohl für die Netzwerkpatienten als auch für die Patienten außerhalb des Netzwerks ADAPThera einen p-Wert von $p < 0,001$. Damit kann der Unterschied in den Ergebnissen der Messung mittels MEMS™ und dem CQR als deutlich eingestuft werden. Die elektronisch gemessenen Complianceraten der MTX-Anwendung sind nicht mit den Complianceraten gemäß CQR vergleichbar.

Tab. 4.48: Compliance gemäß CQR-Score im Vergleich zur Taking Compliance gemäß MEMS™ für Patienten innerhalb und außerhalb des Netzwerks ADAPThera. CQR-Score bestimmt zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)

	Patienten innerhalb ADAPThera	Patienten außerhalb ADAPThera
	Median [%]	Median [%]
CQR t0	82%	82%
CQR t6/9	80%	81%
TC TrackCap®	100%	100%
TC LCD SmartCap®	100%	100%

Funktionskapazität gemäß Fragebogen FFbH, HAQ-DI und DAS28 im Netzwerk ADAPThera

Die Funktionskapazität gemäß FFbH Fragebogen und HAQ-DI Fragebogen ist in beiden Gruppen zu Studienbeginn und zum Studienende ähnlich. Mit einer Funktionskapazität gemäß FFbH von 88% zu Studienbeginn ist eine normale Funktionskapazität gegeben. Der HAQ-DI von 0,4 bestätigt die Einschätzung.

Tab. 4.49: Funktionskapazität gemäß FFbH und HAQ-DI für das Patientenkollektiv innerhalb und außerhalb des Netzwerks ADAPThera zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)

	Patienten innerhalb ADAPThera	Patienten außerhalb ADAPThera
	Median [%]	Median [%]
Funktionskapazität gemäß FFbH t0	88%	88%
Funktionskapazität gemäß FFbH t6/9	91%	83%
Funktionskapazität gemäß HAQ-DI t0	0,4	0,4
Funktionskapazität gemäß HAQ-DI t6/9	0,4	0,6

Bei einer Taking Compliance von 100% im Netzwerk ADAPThera steigt die Funktionskapazität gemäß FFbH von 88% auf 91% von Studienbeginn zum -ende hin an wohin gegen der DAS28 abfällt. Lediglich bei drei Patienten stiegen die DAS28 Werte an. Die HAQ-DI Indices veränderten sich zu Studienbeginn und -ende im Median nicht.

Tabelle 4.50 zeigt die Veränderungen der Krankheitsaktivität gemäß DAS28 zu Studienbeginn und -ende. Speziell bei den Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität reduzierte sich diese über den Beobachtungszeitraum bei fünf von sechs Patienten. Alle Patienten waren MTX-compliant.

Tab. 4.50: Verteilung der Krankheitsaktivität gemäß DAS28 für Patienten innerhalb des Netzwerks ADAPThera (N=19) zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)

DAS28	Anteil Patienten Zeitpunkt t0 [%] (N)	Anteil Patienten Zeitpunkt t6/9 [%] (N)
≤3,2 fehlende bis geringe Krankheitsaktivität	32% (6)	53% (10)
3,2 bis 5,1 mittlere Krankheitsaktivität	36% (7)	42% (8)
>5,1 hohe Krankheitsaktivität	32% (6)	5% (1)

Das Streudiagramm in Abbildung 4.14 zeigt, dass sich bei den taking-complianten Patienten der DAS28 Wert von Studienbeginn zum Studienende verbessert.

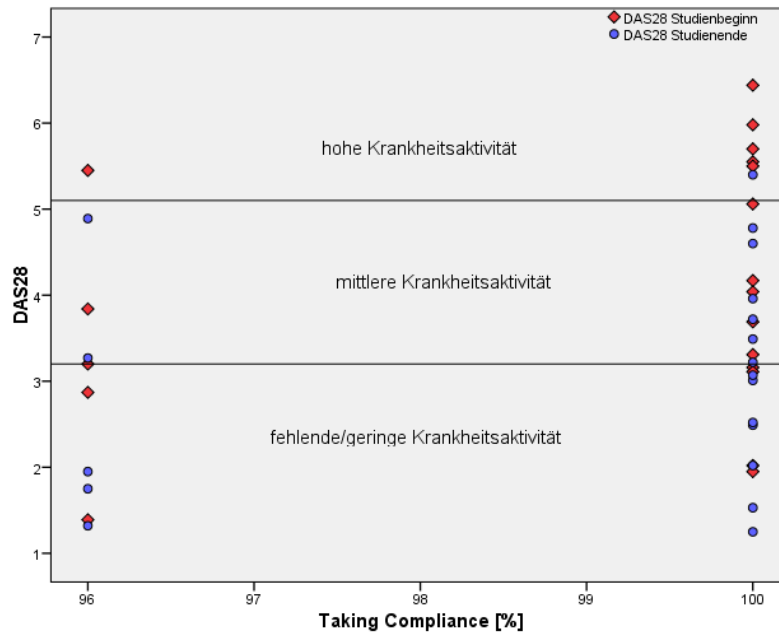


Abb. 4.14: Streudiagramm des DAS28 bei Studienbeginn und -ende in Abhängigkeit von der Taking Compliance

Betrachtet man die Veränderung des DAS28 für jeden einzelnen Patienten hinsichtlich einer Veränderung der Krankheitskategorien (vgl. Tab 4.51), wird deutlich, dass sich bei lediglich einem Patienten die Krankheitsaktivität gemäß DAS28 verschlechtert (Patient A16). Bei zehn Patienten verbessert sich die Krankheitsaktivität und bei acht Patienten bleibt die Krankheitskategorie unverändert. Damit bleiben vier Patienten der Kategorie 1, drei Patienten der Kategorie 2 und ein Patient der Kategorie 3 zugeordnet. Laut Wilcoxon Vorzeichenrangsummen Test ergibt sich bei einem p-Wert von $p=0,007$ ein deutlicher Unterschied in der Veränderung des DAS28 über den Beobachtungszeitraum von 6 Monaten.

Tab. 4.51: Veränderung des DAS28 für die einzelnen Patienten innerhalb des Netzwerks ADAPTERA, bezogen auf Kategorien von Krankheitsaktivität (fehlende bis geringe Krankheitsaktivität = Kategorie 1, mittlere Krankheitsaktivität = Kategorie 2, hohe Krankheitsaktivität = Kategorie 3). t0 = Studienbeginn, t6/9= Studienende

Patient	DAS28 t0	Krankheitskategorie t0	DAS28 t6/9	Krankheitskategorie t6/9	Änderung
A1	5,45	3	4,89	2	+
A2	2,02	1	1,25	1	0
A3	5,98	3	4,6	2	+
A4	5,7	3	2,49	1	++
A5	3,16	1	3,01	1	0
A6	4,17	2	2,52	1	+

Patient	DAS28 t0	Krankheitskategorie t0	DAS28 t6/9	Krankheitskategorie t6/9	Änderung
A7	3,2	2	1,95	1	+
A8	2,87	1	1,75	1	0
A9	5,55	3	2,02	1	++
A10	3,31	2	3,07	1	+
A11	4,04	2	1,53	1	+
A12	5,06	2	3,22	2	0
A13	1,39	1	1,32	1	0
A14	5,5	3	5,4	3	0
A15	3,69	2	3,96	2	0
A16	1,95	1	4,78	2	-
A17	3,11	1	3,49	2	+
A18	-	-	-	-	nicht feststellbar
A19	3,84	2	3,27	2	0
A20	6,44	3	3,72	2	+

Änderung : ++ (Verbesserung um zwei Kategorien) + (Verbesserung um eine Kategorie)
- (Verschlechterung) 0 (Gleich)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß Fragebogen WHO-5 und EQ-5D-3L im Netzwerk ADAPThera

Vergleicht man die Ergebnisse des WHO-5 Fragebogens, so weisen die Patienten innerhalb des Netzwerks ADAPThera ein besseres psychisches Wohlbefinden auf als außerhalb. Der EQ-5D-3L Index ist in beiden Gruppen im Median identisch (0,887). Der Gesundheitszustand gemäß EQ-VAS steigt bei den Patienten innerhalb des Netzwerks ADAPThera von Studienbeginn zum Studienende um 13% an.

Tab. 4.52: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WHO-5-Index, EQ-5D-3L Index und EQ-VAS-Index für das Patientenkollektiv innerhalb und außerhalb des Netzwerks ADAPThera zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)

	Patienten innerhalb ADAPThera	Patienten außerhalb ADAPThera
	Median	Median
WHO-5 Index t0	18	15
WHO-5 Index t6/9	18	15
EQ-5D-3L Index t0	0,887	0,887
EQ-5D-3L Index t6/9	0,887	0,887
EQ-VAS Index t0 [%]	67%	70%
EQ-VAS Index t6/9 [%]	80%	70%

Bei Betrachtung der EQ-5D-3L Dimensionen gibt es keine Unterschiede bei Patienten innerhalb und außerhalb des Netzwerks ADAPThERA. Lediglich bei Dimension 4 wird Level 2 erreicht, was bedeutet, dass die Patienten unter mäßigen Schmerzen und Beschwerden leiden. In Abb. 4.15 sind die Medianwerte für die einzelnen Dimensionen beispielhaft für den Zeitpunkt Studienbeginn (t0) dargestellt.

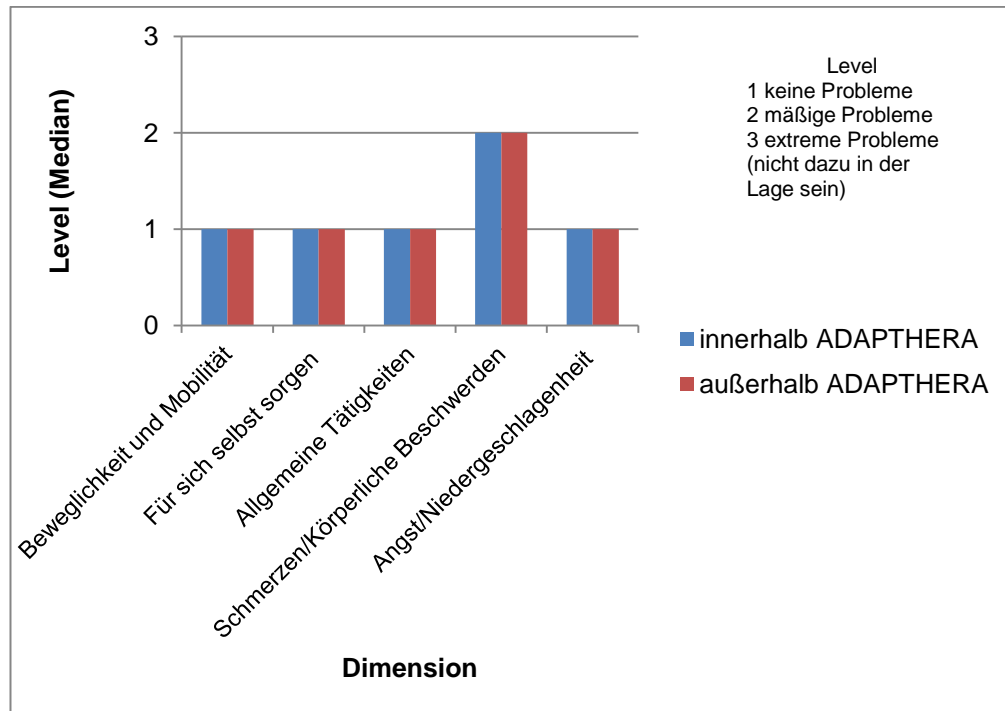


Abb. 4.15: Lebensqualität gemäß EQ-5D-3L nach Dimensionen und Median des Antwortlevels, dargestellt für das Patientenkollektiv innerhalb und außerhalb des Netzwerks ADAPThERA zu Studienbeginn (t0)

5 Diskussion

5.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

In der nicht interventionellen, prospektiven, multizentrischen Studie wurden die Patienten in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer und MTX-Applikationsart drei Gruppen zugeteilt. Über Dosierung und Applikationsart (Fertigspritze oder Tablette) entschied der behandelnde Arzt studienunabhängig.

Originär waren vier Gruppen geplant, nämlich zwei Gruppen mit MTX p.o. und Erkrankungsdauer ≤ 12 Monate oder > 12 Monate sowie zwei Gruppen mit MTX s.c. und Erkrankungsdauer ≤ 12 Monate und > 12 Monate. In die Gruppe mit MTX p.o. Erkrankungsdauer ≤ 12 Monate konnten innerhalb 19 Monaten Rekrutierungsdauer nur acht (von geplanten 25) Patienten eingeschlossen werden. Aufgrund der Rekrutierungsprobleme musste das Studiendesign im Juli 2014 angepasst werden und die beiden Gruppen mit MTX p.o. wurden zu einer Gruppe zusammengefasst. Da Neueinstellungen auf eine MTX-Therapie eher mit MTX s.c. erfolgen, waren die potentiellen Studienteilnehmer in den Studienzentren unterrepräsentiert. Zeitgleich erfolgte eine Anpassung der Erkrankungsdauer von 12 Monaten auf 24 Monate in den Gruppen mit MTX s.c., da Patienten mit einer kürzeren Erkrankungsdauer als 12 Monate ebenfalls unterrepräsentiert waren. Aufgrund des geänderten Studiendesigns wurden insgesamt nur 75 statt 100 Patienten rekrutiert. Anhand des bundesweiten Verschreibungsverhaltens von MTX (53% Tabletten und 47% Fertigspritzen) [39] war eine gleichmäßigere Verteilung der beiden Applikationsformen erwartet worden. Allerdings werden die meisten Neueinstellungen mit s.c. Applikationsform begonnen, da sich dabei MTX-Non-Responder schneller identifizieren lassen [46, 101]. Eine notwendige Therapieumstellung kann schneller erfolgen. Die Gruppeneinteilung bei MTX s.c. mit Erkrankungsdauer unter und über 24 Monate ist im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Gruppen auch kritisch zu sehen, da es in der Gruppe über 24 Monate keine Obergrenze gab und die Zusammensetzung der Erkrankungsdauer wesentlich heterogener war als in der Gruppe mit einer Erkrankungsdauer ≤ 24 Monate. Auch die Patienten der Gruppe 1 und Gruppe 3 sind sehr heterogen verteilt, da 33% der Patienten in Gruppe 1 kürzer als 1 Jahr erkrankt waren. Die Therapiedauer mit MTX hätte noch neben der Erkrankungsdauer erfasst werden können, um einen potentiellen Einfluss der Behandlungsdauer mit MTX auf die Compliance zu untersuchen und einen besseren Vergleich zu den MTX-naiven Patienten ziehen zu können.

In der internationalen Literatur finden sich keine Untersuchungen, die eine elektronische Compliancemesung mit Fertigspritzen beinhalten. In einer niederländischen Studie wurde bei Patienten mit s.c. und p.o. MTX-Applikation die Compliance anhand des CQR und des MARS Fragebogens ermittelt [89]. Ringold et al. untersuchten die Compliance von s.c. MTX mittels der Medication Possession Ratio (MPR= Anteil an Tagen, an denen die Patienten genügend Medikamente zur Verfügung hatten) als Surrogatparameter für die Arzneimittelcompliance [102]. Jüngst wurde allerdings nur in Abstractform auch über eine Untersuchung der MTX Compliance (s.c. und p.o.) in Deutschland berichtet, die sich ebenfalls der MPR als Berechnungsbasis bediente. Die MTX-Verschreibungen wurden hier einer GKV-Datenbank entnommen [91]. Im Vergleich zur elektronischen Compliancemesung ist die MPR als weniger zuverlässig einzustufen. Elektronische Compliancemesung wurde bisher nur für MTX p.o. durchgeführt [71, 93, 95]. Mit der vorliegenden Studie konnte die aktuelle Verschreibungssituation in Deutschland (überwiegend FSP) adäquat abgebildet werden und beide MTX-Applikationsformen mit der gleichen objektiven Messmethode über einen längeren Zeitraum untersucht werden.

In jeder der Gruppen konnten mindestens 24 Patienten eingeschlossen werden (insgesamt 74 Patienten mit MTX Therapie). In dieser Größenordnung wurde die elektronische Compliancemesung der MTX-Anwendung bisher nur in einer Studie angewandt (Waimann et al. 76 Patienten [71], de Klerk et al. 23 Patienten [95], Marengo et al. 7 Patienten [93]). In den drei bekannten Studien wurden zusätzlich Patienten mit anderen DMARDs eingeschlossen. Die Beobachtungszeiträume betragen 2 Jahre [71,93] und 6 Monate [95]. Waimann et al. untersuchte die Compliance bei Patienten mit Kombinationstherapie - wobei keine Aussage getroffen wurde, ob die Patienten schon bei Studieneinschluss mit einer DMARD-Kombination behandelt wurden. Marengo et al. und de Klerk et al. betrachteten ausschließlich Patienten mit MTX-Monotherapie. In der vorliegenden Arbeit wurde die Compliance überwiegend bei Patienten mit MTX-Monotherapie untersucht, 26% der Patienten erhielten in Kombination zu MTX ein Biologikum. Durch die MTX-Monotherapie kann die Compliance der Studienpatienten positiv beeinflusst worden sein, da eine MTX-Monotherapie mit einer besseren Compliance einhergeht als eine Kombinationstherapie [76].

