

**Pharmazeutische Betreuung lebertransplantiertes Patienten
unter besonderer Berücksichtigung der Compliance mit der
immunsuppressiven Therapie**

Eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie

Dissertation
zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“

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

Anja Klein
geboren in Fulda

Mainz, 2006

Tag der mündlichen Prüfung: 08. Juni 2006

Für meinen Vater

Gedacht heißt nicht immer gesagt,
gesagt heißt nicht immer richtig gehört,
gehört heißt nicht immer richtig verstanden,
verstanden heißt nicht immer einverstanden,
einverstanden heißt nicht immer angewendet,
angewendet heißt noch lange nicht beibehalten.

Konrad Lorenz, 1951

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	V
1. EINLEITUNG	1
1.1. Lebertransplantation und immunsuppressive Therapie	2
1.1.1. Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation	2
1.1.2. Immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation	3
1.1.3. Eigenschaften der Immunsuppressiva	4
1.1.3.1. Chemische, pharmazeutisch-technologische und pharmakokinetische Eigenschaften	4
1.1.3.2. Wirkmechanismen der Immunsuppressiva	6
1.1.3.3. Pharmakologische Eigenschaften	7
1.2. Compliance	10
1.2.1. Allgemeine Aspekte der Compliance	10
1.2.1.1. Begriffsbestimmung	10
1.2.1.2. Operationalisierung und Muster der Compliance	11
1.2.1.3. Ausmaß und Ursachen der Non-Compliance	13
1.2.1.4. Strategien zur Förderung der Compliance	16
1.2.2. Methoden zur Messung der Compliance	17
1.2.2.1. Direkte und indirekte Methoden zur Compliance-Messung	17
1.2.2.2. Elektronische Monitoringsysteme zur Compliance-Messung	19
1.2.3. Studien zur Compliance von organtransplantierten Patienten	23
1.3. Pharmazeutische Betreuung	27
1.3.1. Begriffsbestimmung	27
1.3.2. Dokumentation der Pharmazeutischen Betreuung	28
1.3.3. Outcome-Messung der Pharmazeutischen Betreuung	29
1.3.3.1. Compliance	29
1.3.3.2. Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie	30
1.3.3.3. Patientenzufriedenheit	30
1.3.3.4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität	31
1.3.3.5. Arzneimittelbezogene Probleme	31
1.3.4. Studien zur Nutzenbewertung der Pharmazeutischen Betreuung	32
2. FRAGESTELLUNGEN UND ZIELE	34

3.	MATERIAL UND METHODEN	36
3.1.	Studienprotokoll	36
3.1.1.	Studiendesign	36
3.1.1.1.	Studienablauf	36
3.1.1.2.	Ein- und Ausschlusskriterien	37
3.1.1.3.	Randomisierung	37
3.1.2.	Durchführung	39
3.1.2.1.	Patientendaten	39
3.1.2.2.	Aufnahmegespräch	39
3.1.2.3.	Pharmazeutische Betreuung von lebertransplantierten Patienten	39
3.1.2.3.1.	Stationäre Betreuungsgespräche	39
3.1.2.3.2.	Schriftliches Informationsmaterial	41
3.1.2.3.3.	Ambulante Betreuungsgespräche	41
3.1.2.3.4.	Dokumentation der Pharmazeutischen Betreuung	42
3.2.	Outcome-Messung der Pharmazeutischen Betreuung	43
3.2.1.	Untersuchung der Compliance	43
3.2.1.1.	MEMS®	43
3.2.1.2.	Arzneimittelschwundmessung	45
3.2.1.3.	Blutspiegelmessung	46
3.2.1.4.	Fragebogen nach Morisky	47
3.2.1.5.	Selbsteinschätzung der Patienten	47
3.2.1.6.	Gesamtcompliance	47
3.2.1.7.	Vergleich der Methoden zur Compliance-Messung	47
3.2.2.	Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie	47
3.2.3.	Patientenzufriedenheit mit dem pharmazeutischen Betreuungsservice	48
3.2.4.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	48
3.2.5.	Arzneimittelbezogene Probleme	49
3.3.	Korrelation von Non-Compliance und Rejektionen	50
3.4.	Determinanten der Compliance	50
3.5.	Statistik und Auswertung	51
3.5.1.	Primärer Zielparameter	51
3.5.2.	Sekundäre Zielparameter	53

4.	ERGEBNISSE	55
4.1.	Studiendaten	55
4.1.1.	Patientencharakteristika.....	55
4.1.2.	Pharmazeutische Betreuungsgespräche.....	56
4.2.	Outcome-Messung der Pharmazeutischen Betreuung	57
4.2.1.	Untersuchung der Compliance.....	57
4.2.1.1.	MEMS®	62
4.2.1.1.1.	Dosing Compliance (primärer Zielparameter).....	65
4.2.1.1.2.	Taking Compliance	66
4.2.1.1.3.	Timing Compliance	67
4.2.1.1.4.	Drug Holidays	68
4.2.1.2.	Arzneimittelschwundmessung.....	68
4.2.1.3.	Blutspiegelmessung.....	69
4.2.1.4.	Fragebogen nach Morisky.....	70
4.2.1.5.	Selbsteinschätzung der Patienten.....	71
4.2.1.6.	Gesamtcompliance	72
4.2.1.7.	Vergleich der Methoden zur Compliance-Messung.....	72
4.2.2.	Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie.....	73
4.2.3.	Patientenzufriedenheit mit dem Pharmazeutischen Betreuungsservice	76
4.2.4.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	78
4.2.5.	Arzneimittelbezogene Probleme	80
4.3.	Korrelation von Non-Compliance und Rejektionen	83
4.4.	Determinanten der Compliance	83
5.	DISKUSSION	86
5.1.	Studienprotokoll	86
5.1.1.	Studiendesign	86
5.1.2.	Pharmazeutische Betreuung	88
5.1.2.1.	Stationäre Betreuungsgespräche.....	88
5.1.2.2.	Schriftliches Informationsmaterial	88
5.1.2.3.	Ambulante Betreuungsgespräche.....	89
5.1.2.4.	Dokumentation der Pharmazeutischen Betreuung	89
5.2.	Outcome-Messung der Pharmazeutischen Betreuung	89
5.2.1.	Untersuchung der Compliance.....	90
5.2.1.1.	MEMS®	92

5.2.1.2.	Arzneimittelschwundmessung.....	95
5.2.1.3.	Blutspiegelmessung.....	97
5.2.1.4.	Fragebogen nach Morisky.....	99
5.2.1.5.	Selbsteinschätzung.....	100
5.2.1.6.	Gesamtcompliance.....	100
5.2.1.7.	Vergleich der Methoden zur Compliance-Messung.....	102
5.2.2.	Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie.....	103
5.2.3.	Patientenzufriedenheit mit dem pharmazeutischen Betreuungsservice.....	105
5.2.4.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	106
5.2.5.	Arzneimittelbezogene Probleme.....	107
5.3.	Korrelation von Non-Compliance und Rejektionen.....	109
5.4.	Determinanten der Compliance.....	109
5.5.	Ausblick.....	110
6.	ZUSAMMENFASSUNG.....	111
7.	LITERATURVERZEICHNIS.....	113
8.	ANHANG.....	122

Abkürzungsverzeichnis

AM	Arzneimittel
APC	Antigen präsentierende Zelle
BMQ	Brief Medication Questionnaire
CYP3A4	Cytochrom P450 3A4
DC	Dosing Compliance
DH	Drug Holiday
FAM	Fertigarzneimittel
FIP	International Pharmaceutical Federation
FKBP-12	FK-binding-protein-12
F-SOZU	Fragebogen zur sozialen Unterstützung
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale (deutsche Fassung)
HDPE	High density polyethylen
HPMC	Hydroxypropylmethylcellulose
HTx	Herztransplantation
ICH-GCP	International Conference on Harmonization-Good Clinical Practice
IG	Interventionsgruppe
IL-2	Interleukin-2
KG	Kontrollgruppe
LTMBBS	Long-term Medication Behaviour Self-efficacy Scale
LTx	Lebertransplantation
mTOR	Mammalian target of rapamycin
NFATc	Nuclear factor of activated T cells
NTx	Nierentransplantation
SF-36	Short Form-36
SGOT	Serum-Glutamat-Oxalat-Transaminase
SGPT	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
TC	Taking Compliance
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TIC	Timing Compliance
Tx	Transplantation
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	World Health Organization

Vorbemerkung

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

1. Einleitung

Seit der ersten erfolgreichen Nierentransplantation im Jahr 1954 durch J. Murray in Boston und der ersten Lebertransplantation 1963 durch T. E. Starzl in Denver hat die Transplantationsmedizin einen beispiellosen Aufschwung erfahren. Allein in Deutschland wurden seit 1963 insgesamt fast 75.000 Organe transplantiert (DSO 2005). Wichtige Voraussetzungen dafür, dass die Organtransplantation mittlerweile fast zu einem Routineeingriff geworden ist, waren die Weiterentwicklung chirurgisch-operativer Techniken, grundlegende Erkenntnisse der Immunologie und Fortschritte in der Intensivmedizin. Erst durch die Einführung der Immunsuppressiva war es aber möglich, transplantierte Organe zu erhalten und die gefürchteten Abstoßungsreaktionen zu unterdrücken. 1961 wurde Azathioprin als erstes Immunsuppressivum zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen eingesetzt. Der entscheidende Schritt für die weitere Entwicklung der Organtransplantation gelang im Jahr 1983 durch die Einführung von Ciclosporin. In Kombination mit Corticosteroiden und Azathioprin zur Basisimmunsuppression konnte die Rate der akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen drastisch reduziert werden. Infolgedessen stieg die Anzahl der Transplantationen weltweit sprunghaft an.

Neben Ciclosporin sind heute weitere potente Immunsuppressiva wie Tacrolimus, Mycophenolatmofetil, Sirolimus und Everolimus auf dem Markt. Alle Immunsuppressiva weisen ein hohes Potenzial an unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen auf. Wegen ihrer geringen therapeutischen Breite ist zudem häufig ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM, Berechnung und Verordnung einer individuellen Dosis auf Basis gemessener Blutspiegel) notwendig. Die Immunsuppressiva müssen von den Patienten ein Leben lang und vor allem regelmäßig eingenommen werden. Non-Compliance mit der immunsuppressiven Therapie kann zu Abstoßungsreaktionen und in Folge zu Organverlust und sogar zum Tod führen (Laederach-Hofmann und Bunzel 2000, Rovelli et al. 1989). Strategien zur Förderung der Compliance von transplantierten Patienten sind daher von großem Interesse. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde folglich der Einfluss der Pharmazeutischen Betreuung insbesondere auf die Compliance von lebertransplantierten Patienten untersucht.

1.1. Lebertransplantation und immunsuppressive Therapie

1.1.1. Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation

Die Lebertransplantation stellt heute ein Standardverfahren bei Patienten mit Leberversagen aufgrund akuter oder chronischer Erkrankungen dar. Abbildung 1.1. / 1 zeigt, beispielhaft für das Universitätsklinikum Mainz, Indikationen für eine Lebertransplantation.