Allein das Wissen um die Studienteilnahme und Beobachtung (durch den Mikrochip in der MEMSTM-Dose) kann zu einer Veränderung im Verhalten des Patienten führen. Die Studienergebnisse können durch den sogenannten „Hawthorne Effect“ oder „Trial Effect“ verfälscht werden [103]. In dieser Studie wurde die

Compliancemesung offen durchgeführt, d.h. die Patienten waren darüber informiert, dass sie beobachtet werden. Die Nachfüllung an MTX erhielten die Patienten während der gesamten Studiendauer automatisch per Post, d.h. die Patienten mussten sich über sechs bzw. neun Monate nicht um ein neues Rezept kümmern. Es ist bekannt, dass Patienten teilweise vergessen, sich ein neues Rezept ausstellen zu lassen und daraus non-Compliance resultiert [76]. Ein Studienpatient berichtete, dass er vor der Studie unregelmäßig MTX angewendet hatte, weil er sich kein neues Rezept vom Arzt ausstellen lies. Zwei weitere Patienten empfanden es als angenehm, sich 6 Monate lang keine MTX-Verschreibung besorgen zu müssen. Durch das automatische Nachfüllen der Medikation und das Einfüllen der Medikation in die Arzneimitteldose wurden die Patienten regelmäßig an die Compliancemesung erinnert, es ist nicht auszuschließen, dass sich dadurch der Hawthorne Effekt verstärkt/wiederholt. Bei Patienten mit Diabetes wurde festgestellt, dass Systeme, die die Nachfüllung von Arzneimitteln erleichtern (automatische Nachfüllsysteme, Erinnerungssysteme) die Compliance verbessern [104]. Je länger der Zeitraum zwischen den Arzneimittelnachfüllungen ist, desto niedrigere Complianceraten lassen sich finden [105]. Wegen der regelmäßigen automatischen Nachfüllung (nach 9 bzw. 19 Wochen) in der vorliegenden Studie kann eine Beeinflussung des Anwendungsverhaltens nicht ausgeschlossen werden.

Um die Gefahr einer Überdosierung zu vermeiden, wurde in der vorliegenden Studie - analog zu den Handelspräparaten - der Aufdruck „1x pro Woche“ auf jeden MEMSTM-Deckel aufgebracht. Überdosierung mit Low-Dose MTX kann für die Patienten Toxizität bedeuten bis hin zu tödlichen Folgen haben [50]. In anderen Studien wurde auch von Complianceraten von 107% mit MTX bzw. Überdosierungen in 14% der Fälle berichtet [71, 95]. Der Aufdruck „1x pro Woche“ kann die Anwendung von MTX in der vorliegenden Studie positiv beeinflusst haben, da die Patienten beim Griff zum Arzneimittelbehältnis jeweils auf die ausschließlich einmal wöchentliche Applikation aufmerksam wurden.

Ein Bias durch die Verpackung von MTX Tabletten in eine Arzneimitteldose ist auszuschließen, da MTX Tabletten auch bei den handelsüblichen Fertigarzneimitteln in Arzneimitteldosen anstelle von Blistern verpackt sind. Die gängigsten Handelspräparate weisen einen Deckel auf, der den Patienten mit Funktionseinschränkungen das Öffnen erleichtert. In der vorliegenden Studie hat kein Patient über Schwierigkeiten mit der Handhabung der Dose bzw. des Deckels geklagt.

Im Rahmen der Rekrutierung lehnten zwei Patienten mit peroraler MTX Therapie die Studienteilnahme mit dem Hinweis ab, dass sie bei dem anstehenden Termin

mit dem behandelnden Rheumatologen den Abbruch der MTX-Therapie ansprechen möchten. Es liegt die Vermutung nahe, dass Patienten mit einer guten Einnahmetreue (speziell MTX p.o.) motivierter waren, an der Studie teilzunehmen und die gemessene Compliance höher als die tatsächliche in der Gesamtpopulation der an Rheuma erkrankten Patienten ist. Der Rücklauf der Fragebögen und der MEMS™ Dosen kann als sehr gut betrachtet werden (Rücklaufquote >90%). Patienten mit peroraler MTX Applikationsform sendeten in insgesamt 3 Fällen den MEMS™-Deckel nicht zurück. Ein Patient, der nachträglich als Drop Out gewertet wurde, schickte weder die Fragebögen zu Studienbeginn/-ende noch den MEMS™-Deckel zurück. Der Patient gab telefonisch zu Protokoll, die MTX Therapie zunächst selbstständig und anschließend in Absprache mit dem behandelnden Arzt abgebrochen zu haben. Ein weiterer Patient mit MTX p.o. und einer Dosing Compliance von 0% mit TrackCap® retournierte den Deckel mit SmartCap® nicht.

In die Studie konnten 14 Neuerkrankte eingeschlossen werden, das mittlere Alter betrug bei diesen Patienten 51 Jahre. Die Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie e.V. gibt das durchschnittliche Neuerkrankungsalter mit dem 50.-70. Lebensjahr an. Frauen und Männer erkranken im Verhältnis 3:1 [1]. Im Studienkollektiv betrug das Geschlechterverhältnis 2:1. Im angefragten Kollektiv ergibt sich ebenfalls ein Geschlechterverhältnis von 2:1 (57 Frauen und 31 Männer angefragt). Frauen waren eher bereit an der Studie teilzunehmen, lediglich 5% lehnten eine Teilnahme ab, wohingegen 19% der angefragten Männer kein Interesse an einer Studienteilnahme hatten.

5.2 Compianceraten mit der Methotrexattherapie

5.2.1 Compianceraten gemäß elektronischer Messung mit MEMS™

Primärer Zielparameter der Studie war der direkte Vergleich der Taking Compliance bei der Anwendung von MTX Fertigspritzen und MTX Tabletten sowie der Vergleich der Taking Compliance von Patienten mit kurzer Erkrankungsdauer gegenüber einer längeren Erkrankungsdauer (Erkrankungsdauer \leq 24 Monate vs. Erkrankungsdauer $>$ 24 Monate).

Auf Basis der elektronischen Messung sind Taking-Compianceraten von 63% über einen Beobachtungszeitraum von 2 Jahren (N=76 Patienten, Überdosierung bei 14% des Patientenkollektivs) bzw. 107% über einen Beobachtungszeitraum von 6 Monaten (N=23 Patienten) bei RA-Patienten mit peroraler MTX-Therapie beschrieben [71, 95]. In der vorliegenden Studie wurden keine Überdosierungen festgestellt. Durch den ergänzenden Pill Count konnte die Tabletteneinnahme

verifiziert werden und etwaige Überdosierungen hätten hierdurch auffallen müssen.

Durch den Medikationsbehälter, der das Öffnen mit Datum und Uhrzeit registriert, wird die Arzneimitteleinnahme indirekt gemessen. In der vorliegenden Studie wurde eine Taking Compliance mit MTX von 100% gemessen. Aufgrund der verbesserten DAS28 Werte bei den ADAPThera Patienten und einer Funktionskapazität gemäß FFbH von 86% und einem HAQ-DI Index von 0,5 (jeweils zum Studienende) ist davon auszugehen, dass die aus dem Behältnis entnommenen MTX Fertigspritzen und Tabletten auch tatsächlich appliziert wurden. Anhand des Pill Counts in Gruppe 1 (MTX p.o.) konnte bei zwei von 24 Patienten non-Compliance bezüglich der Dosierung festgestellt werden. Diese Patienten waren bezüglich MTX unterdosiert.

Im Vergleich zu der ebenfalls mit elektronischer Compliancemesung in einem ähnlich großen Patientenkollektiv gefundenen Compliancerate von 63% [71], ist die ermittelte Compliance von 100% als außerordentlich gut einzustufen. Ursache hierfür könnte die regelmäßige Betreuung der Patienten durch die behandelnden Ärzte sein. Nach den Empfehlungen der DGRh sollen die Patienten alle 3 Monate bei ihrem behandelnden Rheumatologen vorstellig werden.

Betrachtet man die Dosing Compliance, so wurde in der vorliegenden Studie eine DC von 100% im Median festgestellt. Vereinzelt wiesen die Patienten allerdings dosing-non-Compliance auf. Ein Patient wies sogar eine Dosing Compliance von 0% auf, da er bei der verordneten Dosis von 15 mg nur eine Tablette à 7,5 mg statt zwei Tabletten à 7,5 mg eingenommen hatte. Der Patient machte einen systematischen Dosierungsfehler, der aufgrund der Neueinstellung mit MTX zunächst unbemerkt blieb und auch bei den nachfolgenden Untersuchungen beim Rheumatologen klinisch nicht erkennbar war. Aus ethischen Gründen wurde der behandelnde Arzt nach der Auswertung des TrackCap[®] Deckels über den Dosierungsfehler unterrichtet. Anhand der Laborwerte konnte der Patient mit einer Dosierung von 7,5 mg MTX weiterbehandelt werden, statt auf die Dosierung von 15 mg in einer Tablette umgestellt zu werden. De Klerk et al. stellten eine Dosing Compliance von 81% mit MTX fest [95], die ebenso wie die TC niedriger als im eigenen Patientenkollektiv ist.

Der Einfluss einer Erinnerungsfunktion im Deckel der Arzneimitteldose auf die Compliance war auch Gegenstand der vorliegenden Untersuchung. Es war kein Einfluss zu erkennen, was auch auf die nicht zu übertreffenden absoluten Complianceraten zurückzuführen ist. Es wird berichtet, dass sich die Compliance

mit der täglichen Einnahme von Antihypertensiva durch ein audiovisuelles Signal verbessern ließ [106]. Für die vorliegende Studie hatte die Firma MWV die Erinnerungsfunktion im LCD-Display auf eine wöchentliche Dosierung programmiert. Alle 24 h erscheint auf dem Display ein neuer Strich, nach sieben Strichen weiß der Patient, dass er eine neue Dosis einnehmen muss (vgl. Anlage 4). Die Erinnerung erfolgt rein visuell. Allerdings war die Programmierung so gestaltet, dass nach exakt 24 h ein neuer Strich erscheint. Nimmt ein Patient sein Arzneimittel beispielsweise immer zwischen 18.00 und 18.15 Uhr ein, hat der Patient kein visuelles Feedback durch das LCD Display, da statt 7 Strichen nur 6 Striche sichtbar sind. Für den Patienten gut sichtbar war die erscheinende „1“, wenn die Arzneimittelentnahme aus der Dose erfolgte. Einer Überdosierung konnte somit vorgebeugt werden. Bei einem wöchentlichen Dosierungsregime wäre es vorteilhafter ein akustisches Erinnerungssignal statt einem rein visuellen zu haben. Ein Patient merkte dies bei der Frage zur Zufriedenheit mit der Erinnerungsfunktion auch an.

5.2.2 Einfluss der Applikationsform auf die Compliance

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Einfluss der MTX-Applikationsform auf die Compliance gefunden werden ($p=0,976$, Mann-Whitney U-Test). Internationale Studien beschäftigen sich in der Regel mit der Arzneimittelcompliance bei peroraler MTX-Anwendung. In einer niederländischen Studie wurden Patienten mit s.c. und p.o. MTX-Applikationsform eingeschlossen, aber die Auswertung nicht nach Applikationsart durchgeführt. Gemäß CQR Fragebogen betrug die Compliancerate 67%, was einer Non-Compliancerate von 33% entspricht [89]. Müller et al. ordnen anhand der MPR 23% der Patienten mit MTX p.o. als non-compliant und 12% der Patienten mit MTX s.c. als non-compliant ein [91]. Das würde auf eine bessere Compliance mit der s.c. Applikation hindeuten.

Ein Patient der vorliegenden Studie gab zu Protokoll, das er unterjährig zwischen s.c. und p.o. Applikation wechselt, da die s.c. Applikation durch eine zweite Person erfolgt. Bei längeren Auslandsaufenthalten steht diese zweite Person nicht zur Verfügung. Auch Aversionen gegen die Fertigspritzen sind von einzelnen Patienten des Studienkollektivs beschrieben. Zeigt MTX bei diesen Patienten eine gute Wirksamkeit, kann sich ein Wechsel auf die perorale Arzneiform lohnen und die Compliance sichern. Schon Reginster et al. postulierten, dass Arzneimittel so gewählt werden sollten, dass die Einnahme/Applikation mit dem Lebensstil des Patienten vereinbar ist [64].

5.2.3 Einfluss der Erkrankungsdauer auf die MTX-Compliance

Für Rheumapatienten mit einer Erkrankungsdauer >5 Jahre ist eine geringere Arzneimittelcompliance als bei kürzerer Erkrankungsdauer beschrieben [75]. Es ist auch beschrieben, dass Patienten mit einer Früharthritis eine bessere Compliance aufweisen als Patienten mit längerer Erkrankungsdauer [89]. Andererseits wurde aber auch gezeigt, dass die Erkrankungsdauer keinen Einfluss auf die Compliance nimmt [82]. In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls kein signifikanter Einfluss der Erkrankungsdauer auf die Arzneimittelcompliance mit MTX-Therapie gefunden werden ($p=0,831$, Mann-Whitney U-Test). Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist eingeschränkt, da sich sowohl die Methoden der Complianceerhebung als auch die Einteilung der Erkrankungsdauer in den genannten Studien und der vorliegenden Arbeit unterscheiden.

5.2.4 Determinanten der MTX-Compliance

Geschlecht

In der vorliegenden Studie wurde kein Einfluss des Geschlechts auf die Taking oder Dosing Compliance festgestellt. In früheren Studien wurde ebenfalls gezeigt, dass das Geschlecht keinen Einfluss auf die Compliance mit MTX [75] oder anderen DMARDs [89] nimmt.

Alter

In einem Review von 2013 wurde festgestellt, dass in der Literatur widersprüchliche Angaben zum Einfluss des Alters auf die Compliance zu finden sind. Dies gilt auch für Rheumapatienten. In einer Studie war höheres Alter mit einer besseren Compliance bezüglich der Rheumamedikation assoziiert [78]. In einer anderen Studie mit RA-Patienten findet sich hingegen kein Einfluss des Alters auf die Compliance mit RA-Arzneimitteln [108]. In der vorliegenden Studie konnte ebenfalls kein Einfluss des Alters auf die TC oder DC ermittelt werden.

Wochentag der Anwendung

Die Studienteilnehmer hatten am häufigsten mittwochs als Applikationstag für MTX gewählt (26%). Die fehlenden Anwendungen von MTX ereignen sich am häufigsten freitags (33%), mittwochs (26%) und samstags (25%). Auch in Studien mit anderen Patientengruppen, anderen Arzneimitteln und anderen Einnahmehäufigkeiten fällt auf, dass samstags häufiger Arzneimittel nicht angewendet werden [109, 110]. Offensichtlich ist das Wochenende mit der höchsten Wahrscheinlichkeit der Nicht-Einnahme verbunden, was mit einem anderen unregelmäßigen Tagesablauf zu erklären ist. Patienten mit einer einmal wöchentlichen Arzneimit-

telapplikation sollten deshalb dahingehend beraten werden, einen Werktag als Applikationstag zu wählen.

MTX-Erfahrung (MTX naiv)

In einer skandinavischen Längsschnittstudie wurden die Medikationslücken anhand der MTX-Verschreibungen bei MTX-Erstanwendern über 10 Jahre beobachtet. Die Medikationslücken stiegen stetig ab einer Behandlungsdauer von 6 Monaten an, bereits nach fünf Jahren Behandlungsdauer wiesen 50% der Patienten Behandlungslücken bezüglich der MTX Anwendung auf. Es wurde zudem festgestellt, dass die Behandlungslücken umso länger wurden, je länger die Diagnose zurücklag [90]. In der vorliegenden Studie wurde kein Einfluss der MTX-Erfahrung auf die Compliance festgestellt. Ein MTX-Erstanwender zeigte dosing-non-compliantes Verhalten. Allerdings wurde nur die Erfahrung mit der MTX-Therapie erfasst (MTX-naiv/MTX-erfahren) und nicht die Erfahrungsdauer. Da die MTX-Dosierung bei 12 Patienten während des Beobachtungszeitraums angepasst wurde und die Patienten vor/während/nach der Beobachtungszeit die Applikationsform bzw. das Basistherapeutikum wechselten, wäre die Erhebung und Auswertung der Therapiedauer mit MTX von Interesse gewesen.

Anzahl einzunehmender Arzneimittel pro Tag

Haynes et al. beschrieben, dass die Compliance mit der Anzahl einzunehmender Arzneimittel sinkt [58], was sich in der vorliegenden Studie nicht bestätigte. Bei Patienten, die nur die Arzneimittel MTX und Folsäure einnahmen (N=3), betrug die Taking Compliancerate 100%. Bei Patienten mit 3 bis 5 täglich einzunehmender AM erwiesen sich 35 Patienten als compliant und ein Patient als non-compliant. Allerdings ist das Studiendesign nur eingeschränkt vergleichbar. Es wurde nicht die Compliance mit der gesamten Medikation, sondern nur die mit dem Basistherapeutikum MTX untersucht. Die Anwendung von MTX wird nicht von der Anzahl der einzunehmenden Arzneimittel pro Tag beeinflusst.

Nebenwirkungen

Nebenwirkungen in Zusammenhang mit der MTX Therapie wurden bei den Studienteilnehmern nicht explizit abgefragt, sondern nur dokumentiert, wenn Nebenwirkungen vom Patienten berichtet wurden. Ein taking-non-complianter Patient (TC 85%) hat die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen unterbrochen. Zwei weitere Patienten des Studienkollektivs mussten die Therapie mit MTX aufgrund von Nebenwirkungen vorzeitig unterbrechen. Zwei Patienten wurden als Drop Out gewertet, da die Therapieunterbrechung aufgrund von Nebenwirkungen kurz nach Studieneinschluss erfolgte. 60% der Therapieabbrüche bei RA/PsA

erfolgen aufgrund von Nebenwirkungen [52]. In der Literatur ist beschrieben, dass über 90% der Patienten Bedenken bezüglich potenzieller Nebenwirkungen mit der Rheumamedikation zeigen [89]. Allein die Angst vor Nebenwirkungen kann die Einnahmetreue negativ beeinflussen [82].

5.2.5 MTX-Compliance gemäß CQR Fragebogen

In anderen Studien mit Rheuma-Patienten werden von CQR-Scores von 68-85% berichtet [81, 86, 89, 93]. In der vorliegenden Studie betrug der CQR-Score der Studienteilnehmer im Median 82%. Die elektronisch ermittelte Compliance lag im Median bei 100% (TC) und damit sehr viel höher. Die geringere Standardabweichung betrug bei elektronischer Messung mittels MEMSTM 2,4% und für den CQR-Score 11%. Die statistische Berechnung ergab keinen Zusammenhang zwischen der Compliance gemäß MEMSTM und dem CQR-Score. Auch de Klerk et al. fanden keinen Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der elektronischen Compliance Messung und dem CQR. De Klerk et al. konnten erst nach Diskriminanzanalyse und Z-Transformation die Studienteilnehmer gemäß CQR-Score als compliant bzw. non-compliant einteilen. Durch die Gewichtung der Diskriminanzanalyse war es in der Studie von de Klerk et al. möglich eine TC mit Hilfe des CQR von $\leq 80\%$ zu entdecken [86]. In der vorliegenden Arbeit sind die Ergebnisse der elektronischen Compliancemessung nicht 1:1 mit dem CQR-Score vergleichbar, dennoch ist es wichtig verschiedenen Methoden der Compliance Messung zu kombinieren. Gerade mit dem CQR Fragebogen ist es durch die rheumaspezifischen Fragen zur Arzneimittelanwendung möglich, Gründe für eine schlechte Compliance zu identifizieren.

Um die Ergebnisse des CQR auf anderem Wege zu verifizieren, können auch andere Fragebögen zur Compliancemessung eingesetzt werden. Van den Bemt et al. setzten neben dem CQR bei Rheumapatienten mit DMARD-Therapie beispielweise zusätzlich den MARS Fragebogen ein. Beide Fragebögen zeigten vergleichbare Ergebnisse bei den Complianceraten (CQR 67%, MARS 60%) [89].

5.2.6 Funktionskapazität gemäß Fragebogen

Funktionsfragebogen Hannover (FFbH)

Die Funktionskapazität gemäß FFbH liegt bei einem Wert von knapp 90% für das Gesamtkollektiv im normalen Bereich mit geringen Funktionseinschränkungen. Bei steigender Erkrankungsdauer sind stärkere Funktionseinschränkungen zu beobachten. Klinisch relevante Funktionseinschränkungen wurden insbesondere bei Patienten im Alter von 60 Jahren festgestellt. In der Literatur ist beschrieben,

dass sich die Funktionskapazität von RA-Patienten bei steigender Erkrankungsdauer verschlechtert [2]. 10% der Patienten leiden bereits nach 10 Jahren unter schwerwiegenden funktionellen Beeinträchtigungen [3]. Das Studienkollektiv kann nicht als repräsentativ bezüglich der Funktionskapazität eingeordnet werden, da selbst in Gruppe 3 bei einer Erkrankungsdauer von > 24 Monaten noch eine mäßig bis normale Funktionskapazität von 78% bei einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer von 7,5 Jahren gegeben war. Die vorliegende Studie konnte zeigen, dass eine hohe Arzneimittelcompliance mit MTX mit geringen Funktionseinschränkungen einhergeht.

Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI)

Auch für den Zusammenhang des HAQ-DI mit der Compliance gibt es in der Literatur unterschiedliche Befunde. Es wurden höhere HAQ-DI und niedrigere HAQ-DI bei non-complianten Patienten im Vergleich zu complianten beschrieben [88, 78]. Andere Studien zeigen keinen Einfluss der Compliance auf die Funktionskapazität gemäß HAQ [89]. In der vorliegenden Studie wurden HAQ-DI Indices von 0,4 bei Studienbeginn bis 0,5 zum Studienende bei einer MTX-Compliance von 100% gefunden. Die Patienten haben somit geringfügige Funktionseinschränkungen bei einer guten MTX-Einnahmetreue.

5.2.7 Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WHO-5 und EQ-5D-3L Fragebogen

WHO-5 Fragebogen

40% des Studienkollektivs wiesen ein reduziertes Wohlbefinden auf. Mit steigender Erkrankungsdauer sinkt das Wohlbefinden der Studienpatienten. Bei einer Erkrankungsdauer von >15 Jahren leiden 75% (Studienbeginn) bzw. 50% (Studienende) der Patienten an einem reduzierten Allgemeinzustand. Es ist literaturbekannt, dass depressive Patienten eine schlechte Compliance aufzeigen [59, 111]. In der vorliegenden Arbeit konnte kein Einfluss des reduzierten Wohlbefindens auf die MTX-Compliance festgestellt werden.

EQ-5D-3L Fragebogen

Mit steigender Erkrankungsdauer steigen auch die Schmerzen und körperlichen Beschwerden der Patienten an. Bei einer Erkrankungsdauer von >15 Jahren wurden sogar extreme Schmerzen festgestellt. Die Dimension „Schmerz“ stand bei der Beantwortung des EQ-5D-3L Fragebogens in der vorliegenden Studie im Vordergrund. In der Literatur ist beschrieben, dass Patienten vor allem Schmer-

zen, funktionelle Beeinträchtigungen und die Abhängigkeit von anderen Personen als besondere Belastung ihrer rheumatischen Erkrankung empfinden [79].

5.2.8 Erhebung der Patientenzufriedenheit mittels Fragebogen

Empfinden der MTX Wirkung/Belastung durch die rheumatische Erkrankung

Die Studienpatienten schätzen die Wirkung von MTX als stark ein, die rheumatische Erkrankung wurde als mittlere Belastung empfunden. Betrachtet man nur die non-complianten Patienten, wurden Wirkung und Belastung bei den mittleren Werten der visuellen Analogskala eingestuft. Vergleicht man dies mit den Ergebnissen des EQ-5D-3L Fragebogens, so ist ersichtlich, dass die Patienten durch Schmerzen belastet sind. Anhand des WHO-5 Index (Wohlbefinden der letzten zwei Wochen) litten 25% der Studienpopulation unter einem reduzierten Wohlbefinden. Patienten beschrieben zudem Aversionen gegen die Arzneimitteltherapie bzw. Spritzenaversionen. Auf die subjektiven Empfindungen der Patienten bezüglich der Therapie mit MTX wurde in der vorliegenden Studie nicht näher eingegangen, obwohl Patienten eine geringe Wirkung beschrieben und einige Patienten stark unter der Erkrankung litten. Zwickler et al. beschrieben die Verwendung des BMQ (Beliefs about Medication Questionnaire) zur Erfassung der Bedenken der Patienten bezüglich potentieller Nebenwirkungen und der Überzeugung der Therapienotwendigkeit. Es konnte gezeigt werden, dass das Wissen über die Notwendigkeit der Arzneimitteltherapie die Compliance verbessern kann [112].

SmartCap[®] Deckel (LCD Erinnerungsfunktion)

MTX Tabletten sind auch in den Handelspräparaten üblicherweise in Mehrdosenbehältnissen und nicht in Blistern verpackt, da das Ausdrücken der Tabletten aus dem Blister für Patienten mit funktionellen Beeinträchtigungen schwer durchführbar ist. Ein Blister bietet aber den Vorteil, dass eine Arzneimittelleinnahme anhand der leeren Blisterkavität einfach nachzuvollziehen ist. Bei Mehrdosenbehältnissen ist dies nicht ohne weiteres möglich. Die Gefahr einer Überdosierung mit MTX ist gegeben [71]. Zudem zeigen Studien, dass eine wöchentliche Dosierungsfrequenz mit einer schlechten Arzneimittelcompliance einhergeht [64]. In der vorliegenden Studie wurde daher für MTX p.o. zeitweise ein Deckel mit LCD-Erinnerungsfunktion eingesetzt.

Dieser wurde in einer anderen Studie von den Patienten als sehr hilfreich angesehen, um die eigene Arzneimittelleinnahme zu verifizieren. Auf einer Skala von 1

bis 10 (niedrig bis hoch), gaben die Patienten bei einem Wert von 7 eine hohe Nutzerfreundlichkeit mit der LCD Erinnerungsfunktion an [113].

Für eine wöchentliche Dosierung erwies sich der Deckel durch die rein visuelle Erinnerungsfunktion nur bedingt als hilfreich und weniger nutzerfreundlich. Ein adäquater Schutz vor Überdosierungen war durch das LCD-Display gegeben.

5.3 Netzwerk ADAPTERA

In die Compliancestudie konnten insgesamt 20 Patienten des ADAPTERA Netzwerks eingeschlossen werden, davon waren 25% MTX-Erstanwender. Die mittlere Erkrankungsdauer der Patienten betrug 6 Monate, wobei kein Patient länger als 12 Monate erkrankt war. Die Patienten innerhalb des Netzwerks wurden somit sehr früh mit der Basistherapie in Form von MTX behandelt. Durch die Anbindung der Compliancestudie an das Netzwerk war es möglich, Patienten in die Compliancestudie einzuschließen, die innerhalb des „therapeutischen Fensters“ von drei Monaten einer Basistherapie zugeführt wurden.

Da die Patientenrekrutierung für die Compliancestudie und für das Netzwerk ADAPTERA etwa zeitgleich startete, konnten viele Netzwerkpatienten mit einer kurzen Erkrankungsdauer in die Compliancestudie eingeschlossen werden. Von vornherein fand hierbei eine Positivauswahl statt. Um die Ergebnisse der Patienten „innerhalb des Netzwerks“ besser vergleichen zu können, wäre ein Vergleich mit einer Subgruppe mit ähnlichen Erkrankungsmerkmalen „außerhalb des Netzwerks“ besser gewesen.

Die Compliancequoten mit MTX innerhalb des Netzwerks lagen bei 96-100%, non-compliantes Verhalten wies kein Patient des Netzwerks auf.

Eine gute Arzneimitteltherapietreue kann im frühen Stadium einer RA das Krankheitsgeschehen positiv beeinflussen [73, 74]. Bestätigt wird dies durch die normale Funktionskapazität. Die Patienten des Netzwerks hatten keine Funktionseinschränkungen zu beklagen (88% gemäß FFbH, 0,4 gemäß HAQ-DI).

Die im Netzwerk ADAPTERA betreuten Patienten zeigten eine 100%ige TC. Die intensivierete Betreuung der Patienten (Termine beim Rheumatologen alle 3 Monate) innerhalb des Netzwerks ADAPTERA scheint einen positiven Einfluss auf die Compliance mit der MTX-Therapie zu haben. Schon Müller et al. postulierten, dass Patienten, die häufiger einen Rheumatologen aufsuchen besser über ihre Therapie informiert und dadurch compliant mit ihrer Rheumamedikation sind [82].

Bei den Netzwerkpatienten wurde der DAS28 zu Studienbeginn und -ende bestimmt. Die zuverlässige Anwendung von MTX kann als Beleg dafür gewertet werden, dass die DAS28 Werte zum Ende der Studie bei fast allen Patienten deutlich gesenkt waren. Auch in anderen Studien mit Patienten mit einer Erkrankungsdauer von < 1 Jahr reduzierte sich der DAS28 bei Patienten mit einer guten Arzneimittelcompliance im Gegensatz zu Patienten, die non-compliantes Verhalten aufwiesen [71, 76, 88].

Neben der normalen Funktionskapazität wiesen die ADAPThera Patienten zudem ein gutes psychisches Wohlbefinden (WHO-5 Index 18) und eine hohe Lebensqualität (EQ-5D-3L Index 0,887) auf. Auch Waimann et al. ermittelten gute HAQ- und WHO-5 Indices bei Patienten mit einer guten Arzneimittelcompliance [71].

6 Ausblick

Patienten, die an einer chronisch-fortschreitenden Erkrankung wie der RA leiden und eine gute Arzneimittelcompliance aufweisen, müssen anhaltend motiviert werden ihre Rheumamedikation regelmäßig anzuwenden. Die ermittelte Compliance mit der MTX-Therapie von 100% zeigt, dass die Patienten den Therapieempfehlungen des Arztes folgen. Besonders bei den Patienten innerhalb des Netzwerks ADAPThera wurden Complianceraten von 100% ermittelt. Innerhalb des Netzwerks ADAPThera werden die Patienten nach den Empfehlungen der DGRh alle drei Monate beim Rheumatologen einbestellt. Mit einer vergleichenden Untersuchung der Arzneimittelcompliance mit verschiedenen Basistherapeutika oder auch der Biologika bei Patienten innerhalb und außerhalb des Netzwerks ADAPThera könnte den Nutzen der Betreuung im Netzwerk im Vergleich zur Routineversorgung noch weiter belegen. Andere Basistherapeutika sollten gewählt werden, weil die Complianceraten mit der einmal wöchentlichen MTX-Applikation ähnlich hoch sind. Die Alternativen bei MTX-Versagen oder Unverträglichkeit wie Leflunomid und Sulfasalazin müssen täglich bzw. bis zu dreimal täglich (SSZ) eingenommen werden. Die Untersuchung der Compliance mit Biologika Therapie wäre insbesondere interessant, weil die Therapie leitliniengerecht erst nach knapp 6 monatiger erfolgloser Behandlung mit MTX und anderen DMARD-Kombinationen oder bei einer hohen Krankheitsaktivität eingesetzt wird. Es erhalten also Patienten diese Therapieform, die mit den anderen Basistherapeutika „negative“ Erfahrungen gemacht haben und unter einem hohen Leidensdruck stehen.

Biologika werden in der Regel in Form von Fertigspritzen appliziert. Aus den hohen Complianceraten in der vorliegenden Studie mit subkutaner MTX-Therapie kann nicht automatisch darauf geschlossen werden, dass die Patienten auch mit der Biologika Therapie compliant sind. Gängige Biologika in der Rheumathe-
rapie haben unterschiedliche Dosierungsintervalle von zweimal pro Woche, einmal wöchentlich, alle zwei Wochen oder einmal pro Monat. Die heterogenen Applikationsintervalle könnten mit unterschiedlichen Complianceraten einhergehen.

Eine Untersuchung der Compliance mit Biologika-Therapie kann sich als schwierig erweisen, da die Antikörper bei 2-8°C gelagert werden müssen. Auch steigen viele Arzneimittelhersteller auf die Produktion von Fertigpens statt -spritzen um, diese können allerdings aufgrund ihrer Größe nicht in eine MEMSTM-Dose verpackt werden. Denkbar wäre die Überziehung der verblisterten Fertigspritzen mit einer RFID-Blisterfolie, wie es bei der OtCMTM Technik der Fall ist [114]. Die Pa-

tienten könnten dann ihre Fertigspritzen wie auch bei den Handelspräparaten einzelnen den Blistern entnehmen, statt aus einer großen Arzneimitteldose.