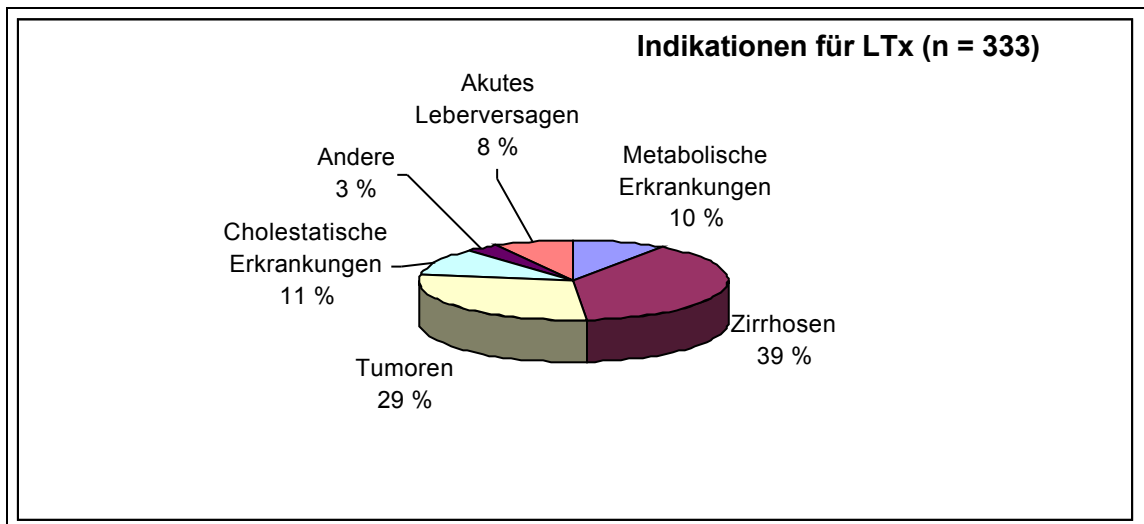


Abbildung 1.1. / 1: Indikationen für eine Lebertransplantation (LTx) am Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

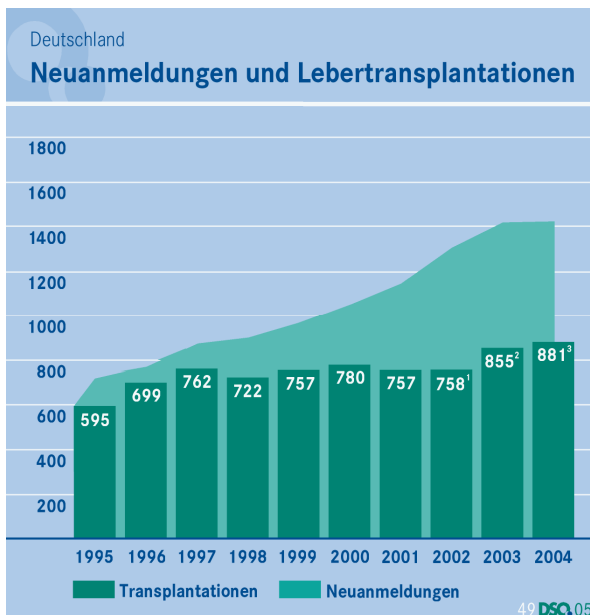


Abbildung 1.1. / 2: Neuanmeldungen und durchgeführte Lebertransplantationen (DSO 2005)

In Deutschland werden zur Zeit jährlich rund 850 Lebertransplantationen durchgeführt (DSO 2005). Obwohl die Zahl der Lebertransplantationen in den letzten Jahren permanent anstieg, ist der Bedarf an Spenderorganen deutlich höher als das Angebot (Abbildung 1.1 / 2).

Jährlich sterben etwa 20 % der Patienten, die auf eine Leber warten. Der Erhalt transplanteder Organe ist deshalb von besonderer Wichtigkeit und sollte nicht durch Non-Compliance gefährdet werden.

Das durchschnittliche 1-Jahres-Patientenüberleben nach einer Lebertransplantation liegt derzeit bei ca. 90 %. Nach 5 Jahren leben noch ca. 70 bis 80 % der lebertransplantierten Patienten. Die Inzidenz von Abstoßungen liegt derzeit trotz potenter Immunsuppressiva bei 30 bis 45 %; jedoch können über 95 % der Abstoßungen erfolgreich mit Corticosteroiden oder monoklonalen Antikörpern therapiert werden (European Liver Transplant Registry 2005).

1.1.2. Immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation

Die Immunsuppression nach Lebertransplantation basiert heute hauptsächlich auf den Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus oder Ciclosporin. Die beiden Arzneistoffe ermöglichen ein vergleichbares 5-Jahres-Patienten- und Transplantatüberleben. Im Rahmen zweier großer Multicenterstudien erwies sich Tacrolimus nach Lebertransplantation dem Ciclosporin überlegen, da durch Tacrolimus sowohl die Häufigkeit an akuten und steroidresistenten Rejektionen gesenkt als auch unter Ciclosporin aufgetretene akute Rejektionen erfolgreich therapiert werden konnten (European FK506 Multicenter Liver Study Group 1994, US Multicenter FK506 Liver Study Group 1994). Aufgrund dieser Studien wird Tacrolimus in vielen Transplantationszentren als Standard-Basisimmunsuppressivum nach Lebertransplantation eingesetzt.

Zusätzlich zu den Calcineurin-Inhibitoren wird im Langzeitverlauf häufig Mycophenolatmofetil additiv angewendet. Sirolimus, ein mTOR-Inhibitor ohne renale Nebenwirkungen und potenziell protektivem Einfluss auf die Malignomentstehung, zeigte in zwei De-Novo-Therapiestudien erhöhte post-operative Komplikationsraten (Zunahme an Thrombosen der Arteria Hepatica) und wird daher derzeit nicht zur Induktions-Immunsuppression nach Lebertransplantation empfohlen. Golling et al. sehen aber durchaus einen begründeten Einsatz in der Sekundärtherapie (Golling et al. 2004).

Corticosteroide, die sowohl für die Prophylaxe als auch für die Therapie der akuten Abstoßungsreaktionen eingesetzt werden, galten lange als Eckpfeiler jedes immunsuppressiven Regimes. Infolge der Abnahme der akuten und chronischen Abstoßungsraten wird in den letzten Jahren das Augenmerk vermehrt auf die unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Toxizitäten der Medikamente gerichtet. Die steroid-typischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (erhöhtes Infektionsrisiko, Osteoporose, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Hypertension, Wachstumsverzögerungen) sowie die zur Zeit untersuchten Einflüsse auf den Verlauf von Hepatitis-C-Virus-Reinfektionen führen dazu, dass Corticosteroide nur noch kurzfristig eingesetzt werden. Studien belegen, dass eine Steroidreduktion nach Lebertransplantation sicher ist, während die Patienten von der Reduzierung der steroid-typischen unerwünschten Arzneimittelwirkungen profitieren (Moench et al. 2005).

1.1.3. Eigenschaften der Immunsuppressiva

Im Folgenden werden die Eigenschaften der für die vorliegende Arbeit relevanten Basisimmunsuppressiva (Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus) beschrieben.

1.1.3.1. Chemische, pharmazeutisch-technologische und pharmakokinetische Eigenschaften

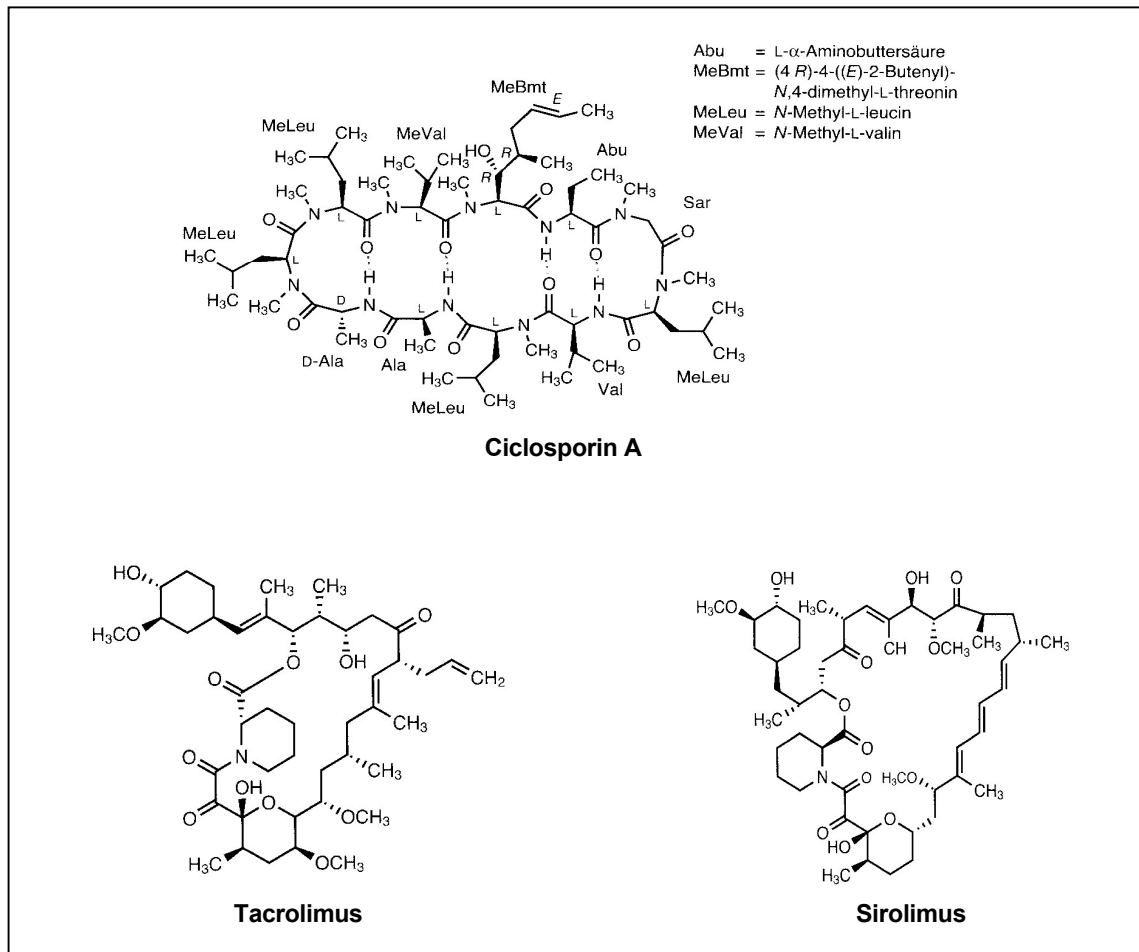


Abbildung 1.1. / 3: Strukturformeln der Basisimmunsuppressiva

Das Basisimmunsuppressivum *Ciclosporin* (Abbildung 1.1./3) ist ein Stoffwechselprodukt des Bodenpilzes *Tolypocladium inflatum*. Das neutrale, zyklische, sehr lipophile Peptid besteht aus 11 Aminosäuren. Von den 11 Stickstoffatomen der Peptidbindungen sind sieben methyliert, womit die hohe Lipophilie und Protease-Stabilität erklärt werden kann (Kahan 1989).

Ciclosporin ist als Reinsubstanz in Wasser sehr schwer löslich. Seine orale Bioverfügbarkeit ist gering. Erste Emulsionen von Ciclosporin (Sandimmun[®]) führten zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit, unterlagen aber noch großen intra- und interindividuellen Blutspiegelschwankungen. Erst mit Einführung der Mikroemulsion (Sandimmun[®] neoral bzw. optoral)

konnte eine Bioverfügbarkeit von über 20 %, eine kleinere Intra- und Interpatientenvariabilität und eine Minimierung des Nahrungseinflusses erreicht werden (Ritschel 1996).

Das zyklische Makrolidantibiotikum *Tacrolimus* ist ein Stoffwechselprodukt des Pilzes *Streptomyces tsukubaensis*. Seine immunsuppressive Wirkung wurde 1985 entdeckt (Goto et al. 1987). Es weist keine Strukturverwandschaft mit Ciclosporin auf (Abbildung 1.1. / 3), zählt aber zu derselben Wirkstoffklasse, den Calcineurin-Inhibitoren. In Wasser ist Tacrolimus unlöslich, in Lipiden und organischen Lösungsmitteln leicht löslich. Die im Handel befindliche orale Form (Prograf®) besteht aus einer festen Lösung des Arzneistoffes in wasserlöslicher Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC). Zur Herstellung des Fertigarzneimittels werden Tacrolimus (20 %) und HPMC (80 %) gemeinsam in einem Lösungsmittel gelöst. Nach Trocknung der Lösung wird der Feststoff mikronisiert und in Hartgelatine kapseln gefüllt (Honbo et al. 1987). Tacrolimus zeigt eine Bioverfügbarkeit von etwa 20 %.

Sirolimus (Abbildung 1.1. / 3) ist ein Fermentationsprodukt der Actinomyces-Art *Streptomyces hygroscopicus*. Strukturell ähnelt es dem Tacrolimus und weist ebenfalls eine Makrolid-Struktur auf (Mita et al. 2003). Wie Ciclosporin und Tacrolimus ist Sirolimus extrem lipophil und stellt ähnlich hohe Anforderungen an die Formulierung. Der Wirkstoff Sirolimus wird für das Fertigarzneimittel Rapamune® zunächst als Nanosuspension formuliert und anschließend zu einer Schichttablette verarbeitet (Schubert 2005). Die Bioverfügbarkeit liegt bei 14 bis 18 %.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Immunsuppressiva sind in Tabelle 1.1. / 1 zusammengefasst.