7 Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde erstmals die Compliance mit der Anwendung von MTX Fertigspritzen mit einer elektronischen Messmethode bestimmt. Für die vergleichende, prospektive Untersuchung der Arzneimittelcompliance, Funktionskapazität und Lebensqualität wurden Patienten rekrutiert, die an einer RA oder PsA leiden und mit MTX als Basistherapie in subkutaner oder peroraler Applikationsform behandelt werden. Die Patienten wurden bei Studieneinschluss drei verschiedenen Gruppen zugeteilt, die sich in der Applikationsform der wöchentlichen MTX-Applikation und der Erkrankungsdauer der Patienten (Gruppe 1 MTX p.o.; Gruppe 2 MTX s.c., Erkrankungsdauer \leq 24 Monate und Gruppe 3 MTX s.c., Erkrankungsdauer $>$ 24 Monate) unterschieden. Die Compliance mit der MTX-Applikation wurde mit dem Medication Event Monitoring System (MEMS™) über den Beobachtungszeitraum von 6 bzw. 9 Monaten elektronisch sowie zu Studienbeginn und Studienende mittels des Compliance Questionnaire Rheumatology (CQR) gemessen. Die funktionelle Beeinträchtigung der Patienten wurde zu den beiden Zeitpunkten mit dem Funktionsfragebogen Hannover (FFbH) erfragt sowie der Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) und der DAS28 bestimmt. Die Lebensqualität der Studienteilnehmer wurde mit dem WHO-5 Fragebogen und dem EQ-5D-3L und EQ-VAS Fragebogen ermittelt. Insgesamt konnten 74 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Die Taking Complianceraten waren weder bei Patienten mit peroraler im Vergleich zu subkutaner MTX-Applikation signifikant unterschiedlich ($p=0,976$, Mann-Whitney U-Test) noch in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer bei Studieneinschluss (\leq 24 Monate und $>$ 24 Monate) ($p=0,831$, Mann-Whitney U-Test). Im Median wurde eine Taking Compliance und Dosing Compliance mit MTX von 100% gemessen. Die Patienten des Studienkollektivs wiesen somit eine sehr gute Einnahmetreue mit MTX auf. Anhand des CQR Fragebogens wurden niedrigere Complianceraten von rund 80% gemessen. Die Complianceraten ermittelt mit elektronischer Messung und CQR Fragebogen waren nicht vergleichbar ($p<0,001$, Wilcoxon Vorzeichenrangsummen Test). Bei Patienten mit MTX p.o. konnte kein Unterschied in der Taking Compliance bei Einsatz eines Deckels mit bzw. ohne Erinnerungsfunktion festgestellt werden ($p=1,0$, McNemar Test). Anhand der subjektiven Einschätzung der Funktionseinschränkungen gemäß FFbH (80%) und HAQ-DI (0,4) konnte für das Studienkollektiv eine gute Funktionskapazität und somit geringe Einschränkungen für die Patienten im Alltag verzeichnet werden. 25% der Patienten litten unter

einem reduzierten Wohlbefinden gemäß WHO-5. Der EQ-5D-3L Index von 0,870 lässt keine Rückschlüsse auf einen schlechten Gesundheitszustand zu. Zunehmende Funktionseinschränkungen und eine niedrige Lebensqualität waren bei einer hohen Arzneimittelcompliance mit MTX nicht festzustellen.

Die vorliegende Compliancestudie erfolgte in Kooperation mit dem Netzwerk ADAPThERA. Das Netzwerk hat es sich zum Ziel gesetzt, Patienten mit Verdacht auf eine entzündlich-rheumatische Erkrankung frühzeitig und optimal fachrheumatologisch zu behandeln. Leitliniengerecht sollte dies innerhalb von 3 Monaten nach Auftritt der ersten Symptome erfolgen. Mittels dieser prospektiven Studie konnte auch gezeigt werden, dass die Patienten im Netzwerk ADAPThERA, die innerhalb der ersten zwei Wochen nach Beschwerdebeginn einen Termin beim Rheumatologen erhalten, in der Regel umgehend auf MTX eingestellt werden und eine gute Arzneimittelcompliance zeigen. Innerhalb des Netzwerks ADAPThERA betrug das Taking und Dosing Compliance 100%, kein Patient wies non-Compliance auf. Entsprechend der ausgezeichneten MTX-Arzneimittel-Compliance konnte im Netzwerk ADAPThERA der DAS28 über den Beobachtungszeitraum von 6 bzw. 9 Monaten deutlich gesenkt werden ($p=0,007$ Wilcoxon Vorzeichenrangsummen Test). Auch die normalen Funktionskapazitäten (FFbH: 88%, HAQ-DI: 0,4) weisen darauf hin, dass die Patienten von einer frühzeitigen Therapie und einer hohen Compliancerate profitieren.

8 Literaturverzeichnis

- (1) Rheuma in Zahlen. DGRh 2014 Available from: URL: <http://www.dgrh.de/>
- (2) Corbacho MI, Dapuelto JJ. Assessing the functional status and quality of life of patients with rheumatoid arthritis. *Rev Bras Reumatol* 2010;50(1):31-43.
- (3) Combe B. Progression in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2009;23(1):59-69.
- (4) Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984;27(8):864-72.
- (5) Combe B. Early rheumatoid arthritis: strategies for prevention and management. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(1):27-42.
- (6) Nikiphorou E, Guh D, Bansback N, Zhang W, Dixey J, Williams P, et al. Work disability rates in RA. Results from an inception cohort with 24 years follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(2):385-92.
- (7) Ziegler S, Huscher D, Karberg K, Krause A, Wassenberg S, Zink A. Trends in treatment and outcomes of rheumatoid arthritis in Germany 1997-2007: results from the National Database of the German Collaborative Arthritis Centres. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1803-8.
- (8) Firestein GS. Etiology and Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th ed. Elsevier Saunders; 2013. p. 1059-108.
- (9) Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003 15;423(6937):356-61.
- (10) Bingham CO, III. The pathogenesis of rheumatoid arthritis: pivotal cytokines involved in bone degradation and inflammation. *J Rheumatol Suppl* 2002;65:3-9.:3-9.
- (11) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. Nervensystem. *Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 10th ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2013. p. 236-54.
- (12) Hashizume M, Tan SL, Takano J, Ohsawa K, Hasada I, Hanasaki A, et al. Tocilizumab, A Humanized Anti-IL-6R Antibody, as an Emerging Therapeutic Option for Rheumatoid Arthritis: Molecular and Cellular Mechanistic Insights. *Int Rev Immunol* 2014.
- (13) Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996;14:397-440.:397-440.

- (14) Rantapaa-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2003;48(10):2741-9.
- (15) Schellekens GA, de Jong BA, van den Hoogen FH, van de Putte LB, van Venrooij WJ. Citrulline is an essential constituent of antigenic determinants recognized by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies. *J Clin Invest* 1998;101(1):273-81.
- (16) Schellekens GA, Visser H, de Jong BA, van den Hoogen FH, Hazes JM, Breedveld FC, et al. The diagnostic properties of rheumatoid arthritis antibodies recognizing a cyclic citrullinated peptide. *Arthritis Rheum* 2000;43(1):155-63.
- (17) Pullerits R, Bokarewa M, Dahlberg L, Tarkowski A. Synovial fluid expression of autoantibodies specific for RAGE relates to less erosive course of rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(8):1367-71.
- (18) Andrade F, Darrah E, Rosen A. Autoantibodies in Rheumatoid Arthritis. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th ed. Elsevier Saunders; 2013. p. 804-17.
- (19) Mewar D, Wilson AG. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: a review. *Biomed Pharmacother* 2006;60(10):648-55.
- (20) Nell VP, Machold KP, Stamm TA, Eberl G, Heinzl H, Uffmann M, et al. Autoantibody profiling as early diagnostic and prognostic tool for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2005;64(12):1731-6.
- (21) Sweeney SE, Harris ED, Jr., Firestein GS. Clinical Features of Rheumatoid Arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th ed. Elsevier Saunders; 2013. p. 1109-36.
- (22) Fleming A, Crown JM, Corbett M. Early rheumatoid disease. I. Onset. *Ann Rheum Dis* 1976;35(4):357-60.
- (23) O'Dell JR. Treatment of Rheumatoid Arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th ed. Elsevier Saunders; 2013. p. 1137-60.
- (24) Kuipers JG, Zeidler H, Köhler L. *Medial Rheumatologie*. 1st ed. wiskom; 2006.
- (25) Schneider M, Lelgemann M, Abholz H-H, Blumenroth M, Flügge C, Gerken M, et al. Interdisziplinäre Leitlinie: Management der frühen rheumatoiden Arthritis. *Leitlinie DGRH* 2011.
- (26) Deutscher Psoriasis Bund e.V. Psoriasis Arthritis. <http://www.psoriasis-bund.de/> 2014 [cited 2014 Sep 19]; Available from: URL: <http://www.psoriasis-bund.de/>
- (27) Fitzgerald O. Psoriatic Arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th ed. Elsevier Saunders; 2013. p. 1232-50.

- (28) Mease PJ, Armstrong AW. Managing patients with psoriatic disease: the diagnosis and pharmacologic treatment of psoriatic arthritis in patients with psoriasis. *Drugs* 2014;74(4):423-41.
- (29) Cantini F, Niccoli L, Nannini C, Kaloudi O, Bertoni M, Cassara E. Psoriatic arthritis: a systematic review. *Int J Rheum Dis* 2010;13(4):300-17.
- (30) Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. *Arthritis Rheum* 2006;54(8):2665-73.
- (31) Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HK, Menzel S, Ruth P. *Haut. Mutschler Arzneimittelwirkungen*. 0th ed. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart; 2013. p. 679-705.
- (32) Zink A, Minden K, List SM. Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 49 Entzündlich-rheumatische Erkrankungen. Robert Koch Institut; 2010.
- (33) Combe B, Benessiano J, Berenbaum F, Cantagrel A, Daures JP, Dougados M, et al. The ESPOIR cohort: a ten-year follow-up of early arthritis in France: methodology and baseline characteristics of the 813 included patients. *Joint Bone Spine* 2007;74(5):440-5.
- (34) Cush JJ. Early rheumatoid arthritis -- is there a window of opportunity? *J Rheumatol Suppl* 2007;80:1-7.:1-7.
- (35) Nell VP, Machold KP, Eberl G, Stamm TA, Uffmann M, Smolen JS. Benefit of very early referral and very early therapy with disease-modifying anti-rheumatic drugs in patients with early rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(7):906-14.
- (36) van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Ewals JA, Han KH, Hazes JM, et al. Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2009;61(1):4-12.
- (37) O'Dell JR. Treatment of Rheumatoid Arthritis. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th ed. Elsevier; 2013. p. 1137-60.
- (38) Hoffmeister RT. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis: 15 years experience. *Am J Med* 1983;75(6A):69-73.
- (39) Glaeske G, Schicktanz C. Barmer GEK Arzneimittelreport 2013. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse Band 20 2013.
- (40) van Dongen H, van AJ, Lard LR, Visser K, Roday HK, Hulsmans HM, et al. Efficacy of methotrexate treatment in patients with probable rheumatoid arthritis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2007;56(5):1424-32.

- (41) Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie Handlungsempfehlungen zur sequenziellen medikamentösen Therapie der rheumatoiden Arthritis 2012: adaptierte EULAR Empfehlungen und aktualisierter Therapiealgorithmus. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-004l_S1_Medikamentöse_Therapie_der_rheumatoide_Arthritis_2012-07.pdf 2012.
- (42) Metex 50mg/ml Injektionslösung, Fertigspritze. Fachinformation 2014.
- (43) Cronstein BN. The mechanism of action of methotrexate. *Rheum Dis Clin North Am* 1997;23(4):739-55.
- (44) Canella AC, O'Dell JR. Traditional DMARDs: Methotrexate, Leflunomide, Sulfasalazine, Hydrochloroquine, and Combination Therapies. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, McInnes IB, O'Dell JR, editors. *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 9th ed. Elsevier; 2013. p. 917-40.
- (45) Dervieux T, Zablocki R, Kremer J. Red blood cell methotrexate polyglutamates emerge as a function of dosage intensity and route of administration during pulse methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* ;49(12):2337-45.
- (46) Wegrzyn J, Adeleine P, Miossec P. Better efficacy of methotrexate given by intramuscular injection than orally in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2004;63(10):1232-4.
- (47) Schiff MH, Jaffe JS, Freundlich B. Head-to-head, randomised, crossover study of oral versus subcutaneous methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: drug-exposure limitations of oral methotrexate at doses ≥ 15 mg may be overcome with subcutaneous administration. *Ann Rheum Dis* 2014;73(8):1549-51.
- (48) Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuif A, van de Laar M. Splitting high-dose oral methotrexate improves bioavailability: a pharmacokinetic study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2006;33(3):481-5.
- (49) Braun J, Kastner P, Flaxenberg P, Wahrisch J, Hanke P, Demary W, et al. Comparison of the clinical efficacy and safety of subcutaneous versus oral administration of methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: results of a six-month, multicenter, randomized, double-blind, controlled, phase IV trial. *Arthritis Rheum* 2008;58(1):73-81.
- (50) Balkow F. Methotrexat, Untersuchung über die Ursache einer tödlichen Überdosierung LMU München; 2010.
- (51) Stäubli M. Iatrogene Methotrexat-Intoxikation. *Schweiz Med Forum* 2009;9(40):706.
- (52) Nikiphorou E, Negoescu A, Fitzpatrick JD, Goudie CT, Badcock A, Ostor AJ, et al. Indispensable or intolerable? Methotrexate in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis: a retrospective review of discontinuation rates from a large UK cohort. *Clin Rheumatol* 2014;33(5):609-14.

- (53) Gawert L, Hierse F, Zink A, Strangfeld A. How well do patient reports reflect adverse drug reactions reported by rheumatologists? Agreement of physician- and patient-reported adverse events in patients with rheumatoid arthritis observed in the German biologics register. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(1):152-60.
- (54) Hoekstra M, van Ede AE, Haagsma CJ, van de Laar MA, Huizinga TW, Kruijssen MW, et al. Factors associated with toxicity, final dose, and efficacy of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(5):423-6.
- (55) van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, Huizinga TW, van de Laar MA, van Denderen CJ, et al. Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2001;44(7):1515-24.
- (56) Morgan SL, Baggott JE, Vaughn WH, Austin JS, Veitch TA, Lee JY, et al. Supplementation with folic acid during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994;121(11):833-41.
- (57) Hoekstra M, van de Laar MA, Bernelot Moens HJ, Kruijssen MW, Haagsma CJ. Longterm observational study of methotrexate use in a Dutch cohort of 1022 patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2003;30(11):2325-9.
- (58) Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL. *Compliance in Health Care*. Johns Hopkins University Press; 1979.
- (59) Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353(5):487-97.
- (60) Jackevicius CA, Mamdani M, Tu JV. Adherence with statin therapy in elderly patients with and without acute coronary syndromes. *JAMA* 2002;288(4):462-7.
- (61) Barber N, Parsons J, Clifford S, Darracott R, Horne R. Patients' problems with new medication for chronic conditions. *Qual Saf Health Care* 2004;13(3):172-5.
- (62) Caldeira D, Vaz-Carneiro A, Costa J. The impact of dosing frequency on medication adherence in chronic cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Rev Port Cardiol* 2014;33(7-8):431-7.
- (63) Tuzun S, Akyuz G, Eskiyurt N, Memis A, Kuran B, Icgasioglu A, et al. Impact of the training on the compliance and persistence of weekly bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled study. *Int J Med Sci* 2013;20;10(13):1880-7.
- (64) Reginster JY, Rabenda V, Neuprez A. Adherence, patient preference and dosing frequency: understanding the relationship. *Bone* 2006;38(4 Suppl 1):S2-S6.
- (65) DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004;42(3):200-9.

- (66) Braun B, Marsted G. "Non-Compliance" bei der Arzneimitteltherapie: Bessere Patienteninformationen sind überfällig. *Gesundheitsmonitor* 2011.
- (67) Glaeske G, Schicktanz C. Barmer GEK Arzneimittelreport 2011. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse Band 8 2011.
- (68) de Achaval S, Suarez-Almazor ME. Treatment adherence to disease-modifying antirheumatic drugs in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Int J Clin Rheumtol* 2010;5(3):313-26.
- (69) Okuyan B, Sancar M, Izzettin FV. Assessment of medication knowledge and adherence among patients under oral chronic medication treatment in community pharmacy settings. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012;10.
- (70) Prado JC, Jr., Kupek E, Mion D, Jr. Validity of four indirect methods to measure adherence in primary care hypertensives. *J Hum Hypertens* 2007;21(7):579-84.
- (71) Waimann CA, Marengo MF, de AS, Cox VL, Garcia-Gonzalez A, Reveille JD, et al. Electronic monitoring of oral therapies in ethnically diverse and economically disadvantaged patients with rheumatoid arthritis: consequences of low adherence. *Arthritis Rheum* 2013;65(6):1421-9.
- (72) Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther* 1999;21(6):1074-90.
- (73) Melnikow J, Kiefe C. Patient compliance and medical research: issues in methodology. *J Gen Intern Med* 1994;9(2):96-105.
- (74) Krüger K, Bube KU, Schattenkirchner M. Untersuchungen zur Langzeit-Compliance von Basistherapeutika in der Therapie der chronischen Polyarthritis. *Akt Rheumatol* 1993;18(4):120-6.
- (75) de Thurah A, Norgaard M, Harder I, Stengaard-Pedersen K. Compliance with methotrexate treatment in patients with rheumatoid arthritis: influence of patients' beliefs about the medicine. A prospective cohort study. *Rheumatol Int* 2010;30(11):1441-8.
- (76) Contreras-Yanez I, Ponce De LS, Cabiedes J, Rull-Gabayet M, Pascual-Ramos V. Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med Sci* 2010;340(4):282-90.
- (77) de Klerk E, van der Heijde D, van der Tempel H, van der Linden S. Development of a questionnaire to investigate patient compliance with antirheumatic drug therapy. *J Rheumatol* 1999;26(12):2635-41.
- (78) Tuncay R, Eksioğlu E, Cakir B, Gurcay E, Cakci A. Factors affecting drug treatment compliance in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2007;27(8):743-6.