Tabelle 1.1. / 1: Pharmakokinetische Eigenschaften der Immunsuppressiva gemäß Fachinformation (Novartis Pharma GmbH 2005, Astellas Pharma GmbH 2005, Wyeth Europa Ltd. 2005)

Wirkstoff	Bioverfügbarkeit [%]	Halbwertszeit [h]	Plasmaprotein-Bindung [%]	Elimination
Ciclosporin	20–50	6–20*	90	v.a. biliär
Tacrolimus	21,8	12–16	99	v.a. biliär
Sirolimus	14	62	k.A.	v.a. biliär

*6 h bei gesunden Probanden bis 20 h bei Patienten mit schweren Lebererkrankungen

1.1.3.2. Wirkmechanismen der Immunsuppressiva

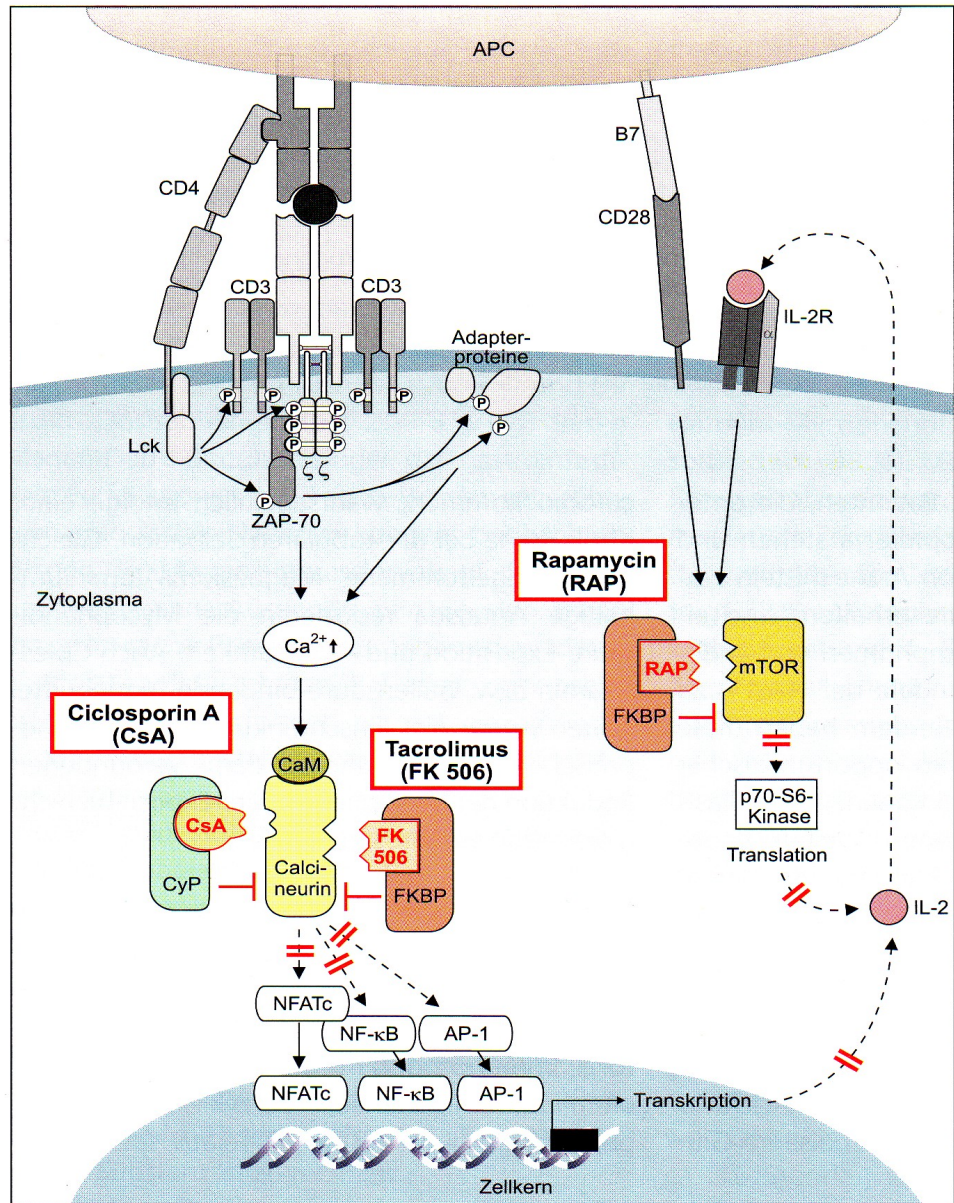


Abbildung 1.1. / 4: Wirkmechanismen von Cyclosporin (CsA), Tacrolimus (FK 506) und Sirolimus (Rapamycin, RAP) (Vollmer und Dingermann 2005)

Cyclosporin und Tacrolimus zählen zu der Klasse der Calcineurin-Inhibitoren. Bei hoher Calcium-Konzentration, wie sie nach Interaktion der T-Zelle mit der Antigen präsentierenden Zelle (APC) in der T-Zelle vorliegen, aktiviert Calmodulin die zytosolische Proteinphosphatase Calcineurin. Calcineurin dephosphoryliert anschließend den nuclear factor of activated T cells (NFATc), der daraufhin in den Zellkern transloziert. Im Zellkern induziert er zusammen mit anderen Transkriptionsfaktoren die Transkription von T-Zell-Zytokinen, u. a. von Interleukin-2 (IL-2), welches eine entscheidende Rolle bei der Aktivierung und Proliferation von T-Zellen spielt. Cyclosporin und Tacrolimus inhibieren die

Phosphatase-Aktivität von Calcineurin, indem sie intrazellulär an Immunophilinen binden. Im Fall von Ciclosporin ist dies das Immunophilin Cyclophilin, im Fall von Tacrolimus FKBP-12 (FK-binding-protein-12). Dadurch wird letztendlich die Bildung und Freisetzung der verschiedenen Zytokine unterdrückt und die T-Zell-Aktivierung kontrolliert (Vollmer und Dingermann 2005).

Sirolimus entfaltet seine T-Zell-supprimierende Wirkung über einen Calcineurin-unabhängigen Mechanismus. Nach Aufnahme in die Zelle erfolgt wie bei Tacrolimus die Bindung an FKBP-12 (Seghal 1995, 1998). Dieses Addukt bindet daraufhin an mTOR (mammalian target of rapamycin). Der entstandene Sirolimus-FKBP-mTOR-Komplex inhibiert die sogenannte p70-S6-Kinase, die die Translation verschiedener Proteine wie zum Beispiel IL-2 kontrolliert (Mita et al. 2003, Seghal 1998).

1.1.3.3. Pharmakologische Eigenschaften

Immunsuppressiva weisen ein hohes Potenzial an unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen auf. Die immunsuppressive Therapie führt mit allen eingesetzten Arzneistoffen zu einer erhöhten Infektanfälligkeit und zu einer erhöhten Inzidenz von malignen Tumoren, insbesondere der Haut und des lymphatischen Systems. Weitere wichtige unerwünschte Arzneimittelwirkungen der für die vorliegende Arbeit relevanten Basisimmunsuppressiva sind in Tabelle 1.1. / 2 aufgeführt.

Tabelle 1.1. / 2: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Immunsuppressiva gemäß Fachinformation (Novartis Pharma GmbH 2005, Astellas Pharma GmbH 2005, Wyeth Europa Ltd. 2005)

	Ciclosporin	Tacrolimus	Sirolimus
Nephrotoxizität	++	++	k.A.
Neurotoxizität	++	++	k.A.
Gastrointestinale Störungen	++	++	+++
Hepatotoxizität	Anstieg von Bilirubin und Leberenzymen	+	erhöhte SGOT, SGPT
Hypertonie	++	++	k.A.
Elektrolytstörungen (besonders Hyper-/Hypokaliämie)	+	++	+++ (Hypokaliämie)
Hyperlipidämie	++	k.A.	+++
Hyperglykämie	+	++	k.A.
Hämatologische Effekte	+	++	+++
Weitere sehr häufig beschriebene unerwünschte Wirkungen	Gingivahyperplasie Hypertrichose	Kardiomyopathie Alopezie	Arthralgie Akne Ödeme
+++ Sehr häufig (> 10 %) + Gelegentlich (0,1–1 %)	++ Häufig (1–10 %) – Selten (0,01–0,1 %)	k.A. keine Angaben	

Aufgrund des hohen Potenzials an unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist ein sorgfältiges Monitoring vor allem der Nieren- und Leberfunktion, des Blutdrucks, der Elektrolytserumspiegel (besonders Kaliumkonzentration), der Lipidwerte sowie des Blutbildes angezeigt.

Neben der immunsuppressiven Dauermedikation erhalten organtransplantierte Patienten häufig eine Vielzahl anderer Arzneimittel, vor allem Antibiotika, Antihypertensiva und lipid-senkende Arzneimittel. Wegen des hohen Interaktionspotenzials der Immunsuppressiva ist dies nicht unproblematisch.

Klinisch relevant werden Interaktionen dann, wenn sich die Wirksamkeit oder Toxizität eines Arzneistoffes durch Gabe eines anderen Arzneistoffes ändert. Dies kann durch eine gegenseitige Beeinflussung der Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik hervorgerufen werden. Pharmakodynamische Interaktionen entstehen vor allem durch synergistische Effekte der unerwünschten Wirkungen, zum Beispiel der Nephrotoxizität. Pharmakokinetische Interaktionen der Immunsuppressiva beruhen in erster Linie auf der Induktion oder Inhibition von P-Glykoprotein und/oder bestimmter Isoenzyme des Cytochrom-P450-Systems. Sowohl Ciclosporin als auch Tacrolimus und Sirolimus werden über das Isoenzym CYP3A4 metabolisiert. Eine Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren kann zu signifikant erhöhten Konzentrationen der Arzneistoffe und in Folge zu einer Wirkungsverstärkung sowie einer Verstärkung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen führen. Eine gleichzeitige Gabe mit CYP3A4-Induktoren führt im Gegenteil zu einer Wirkungsabnahme bis hin zu einem Wirkungsverlust. Im Falle der Immunsuppressiva kann dies zum Verlust des Transplantats führen. Klinisch relevante Interaktionen der Immunsuppressiva sind in Tab. 1.1. / 3 aufgelistet.

Klinisch relevant werden Interaktionen besonders dann, wenn Arzneistoffe, wie die Immunsuppressiva, eine enge therapeutische Breite aufweisen. Diese Eigenschaft sowie eine große interindividuelle Variabilität in der Pharmakokinetik (vgl. Tabelle 1.1. / 1) führen dazu, dass bei Ciclosporin-, Tacrolimus- und Sirolimus-Anwendung ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) durchgeführt wird. Da die Verteilung der Immunsuppressiva zwischen Plasma und Erythrozyten unter anderem vom Hämatokritwert abhängig ist, müssen Vollblutkonzentrationen gemessen werden. In der Regel werden die Talspiegel der Arzneistoffkonzentrationen zur Dosisadaptation herangezogen. Klinische Studien lassen allerdings vermuten, dass die Ciclosporin-Konzentration zwei Stunden nach Einnahme aussagekräftiger für den klinischen Erfolg ist (Kapturczak et al. 2004). Auch über den Zusammenhang von therapeutischem Nutzen und den Konzentrationen von Tacrolimus im Blut gibt es widersprüchliche Untersuchungsergebnisse. Eine Korrelation von erhöhten

Blutspiegeln und einer Zunahme der Toxizität ist jedoch belegt (Kapturczak et al. 2004, Staatz und Tett 2004).

Tabelle 1.1. / 3: Ausgewählte pharmakodynamische und pharmakokinetische Interaktionen der Immunsuppressiva (Stockley 2002)

Pharmakodynamische Interaktionen

Verstärkung der Nephrotoxizität von Ciclosporin und Tacrolimus:

- Aminoglykoside
- Amphotericin B
- Foscarnet
- Ciprofloxacin
- Nicht steroidale Antirheumatika

Verstärkung der Neurotoxizität von Tacrolimus:

- Ganciclovir
-

Pharmakokinetische Interaktionen

Verstärkung der immunsuppressiven Wirkung durch CYP3A4-Inhibitoren:

- Erythromycin
- Clarithromycin
- Fluconazol
- Ketokonazol
- Itraconazol
- Clotrimazol
- Diltiazem
- Verapamil
- Glucocorticoide
- Cimetidin
- Omeprazol
- Grapefruitsaft

Abschwächung der immunsuppressiven Wirkung durch CYP3A4-Induktoren:

- Rifampicin
 - Johanniskraut
 - Phenytoin
 - Phenobarbital
 - Carbamazepin
-

Zur Wahrung der Balance zwischen erwünschten und unerwünschten Wirkungen der immunsuppressiven Therapie bedarf es einer intensiven Therapiemitarbeit (Compliance) der Patienten.

1.2. Compliance

1.2.1. Allgemeine Aspekte der Compliance

1.2.1.1. Begriffsbestimmung

Compliance in der Arzneimitteltherapie, auch Medikamentencompliance genannt, wird definiert als Ausmaß, in dem das Verhalten des Patienten bezüglich der Einnahme seiner Arzneimittel mit dem medizinischen Rat übereinstimmt (Haynes et al. 1979). Non-Compliance bedeutet im Gegenteil, dass der Patient beabsichtigt oder unbeabsichtigt von dem vorgegebenen Therapieplan abweicht.

Neben der Einnahme der Arzneimittel üben verschiedene andere Aspekte, wie zum Beispiel das Wahrnehmen diagnostischer Maßnahmen, das Einhalten von Arztterminen oder Änderung der Lebensgewohnheiten, ebenfalls Einfluss auf das therapeutische Ergebnis aus. Der Begriff Compliance kann daher im weiteren Sinne wie folgt definiert werden: Compliance ist der Grad, in dem das Verhalten einer Person in Bezug auf die Einnahme eines Medikaments, das Befolgen einer Diät oder die Veränderung des Lebensstils mit dem ärztlichen oder gesundheitlichen Rat übereinstimmt (Haynes et al. 1979).

Die vorliegende Arbeit befasst sich ausschließlich mit der Medikamentencompliance, so dass auch immer diese gemeint ist, wenn nachfolgend von Compliance gesprochen wird.

Der Begriff Compliance stammt aus dem englischen Sprachraum und bedeutet wörtlich übersetzt „Einwilligung“, „Befolgen“, „Unterwürfigkeit“. In Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie klingt dieser Begriff autoritär und spiegelt das früher übliche Arzt-Patienten-Verhältnis wider, bei dem der Patient zu Gehorsam gegenüber dem Arzt verpflichtet war. Das moderne Therapieverständnis bezieht den Patienten als Partner mit ein. Die Therapieentscheidung wird als gemeinsames Abkommen gesehen. Der Begriff Compliance scheint daher nicht mehr zeitgemäß. In der Vergangenheit wurden deshalb viele alternative Termini vorgeschlagen, unter anderem Adherence, Fidelity, Maintainance (Feinstein 1990), Obedience, Cooperation (Joyce 1962) oder Concordance (Mullen 1997). Im Gegensatz zum englischen Sprachraum, wo sich die Synonyme Concordance und insbesondere Adherence immer mehr durchsetzen, wird in Deutschland noch vornehmlich der Begriff Compliance verwendet. Auch die National Library of Medicine behält den Terminus Patient-Compliance im MeSH-Index bei. Deshalb sollen im Folgenden die Begriffe Compliance/Non-Compliance verwendet werden.

1.2.1.2. Operationalisierung und Muster der Compliance

Für die Operationalisierung der Compliance existieren bis heute keine einheitlichen Kriterien. Aufgrund der Komplexität der Compliance ist es schwierig, diese in „vorhanden“ oder „nicht vorhanden“ zu kategorisieren. Trotzdem kann dies notwendig und sinnvoll sein, um zum Beispiel bei der Auswertung von Studien klare Aussagen treffen zu können. Neben der dichotomen findet man in der Literatur häufig eine dreifach gestufte Einteilung in „compliant“, „non-compliant“ und „partiell-compliant“ (Marder 2003).

Um das Ausmaß der Compliance für einzelne Patienten zu beschreiben, werden üblicherweise Compliance-Raten als Anteil der eingenommenen Dosen im Vergleich zur Anzahl der verordneten Dosen über einen bestimmten Zeitraum dokumentiert (Taking Compliance). Mit Einführung der elektronischen Compliance-Messung wurde es möglich, das Compliance-Verhalten des einzelnen Patienten noch detaillierter zu beschreiben. Neuere Studien beziehen sich daher bei Beschreibung der Compliance auf die Anzahl der Tage, an denen das Arzneimittel korrekt eingenommen wurde (Dosing Compliance) oder schließen bei der Definition der Compliance den Faktor Zeit mit ein (Einnahme der Arzneimittel in Übereinstimmung mit dem vorgegebenen Zeitintervall (Timing Compliance)) (Vrijens und Goetghebeur 1997). Die Grenzen für die Dichotomisierung in compliant und non-compliant liegen in der Literatur je nach Arzneistoffklasse zwischen 50 und 90 %.

Für Patienten, die sich bis zur Hälfte des Beobachtungszeitraums absolut compliant verhalten, dann aber die Therapie abbrechen, wird eine Compliance-Rate von 50 % errechnet. Dieses Beispiel verdeutlicht, dass die oben genannten Definitionen noch nicht ausreichen, um die umfangreichen und vielfältigen Compliance-Muster zu beschreiben, wie sie in der Behandlung von chronischen Erkrankungen auftreten. Infolgedessen wurde jüngst eine neue Disziplin namens „Pharmionics“ entwickelt. Danach wird die Compliance in der ambulanten Behandlung in 3 Abschnitte eingeteilt. „Acceptance“ (Akzeptieren des Behandlungsplans), „Execution“ (Ausführen des Behandlungsplans) und „Discontinuation“ (Einstellen des Behandlungsplans). „Acceptance“ und „Discontinuation“ sind grundsätzlich dichotomisch, während die Phase der „Execution“ einen kontinuierlichen Prozess darstellt. Die Zeit zwischen der ersten und letzten Arzneimittelleinnahme wird als „Persistence“ bezeichnet. Jeder dieser Abschnitte sollte getrennt analysiert werden (Urquhart und Vrijens 2005).

Non-Compliance tritt in verschiedenen Formen auf (Marder 2003). Aus pharmazeutischer Sicht wird das Nicht-Einlösen eines Rezepts nach ärztlicher Verschreibung als primäre Non-Compliance bezeichnet (Bodem 1995, Beardon et al. 1993). Die übrigen Formen, das heißt die Abweichung von der Verordnung nach Einlösen des Rezepts, zählen zur sekundären Non-Compliance. Dazu gehören folgende Verhaltensweisen:

- Dosierungsfehler (die eingenommene Dosis entspricht nicht der verordneten Dosis)
- Frequenzfehler (das Arzneimittel wird zum falschen Zeitpunkt eingenommen)
- Unterlassung (eine oder mehrere Dosen werden nicht eingenommen)
- Applikationsfehler (die Arzneiform wird falsch angewendet)
- die Therapie wird abgebrochen oder ohne Indikation weitergeführt.

Tabelle 1.2. / 1 zeigt eine schematische Darstellung einiger typischer Compliance-Muster, die in der Praxis häufig als Mischformen vorliegen.

Tabelle 1.2. / 1: Schematische Darstellung einiger Compliance-Muster (modifiziert nach Heuer et al. 1999)

Compliance-Muster	Beschreibung	Schematische Darstellung
Intelligente Non-Compliance	Rational-empirische Entscheidung des Patienten, aufgrund von Symptombefreiheit, unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) oder Unwirksamkeit vom Therapieplan abzuweichen.	<p>↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ UAW 1 2 3 4 5 6 7 Tage</p>
Erratische/zufällige Non-Compliance	Unregelmäßige, eher zufällige Arzneimittelaufnahme, die keinem bestimmten Muster folgt.	<p>↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ 1 2 3 4 5 6 7 Tage</p>
White Coat Compliance (Weißkittel-Compliance)	In den Tagen vor dem Arztbesuch verhält sich der Patient compliant.	<p>↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ Arzt-termin 1 2 3 4 5 6 7 Tage</p>
Drug holidays (Arzneimittelferien)	Unterbrechung der Arzneimittelaufnahme für > 48h.	<p>↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ 1 2 3 4 5 6 7 Tage</p>
Parking lot effect/Dumping (Parkplatzeffekt)	Vor einem Arztbesuch werden die Arzneimitteldosen, die hätten eingenommen werden müssen, vernichtet.	<p>↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ Arzt-termin 1 2 3 4 5 6 7 Tage</p>

1.2.1.3. Ausmaß und Ursachen der Non-Compliance

Das Ausmaß der Non-Compliance stellt ein weit verbreitetes und in der Vergangenheit häufig unterschätztes Problem dar. Studien belegen, dass sich Non-Compliance nicht nur negativ auf die Gesundheit des einzelnen Patienten auswirkt (erhöhte Morbidität und Mortalität), sondern auch erhebliche Kosten im Gesundheitssystem verursacht (Mc Donell und Jacobs 2002, Senst et al. 2001). Laut Untersuchungen in den USA sind 33 bis 69 % aller arzneimittelbezogenen Krankenhauseinweisungen auf Non-Compliance zurückzuführen. Die resultierenden Kosten werden auf ungefähr US\$ 100 Mrd. pro Jahr geschätzt (Osterberg und Blaschke 2005). Die WHO geht davon aus, dass die Compliance bei chronischen Erkrankungen weltweit bei nur etwa 50 % liegt und sieht deshalb einen klaren Handlungsbedarf, die Compliance zu fördern (WHO 2003).

Eine wichtige Voraussetzung für deren Förderung ist jedoch, dass die Einflussfaktoren auf die Compliance bekannt sind. Im Allgemeinen werden in der Literatur 5 Faktoren genannt, die zum Teil interagierend für eine mangelnde Compliance verantwortlich sein können:

1. Art der Erkrankung
2. Therapieschemata und Komplexität der Behandlung
3. Patientenbezogene Faktoren (einschließlich Laienhypothese)
4. Interaktion Patient und Arzt/Apotheker
5. Soziodemographische und ökonomische Faktoren

Die wichtigsten Ergebnisse der Fachliteratur sind in Tabelle 1.2. / 2 zusammengefasst. Insbesondere der Einfluss der soziodemographischen Faktoren wie Geschlecht, Alter und Lebenssituation auf die Compliance werden kontrovers diskutiert. So zeigen Frauen einigen Studien zufolge eine bessere Compliance als Männer. Andere Studien konnten bezüglich soziodemographischer Faktoren keine Zusammenhänge nachweisen. Auch hinsichtlich vieler anderer Determinanten stimmen die Studienergebnisse nicht überein und legen den Schluss nahe, dass die Compliance zu den Gebieten der Medizin gehört, in denen noch wenig verstanden und viel spekuliert wird.

Zu den Compliance bestimmenden Faktoren auf Patientenseite zählt auch die sogenannte Laienhypothese oder das Health Belief Model. Dies bedeutet, dass Ziele und Vorstellungen des Patienten zu seiner Erkrankung und Therapie zum Teil erheblich von denen des Therapeuten abweichen. Die Laienhypothese wird vor allem aufgrund persönlicher Erfahrungen und Einflüsse von außen (soziales Umfeld, Medien) geprägt (Becker et al. 1982). Gelingt es nicht, den Patienten durch ausreichende Information in den Therapieplan einzubinden und ihn von dessen Richtigkeit zu überzeugen, kommt es zwangsläufig zu einer Non-Compliance.

Tabelle 1.2. / 2: Compliance beeinflussende Faktoren (modifiziert nach Hasford 1998)

Faktor	Positive Auswirkung auf Compliance	Negative Auswirkung auf Compliance
Art der Erkrankung		
	<ul style="list-style-type: none"> • Stärkere Behinderung durch Erkrankung 	<ul style="list-style-type: none"> • Chronische Erkrankung • Asymptomatische Erkrankung • Gefühl des Patienten, gesund zu sein • Endstadium • Psychiatrische Erkrankung • Depression • Eingeschränkte motorische Fähigkeiten
Therapieschemata und Komplexität der Behandlung		
Dauer Umfang	<ul style="list-style-type: none"> • > fünfjährige AM-Einnahme 	<ul style="list-style-type: none"> • Anhaltende Behandlungsdauer • Mehrere AM • Komplexe Therapie
Anzahl Dosierungen	<ul style="list-style-type: none"> • geringe Anzahl Dosierungen/Tag 	<ul style="list-style-type: none"> • Zunehmende Anzahl Dosierungen/Tag • > 2 Dosierungen/Tag
Wirkung/Unerwünschte Arzneimittelwirkungen Art der Applikation	<ul style="list-style-type: none"> • Erfahren der Wirksamkeit der Therapie • AM transdermal • AM parenteral 	<ul style="list-style-type: none"> • Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen • Nicht den Erwartungen entsprechender Therapieerfolg • Den Lebensstil betreffende Maßnahmen • In die tägliche Routine eingreifende Maßnahmen
Patientenbezogene Faktoren einschließlich Laienhypothese		
Alter	<ul style="list-style-type: none"> • Ältere 	<ul style="list-style-type: none"> • Jüngere • Ältere • Rentner
Geschlecht Zivilstand Ethnische Merkmale	<ul style="list-style-type: none"> • Verheiratet 	<ul style="list-style-type: none"> • Männer • Alleinstehende (Männer) • Schwarze • Ethnische Minoritäten
Bildung	<ul style="list-style-type: none"> • Besserer Wissenstand bzgl. Therapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Niedriger Bildungstand
Psychologische Merkmale	<ul style="list-style-type: none"> • Zufriedenheit 	<ul style="list-style-type: none"> • Kognitive Beeinträchtigung • Eingeschränkte Befähigung zur Entscheidungsfindung

Fortsetzung Tabelle 1.2. / 2

Interaktion Patient – Arzt/Apotheker (Information)

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Kurze Zeitabstände zwischen Besuchsterminen | <ul style="list-style-type: none">• Verständigungsprobleme wegen unterschiedlicher Kommunikationsebenen• Allgemeine Unzufriedenheit mit ärztlicher Betreuung• Sprachbarrieren• Fehlen korrekter Therapieanweisungen• Ignorieren von Compliance-Problemen durch den Arzt• Mangelnde Einbeziehung des Patienten in Entscheidungen bzgl. Behandlung |
|---|---|
-

Soziodemographische und ökonomische Faktoren

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Soziale Unterstützung• Emotionale Unterstützung• Finanzielle Unterstützung | <ul style="list-style-type: none">• Fehlende Unterstützung beim Umsetzen der Therapie• Niedriges Einkommen• Unvermögen, Therapie in tägliche Routine zu integrieren |
|--|---|
-

1.2.1.4. Strategien zur Förderung der Compliance

Haynes postulierte, dass die Compliance-Förderung einen viel größeren Einfluss auf die Gesundheit der Bevölkerung haben könnte als jegliche andere Verbesserung in der medizinischen Behandlung (Haynes 2001). Die Interventionen zur Compliance-Steigerung sollten auf möglichst viele der genannten Determinanten der Compliance Einfluss nehmen und ein kontinuierlicher und multidisziplinärer Prozess sein (WHO 2003). Strategien zur Verbesserung der Compliance bestehen vor allem in der Schulung der Patienten und deren Angehörigen, der Vereinfachung der Einnahmeschemata, Erinnerungshilfen für den Patienten und einer besseren Kommunikation zwischen Patienten und Arzt/Apotheker. Tabelle 1.2. / 3 zeigt einige Strategien zur Förderung der Compliance.