- (79) Taal E, Rasker JJ, Seydel ER, Wiegman O. Health status, adherence with health recommendations, self-efficacy and social support in patients with rheumatoid arthritis. *Patient Educ Couns* 1993;20(2-3):63-76.
- (80) Contreras-Yanez I, Ponce De LS, Cabiedes J, Rull-Gabayet M, Pascual-Ramos V. Inadequate therapy behavior is associated to disease flares in patients with rheumatoid arthritis who have achieved remission with disease-modifying antirheumatic drugs. *Am J Med Sci* 2010;340(4):282-90.
- (81) Garcia-Gonzalez A, Richardson M, Garcia Popa-Lisseanu M, Cox V, Kallen MA, Janssen N, et al. Treatment adherence in patients with rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2008;27(7):883-9.
- (82) Muller R, Kallikorm R, Polluste K, Lember M. Compliance with treatment of rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 2012;32(10):3131-5.
- (83) Deyo RA, Inui TS, Sullivan B. Noncompliance with arthritis drugs: magnitude, correlates, and clinical implications. *J Rheumatol* 1981;8(6):931-6.
- (84) Pullar T, Peaker S, Martin MF, Bird HA, Feely MP. The use of a pharmacological indicator to investigate compliance in patients with a poor response to antirheumatic therapy. *Br J Rheumatol* 1988;27(5):381-4.
- (85) Doyle DV, Perrett D, Foster OJ, Ensor M, Scott DL. The long-term use of D-penicillamine for treating rheumatoid arthritis: is continuous therapy necessary? *Br J Rheumatol* 1993;32(7):614-7.
- (86) de Klerk E, van der Heijde D, Landewe R, van der Tempel H, van der Linden S. The compliance-questionnaire-rheumatology compared with electronic medication event monitoring: a validation study. *J Rheumatol* 2003;30(11):2469-75.
- (87) Grijalva CG, Chung CP, Arbogast PG, Stein CM, Mitchel EF, Jr., Griffin MR. Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. *Med Care* 2007;45(10 Supl 2):S66-S76.
- (88) Pascual-Ramos V, Contreras-Yanez I, Villa AR, Cabiedes J, Rull-Gabayet M. Medication persistence over 2 years of follow-up in a cohort of early rheumatoid arthritis patients: associated factors and relationship with disease activity and with disability. *Arthritis Res Ther* 2009;11(1):R26.
- (89) van den Bemt BJ, van den Hoogen FH, Benraad B, Hekster YA, van Riel PL, van LW. Adherence rates and associations with nonadherence in patients with rheumatoid arthritis using disease modifying antirheumatic drugs. *J Rheumatol* 2009;36(10):2164-70.
- (90) de Thurah A, Norgaard M, Johansen MB, Stengaard-Pedersen K. Methotrexate compliance among patients with rheumatoid arthritis: the influence of disease activity, disease duration, and co-morbidity in a 10-year longitudinal study. *Scand J Rheumatol* 2010;39(3):197-205.

- (91) Mueller S, Krüger K, Maywald A, Fuchs A, Flacke J-P, Haug-Rost I, et al. Non adherence and non persistence in therapy of rheumatoid arthritis with methotrexate: an analysis of german claims data based on 9,592 RA patients. *Ann.Rheum.Dis.* 74[2], 476. 2015.
- (92) Cannon GW, Mikuls TR, Hayden CL, Ying J, Curtis JR, Reimold AM, et al. Merging Veterans Affairs rheumatoid arthritis registry and pharmacy data to assess methotrexate adherence and disease activity in clinical practice. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(12):1680-90.
- (93) Marengo M, Waimann C, de AS, Zhang H, Garcia GA, Richardson MN, et al. Measuring therapeutic adherence in systemic lupus erythematosus with electronic monitoring. *Lupus* 2012 May 15.
- (94) Neame R, Hammond A. Beliefs about medications: a questionnaire survey of people with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2005;44(6):762-7.
- (95) de Klerk E, van der Heijde D, Landewe R, van der Tempel H, Urquhart J, van der Linden S. Patient compliance in rheumatoid arthritis, polymyalgia rheumatica, and gout. *J Rheumatol* 2003;30(1):44-54.
- (96) Dalrymple JM, Stamp LK, O'Donnell JL, Chapman PT, Zhang M, Barclay ML. Pharmacokinetics of oral methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008;58(11):3299-308.
- (97) Schroder H. Methotrexate pharmacokinetics in age-fractionated erythrocytes. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;18(3):203-7.
- (98) Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980;23(2):137-45.
- (99) WHO-5 Questionnaire. [cited 2015 Sep 30];Available from: URL: <http://www.psykiatri-regionh.dk/who-5/pages/default.aspx>.2015
- (100) EuroQol--a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 1990;16(3):199-208.
- (101) Rozin A, Schapira D, Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y, Markovits D, Militianu D, et al. Relapse of rheumatoid arthritis after substitution of oral for parenteral administration of methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2002;61(8):756-7.
- (102) Ringold S, Grant S, Girdish C, Wallace CA, Sullivan SD. Methotrexate and injectable tumor necrosis factor-alpha inhibitor adherence and persistence in children with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2013;40(1):80-6.
- (103) Braunholtz DA, Edwards SJ, Lilford RJ. Are randomized clinical trials good for us (in the short term)? Evidence for a "trial effect". *J Clin Epidemiol* 2001;54(3):217-24.

- (104) Hsu C, Lemon JM, Wong ES, Carson-Cheng E, Perkins M, Nordstrom MS, et al. Factors affecting medication adherence: patient perspectives from five veterans affairs facilities. *BMC Health Serv Res* 2014;14:533. doi: 10.1186/s12913-014-0533-1.:533-0533.
- (105) Conn VS, Ruppap TM, Chan KC, Dunbar-Jacob J, Pepper GA, De Geest S. Packaging interventions to increase medication adherence: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin* 2015;31(1):145-60.
- (106) 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;28(1):194-200.
- (107) Curkendall S, Patel V, Gleeson M, Campbell RS, Zagari M, Dubois R. Compliance with biologic therapies for rheumatoid arthritis: do patient out-of-pocket payments matter? *Arthritis Rheum* 2008;59(10):1519-26.
- (108) Pasma A, van't Spijker A, Hazes JM, Busschbach JJ, Luime JJ. Factors associated with adherence to pharmaceutical treatment for rheumatoid arthritis patients: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013;43(1):18-28.
- (109) Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008;336(7653):1114-7.
- (110) Kaiser V. Evaluation der Langzeitcompliance lebertransplantierte Patienten mit der immunsuppressiven Therapie und eines Betreuungsmodells zur intersektoralen kooperativen pharmazeutischen Betreuung durch eine Krankenhausapotheke und öffentliche Apotheken 2009.
- (111) DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000;160(14):2101-7.
- (112) Zwikker HE, van DS, den Broeder AA, van den Bemt BJ, van den Ende CH. Perceived need to take medication is associated with medication non-adherence in patients with rheumatoid arthritis. *Patient Prefer Adherence* 2014;8:1635-45. doi: 10.2147/PPA.S66849. eCollection;2014.:1635-45.
- (113) de Bruin M, Hospers HJ, van den Borne HW, Kok G, Prins JM. Theory- and evidence-based intervention to improve adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients in the Netherlands: a pilot study. *AIDS Patient Care STDS* 2005;19(6):384-94.
- (114) Jekle C. Das OtCM-System zur elektronischen Compliance-Messung: Qualitätsuntersuchung der OtCM-Blister und e-Dispenser; Validierung und Nutzenevaluation im Vergleich zu MEMS 2011.

9 Tabellenverzeichnis

Tab. 1.1: Ausgewählte Zytokine der RA Pathogenese (IL= Interleukin, INF= Interferon, TNF= Tumornekrosefaktor).....	3
Tab. 1.2: ACR/EULAR Klassifikationskriterien der RA von 2010 [25].....	4
Tab. 1.3: CASPAR Klassifikationskriterien der PsA [30].....	6
Tab. 1.4: Merkmale der PsA und RA im Vergleich	6
Tab. 1.5: Interpretation des DAS28 hinsichtlich der Wirksamkeit der DMARD Therapie	10
Tab. 1.6: Ausgewählte Methoden der Compliance Messung	15
Tab. 1.7: Ausgewählte Studien zur Compliance mit DMARDS.....	18
Tab. 3.1: Ein- und Ausschlusskriterien.....	22
Tab. 3.2: Als Studienmedikation verwendete MTX-haltige Fertigarzneimittel	23
Tab. 3.3: Schema der Tablettennachfüllung.....	29
Tab. 3.4: CQR Punktwerte.....	31
Tab. 3.5: Bewertungsskala für den FFbH Fragebogen.....	33
Tab. 3.6: Bewertungsskala für den HAQ-DI	34
Tab. 3.7: Bewertungsskala für den WHO-5 Fragebogen.....	36
Tab. 3.8: Bewertungsskala für den EQ-5D-3L Index	37
Tab. 3.9: Auswahl der statistischen Tests für die sekundären Fragestellungen.....	41
Tab. 4.1: Rücklauf der MEMS™ Dosen für Gruppe 1-3 sortiert nach der Anwendungsform und Cap-Typ	45
Tab. 4.2: Rücklauf der Fragebögen ausgegeben zu Studienbeginn(t0) und Studienende (t6/9)	45
Tab. 4.3: Übersicht über charakteristische Merkmale der Studienteilnehmer in den die Subgruppen 1-3 und im Gesamtkollektiv	46
Tab. 4.4: Nebendiagnosen der teilnehmenden Patienten nach Art und Häufigkeit	47

Tab. 4.5: Zusätzliche Therapie der RA/PsA mit Biologika nach Art und Anzahl behandelter Patienten im Gesamtkollektiv	47
Tab. 4.6: Häufigkeit der MTX-Anwendung bezogen auf Wochentag und Uhrzeit in den Subgruppen und dem Gesamtkollektiv.....	48
Tab. 4.7: Zeitpunkt der MTX Anwendung gemessen mittels MEMS™ und Häufigkeiten von dokumentierten Nebenwirkungen im Gesamtkollektiv (N=74)	49
Tab. 4.8: Dosisverteilung für MTX [mg] am Ende des Beobachtungszeitraums dargestellt für die Subgruppen und das Gesamtkollektiv	49
Tab. 4.9:Häufigkeit der Dosisanpassung von MTX während des Studienzeitraums für die Patienten in den Subgruppen und im Gesamtkollektiv	50
Tab. 4.10: Taking Complianceraten (TC) gemessen mittels MEMS™ TrackCap® über einen Zeitraum von 6 Monaten. Dargestellt sind die TC-Raten (Median, min, 10% Perzentile, 90% Perzentile, max) für die Subgruppen 1-3, das Gesamtkollektiv sowie die kombinierten Subgruppen 2 und 3 (MTX s.c.).....	51
Tab. 4.11: Taking-Compliancerate (TC) gemessen mittels MEMS™ in der Subgruppe 1 mit peroraler MTX Applikation. Dargestellt sind die TC-Raten (Median, min, 10% Perzentile, 90% Perzentile, max) für die Beobachtungmonate 1-6 gemessen mit TrackCap® und die Beobachtungmonate 7-9 gemessen mit SmartCap® (LCD-Display)	52
Tab. 4.12: Dosing-Compliance (DC) Rate gemessen mittels MEMS™ in der Subgruppe 1 mit peroraler MTX Applikation. Dargestellt sind die DC-Raten für die Beobachtungmonate 1-6 gemessen mit TrackCap® und die Beobachtungmonate 7-9 gemessen mit SmartCap®	52
Tab. 4.13: Prozentuale Häufigkeit der Patienten mit/ohne Taking Compliance in Abhängigkeit von der Applikationsform (peroral/subkutan) gemäß der Messung mittels MEMS™	53
Tab. 4.14: Prozentuale Häufigkeit der Patienten mit/ohne Taking Compliance in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer bei subkutaner MTX-Applikation gemäß Messung mittels MEMS™	54

Tab. 4.15: Einfluss der Determinante Geschlecht auf die mittels MEMS™ bestimmte Taking Compliance	55
Tab. 4.16: Einfluss der Determinante Alter auf die mittels MEMS™ bestimmte Taking Compliance dargestellt für Altersgruppen	56
Tab. 4.17: Wochentags-bezogene Auslassung der MTX Einnahme/Applikation; N=74 Patienten.....	57
Tab. 4.18: Einfluss der Determinante MTX-Unerfahrenheit (MTX naiv) auf die mittels MEMS™ bestimmte Taking Compliance	57
Tab. 4.19: Einfluss der Determinante Anzahl einzunehmender AM pro Tag auf die mittels MEMS™ bestimmte Taking Compliance	58
Tab. 4.20: Prozentuale Häufigkeit der Patienten mit/ohne Taking Compliance bei peroraler MTX-Applikation in Abhängigkeit von der Erinnerungsfunktion. Dargestellt sind die Häufigkeiten für die Beobachtungsmonate 1-6 gemessen mit TrackCap® (ohne LCD-Display) und die Beobachtungsmonate 7-9 gemessen mit SmartCap® (mit LCD-Display).....	58
Tab. 4.21: Prozentuale Häufigkeit der Patienten mit/ohne Dosing Compliance bei peroraler MTX-Applikation gemäß der Messung mittels MEMS™. Dargestellt sind die Häufigkeiten für die Beobachtungsmonate 1-6 gemessen mit TrackCap® (ohne LCD Display) und die Beobachtungsmonate 7-9 gemessen mit SmartCap® (mit LCD Display)	59
Tab. 4.22: Häufigkeit der Dosing Compliance mit peroraler MTX-Therapie in Abhängigkeit von der Anzahl einzunehmender MTX Tabletten pro Dosis gemessen mit MEMS™ TrackCap® für die Beobachtungsmonate 1-6.....	60
Tab. 4.23: Häufigkeiten der Dosing Compliance mit peroraler MTX-Therapie in Abhängigkeit von der Anzahl einzunehmender MTX Tabletten pro Dosis gemessen mit MEMS™ SmartCap® für die Beobachtungsmonate 7-9.....	60
Tab. 4.24: Häufigkeiten der Dosing Compliance mit peroraler MTX-Therapie in Abhängigkeit vom Geschlecht gemessen mit MEMS™ Track Cap® für die Beobachtungsmonate 1-6 und mit MEMS™ SmartCap® für die Beobachtungsmonate 7-9	61

Tab. 4.25: Häufigkeiten der Dosing Compliance mit peroraler MTX-Therapie in Abhängigkeit vom Alter gemessen mit MEMS™ Track Cap® (ohne LCD Display) für die Beobachtungsmonate 1-6 und mit MEMS™ SmartCap® (mit LCD Display) für die Beobachtungsmonate 7-9.....	62
Tab. 4.26: Häufigkeiten der Dosing Compliance mit peroraler MTX-Therapie in Abhängigkeit der MTX-Unerfahrenheit (MTX naiv) gemessen mit MEMS™ Track Cap® (ohne LCD Display) für die Beobachtungsmonate 1-6 und mit MEMS™ SmartCap® (mit LCD Display) für die Beobachtungsmonate 7-9	63
Tab. 4.27: Häufigkeiten der Dosing Compliance mit peroraler MTX-Therapie in Abhängigkeit der einzunehmenden Anzahl an AM pro Tag mit MEMS™ Track Cap® (ohne LCD Display) für die Beobachtungsmonate 1-6 und mit MEMS™ SmartCap® (mit LCD Display) für die Beobachtungsmonate 7-9	64
Tab. 4.28: Complianceraten ermittelt mit dem Compliance Questionnaire Rheumatology (CQR) für das Gesamtkollektiv zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9); maximaler CQR Score: 100%.....	64
Tab. 4.29: Prozentuale Häufigkeit der Patienten mit/ohne Taking Compliance dargestellt als direkter Vergleich der Messmethoden mittels MEMS™ im Beobachtungszeitraum Monat 1-6 und CQR zu den Zeitpunkten t0 und t6/9 für die Subgruppen 1-3 und das Gesamtkollektiv	66
Tab. 4.30: Funktionskapazität in Prozent gemäß FFbH Fragebogen für die Subgruppen und das Gesamtkollektiv zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)	68
Tab. 4.31: Prozentuale Häufigkeit der gewählten Antwortkategorien des FFbH Fragebogens für die Subgruppen 1-3 und das Gesamtkollektiv zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9).....	69
Tab. 4.32: Funktionseinschränkungen gemäß HAQ-DI für die Patienten der Subgruppen 1-3 und des Gesamtkollektivs zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9). 0-1 = mild bis moderate Einschränkungen, 1-2 = moderate bis starke Einschränkungen, 2-3 = starke bis sehr starke Einschränkungen	70