Tabelle 1.2. / 3: Strategien zur Förderung der Compliance

-
- Einstellung des Patienten auf eine möglichst einfache Therapie
 - Einsatz von fixen Arzneistoffkombinationen und Retardformulierungen, um Anzahl und Häufigkeit der Einnahmen zu reduzieren
 - Herstellung vorteilhafter Arzneiformen, kleiner Kapseln oder Tabletten mit angenehmem Geschmack
 - Erinnerungshilfen, wie z. B. Tages- oder Wochendosetten, elektronische Pillenboxen mit akustischem Signal
 - Abstimmung der Einnahmezeitpunkte auf den Tagesrhythmus des Patienten
 - Information des Patienten über den Nutzen und die Notwendigkeit der Arzneimittelanwendung bzw. den Schaden bei Nichtanwendung, über die Dosierung, das Dosierungsintervall, den Zeitpunkt der Einnahme und über mögliche Wechselwirkungen
 - Information über mögliche Probleme der Therapie, über mögliche Auswirkungen falscher Dosierung und Anwendung sowie unerwünschte Arzneimittelwirkungen
 - Genaue Handlungsanweisungen im Umgang mit den Arzneimitteln
 - Vermittlung von Methoden, die es dem Patienten erlauben, seinen Krankheitsverlauf und den Therapieerfolg zu beobachten und zu beurteilen
 - Regelmäßiges Führen von Gesprächen mit dem Patienten und umfassende Dokumentation des Therapieverlaufs, um mögliche arzneimittelbezogene Probleme frühzeitig aufzudecken und zu lösen
 - Förderung der Motivation des Patienten, um die Langzeitcompliance zu sichern
-

1.2.2. Methoden zur Messung der Compliance

1.2.2.1. Direkte und indirekte Methoden zur Compliance-Messung

Die Messung der Compliance stellt nach wie vor eine große Herausforderung dar. Die optimale Methode zur Messung der Compliance sollte vor allem valide sein und die Menge und den Zeitpunkt der Arzneimittelaufnahme korrekt dokumentieren. Der Patient sollte die Compliance-Messung nicht wahrnehmen und die Ergebnisse nicht manipulieren können. Die Methode sollte außerdem keine besondere Ausrüstung verlangen, einfach durchführbar und kostengünstig sein. Leider ist zur Zeit keine Methode bekannt, die allen Anforderungen gerecht wird. Je nach Ziel, welches bei der Compliance-Untersuchung verfolgt wird, können verschiedene Methoden geeignet sein.

Methoden zur Messung der Compliance werden üblicherweise in direkte und indirekte Methoden unterteilt. Direkte Methoden beweisen, dass das Arzneimittel eingenommen wurde, während indirekte Methoden nur auf eine Arzneimittelaufnahme schließen lassen. Einen Überblick über die Methoden zur Compliance-Messung und deren Vor- und Nachteile gibt Tabelle 1.2. / 4.

Die direkte Beobachtung, die Messung der Konzentration eines Arzneistoffes oder dessen Metabolit in biologischen Flüssigkeiten (Blut, Urin, Speichel) und die Messung eines dem Arzneimittel beigefügten biologischen Markers sind Beispiele für *direkte Methoden* der Compliance-Messung. Die Messung von Arzneistoffkonzentrationen bzw. Metaboliten in Körperflüssigkeiten, insbesondere im Plasma und seltener im Urin oder Speichel, gilt als eine der objektivsten Methoden. Die Validität der Methode ist abhängig von den ADME-Eigenschaften (Absorption, Distribution, Metabolisierung, Exkretion) des zu untersuchenden Arzneistoffes. Viele Arzneistoffe weisen jedoch bei gleicher Dosierung große inter- und intraindividuelle Variabilitäten in den Plasmaspiegeln auf, so dass Rückschlüsse auf die Compliance kaum möglich sind. Zu berücksichtigen ist außerdem, dass bei Arzneistoffen, die eine Halbwertszeit > 24 h besitzen, einzelne ausgelassene Dosen nicht nachgewiesen werden können, weil sich die Plasmaspiegel nur wenig ändern. Bei Arzneistoffen mit kurzer Halbwertszeit ($HWZ < 2$ h) verändern Abweichungen vom vorgesehenen Einnahmeschema die Ergebnisse unverhältnismäßig stark. Eine regelmäßige partielle Compliance führt zwar zu verhältnismäßig niedrigen, aber konstanten Plasmaspiegeln, so dass eine gute Compliance vorgetäuscht werden kann. Ebenso verhält es sich bei der sogenannten „Weißkittel-Compliance“, bei der der Patient lediglich an den Tagen vor dem Arztbesuch seine Arzneimittel regelmäßig einnimmt. Geeignet ist die Methode der Blutspiegelmessung vor allem bei solchen Arzneistoffen, bei denen ein Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) zur Einstellung der Dosierung notwendig ist.

Solchen Arzneistoffen, die nicht oder nur unter erheblichem Aufwand zu analysieren sind, oder die aufgrund der Halbwertszeit keine Rückschlüsse auf die Compliance zulassen, können zwecks Compliance-Messung Markersubstanzen wie Digoxin oder Phenobarbital zugesetzt werden.

Für das therapiebegleitende Monitoring sind vor allem *indirekte Methoden* der Compliance-Messung geeignet. Hierzu zählen die Einschätzung der Compliance durch den Therapeuten, Patiententagebücher, Patienteninterviews, Fragebögen zur Compliance, Arzneimittelschwundmessungen („Pill counts“ bzw. „Pharmacy Refills“), Untersuchung des klinischen Outcomes und, für Studienzwecke besonders geeignet, die elektronische Compliance-Messung.

Die am häufigsten eingesetzte Methode in klinischen Studien und der klinischen Praxis sind bis heute „Pill counts“. Der Patient wird gebeten, sämtliche in seinem Besitz befindlichen Arzneimittel mitzubringen. Mit Hilfe des Verschreibungszeitraums und der noch vorhandenen Arzneimittelbestände lässt sich eine „Gesamtcompliance“ abschätzen. Unauffälliger lässt sich diese Methode durchführen, indem bei jeder Verordnung in einer Kartei vermerkt wird, wie lange die verordnete Arzneimittelmenge bei der vorgegebenen Dosierung ausreichen sollte. Kurz vor Ablauf dieser Zeit sollte der Patient sich erneut um seine Arzneimittel bemühen. Ein längeres Zeitintervall lässt auf eine Non-Compliance schließen. Diese Methode wird im englischen Sprachgebrauch auch als „Pharmacy Refill“ bezeichnet. Compliance-Muster oder Falschanwendungen können mittels Arzneimittelschwundmessung nicht identifiziert werden. Außerdem kann von dem verbrauchten Arzneimittel nicht automatisch auf eine Einnahme geschlossen werden. Der verbreitete Einsatz in Studien sollte kritisch betrachtet werden, da mittlerweile gut belegt ist, dass diese Methode die Compliance überschätzt (Pullar et al. 1989).

Das Patienteninterview mit gezielt gestellten Fragen stellt ein häufig verwendetes und wichtiges Instrument in der Praxis dar. Wichtig ist bei dieser Methode, dass offene und indirekte Fragen gestellt werden, wie zum Beispiel nach der Einstellung des Patienten zu Arzneimitteln, zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, zu seiner Erkrankung oder den Dosierungsschemata. Die Antworten des Patienten lassen häufig Rückschlüsse auf die Compliance zu. Natürlich kann der Patient auch direkt mündlich oder schriftlich gefragt werden, wie oft er in den vergangenen Tagen oder Wochen sein Arzneimittel nicht eingenommen hat. Obwohl bekannt ist, dass die Selbsteinschätzung (Self-report) aufgrund unehrlicher Antworten und Vergesslichkeit in der Regel zu einer Überschätzung der Compliance führt, wird diese Methode in der klinischen Praxis und teilweise in Studien noch häufig eingesetzt. Sie ist einfach durchzuführen und erlaubt es, zumindest einen Teil der Patienten mit Compliance-Problemen zu identifizieren.

Für Studienzwecke besser geeignet sind schriftliche Erhebungsinstrumente. In den vergangenen Jahren wurden verschiedene Fragebögen zur Compliance-Messung entwickelt, zum Beispiel der Morisky Score (Morisky 1986), der Long-term Medication Behaviour Self-efficacy Scale (LTMBBS) (de Geest 1994) oder der Brief Medication Questionnaire (BMQ) (Svarstadt et al. 1999). Während der LTMBBS speziell für die Compliance-Messung von transplantierten Patienten entwickelt wurde, können der BMQ oder der Morisky Score universell eingesetzt werden.

Zu den indirekten Methoden der Compliance-Messung zählt auch die Kontrolle des Eintretens einer erwarteten Wirkung, zum Beispiel die Verlangsamung der Herzfrequenz unter Betablocker-Therapie, die Reduktion des HbA1c-Wertes unter Insulintherapie oder eine Senkung des LDL-Cholesterols bei Einnahme von Statinen. Die Methode setzt jedoch eine enge Compliance-Wirkungs-Beziehung voraus, die in der Praxis selten gegeben ist. Außerdem ist zu bedenken, dass nicht alle Arzneistoffklassen Wirkungen zeigen, die auf die Compliance rückschließen lassen und, dass Arzneimittel mit flacher Dosis-Wirkungs-Beziehung und großer therapeutischer Breite (forgiving drugs) eher eine mangelnde Compliance zulassen.

1.2.2.2. Elektronische Monitoringsysteme zur Compliance-Messung

Die ersten technischen Geräte zur Überprüfung der Compliance wurden bereits in den 60er Jahren entwickelt. Sie bestanden aus noch unpraktischen Schachteln, aus deren Boden die Tabletten herausgenommen wurden. Bei der Entnahme hinterließ eine kleine radioaktive Quelle eine Markierung auf einem Röntgenfilm (Moulding 1962). Auch für Augentropfen wurden bereits früh Geräte mit Speicherelementen, digitalen Uhren und Mikroschaltern entwickelt (Yee 1974). Mittlerweile stehen verschiedene Arzneimittelbehälter für feste Oralia und Dosieraerosole zur Verfügung. 2002 wurde außerdem der Med-ic[®] ECM der Firma Information Mediary Corp. (ICM) eingeführt, der die elektronische Überwachung der Entnahme fester Arzneiformen aus Blisterpackungen ermöglicht. Eine verdeckte Compliance-Messung (s. unten) ist mit dem Med-ic[®] wegen des auffälligen Designs derzeit nicht möglich.

Seit 1987 werden zur elektronischen Compliance-Messung hauptsächlich die von der Firma AARDEX Ltd. entwickelten Medication Event Monitoring Systems (MEMS[®]) eingesetzt (Abbildung 1.2. / 1). MEMS[®] sind elektronische Monitoring-Systeme zur Aufzeichnung des Patienten-Einnahmeverhaltens für oral einzunehmende Arzneimittel. Kernstück des Arzneimittelbehälters aus Kunststoff (HDPE) ist eine integrierte Mikroelektronik im Schraubverschluss, die jedes Öffnen und Schließen des Behälters digital aufzeichnet (Cramer 1991, Urquhart und de Klerk 1998). Die während des Beobachtungszeitraums im

elektronischen Monitor gespeicherten Daten werden mittels eines Kommunikators in den Computer übertragen. Mit Hilfe einer speziellen Software kann die Arzneimittelaufnahme des Patienten auf dem Bildschirm visualisiert und als Compliance-Bericht ausgedruckt werden (vgl. Abbildung 1.2. / 2 und 1.2. / 3).