Tab. 4.33: Prozentuale Häufigkeit der gewählten Segmente des HAQ-DI Fragebogens für die Patienten das Gesamtkollektivs zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9).	71
Tab. 4.34: Vergleich der Funktionskapazität FFbH und des Funktionsindex HAQ-DI für das Gesamtkollektiv zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)	72
Tab. 4.35: Lebensqualität gemäß WHO-5 Index und prozentual zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9) für das Gesamtkollektiv (WHO-5 Index von 25 = beste Lebensqualität)	72
Tab. 4.36: Prozentuale Häufigkeit der Lebensqualität gemäß WHO-5 Index aufgeteilt nach Geschlecht zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)	74
Tab. 4.37: Prozentuale Häufigkeit der Lebensqualität gemäß WHO-5 Index aufgeteilt nach Applikationsform zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)	75
Tab. 4.38: Prozentuale Häufigkeit der Lebensqualität gemäß WHO-5 Index für das Gesamtkollektiv aufgeteilt nach Erkrankungsdauer zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9).....	77
Tab. 4.39: Lebensqualität gemäß EQ-5D-3L Index für die Patienten der Subgruppen 1-3 und des Gesamtkollektivs zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)	78
Tab. 4.40: Einschätzung des Gesundheitszustands mittels EQ-VAS durch die Patienten zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)	81
Tab. 4.41: Empfinden der MTX Wirkung / Belastung durch die rheumatische Erkrankung aus Sicht der Patienten zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9) mittels VAS 1-10	82
Tab. 4.42: Einschätzung der MTX-Wirkung/Krankheitsbelastung mittels VAS 1-10 durch Patienten, die gemäß elektronischer Compiancemessung als non-compliant eingestuft wurden.....	82
Tab. 4.43: Zufriedenheit der Patienten mit dem LCD Display.....	83
Tab. 4.44: Übersicht über charakteristische Merkmale des Patientenkollektivs im ADAPThera Netzwerk	85

Tab. 4.45: Häufigkeit der Dosisanpassung von MTX während des Studienzeitraums für das Gesamtkollektiv innerhalb und außerhalb des Netzwerks ADAPThera und die Subgruppe der MTX-unerfahrenen Patienten (MTX-naiv)	86
Tab. 4.46: Prozentuale Häufigkeit der Patienten mit/ohne Taking Compliance in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zum Netzwerk ADAPThera gemäß der Messung mittels MEMS™ TrackCap® über 6 Monate	87
Tab. 4.47: Prozentuale Häufigkeit der Patienten mit/ohne Dosing Compliance in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zum Netzwerk ADAPThera gemäß der Messung mittels MEMS™ TrackCap® über 6 Monate	87
Tab. 4.48: Compliance gemäß CQR-Score im Vergleich zur Taking Compliance gemäß MEMS™ für Patienten innerhalb und außerhalb des Netzwerks ADAPThera. CQR-Score bestimmt zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)	88
Tab. 4.49: Funktionskapazität gemäß FFbH und HAQ-DI für das Patientenkollektiv innerhalb und außerhalb des Netzwerks ADAPThera zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)	89
Tab. 4.50: Verteilung der Krankheitsaktivität gemäß DAS28 für Patienten innerhalb des Netzwerks ADAPThera (N=19) zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)	89
Tab. 4.51: Veränderung des DAS28 für die einzelnen Patienten innerhalb des Netzwerks ADAPThera, bezogen auf Kategorien von Krankheitsaktivität (fehlende bis geringe Krankheitsaktivität = Kategorie 1, mittlere Krankheitsaktivität = Kategorie 2, hohe Krankheitsaktivität = Kategorie 3). t0 = Studienbeginn, t6/9= Studienende	90
Tab. 4.52: Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemäß WHO-5-Index, EQ-5D-3L Index und EQ-VAS-Index für das Patientenkollektiv innerhalb und außerhalb des Netzwerks ADAPThera zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)	91
Tab. 11.1: Funktionskapazität gemäß FFbH zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9) aufgeteilt nach Geschlechtern	148

Tab.11.2: Funktionskapazität in Prozent gemäß FFbH Fragebogen in Abhängigkeit der MTX-Applikationsform (p.o./s.c.) für das Gesamtkollektiv zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9).....	149
Tab. 11.3: Funktionskapazität in Prozent gemäß FFbH Fragebogen in Abhängigkeit von der MTX-Applikationsform zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)	149
Tab. 11.4: Mediane der Funktionskapazität gemäß FFbH für die Patienten der Subgruppen und das Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer	151
Tab. 11.5: Prozentuale Häufigkeit der gewählten Segmente des HAQ-DI Fragebogens aufgeteilt nach Geschlechtern zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)	152
Tab. 11.6: Prozentuale Häufigkeit der gewählten Segmente des HAQ-DI Fragebogens aufgeteilt nach Applikationsform zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)	153
Tab. 11.7: Funktionseinschränkungen gemäß HAQ-DI aufgeteilt nach der Erkrankungsdauer für die Patienten der Subgruppen 1-3 und des Gesamtkollektivs zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9). 0-1 = mild bis moderate Einschränkungen, 1-2 = moderate bis starke Einschränkungen, 2-3 = starke bis sehr starke Einschränkungen	155

10 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1.1: Einteilung Rheumatische Erkrankungen	1
Abb. 1.2: Aktualisierter Therapiealgorithmus der S1-Leitlinie zur Medikamentösen Therapie der RA (DGRh 2012)	9
Abb. 1.3: Wirkmechanismus von Methotrexat (schematisch)	11
Abb. 3.1: Fließdiagramm Studienablauf	25
Abb. 3.2: TrackCap [®] -Deckel	26
Abb. 3.3: SmartCap [®] -Deckel.....	27
Abb. 3.4: Funktion LCD-Display.....	27
Abb. 3.5: Auslesen der gespeicherten Informationen der MEMS [™] - Behältnis.....	28
Abb. 3.6: MEMS [™] -Medikationsbehälter mit MTX Fertigspritzen	28
Abb. 3.7: MEMS [™] -Medikationsbehälter mit MTX Tabletten.....	28
Abb. 3.8: Visuelle Anlagoskala (VAS) zur Zufriedenheit mit der MTX Wirkung und der Belastung durch die rheumatische Erkrankung	38
Abb. 4.1: Schematische Darstellung der Anzahl der Patienten in der Rekrutierungsphase und Studienteilnahme sowie Gründe für Nichtteilnahme.....	43
Abb. 4.2: Schematische Darstellung der Anzahl der Patienten in den Subgruppen 1-3, die die Studie per Protocol beendet haben und die Drop Outs	44
Abb. 4.3: Balkendiagramm der MTX-Anwendung bezogen auf den Wochentag für das Gesamtkollektiv.....	48
Abb. 4.4: Balkendiagramm der Dosierung von MTX [mg] einmal wöchentlich am Ende des Beobachtungszeitraums für die Subgruppen 1-3.....	50
Abb. 4.5: Boxplot zur Darstellung der prozentualen Häufigkeiten der Taking Compliance in Abhängigkeit von der Applikationsform (p.o./s.c.).....	54
Abb.4.6: Boxplot zur Darstellung der prozentualen Häufigkeit der Taking Compliance bei subkutaner MTX Applikation in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer	55

Abb.4.7: Boxplotdarstellung der prozentualen Häufigkeit der Compliance gemäß CQR-Score für das Gesamtkollektiv bei Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)	65
Abb. 4.8: Balkendiagramm zur Lebensqualität gemäß WHO-5 Fragebogen zu Studienbeginn (t0) getrennt nach Subgruppen.....	73
Abb. 4.9: Balkendiagramm zur Lebensqualität gemäß WHO-5 Fragebogen zu Studienende (t6/9) getrennt nach Subgruppen.....	73
Abb. 4.10: Streudiagramm zum Wohlbefinden gemäß WHO-5 Index bei Studienbeginn und -ende bezogen auf das Alter für jeden Studienteilnehmer, waagerechte Bezugslinien: 0-13 reduziert es Wohlbefinden, 13-25 normales Wohlbefinden; senkrechte Bezugslinie: links = Patienten jünger als 30 Jahre; rechts = älter als 30 Jahre	76
Abb. 4.11: Ergebnisse des EQ-5D-3L Fragebogens nach Dimensionen und dem Antwortlevel (Median), dargestellt für das Gesamtkollektiv zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9).....	79
Abb. 4.12: Ergebnisse des EQ-5D-3L Fragebogens nach Dimensionen und dem Antwortlevel (Median) aufgeteilt nach der Erkrankungsdauer, dargestellt für das Gesamtkollektiv zu Studienbeginn (t0)	80
Abb. 4.13: Balkendiagramm der Dosierung von MTX [mg] am Ende des Beobachtungszeitraums für die Patienten des Netzwerks ADAPThera.....	86
Abb. 4.14: Streudiagramm des DAS28 bei Studienbeginn und -ende in Abhängigkeit von der Taking Compliance.....	90
Abb. 4.15: Lebensqualität gemäß EQ-5D-3L nach Dimensionen und Median des Antwortlevels, dargestellt für das Patientenkollektiv innerhalb und außerhalb des Netzwerks ADAPThera zu Studienbeginn (t0)	92
Abb. 11.1: Streudiagramm zur Funktionskapazität gemäß FFbH bei Studienbeginn und -ende bezogen auf das Alter für alle Studienteilnehmer, Bezugslinien 100-80% normale Funktionskapazität, 80-70% mäßige Funktionskapazität, 70-60% auffälliger Befund, <60% klinisch relevanter Befund. p-Werte berechnet nach Spearman: 0,436 (t0) und 0,916 (t6/9).....	150

- Abb. 11.2: Streudiagramm zur Funktionskapazität gemäß FFbH bei Studienbeginn und -ende bezogen auf die Erkrankungsdauer für alle Studienteilnehmer, Bezugslinien 100-80% normale Funktionskapazität, 80-70% mäßige Funktionskapazität, 70-60% auffälliger Befund, <60% klinisch relevanter Befund. p-Werte berechnet nach Spearman: 0,771 (t0) und 0,601 (t6/9)..... 151
- Abb. 11.3: Streudiagramm zur Funktionskapazität gemäß HAQ-DI Index bei Studienbeginn und -ende bezogen auf das Alter für alle Studienteilnehmer, Bezugslinien: 0-1 mild bis moderate Funktionseinschränkung, 1-2 moderat bis starke Funktionseinschränkung, 2-3 stark bis sehr starke Funktionseinschränkung. p-Werte berechnet nach Spearman: 0,107 (t0) und 0,371 (t6/9) 154

11 Anhang

Anlage 1 Patienteninformation	131
Anlage 2 Einwilligungserklärung	134
Anlage 3 Dokumentationsblatt „Versehentliches Öffnen der MEMS™ Dose“	135
Anlage 4 Anleitung Erklärung LCD Display	136
Anlage 5 CQR Fragebogen	138
Anlage 6 FFbH Fragebogen	142
Anlage 7 HAQ-DI Fragebogen	143
Anlage 8 WHO-5 Fragebogen.....	145
Anlage 9 EQ-5D-3L Fragebogen	146
Anlage 10 EQ-VAS.....	147
Anlage 11 Tabelle zur Funktionskapazität gemäß FFbH aufgeteilt nach Geschlecht	148
Anlage 12 Tabellen zur Funktionskapazität gemäß FFbH aufgeteilt nach Applikationsform	149
Anlage 13 Streudiagramm zur Funktionskapazität gemäß FFbH bezogen auf das Alter	150
Anlage 14 Tabelle und Streudiagramm Funktionskapazität gemäß FFbH aufgeteilt nach Erkrankungsdauer	151
Anlage 15 Tabelle Funktionseinschränkungen gemäß HAQ-DI aufgeteilt nach Geschlecht.....	152
Anlage 16 Tabelle Funktionseinschränkungen gemäß HAQ-DI Fragebogens aufgeteilt nach Applikationsform	153
Anlage 17 Streudiagramm der Funktionskapazität gemäß HAQ-DI bezogen auf das Alter	154
Anlage 18 Funktionseinschränkungen gemäß HAQ-DI aufgeteilt nach Erkrankungsdauer	155
Posterbeiträge und Vorträge.....	156
Eidesstattliche Erklärung	157
Lebenslauf.....	158

Danksagung 159

Anlage 1 Patienteninformation

**UNIVERSITÄTSmedizin.**

MAINZ

Apothekerin Kerstin Maiwald
Apothek (Gebäude 704)
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz
Tel: +49 (0) 6131 17-4573
Email: kerstin.maiwald@unimedizin-mainz.de

Patienteninformation

Untersuchung der Arzneimittelanwendung bei Patienten mit Rheuma, die mit Methotrexat peroral oder subkutan behandelt werden

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
haben Sie Interesse an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen?

Derzeit startet an der Universitätsmedizin Mainz eine nicht-interventionelle Studie zur Untersuchung der Arzneimittelanwendung bei der Einnahme des Rheuma-Arzneimittels Methotrexat. In dieser Studie möchten wir untersuchen, ob Sie das Medikament Methotrexat regelmäßig und nach Anordnung des Arztes einnehmen. Sie erhalten dazu eine spezielle Arzneimitteldose, in der sich Ihr Rheuma-Medikament befindet und die jedes Öffnen mit Datum und Uhrzeit festhält.

Zusätzlich werden wir noch Daten mittels eines Fragebogens zu Ihrer Arzneimittelanwendung erheben.

Die Studie wird in Kooperation mit dem Rheuma Netzwerk ADAPTERA (www.adaptera.net) unter der Leitung von Prof. Dr. Andreas Schwarting durchgeführt und hat von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz ein zustimmendes Votum erhalten.

Bei einer nicht-interventionellen Studie werden weder studienbedingte Medikamente eingesetzt, noch studienbedingte Untersuchungen oder Interventionen durchgeführt - die Behandlung und Therapie erfolgt ausschließlich nach der ärztlichen Praxis und wird nicht durch die Studienteilnahme beeinflusst.

Was ist das Ziel des Projektes?

Patienten, die an einer Rheumatoiden Arthritis leiden, müssen im Verlauf der Erkrankung spezielle Arzneimittel einnehmen um Funktionsverluste und Gelenkerstörungen aufzuhalten. Der Einsatz des Basismedikaments Methotrexat (Metex[®]) soll dabei die Entzündungsschübe in den Gelenken verhindern und somit vor langfristigen Schäden schützen.

Wir möchten mit diesem Projekt ermitteln, wie Sie Ihr Rheuma-Medikament Methotrexat einnehmen. In dieser Studie möchten wir feststellen, ob sich die Einnahmetreue in Abhängigkeit von der Dauer Ihrer Rheuma Therapie ändert und/oder auch die Darreichungsform (Spritze/Tablette) bei der Einnahmetreue eine Rolle spielt. Außerdem möchten wir Probleme erkennen, die bei der Einnahme Ihres

Rheuma-Arzneimittels auftreten - um in Zukunft Patienten bei der Einnahme von Methotrexat optimal betreuen zu können.

Das Projekt dient nicht der Erprobung neuer Arzneimittel!

Wie läuft das Forschungsprojekt ab?

Für das Forschungsprojekt werden Sie je nach Ihrer Krankheitsdauer und der Applikationsform (Tablette oder Fertigspritze) Ihres Rheuma-Medikaments Methotrexat (Metex®) einer bestimmten Gruppe zugeteilt. Über die gesamte Dauer des Projekts erhalten Sie Ihr Rheuma-Medikament von der Krankenhausapotheke der Universitätsmedizin Mainz in einem speziellen Behältnis, welches Tag und Uhrzeit der Tabletten- bzw. Spritzenentnahme speichert. Wenn Sie Ihr Rheuma-Medikament in Tablettenform einnehmen, wird nach 6 Monaten der Deckel Ihrer Medikamentendose gegen einen Deckel mit Erinnerungsfunktion ausgetauscht, dieser zeigt Ihnen an, ob Sie Ihr Arzneimittel am jeweiligen Tag schon eingenommen haben - diesen Deckel behalten Sie für weitere 3 Monate. Erhalten Sie Ihr Medikament in Spritzenform, so ist das Projekt für Sie nach 6 Monaten beendet. Außerdem erhalten Sie, egal welcher Gruppe Sie angehören, zu Beginn und zum Ende der Studie einen Fragebogen beim Besuch in Ihrer Rheumaschwerpunktpraxis. Sie werden darin gebeten, Fragen zu Ihrem Einnahmeverhalten zu beantworten.

Vor Beginn der Studie werden Sie von Frau Apothekerin Kerstin Maiwald ausführlich in einem persönlichen Gespräch über die Studie aufgeklärt, hierbei wird Ihnen auch die Funktionsweise der speziellen Arzneimitteldose demonstriert.

Wie lange dauert die Teilnahme am Projekt ?

6 Monate, wenn Sie Methotrexat als Fertigspritze erhalten
9 Monate, wenn Sie Methotrexat als Tablette einnehmen

Gibt es Risiken oder Nutzen bei der Teilnahme

Es bestehen keine studienbedingte Risiken. Es werden weder studienbedingte Medikamente eingesetzt, noch studienbedingte Untersuchungen oder Interventionen durchgeführt (= nicht-interventionelle Studie). Sie werden durch die Teilnahme an dieser Studie voraussichtlich keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Während der gesamten Studiendauer erhalten Sie Ihr Rheuma-Medikament Methotrexat kostenfrei von der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz. Die Teilnahme an diesem Projekt ist freiwillig und unentgeltlich. Sie können jederzeit ohne Angaben von Gründen die Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

Datenschutzrechtliche Informationen:

Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck der oben genannten Studie. Erhoben werden Daten zur Anwendung Ihrer Arzneimittel, zu Ihrem Gesundheitszustand, zu verordneten Arzneimitteln und die Inhalte des Fragebogens.

Ihre Daten werden in pseudonymisierter Form (d.h. codiert ohne Angaben von Namen, Geburtsdatum o.ä.) elektronisch gespeichert und ausgewertet.

Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Zugriff auf Ihre 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 Apothekerin Kerstin Maiwald (Tel: 06131-17-4573) 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 bei Ihnen bedanken.