Der Hauptvorteil der MEMS[®] besteht in der genauen Dokumentation der Compliance-Musters. Uhrzeit und Datum der Dosisentnahme werden präzise erfasst.

Wie bei allen indirekten Methoden der Compliance-Messung wird mit den MEMS[®] die Einnahme der Arzneimittel nicht direkt nachgewiesen. Das Öffnen des Behälters lässt lediglich auf eine Einnahme rückschließen. Auch wird durch die MEMS[®] nicht erfasst, ob die korrekte Anzahl an Kapseln/Tabletten eingenommen wurde. Aufgrund des hohen Preises der elektronischen Systeme rechtfertigt sich ihr Einsatz lediglich für wissenschaftliche Compliance-Untersuchungen, aber nicht für den routinemäßigen Gebrauch.

Die Verwendung der MEMS[®] kann entweder *offen* erfolgen, indem der Patient vor dem Eintritt in die Studie voll über die Funktion des Gerätes informiert wird, oder *verdeckt*, das heißt, der Patient erhält das Gerät unter einem Vorwand. Studien zeigen, dass das Bewusstsein der Einnahmekontrolle die Compliance signifikant verändern kann (Tashkin et al. 1991, Yeung et al. 1994, Nides et al. 1993). Bei Wahl der methodisch zu bevorzugenden „verdeckten“ Compliance-Messung sollten die von Bergmann et al. definierten Kriterien zum ethischen Minimalstandard bei verdeckter Compliance-Messung unbedingt eingehalten werden (Bergmann et al. 2001).

Obwohl MEMS[®] weltweit verbreitet in der Compliance-Forschung eingesetzt werden, liegen in Deutschland bisher nur wenige Erfahrungen mit dieser Methode der Compliance-Messung vor. Düsing et al. führten 1999 eine Studie zur Untersuchung der Compliance mittels MEMS[®] bei Patienten mit Hypertonie durch (Düsing et al. 1999). Einige Arbeitsgruppen setzten MEMS[®] zur Überprüfung der Cortisoleinnahme bei verschiedenen Patientengruppen ein. Eine Zielsetzung der Arbeit war folglich, Erfahrungen im Umgang mit MEMS[®] zu sammeln und deren Praktikabilität mit 4 anderen Methoden der Compliance-Messung (Arzneimittelschwundmessung, Blutspiegelmessung, Fragebogen nach Morisky, Selbsteinschätzung) bei transplantierten Patienten zu untersuchen.



Abbildung 1.2. / 1: MEMS® (links im Bild: Datentransfer über den sog. Kommunikator; rechts im Bild: MEMS® -Behälter in verschiedenen Größen)

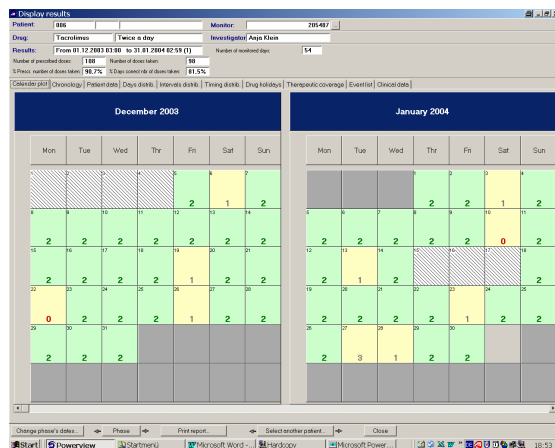


Abbildung 1.2. / 2: „Calendar Plot“: Das Kalenderblatt zeigt die Anzahl der täglich vom Patienten eingenommenen Dosen

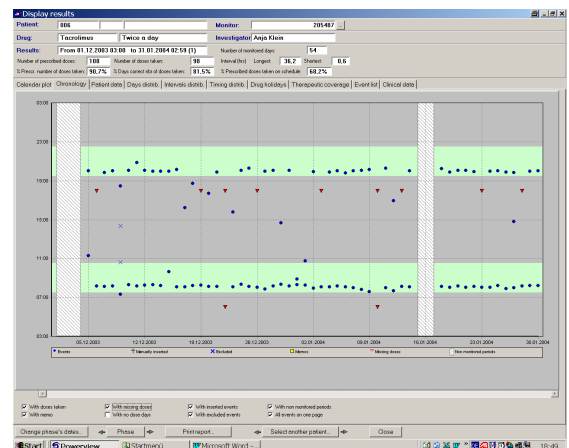


Abbildung 1.2. / 3: „Chronology Plot“: Die Chronologie zeigt die eingenommenen Dosen unter Berücksichtigung der Einnahmezeit

Tabelle 1.2. / 4: Übersicht über die Methoden zur Compliance-Messung

Methode	Vorteile	Nachteile	Beweist Arznei- mitteleinnahme	Compliance- Muster darstellbar	Patient ist über Messung informiert
Direkte Methoden					
Direkte Beobachtung	Sehr zuverlässig	I. d. R. ungeeignet für die Praxis	ja	ja	ja
Messung der Konzentration von Arzneistoffen oder Metaboliten in Körperflüssigkeiten	Objektiv	Nicht für alle Arzneistoffe geeignet; aufwändig; Weißkittel-Compliance kann eine gute Compliance vortäuschen	ja	nein	möglich
Messung von Markersubstanzen in Plasma oder Urin	Objektiv	Nur in klinischen Prüfungen; aufwändig	ja	nein	möglich
Indirekte Methoden					
Einschätzung durch den Therapeuten		Nur zufällige Trefferwahrscheinlichkeit	nein	nein	nein
Patiententagebücher		Nicht für wissenschaftliche Zwecke geeignet	nein	möglich	ja
Patientenbefragung	Einfach durchführbar; kostengünstig; für Praxis gut geeignet	Patient kann Ergebnis schön	nein	nein	ja
Arzneimittelschwundmessung	Quantifizierbar; kostengünstig; für Praxis geeignet	Compliance wird häufig überschätzt	nein	nein	möglich
Kontrolle der Arzneimittelwirkung oder Surrogatparameter	Einfach durchführbar	Nur für wenige Arzneistoffklassen geeignet; neben der Compliance spielen andere Faktoren eine Rolle	nein	nein	nein
Elektronische Monitoringssysteme	Präzise; quantifizierbar; besonders geeignet zur Erfassung von Compliance-Mustern	Vergleichsweise teuer	nein	ja	möglich

1.2.3. Studien zur Compliance von organtransplantierten Patienten

Compliance nach Organtransplantation ist eine wichtige Voraussetzung für eine gute Organfunktion. Studien belegen, dass Non-Compliance mit der immunsuppressiven Therapie zu Abstoßungsreaktionen und in Folge zu Organverlust und sogar zum Tod führen kann (Laederach-Hofmann und Bunzel 2000, Rovelli et al. 1989). In einer Studie mit herztransplantierten Patienten wurde außerdem nachgewiesen, dass Non-Compliance zu einer erhöhten Anzahl von Krankenhauseinweisungen und höheren Behandlungskosten führt (de Geest et al. 1998). Man könnte annehmen, dass transplantierte Patienten ein hochmotiviertes Patientenkollektiv darstellen und eine gute Compliance zeigen. Leider ist dies nicht der Fall: Non-Compliance-Raten bei transplantierten Patienten variieren zwischen 5 und 50 % (Laederach-Hofmann und Bunzel 2000, Rovelli et al. 1989). Die Tabellen 1.2./5 und 1.2./6 fassen wichtige Studienergebnisse der Compliance-Untersuchungen bei organtransplantierten Patienten zusammen.

Über die Compliance mit der immunsuppressiven Therapie von erwachsenen Lebertransplantierten Patienten sind nur wenige wissenschaftliche Untersuchungen verfügbar. Publierte Studien konzentrieren sich vor allem auf die Untersuchung der Compliance von Patienten mit ethyloxischer Genese. Zur Messung der Compliance wurden in erster Linie Blutspiegelmessungen von Ciclosporin herangezogen. Die Non-Compliance-Raten lagen dabei zwischen 8 und 23 % (Mor et al. 1992, Berlakovich et al. 2000, Schweizer et al. 1990, Berlakovich et al. 1994, Osorio et al. 1994). Mittels Selbsteinschätzung der Patienten wurde eine Non-Compliance-Rate von 3 % beschrieben (Osorio et al. 1994). Drent et al. veröffentlichten kürzlich die erste Studie zur Compliance nach Lebertransplantation (LTx) mittels elektronischer Compliance-Messung. Untersucht wurde die Compliance mit der Prednisoloneinnahme bei Patienten, deren Transplantation mindestens ein Jahr zurücklag. In dieser Studie lag die mittlere Dosing Compliance bei 99 % (58 bis 100 %), die mittlere Taking Compliance bei 100 % (60 bis 105 %) und die mittlere Timing Compliance bei 94 % (42 bis 100 %). Die Patienten waren über die Compliance-Messung informiert (Drent et al. 2005).

Mor et al. zeigten in einer retrospektiven Studie, dass Non-Compliance mit der immunsuppressiven Therapie ein Hauptgrund für spätakute Abstoßungsreaktionen nach Lebertransplantation war (Mor et al. 1992).

Tabelle 1.2. / 5: Ausmaß der Compliance bei organtransplantierten Patienten

Patienten-kollektiv	Methode	Anzahl der Studien	Mittlere Compliance-Rate	Referenz
HTx	MEMS®	1	TC: 99 % (84–100 %) DC: 99 % (71–100 %)	De Geest et al. 1998
NTx	MEMS®	3	TC: 91 % (64–100 %) DC: 88 % TC < 90% : 12–20 % d. Patienten	Blowey et al. 1997 Butler et al. 2004 Nevins et al. 2001
LTx	Selbsteinschätzung	1	97 %	Osorio et al. 1994
	Blutspiegel-messung	5	77–92 %	Mor et al. 1992, Berlakovich et al. 2000, Schweizer et al. 1990, Osorio et al. 1994, Berlakovich et al. 1994
	MEMS®	1	DC: 99 % (58–100 %) TC: 100 % (60–105 %) TIC: 94 % (42–100 %)	Drent et al. 2005

HTx: Herztransplantation
NTx: Nierentransplantation
LTx: Lebertransplantation

DC: Dosing Compliance
TC: Taking Compliance
TIC: Timing Compliance

Untersuchungen zur Compliance mit den Calcineurin-Inhibitoren bzw. Sirolimus nach Lebertransplantation mittels MEMS® liegen bisher nicht vor. Außerdem finden sich nur wenige Daten zur Compliance mit der immunsuppressiven Therapie im ersten Jahr nach einer Lebertransplantation vor. Die Untersuchung der Medikamentencompliance mit der immunsuppressiven Therapie im ersten Jahr nach der Transplantation war deshalb Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

Tabelle 1.2. / 6: Folgen von Non-Compliance bei organtransplantierten Patienten (modifiziert nach Laederach-Hofmann und Bunzel 2000)

Untersuchungsergebnis	Referenz
Herztransplantation	
<ul style="list-style-type: none"> • Höhere Inzidenz von spätakuten Abstoßungen bei Patienten mit subklinischer Non-Compliance mit der Ciclosporin-Therapie. • 3 von 50 Patienten waren non-compliant; 1 Patient starb, 2 Patienten erfuhren chronische Abstoßungen. 	<p>De Geest et al. 1998</p> <p>Schweizer et al. 1990</p>
Nierentransplantation	
<ul style="list-style-type: none"> • 64 von 184 Organverlusten waren auf Non-Compliance zurückzuführen; Non-Compliance war die häufigste Ursache für späte Abstoßungsreaktionen. • Non-Compliance mit der immunsuppressiven Therapie war die dritthäufigste Ursache von Organabstoßung. • Non-Compliance war der Grund für 25,6 % aller Organverluste, die ab Monat 6 nach Tx auftraten. • 61 % der non-complianten Patienten verloren das transplantierte Organ oder starben ein bis 3 Jahre nach Transplantation. • Patienten, die eine oder mehrere akute Abstoßungsreaktionen erfuhren, waren häufiger non-compliant als Patienten ohne Abstoßungsreaktionen. • Signifikant mehr spätakute Abstoßungen in der non-complianten Gruppe im Vergleich zu der complianten Gruppe. • 83 Organverluste bei 514 Patienten ein bis 5 Jahre nach Transplantation durch: chronische Abstoßung (54 %), Tod (14 %), Non-Compliance (13 %), Sepsis (11 %). • 8 von 12 non-complianten Patienten verloren das transplantierte Organ; 2 starben. Keiner der complianten Patienten verlor das transplantierte Organ oder starb. • 13 % von 531 nierentransplantierten Patienten gaben an, mindestens 3 Ciclosporin-Dosen pro Monat auszulassen. 9 % der Patienten erfuhren eine Organabstoßung; 11 % verloren das transplantierte Organ. 	<p>Gaston et al. 1999</p> <p>Siegel und Greenstein 1997</p> <p>Gracia et al. 1997</p> <p>Douglas et al. 1996</p> <p>Hilbrands et al. 1995</p> <p>De Geest et al. 1995</p> <p>Hong et al. 1992</p> <p>Rodriguez et al. 1991</p> <p>Didlake et al. 1988</p>
Lebertransplantation	
<ul style="list-style-type: none"> • Non-Compliance war die Hauptursache für spätakute Abstoßungsreaktionen ab Monat 6 nach Tx. 	<p>Mor et al. 1992</p>

Tx: Transplantation

Tabelle 1.2. / 7 zeigt Determinanten der Compliance bei organtransplantierten Patienten. Die Studienergebnisse stimmen mit solchen überein, die für andere chronisch kranke Patientenpopulationen gefunden wurden (vgl. Tabelle 1.2. / 2). Fünf Autoren konnten zeigen, dass das Patientenwissen eine wichtige Voraussetzung für eine gute Compliance ist, während 4 Autoren feststellten, dass das Patientenwissen keinen Einfluss auf die Compliance hatte.