Besten Dank

Kerstin Maiwald
Apothekerin

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

Univ-Prof. Dr. A. Schwarting
Leiter der Abteilung Rheumatologie
der Universitätsmedizin Mainz

Anlage 2 Einwilligungserklärung



UNIVERSITÄTSmedizin.

MAINZ

Apothekerin Kerstin Maiwald
Apotheke
Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz
Tel: +49 (0) 6131 17-4573
Email: kerstin.maiwald@unimedizin-mainz.de

Einwilligungserklärung

Untersuchung der Arzneimittelanwendung bei Patienten mit Rheuma, die mit Methotrexat peroral oder subkutan behandelt werden

Ich erkläre mich bereit an der o. g. Studie freiwillig teilzunehmen.
Ich bin in einem persönlichen Gespräch ausführlich und verständlich über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der Studie aufgeklärt worden. Ich hatte die Gelegenheit zu einem Beratungsgespräch. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet, ich kann jederzeit neue Fragen stellen. Ich habe darüber hinaus den Text der Studienaufklärung gelesen und verstanden.
Ich hatte ausreichend Zeit, mich zu entscheiden. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile entstehen.

**Ich habe verstanden und bin damit einverstanden, dass meine studienbezogenen Gesundheitsdaten pseudonymisiert (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträgern gespeichert und von der Apotheke der Universitätsmedizin ausgewertet werden; die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. kann nicht meiner Person zugeordnet werden.
Soweit gesetzliche Vorschriften keine längeren Aufbewahrungspflichten vorsehen, werden meine Daten spätestens zehn Jahre nach der letzten Eintragung von der Apotheke gelöscht.**

Ein Exemplar der Studieninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten, gelesen und verstanden.

Mit meiner Unterschrift erkläre ich meine freiwillige Teilnahme an der wissenschaftlichen Studie.

Name des Patienten:

Geburtsdatum:

Anschrift:

Telefon-Nr:

.....

Ort, Datum

Unterschrift des Patienten

.....

Ort, Datum

Kerstin Maiwald (Apothekerin)

Apotheke der Universitätsmedizin Mainz

Anlage 4 Anleitung Erklärung LCD Display

Liebe Patientin, Lieber Patient,

heute haben Sie für Ihre MEMS[®]-Dose einen neuen Deckel mit LCD-Funktion erhalten. Dieser Deckel zeigt Ihnen an, ob Sie die Dose am jeweiligen Tag schon geöffnet haben und kann Ihnen auch anzeigen, wann Sie die Dose das nächste Mal öffnen müssen.

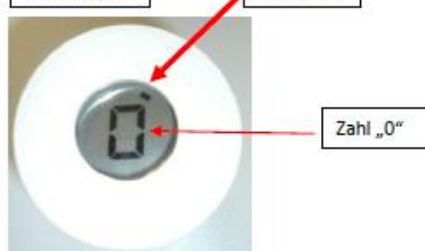
Hier eine bebilderte Erklärung:

Abbildung 1



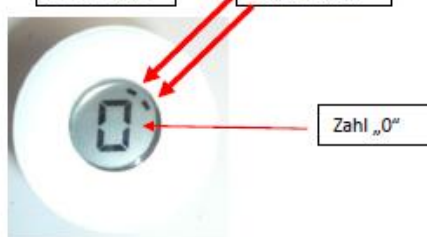
Ihre Dose zeigt die Zahl „1“ an, d.h. Sie haben Ihre Dose heute geöffnet und eine Tablette eingenommen.

Abbildung 2



Ihre Dose zeigt eine „0“ an, sowie einen Strich. Die Zahl „0“ zeigt Ihnen an, dass Sie heute keine Tablette entnommen haben. Der Strich zeigt Ihnen, dass die letzte Einnahme 1 Tag zurückliegt.

Abbildung 3



Ihre Dose zeigt eine „0“ an, sowie zwei Striche. Die Zahl „0“ zeigt Ihnen an, dass Sie heute keine Tablette entnommen haben. Die zwei Striche zeigen Ihnen, dass die letzte Einnahme 2 Tage zurückliegt.

Abbildung 4



Ihre Dose zeigt eine „0“ an, sowie drei Striche. Die Zahl „0“ zeigt Ihnen an, dass Sie heute keine Tablette entnommen haben. Die drei Striche zeigen Ihnen, dass die letzte Einnahme 3 Tage zurückliegt.

Abbildung 5



Ihre Dose zeigt eine „0“ an, sowie vier Striche. Die Zahl „0“ zeigt Ihnen an, dass Sie heute keine Tablette entnommen haben. Die vier Striche zeigen Ihnen, dass die letzte Einnahme 4 Tage zurückliegt

Abbildung 6



Ihre Dose zeigt eine „0“ an, sowie fünf Striche. Die Zahl „0“ zeigt Ihnen an, dass Sie heute keine Tablette entnommen haben. Die fünf Striche zeigen Ihnen, dass die letzte Einnahme 5 Tage zurückliegt

Abbildung 7



Ihre Dose zeigt eine „0“ an, sowie sechs Striche. Die Zahl „0“ zeigt Ihnen an, dass Sie heute keine Tablette entnommen haben. Die sechs Striche zeigen Ihnen, dass die letzte Einnahme 6 Tage zurückliegt

Abbildung 8 +9



Ihre Dose zeigt eine „0“ an, sowie sieben Striche. Die Zahl „0“ zeigt Ihnen an, dass Sie heute noch keine Tablette entnommen haben. Die sieben Striche zeigen Ihnen, dass die letzte Einnahme 7 Tage zurückliegt = **heute müssen Sie wieder eine Tablette einnehmen**

Tablettentnahme



Nachdem Sie nun Ihre Dose geöffnet haben und Ihre Tablette(n) eingenommen haben, zeigt die Dose die Zahl „1“ an. (nun geht alles wieder wie in Abbildung 1 beschrieben los; siehe Seite1- oben)

Anlage 5 CQR Fragebogen



Apothekerin Kerstin Maiwald
 Apotheke
 Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz
 Tel: +49 (0) 6131 17-4573
 Email: kerstin.maiwald@unimedizin-mainz.de

Fragebogen

Anwendungsbeobachtung bei Rheumapatienten zur Einnahme von
 Methotrexat

Datum:

Liebe Patientin, lieber Patient,

wir interessieren uns dafür, wie Sie den Umgang mit Ihrem Rheumamedikament Methotrexat erleben. Auf den folgenden Seiten lesen Sie nun 19 Aussagen, die von Rheumapatienten gemacht worden sind, bitte geben Sie bei jeder der folgenden Aussagen an, inwieweit Sie Ihren Vorstellungen entspricht.

Die Beantwortung des Fragebogens dauert ca. 15 Minuten. Ihre Angaben werden selbstverständlich vertraulich behandelt und anonymisiert ausgewertet.

Ihr Alter : _____

Ihr Geschlecht : weiblich männlich

1. Wenn der Rheumatologe mir sagt, dass ich meine Arzneimittel nehmen soll, dann tue ich das auch.

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

2. Ich nehme meine Rheuma-Arzneimittel, weil ich dann weniger Probleme habe.

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

3. Ich werde nicht Gefahr laufen, meine Rheuma Arzneimittel zu vergessen.

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

4. Wenn ich alternative Therapieoptionen wahrnehmen kann, dann ziehe ich diese den Verschreibungen meines Rheumatologen vor.

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

5. Ich lagere meine Medikamente immer am selben Platz, deshalb vergesse ich nie die Einnahme.

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

6. Ich nehme meine Arzneimittel, da ich meinem Rheumatologen vertraue.

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

7. Der wichtigste Grund meine Arzneimittel zu nehmen, ist dass ich meinen Alltag weiterhin bewältigen kann.

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

8. Ich nehme nicht gerne Arzneimittel ein, falls ich ohne welche auskomme, dann tue ich das auch.

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

9. Wenn ich im Urlaub bin, kann es passieren, dass ich meine Arzneimittel nicht einnehme.

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

10. Natürlich nehme ich meine Rheuma-Arzneimittel, denn sonst hat es ja keinen Sinn extra einen Rheumatologen aufzusuchen.

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

11. Ich erwarte mir keine Wunder von meinen Rheuma-Arzneimitteln.

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

12. Wenn ich meine Arzneimittel nicht vertrage, dann denke ich mir „ach wirf sie einfach weg, es wird schon nichts machen“.

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

13. Wenn ich meine Rheuma-Arzneimittel nicht regelmäßig einnehme, dann kehrt die Entzündung zurück.

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

14. Wenn ich meine Rheuma-Arzneimittel nicht nehme, spürt das mein Körper und warnt mich.

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

15. Meine Gesundheit geht mir über alles und wenn ich Arzneimittel nehmen muss um Gesund zu sein, dann nehme ich sie auch ein.

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

16. Ich habe eine spezielle Methode um meine Arzneimittel nicht zu vergessen (Kalender, Wecker, Handy-Erinnerung etc.)

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

17. Was der Arzt mir sagt, daran halte ich mich.

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

18. Wenn ich meine Rheuma-Arzneimittel nicht einnehme, dann habe ich größere Beschwerden.

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

19. Es kommt vor, dass ich übers Wochenende ausgehe und meine Arzneimittel nicht einnehme.

Ich stimme voll zu Ich stimme zu Ich stimme nicht zu Ich stimme überhaupt nicht zu

Wie sehr leiden Sie unter Ihrer rheumatischen Erkrankung ?

gar nicht 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 sehr stark

Bitte kreisen Sie eine Zahl zwischen 0 und 10 ein

Wie empfinden Sie die Wirkung von Methotrexat bei Ihrer Erkrankung?

Keine 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 wirkt sehr gut

Bitte kreisen Sie eine Zahl zwischen 0 und 10 ein

Anlage 6 FFbH Fragebogen

FFbH (Funktionsfragebogen Hannover)

In den folgenden Fragen geht es um Tätigkeiten aus dem täglichen Leben. Bitte beantworten Sie jede Frage so, wie es für Sie im Moment (wir meinen in Bezug auf die letzten 7 Tage) zutrifft.

Sie haben drei Antwortmöglichkeiten:

Ja: Sie können die Tätigkeit ohne Schwierigkeiten ausführen

Ja, aber ...: Sie haben dabei Schwierigkeiten, z. B. Schmerzen, es dauert länger als früher oder Sie müssen sich dabei abstützen

Nein, oder ...: Sie können es gar nicht oder nur, wenn eine andere Person Ihnen dabei hilft.

Ja Ja, aber
mit Mühe Nein,
oder nur mit
fremder Hilfe

	Ja	Ja, aber mit Mühe	Nein, oder nur mit fremder Hilfe
Können Sie Brot streichen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Können Sie aus einem normal hohen Bett aufstehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Können Sie mit der Hand schreiben? (Mindestens eine Postkarte)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Können Sie sich strecken, um z.B. ein Buch von einem hohen Regal oder Schrank zu holen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Können Sie einen mindestens 10 kg schweren Gegenstand (z. B. einen vollen Wassereimer oder Koffer) hochheben und 10 Meter weit tragen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Können Sie sich von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Können Sie sich bücken und einen leichten Gegenstand (z.B. ein Geldstück oder zerknülltes Papier) vom Fußboden aufheben?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Können Sie über einem Waschbecken die Haare waschen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Können Sie 1 Stunde auf einem ungepolsterten Stuhl sitzen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Können Sie 30 Minuten ohne Unterbrechung stehen (z. B. in einer Warteschlange)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Können Sie sich im Bett aus der Rückenlage aufsetzen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Können Sie sich Strümpfe an- und ausziehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Können Sie im Sitzen einen kleinen heruntergefallenen Gegenstand (z.B. eine Münze) neben Ihrem Stuhl aufheben?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Können Sie einen schweren Gegenstand (z.B. einen gefüllten Kasten Mineralwasser) vom Boden auf den Tisch stellen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Können Sie sich einen Wintermantel an- und ausziehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Können Sie ca. 100 Meter schnell laufen (nicht gehen), etwa um einen Bus zu erreichen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Können Sie öffentliche Verkehrsmittel (Bus, Bahn usw.) benutzen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Anlage 7 HAQ-DI Fragebogen

HAQ (Health Assessment Questionnaire)

nach J. Lautenschläger et al.

Die folgenden Fragen erfassen das Ausmaß der körperlichen Behinderung und die Einschränkung der Lebensqualität durch Ihre Krankheit.

Sie sind für die medizinische Betreuung sehr wichtig.

Bitte kreuzen Sie die Antwort an, die am besten Ihre Fähigkeiten während der letzten Woche beschreibt.

Können Sie:

Ohne jede Schwierigkeit	Mit einigen Schwierigkeiten	Mit großen Schwierigkeiten	Nicht dazu in der Lage
-------------------------	-----------------------------	----------------------------	------------------------

1. Ankleiden und Körperpflege

- sich ankleiden, inkl. Binden von Schnürsenkeln und Schließen von Knöpfen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- sich die Haare waschen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2. Aufstehen

- von einem Stuhl ohne Armlehnen aufstehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- sich ins Bett legen und wieder aufstehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. Essen und Trinken

- Fleisch schneiden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- eine volle Tasse oder ein volles Glas zum Munde führen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- eine neue Milchtüte öffnen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

4. Gehen

- im Freien auf ebenem Gelände gehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- fünf Treppenstufen hinaufsteigen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Bitte kreuzen Sie alle HILFSMITTEL an, die Sie üblicherweise für diese Tätigkeit benutzen:

- | | |
|------------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> Stock | <input type="checkbox"/> Spezialstuhl oder erhöhter Stuhl |
| <input type="checkbox"/> Gehwagen | <input type="checkbox"/> Besondere Hilfsmittel beim Essen und Trinken |
| <input type="checkbox"/> Krücken | <input type="checkbox"/> Hilfsmittel zum Ankleiden (langer Schuhlöffel, Knöpfer, Strumpfanzieher, usw.) |
| <input type="checkbox"/> Rollstuhl | <input type="checkbox"/> Andere, bitte angeben: <input type="text"/> |

Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Sie gewöhnlich HILFE VON EINEM ANDEREN MENSCHEN benötigen:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Ankleiden und Körperpflege | <input type="checkbox"/> Essen und Trinken |
| <input type="checkbox"/> Aufstehen | <input type="checkbox"/> Gehen |

Weiter auf Seite 2 ...

Bitte kreuzen Sie die Antwort an, die am besten Ihre Fähigkeiten während der letzten Woche beschreibt.

Können Sie:

Ohne jede Schwierigkeit

Mit einigen Schwierigkeiten

Mit großen Schwierigkeiten

Nicht dazu in der Lage

5. Hygiene

- Ihren Körper von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- in der Badewanne baden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- sich auf die Toilette setzen und wieder aufstehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

6. Erreichen von Gegenständen

- sich strecken und einen etwa 2 kg schweren Gegenstand (z.B. einen Beutel Kartoffeln) von einem knapp über Ihrem Kopf befindlichen Regal herunterholen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- sich bücken, um Kleidungsstücke vom Boden aufzuheben?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

7. Greifen

- Autotüren öffnen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Gläser mit Schraubverschluss öffnen, die vorher schon einmal geöffnet waren?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Wasserhähne auf- und zudrehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

8. Andere Tätigkeiten

- Besorgungen machen und einkaufen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- in ein Auto ein- und aussteigen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Hausarbeiten verrichten, z.B. Staubsaugen oder Gartenarbeit?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Bitte kreuzen Sie alle HILFSMITTEL an, die Sie üblicherweise für diese Tätigkeit benutzen:

Erhöhter Toilettensitz

Geräte mit langen Stielen im Badezimmer

Badewannensitz

Geräte mit langen Stielen zum Erreichen von Gegenständen

Schraubverschluss-Öffner für Gläser (die vorher schon geöffnet waren)

Andere, bitte angeben:

Badewannenstange bzw. -griff

Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Sie gewöhnlich HILFE VON EINEM ANDEREN MENSCHEN benötigen:

Hygiene

Greifen

Erreichen von Gegenständen

Andere Tätigkeiten

Anlage 8 WHO-5 Fragebogen

WHO-5 Fragebogen

Die folgenden Aussagen betreffen Ihr Wohlbefinden in den letzten zwei Wochen. Bitte markieren Sie bei jeder Aussage die Rubrik, die Ihrer Meinung nach am besten beschreibt, wie Sie sich in den letzten Wochen gefühlt haben.

In den letzten 2 Wochen...	Die ganze Zeit	Meistens	Etwas mehr als die Hälfte der Zeit	Etwas weniger als die Hälfte der Zeit	Ab und zu	Zu keinem Zeitpunkt
...war ich froh und guter Laune	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
...habe ich mich ruhig und entspannt gefühlt	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
...habe ich mich energisch und aktiv gefühlt	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
...habe ich mich beim Aufwachen frisch und ausgeruht gefühlt	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
...war mein Alltag voller Dinge, die mich interessieren	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0

Vielen Dank für die Bereitschaft, die Fragen zu beantworten

Anlage 9 EQ-5D-3L Fragebogen

Bitte geben Sie an, welche Aussagen Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten beschreiben, indem Sie ein Kreuz (x) in jeder Gruppe machen.