Tabelle 1.2. / 7: Studien zu die Compliance beeinflussenden Faktoren bei organtransplantierten Patienten

Faktor	Auswirkung auf Compliance	Patientenkollektiv	Referenz
Therapie	Non-Compliance steigt mit Dauer der immunsuppressiven Therapie und Anzahl der Arzneimittel	NTx	Siegal und Greenstein 1997 Sketris et al. 1994 Frazier et al. 1994 Vasquez et al. 2003
Patientenbezogene Faktoren	Höheres Risiko einer Non-compliance bei Patienten < 20 Jahre, alleinlebend, unverheiratet Keine Korrelation zwischen Alter, Geschlecht, Bildung und Non-Compliance	NTx und HTx	Schweizer et al. 1990 Lopez-Sanchez 1999 Matas et al. 1992 Dew et al. 1996 Siegal et al. 1997 De Lone et al. 1989
Angst und Depressivität	Angst und Depressivität wirken sich negativ auf Compliance aus	HTx	Dew et al. 1996
Soziale Unterstützung	Patienten, die mit einem Partner zusammenleben, zeigen ein niedrigeres Risiko für Non-Compliance	NTx	Lopez Sanchez 1999
Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie	Schlechteres Patientenwissen führt zu schlechteren Compliance-Raten	NTx und HTx	Hathaway et al. 1999 Vasquez et al. 2003 De Geest et al. 1995 Butler et al. 2004 Greenstein und Siegal 1998
	Patientenwissen hat keinen signifikanten Einfluss auf Compliance		Sisson et al. 1994 Valentine et al. 1999 Lopez-Sanchez Teixeira-de-Barros et al. 1999

NTx: Nierentransplantierte

HTx: Herztransplantierte

Publizierte Strategien zur Förderung der Compliance bei organtransplantierten Patienten umfassten in erster Linie eine Vereinfachung der Medikation, Abgabe von Informationsblättern an die Patienten, häufigere Kontrolluntersuchungen oder die Einbeziehung des Partners in die Therapie (Laederach-Hofmann und Bunzel 2000). Chisholm et al. zeigten in einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie, dass die Compliance von nierentransplantierten Patienten durch eine Pharmazeutische Betreuung signifikant gesteigert wird (Chisholm et al. 2001).

1.3. Pharmazeutische Betreuung

1.3.1. Begriffsbestimmung

1990 führten Hepler und Strand das Konzept der Pharmazeutischen Betreuung ein. Sie definierten die Pharmazeutische Betreuung als die konsequente Wahrnehmung der Mitverantwortung des Apothekers bei der Arzneimitteltherapie mit dem Ziel, bestimmte therapeutische Ergebnisse zu erreichen, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten verbessern (Hepler und Strand 1990). Die Definition wurde 1997 von Strand wie folgt erweitert: Pharmazeutische Betreuung ist eine Arbeitsmethode in der Apothekenpraxis, bei der der Apotheker Verantwortung für arzneimittelbezogene Probleme und Bedürfnisse des Patienten übernimmt und sich für die Erarbeitung und Durchführung der Lösungen verantwortlich fühlt (Strand 1997).

Das Konzept der Pharmazeutischen Betreuung impliziert, dass der Apotheker neben dem Arzt Verantwortung für die Ergebnisse der Arzneimitteltherapie übernimmt. Des Weiteren wird eine aktivere Mitarbeit des Patienten an der Durchführung der Therapie angestrebt (Abbildung 1.3. / 1). Konkurrenzbefürchtungen der Ärzte, wie zum Beispiel die häufig geäußerte Angst vor einer „Verlagerung der Sprechstunde in die Apotheke“ (Kalb et al. 1996), sind, wie Abbildung 1.3. / 1 zeigt, unbegründet. Der Apotheker hat die Aufgabe, dem Patienten dabei zu helfen, den größten Nutzen aus der vom Arzt verordneten Therapie zu ziehen. Dabei greift der Apotheker nicht in die Zuständigkeit des Arztes ein, sondern unterstützt dessen Therapie.

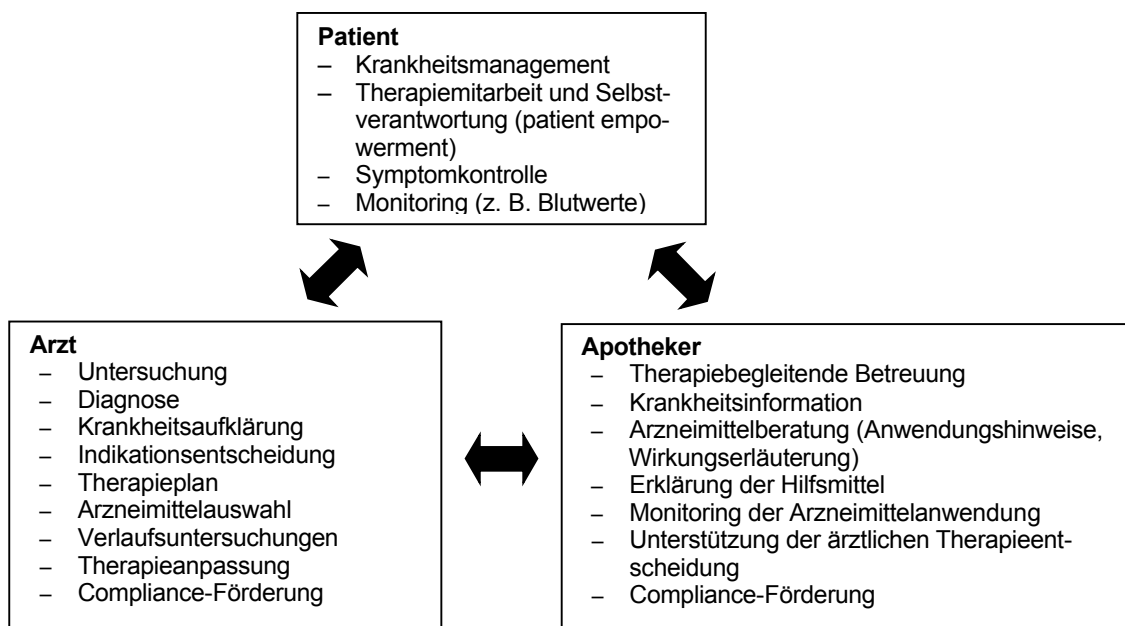


Abbildung 1.3. / 1: Die triadische Therapieallianz: Aufgabenverteilung zwischen Patient-Arzt-Apotheker (modifiziert nach Muehlig et al. 1997)

Der Betreuungsprozess beginnt in der Regel mit der individuellen Beratung bezüglich der verordneten Arzneimittel. Damit können bereits im Vorfeld Probleme geklärt werden, die eine Non-Compliance des Patienten zur Folge haben könnten, wie zum Beispiel die Angst vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Durch regelmäßige Betreuungsgespräche im Verlauf des weiteren Betreuungsprozesses erhält der Apotheker eine Rückmeldung über den Verlauf der Arzneimitteltherapie. Arzneimittelbezogene Probleme können identifiziert und gemeinsam mit dem Arzt und dem Patienten gelöst werden. Durch die Pharmazeutische Betreuung wird dem Patienten anfangs ein Teil seiner Verantwortung im Umgang mit seinen Arzneimitteln abgenommen. Im Verlauf hilft sie ihm, eigenverantwortlich mit seiner Arzneimitteltherapie umzugehen.

1.3.2. Dokumentation der Pharmazeutischen Betreuung

Ein wichtiger Aspekt im Konzept der Pharmazeutischen Betreuung ist die strukturierte Dokumentation der einzelnen Betreuungsschritte bzw. der erfolgten Interventionen. Diese Aufzeichnungen sollen die Kontinuität der Betreuung verbessern und die Kommunikation mit anderen an der Patientenbetreuung beteiligten Berufsgruppen fördern. Sie bildet auch die Voraussetzung für die Leistungs- und Nutzenbewertung der Pharmazeutischen Betreuung.

Bei der systematischen Überprüfung und Überwachung der Arzneimitteltherapie kann man sich an dem international anerkannten SOAP-Schema orientieren (Abbildung 1.3. / 2). Die Abkürzung leitet sich von den ersten Buchstaben der 4 Schlüsselwörter Subjective, Objective, Assessment und Plan ab. Subjektive Informationen des Patienten und objektive Parameter wie Laborwerte oder Vitalparameter werden analysiert, um einen individuellen, auf die Probleme des Patienten abgestimmten Plan zu erstellen. Bei regelmäßigen Treffen mit dem Apotheker wird der individuelle Plan immer wieder überarbeitet.

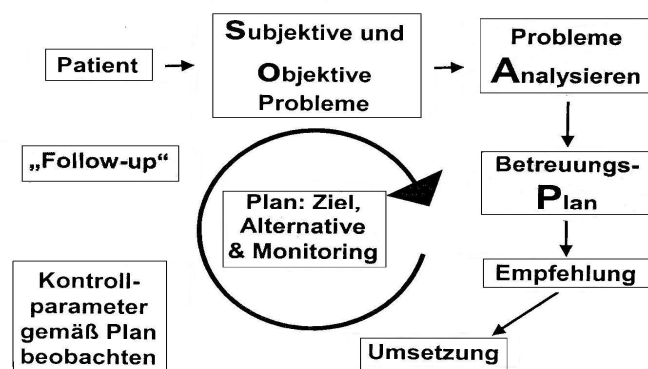


Abbildung 1.3. / 2: Betreuungsprozess nach dem SOAP-Schema

1.3.3. Outcome-Messung der Pharmazeutischen Betreuung

Nach Hepler und Strand zielt die Pharmazeutische Betreuung auf eine Steigerung der Lebensqualität (Hepler und Strand 1990). Da diese nicht absolut messbar und methodisch schwer bestimmbar ist, werden die in Tabelle 1.3. / 1 aufgeführten Zielparameter zur Ergebnisbewertung herangezogen.

Tabelle 1.3. / 1: Ziele der Pharmazeutischen Betreuung

1. Krankheitsbezogene Ziele (klinische Parameter)
<ul style="list-style-type: none">• Besserung von Symptomen• Veränderung von Messwerten• Vermeidung von Krankheitsfolgen
2. Patientenbezogene Ziele (humanistische Parameter)
<ul style="list-style-type: none">• Steigerung des Wissens über Krankheit und Therapie• Steigerung der Lebensqualität• Steigerung der Zufriedenheit mit der Betreuung
3. Ökonomische Ziele
<ul style="list-style-type: none">• Vermeidung unnötiger Arzneimittelanwendung• Reduzierung unsachgemäßer Arzneimittelanwendung• Vermeidung von arzneimittelbedingter Morbidität• Vermeidung von Folgekosten
4. Surrogatparameter
<ul style="list-style-type: none">• Förderung der Compliance• Vermeidung arzneimittelbezogener Probleme

In der vorliegenden Arbeit wurde die Auswirkung der Pharmazeutischen Betreuung von lebertransplantierten Patienten auf folgende Zielparameter untersucht:

1. Compliance
2. Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie
3. Patientenzufriedenheit
4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität
5. Vermeidung arzneimittelbezogener Probleme

1.3.3.1. Compliance

Eine Kernaufgabe der Pharmazeutischen Betreuung besteht im Erkennen und Lösen von Compliance-Problemen mit der Arzneimitteltherapie. Hoek, der Generalsekretär der International Pharmaceutical Federation (FIP), unterstrich in seiner Stellungnahme im Rahmen des WHO-Berichtes zur Adherence 2003 die wichtige Rolle des Apothekers in der Compliance-Förderung, der für diese Aufgabe prädestiniert ist. Als Arzneimittelfachmann besitzt er das praxisrelevante Wissen über Arzneistoffe und Arzneiformen, um den Patien-

ten sachgerecht zu informieren und arzneimittelbezogene Probleme zu identifizieren. Er hat als neutraler Dritter gegenüber Arzt und Patient den Vorteil, Compliance-Probleme aufdecken zu können, die der Patient gegenüber dem behandelnden Arzt nicht eingestehen würde (Hoek 2003). Das Konzept der Pharmazeutischen Betreuung beinhaltet bereits einen großen Teil der in Tabelle 1.2. / 3 genannten Strategien zur Compliance-Förderung. Besonders im Hinblick auf die Laienhypothese kann der Apotheker den Patienten informieren und die Therapieentscheidung des Arztes bestärken.