1. Beweglichkeit / Mobilität

Ich habe keine Probleme herumzugehen.	<input type="radio"/>	1
Ich habe einige Probleme herumzugehen.	<input type="radio"/>	2
Ich bin ans Bett gebunden.	<input type="radio"/>	3

2. Für sich selbst sorgen

Ich habe keine Probleme, für mich selbst zu sorgen.	<input type="radio"/>	1
Ich habe einige Probleme, mich selbst zu waschen oder mich anzuziehen.	<input type="radio"/>	2
Ich bin nicht in der Lage, mich selbst zu waschen oder anzuziehen.	<input type="radio"/>	3

3. Allgemeine Tätigkeiten (z.B. Arbeit, Studium, Hausarbeit, Familien- oder Freizeitaktivitäten)

Ich habe keine Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen	<input type="radio"/>	1
Ich habe einige Probleme, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.	<input type="radio"/>	2
Ich bin nicht in der Lage, meinen alltäglichen Tätigkeiten nachzugehen.	<input type="radio"/>	3

4. Schmerzen / Körperliche Beschwerden

Ich habe keine Schmerzen oder Beschwerden.	<input type="radio"/>	1
Ich habe mäßige Schmerzen oder Beschwerden.	<input type="radio"/>	2
Ich habe extreme Schmerzen oder Beschwerden.	<input type="radio"/>	3

5. Angst / Niedergeschlagenheit

Ich bin nicht ängstlich oder deprimiert.	<input type="radio"/>	1
Ich bin mäßig ängstlich oder deprimiert.	<input type="radio"/>	2
Ich bin extrem ängstlich oder deprimiert.	<input type="radio"/>	3

Anlage 10 EQ-VAS

EQ VAS

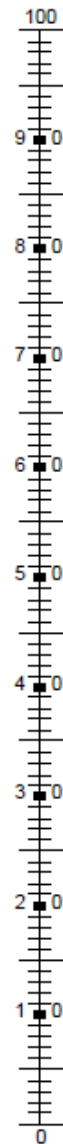
Best denkbarer Gesundheitszustand

Um Sie bei der Einschätzung, wie gut oder wie schlecht Ihr Gesundheitszustand ist, zu unterstützen, haben wir eine Skala gezeichnet, ähnlich einem Thermometer. Der best denkbare Gesundheitszustand ist mit einer „100“ gekennzeichnet, der schlechteste mit „0“.

Wir möchten Sie nun bitten, auf dieser Skala zu kennzeichnen, wie gut oder schlecht Ihrer Ansicht nach Ihr persönlicher Gesundheitszustand heute ist. Bitte verbinden Sie dazu den untenstehenden Kasten mit dem Punkt auf der Skala, der Ihren heutigen Gesundheitszustand am besten wiedergibt.

Ihr heutiger
Gesundheitszustand

Schlechtest denkbarer Gesundheitszustand



Anlage 11 Tabelle zur Funktionskapazität gemäß FFbH aufgeteilt nach Geschlecht

Tab. 11.1: Funktionskapazität gemäß FFbH zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9) aufgeteilt nach Geschlechtern

	Funktionskapazität gemäß FFbH t0			Funktionskapazität gemäß FFbH t6/9		
	Median	min/max	N	Median	min/max	N
	[%]	[%]		[%]	[%]	
männlich	94	25/100	23	94	44/100	23
weiblich	81	11/100	49	83	11/100	48

Anlage 12 Tabellen zur Funktionskapazität gemäß FFbH aufgeteilt nach Applikationsform

Tab.11.2: Funktionskapazität in Prozent gemäß FFbH Fragebogen in Abhängigkeit der MTX-Applikationsform (p.o./s.c.) für das Gesamtkollektiv zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)

	Funktionskapazität gemäß FFbH t0			Funktionskapazität gemäß FFbH t6/9		
	Median	min/max	N	Median	min/max	N
	[%]	[%]		[%]	[%]	
MTX s.c.	84	25/100	48	85	31/100	48
MTX p.o.	94	11/100	24	89	11/100	23
p-Wert (Spearman)	0,062			0,607		

Tab. 11.3: Funktionskapazität in Prozent gemäß FFbH Fragebogen in Abhängigkeit von der MTX-Applikationsform zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)

	Funktionskapazität gemäß FFbH t0			Funktionskapazität gemäß FFbH t6/9		
	nicht durchführbar	mühevoll	ohne Schwierigkeiten	nicht durchführbar	mühevoll	ohne Schwierigkeiten
	[%] (N)	[%] (N)	[%] (N)	[%] (N)	[%] (N)	[%] (N)
MTX s.c. N=48/48	2% (1)	38% (18)	60% (29)	-	35% (17)	65% (31)
MTX p.o. N=24/23	4% (1)	13% (3)	83% (20)	9% (2)	17% (4)	74% (17)

Anlage 13 Streudiagramm zur Funktionskapazität gemäß FFbH bezogen auf das Alter

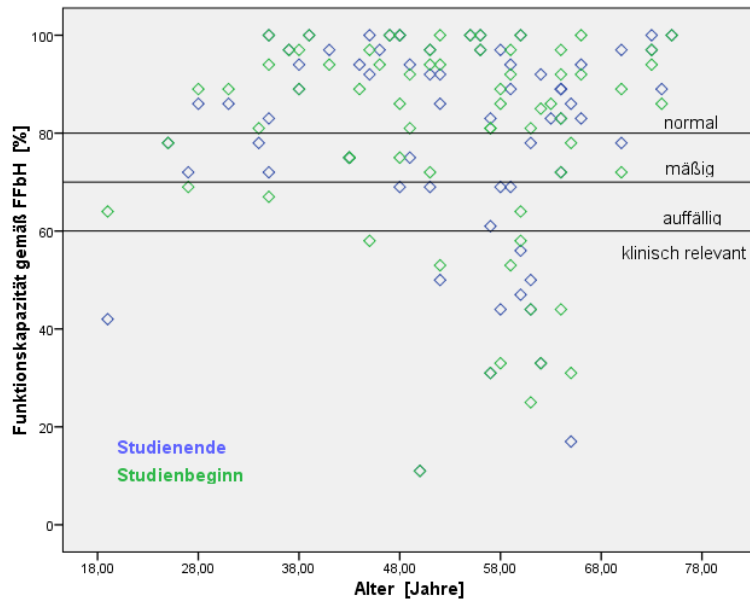


Abb. 11.1: Streudiagramm zur Funktionskapazität gemäß FFbH bei Studienbeginn und -ende bezogen auf das Alter für alle Studienteilnehmer, Bezugslinien 100-80% normale Funktionskapazität, 80-70% mäßige Funktionskapazität, 70-60% auffälliger Befund, <60% klinisch relevanter Befund. p-Werte berechnet nach Spearman: 0,436 (t0) und 0,916 (t6/9)

Anlage 14 Tabelle und Streudiagramm Funktionskapazität gemäß FFbH aufgeteilt nach Erkrankungsdauer

Tab. 11.4: Mediane der Funktionskapazität gemäß FFbH für die Patienten der Subgruppen und das Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer

	Erkrankungsdauer [Jahre]	Funktionskapazität gemäß FFbH t0		Funktionskapazität gemäß FFbH t6/9	
		Median [%]	Anzahl Patienten [N]	Median [%]	Anzahl Patienten [N]
Gruppe 1 MTX p.o.	≤1	94%	9	91%	8
	>1 bis 2	-	-	-	-
	≥ 2 bis 5	96%	56	94%	6
	≥ 5 bis 10	94%	5	89%	5
	≥ 10 bis 15	91%	2	88%	2
	> 15	11%	1	11%	1
Gruppe 2 MTX s.c.	≤1	86%	22	91%	22
	>1 bis 2	95%	2	93%	2
Gruppe 3 MTX s.c.	≥ 2 bis 5	82%	10	83%	10
	≥ 5 bis 10	72%	10	71%	10
	≥ 10 bis 15	100%	1	94%	1
	> 15	78%	3	78%	3
Gesamtkollektiv	≤1	89%	31	91%	30
	>1 bis 2	95%	2	93%	2
	≥ 2 bis 5	89%	16	85%	16
	≥ 5 bis 10	75%	15	75%	15
	≥ 10 bis 15	100%	3	100%	3
	> 15	55%	4	55%	4

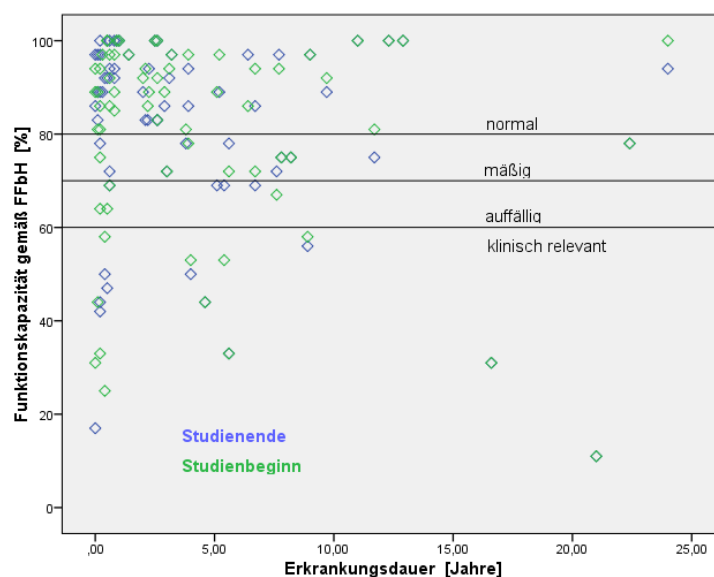


Abb. 11.2: Streudiagramm zur Funktionskapazität gemäß FFbH bei Studienbeginn und -ende bezogen auf die Erkrankungsdauer für alle Studienteilnehmer, Bezugslinien 100-80% normale Funktionskapazität, 80-70% mäßige Funktionskapazität, 70-60% auffälliger Befund, <60% klinisch relevanter Befund. p-Werte berechnet nach Spearman: 0,771 (t0) und 0,601 (t6/9)

Anlage 15 Tabelle Funktionseinschränkungen gemäß HAQ-DI aufgeteilt nach Geschlecht

Tab. 11.5: Prozentuale Häufigkeit der gewählten Segmente des HAQ-DI Fragebogens aufgeteilt nach Geschlechtern zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)

Segment	Häufigkeit der Nennung t0		Häufigkeit der Nennung t6/9	
	männlich N=23 [%] (N)	weiblich N=50 [%] (N)	männlich N=22 [%] (N)	weiblich N=48 [%] (N)
	ohne Schwierigkeiten.	74% (17)	50% (25)	68% (15)
einige Schwierigkeiten	17% (4)	32% (16)	27% (6)	39% (19)
große Schwierigkeiten	9% (2)	16% (8)	5% (1)	15% (7)
nicht dazu in der Lage	-	2% (1)	-	2% (1)

Anlage 16 Tabelle Funktionseinschränkungen gemäß HAQ-DI Fragebogens aufgeteilt nach Applikationsform

Tab. 11.6: Prozentuale Häufigkeit der gewählten Segmente des HAQ-DI Fragebogens aufgeteilt nach Applikationsform zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9)

	Häufigkeit der Nennung		Häufigkeit der Nennung	
	t0		t6/9	
	s.c. N=49 [%] (N)	p.o. N=24 [%] (N)	s.c. N=47 [%] (N)	p.o. N=23 [%] (N)
ohne Schwierigkeiten.	53% (26)	67% (16)	45% (21)	65% (15)
einige Schwierigkeiten	29% (14)	25% (6)	45% (21)	18% (4)
große Schwierigkeiten	18% (9)	4% (1)	10% (5)	13% (3)
nicht dazu in der Lage	-	4% (1)	-	4% (1)
p-Wert (Spearman)	0,244		0,293	

Anlage 17 Streudiagramm der Funktionskapazität gemäß HAQ-DI bezogen auf das Alter

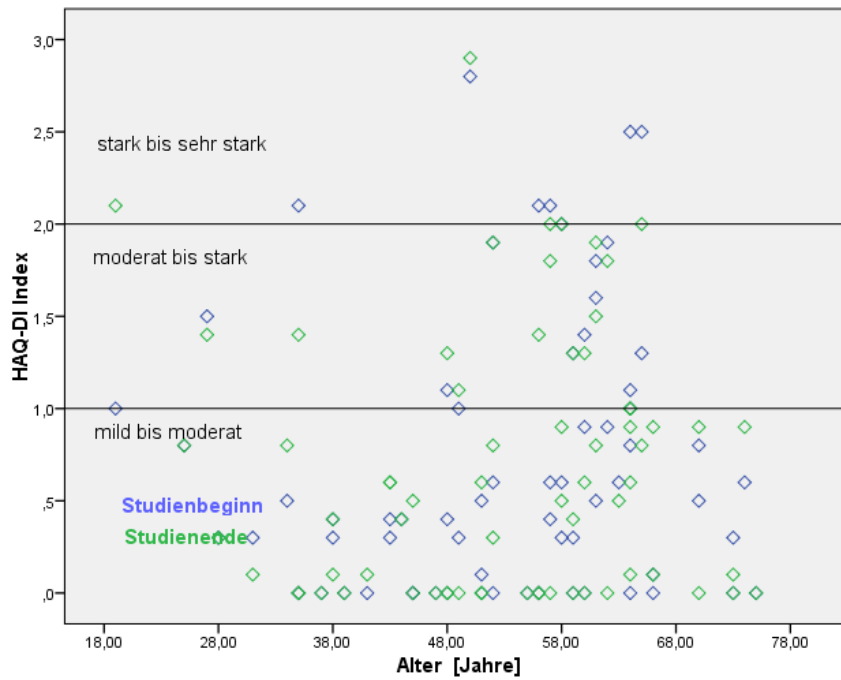


Abb. 11.3: Streudiagramm zur Funktionskapazität gemäß HAQ-DI Index bei Studienbeginn und -ende bezogen auf das Alter für alle Studienteilnehmer, Bezugslinien: 0-1 mild bis moderate Funktionseinschränkung, 1-2 moderat bis starke Funktionseinschränkung, 2-3 stark bis sehr starke Funktionseinschränkung. p-Werte berechnet nach Spearman: 0,107 (t0) und 0,371 (t6/9)

Anlage 18 Funktionseinschränkungen gemäß HAQ-DI aufgeteilt nach Erkrankungsdauer

Tab. 11.7: Funktionseinschränkungen gemäß HAQ-DI aufgeteilt nach der Erkrankungsdauer für die Patienten der Subgruppen 1-3 und des Gesamtkollektivs zu Studienbeginn (t0) und Studienende (t6/9). 0-1 = mild bis moderate Einschränkungen, 1-2 = moderate bis starke Einschränkungen, 2-3 = starke bis sehr starke Einschränkungen

	Erkrankungsdauer [Jahre]	Funktionsindex gemäß HAQ-DI t0		Funktionsindex gemäß HAQ-DI t6/9	
		Median	Anzahl an Patienten [N]	Median	Anzahl an Patienten [N]
Gruppe 1 MTX p.o. N=23/22	≤1	0,1	9	0,2	8
	>1 bis 2	-	-	-	-
	≥ 2 bis 5	0	6	0	6
	≥ 5 bis 10	0,4	5	0,6	5
	≥ 10 bis 15	0,5	2	0,6	2
	> 15	2,8	1	1,8	1
Gruppe 2 MTX s.c. N=25/22	≤1	0,5	23	0,1	21
	>1 bis 2	0,5	2	0,5	2
Gruppe 3 MTX s.c. N=24/24	≥ 2 bis 5	0,8	10	0,9	10
	≥ 5 bis 10	0,7	10	0,9	10
	≥ 10 bis 15	0	1	0	1
	> 15	0,8	3	0,8	3
Gesamt N=72/69	≤1	0,4	32	0,1	29
	>1 bis 2	0,5	2	0,5	2
	≥ 2 bis 5	0,4	16	0,5	16
	≥ 5 bis 10	0,5	15	0,6	15
	≥ 10 bis 15	0	3	0	3
	> 15	1,5	4	1,4	4

Posterbeiträge und Vorträge

Posterbeiträge

17. European Symposium on Patient Compliance and Persistence (Espacomp), Budapest (Ungarn), 2013:

Adherence Measurement of Rheumatoid Arthritis Patients using subcutaneous Methotrexate

18. European Symposium on Patient Compliance and Persistence (Espacomp), Lausanne (Schweiz), 2014:

Medication compliance with Methotrexate in patients with Rheumatoid Arthritis

19. European Symposium on Patient Compliance and Persistence (Espacomp), Prag (Tschechien), 2015:

Medication Compliance with oral or subcutaneous Methotrexate treatment - is there a difference?

Vorträge

4. LAUD-Doktorandentagung (Doktoranden- und Forschungstagung in klinischer Pharmazie), Mainz, 2014:

Untersuchung der Arzneimittelcompliance bei Patienten mit Rheuma, die mit Methotrexat peroral oder subkutan behandelt werden

Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich, dass die vorliegende Dissertation von mir selbstständig und ohne unerlaubte Hilfsmittel oder fremde Hilfe angefertigt wurde.

Ort, Datum

Unterschrift

Lebenslauf

Danksagung