Die Compliance wurde in der vorliegenden Arbeit mittels MEMS[®] bestimmt, die momentan als Goldstandard in der Compliance-Messung angesehen werden. Zur Verifizierung der elektronisch gesammelten Daten wurden weitere Methoden der Compliance-Messung (Arzneimittelschwundmessung, Blutspiegelmessung, Fragebogen nach Morisky, Selbsteinschätzung) herangezogen.

1.3.3.2. Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie

Patientenorientierte Betreuungsangebote liegen im Trend der aktuellen gesundheitspolitischen Entwicklung. Patienten sind in den letzten Jahren immer weniger bereit, sich als passives Gesundheitsobjekt behandeln zu lassen, sondern wollen aktiv und eigenverantwortlich an ihrer Behandlung teilnehmen. Gleichzeitig sind die Patienten aber häufig von Umfang und Komplexität der erforderlichen Eigenaktivität zur Krankheitsbewältigung überfordert und benötigen Hilfestellung zum Selbstmanagement. Die Pharmazeutische Betreuung stellt einen viel versprechenden Ansatz dar, diesen Patientenbedürfnissen Rechnung zu tragen. Patienten, die sich mit ihrer Arzneimitteltherapie auskennen, zeigten in einigen Studien eine bessere Compliance (vgl. Tabelle 1.2. / 6). Ein Ziel der Arbeit war es daher zu untersuchen, ob das Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie durch die Pharmazeutische Betreuung gesteigert werden kann und ob gut informierte Patienten tatsächlich eine bessere Compliance zeigen.

1.3.3.3. Patientenzufriedenheit

In Anbetracht der Tatsache, dass der Druck im Gesundheitswesen durch Qualitätssicherungsmaßnahmen, Einsparungen und Konkurrenz steigen wird, spielt die Patientenzufriedenheit eine zunehmende Rolle. Patienten werden sowohl im stationären wie auch im ambulanten Bereich mehr und mehr als Kunden betrachtet. Der Wettbewerb unter den Anbietern von Gesundheitsleistungen hängt in Zukunft nicht mehr nur von der Qualität der Leistungen ab, sondern muss die Meinung der Patienten/Kunden berücksichtigen. Um in diesem Prozess zu bestehen, ist es wichtig, sich von anderen Einrichtungen abzuheben.

In der vorliegenden Arbeit wurde deshalb untersucht, wie die Patienten die zusätzliche Betreuung durch einen Krankenhausapotheker bewerten.

1.3.3.4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Eng mit der unter Punkt 1.3.3.3. beschriebenen Entwicklung verbunden ist die Wandlung von einer krankheitsbezogenen hin zu einer patientenbezogenen Therapie. Die Behandlungsziele orientieren sich nicht mehr ausschließlich an medizinischen Parametern, sondern auch an der subjektiv empfundenen Lebensqualität des Patienten (Schwartz et al. 1995). Die Lebensqualität hat sich damit in den letzten Jahren zu einem wichtigen Messparameter in Outcome-Studien entwickelt. Eine allgemein akzeptierte Definition ist noch nicht gefunden. Nach einer WHO-Definition umfasst Lebensqualität in Anlehnung an den Begriff der „Gesundheit“ das körperliche, psychische und soziale Befinden eines Individuums (The World Health Organization Quality of Life Assessment 1995). Zur Messung des multidimensionalen Konstrukts der Lebensqualität stehen verschiedene Instrumente zur Verfügung. Der bekannteste und in der vorliegenden Arbeit eingesetzte Fragebogen zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ist der in den USA entwickelte SF-36 (Bullinger und Kirchberger 1998). Er besteht aus 36 Fragen und erfasst im Wesentlichen psychische, soziale und körperliche Dimensionen der subjektiven Gesundheit. Der Fragebogen ist validiert und liegt auch in einer autorisierten und validierten deutschen Übersetzung vor.

1.3.3.5. Arzneimittelbezogene Probleme

Arzneimittelbezogene Probleme sind Ereignisse oder Umstände bei der Arzneimitteltherapie des Patienten, die tatsächlich oder potenziell das Erreichen von angestrebten Therapiezielen verhindern (van Mill 1999). Unerkannt stellen arzneimittelbezogene Probleme häufig eine Gefährdung des Patienten dar, mindern den potenziellen Nutzen der Therapie und verursachen zusätzliche Kosten (Johnson und Bootman 1995, Munroe et al. 1997). Die stetig steigende Zahl der Arzneimittel, immer komplexer werdende Therapien und die Tatsache, dass ein Patient häufig von mehreren Ärzten betreut wird, führen dazu, dass die Inzidenz von arzneimittelbezogenen Problemen steigt. Johnson und Bootman zeigten, dass sich die jährlichen Kosten, die durch arzneimittelbezogene Probleme in den USA verursacht werden, auf ca. US\$ 76,6 Mrd. belaufen. Sie schätzten, dass durch die Einführung einer Pharmazeutischen Betreuung eine Einsparung von US\$ 45,5 Mrd. erzielt werden könnte (Johnson und Bootman 1995). Die Dokumentation von arzneimittelbezogenen Problemen dient außerdem der Qualitätssicherung, die gesetzlich gefordert ist (Bundesministerium für Gesundheit 2000).

Um die arzneimittelbezogenen Probleme sowie die darauf folgenden Interventionen systematisch dokumentieren zu können, wurden in den letzten Jahren verschiedene Systeme zur Klassifizierung und Codierung entwickelt (Strand et al. 1990, van Mil und Tromp 1997). In der vorliegenden Arbeit wurde das in Deutschland am häufigsten verwendete PI-Doc[®]-System (Problem-Intervention-Documentation) nach Schaefer eingesetzt (Anhang XVIII) (Schaefer 2002).

1.3.4. Studien zur Nutzenbewertung der Pharmazeutischen Betreuung

In den vergangenen Jahren sind sowohl international als auch national Studien zur Nutzenbewertung der Pharmazeutischen Betreuung publiziert worden. Vor allem in der Betreuung von Asthma- und Hypertonie-Patienten konnte in prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studien ein positiver Einfluss auf die krankheitsspezifischen Parameter und die gesundheitsbezogene Lebensqualität gezeigt werden. Ebenso wurden signifikante Verbesserungen im Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie und in der Compliance der betreuten Patienten beschrieben. Die Zufriedenheit mit dieser Dienstleistung wurde von den Patienten sehr hoch eingeschätzt (Schulz et al. 2001, Blenkinsopp et al. 2000). Insbesondere in den USA und in Großbritannien belegen eine Reihe von Studien außerdem bereits die Kosten-Nutzen-Effektivität der Pharmazeutischen Betreuung.

Aufgrund der besonderen Eigenschaften der Immunsuppressiva erscheint die Einbindung eines Apothekers in die Betreuung von transplantierten Patienten sinnvoll. In vielen amerikanischen Transplantationszentren ist ein Apotheker bereits Mitglied eines multidisziplinären Transplantationsteams. Die Apotheker überwachen die Arzneimitteltherapie von stationären und ambulanten Patienten, informieren Patienten über ihre Arzneimitteltherapie, schulen das ärztliche und pflegerische Personal in Fragen zu Arzneimitteln und erstellen Therapieleitlinien (Martin und Zavala 2004). Chisholm et al. untersuchten den Nutzen der Einbindung eines Apothekers in die ambulante Betreuung von nierentransplantierten Patienten. Über 1,5 Jahre dokumentierten und kategorisierten sie alle pharmazeutischen Interventionen. Während des Studienzeitraumes wurden 844 Interventionen für 201 Patienten vorgeschlagen, 811 (96 %) wurden akzeptiert; 99 % wurden als signifikant, sehr signifikant oder extrem signifikant eingestuft. Häufigster Grund für Interventionen waren unbehandelte Indikationen (28 %), Überdosierungen (27 %) oder Unterdosierungen (18 %). Die meisten Probleme traten in Verbindung mit Immunsuppressiva (32 %) und kardiovaskulärer Medikation (28 %) auf (Chisholm et al. 2000).

Studien, die dem Konzept der Pharmazeutischen Betreuung nach Hepler und Strand gerecht werden, sind für organtransplantierte Patienten kaum publiziert. In einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie mit 23 nierentransplantierten Afro-Amerikanern

wurde gezeigt, dass die Blutdruckwerte der transplantierten Patienten durch eine Pharmazeutische Betreuung signifikant verbessert werden konnten (Chisholm et al. 2002).

In einer weiteren randomisierten, prospektiven Studie mit Kontrollgruppendesign wurde der Einfluss der Pharmazeutischen Betreuung auf die Compliance von nierentransplantierten Patienten untersucht. Nach 12 Monaten zeigte die Interventionsgruppe eine signifikant bessere Compliance-Rate als die Kontrollgruppe ($96,1 \pm 4,7\%$ gegenüber $81,6 \pm 11,5\%$; $p < 0,05$). Nach einem Jahr verhielten sich noch 75 % (9 von 12 Patienten) der Interventionsgruppe compliant im Vergleich zu nur 33 % (4 von 12 Patienten) der Kontrollgruppe. Die Compliance wurde mittels Pill counting und Therapeutischem Drug Monitoring gemessen (Chisholm et al. 2001).

In Deutschland sind bisher keine Studien zur Pharmazeutischen Betreuung von transplantierten Patienten durchgeführt worden. Weltweit sind bis dato keine Studiendaten zur Pharmazeutischen Betreuung von lebertransplantierten Patienten publiziert worden.

2. Fragestellungen und Ziele

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war, ein Konzept zur Pharmazeutischen Betreuung von Lebertransplantierten Patienten zu erstellen und dieses mit wissenschaftlichen Methoden auf Durchführbarkeit und Nutzen zu prüfen. Während zu verschiedenen Indikationen (z. B. Asthma bronchiale, Diabetes mellitus, Hypertonie) bereits Manuale zur Pharmazeutischen Betreuung erschienen sind, ist für transplantierte Patienten in Deutschland und speziell für Lebertransplantierte weltweit bisher kein evaluiertes strukturiertes Betreuungsprogramm publiziert worden. Zunächst mussten in der vorliegenden Arbeit folglich Schulungsmaterialien, Dokumentationsbögen und Erhebungsinstrumente für die Outcome-Messung entwickelt werden.

Zur Bewertung des Nutzens der Pharmazeutischen Betreuung von Lebertransplantierten Patienten wurde anschließend eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie durchgeführt. Da die Medikamentencompliance bei organtransplantierten Patienten eine herausragende Rolle spielt, wurde diese als primärer Outcome-Parameter der Studie gewählt und konfirmatorisch ausgewertet. Des Weiteren wurde die Auswirkung der Pharmazeutischen Betreuung auf das Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie, die Patientenzufriedenheit, die gesundheitsbezogene Lebensqualität und das Auftreten von arzneimittelbezogenen Problemen erhoben.

Eine weitere Fragestellung der Arbeit war die Untersuchung des Zusammenhangs von Non-Compliance und Rejektionen im ersten Jahr nach der Lebertransplantation. Zudem wurden die Korrelationen zwischen Non-Compliance und verschiedenen Variablen wie Alter, Geschlecht, Lebenssituation, Bildungsstand, Angst und Depressivität, soziale Unterstützung, ethyltoxische Genese, Anzahl einzunehmender Arzneimittel, Basisimmunsuppressivum und Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie untersucht, um mögliche Risikofaktoren für Non-Compliance bei Lebertransplantierten Patienten aufzudecken.

Zur Compliance-Messung wurden MEMS[®] eingesetzt, für die in Deutschland bisher kaum Erfahrungen vorliegen. Die mittels MEMS[®] erhobenen Daten sollten mit anderen zur Compliance-Messung eingesetzten Methoden bezüglich Validität und Praktikabilität verglichen werden.

Im Einzelnen sollten folgende Fragen untersucht werden:

- Steigert die Pharmazeutische Betreuung die Compliance mit der immunsuppressiven Therapie bei Lebertransplantierten Patienten?
- Steigert die Pharmazeutische Betreuung das Wissen des Lebertransplantierten Patienten zu seiner Arzneimitteltherapie?

-
- Wie wird die Pharmazeutische Betreuung von den lebertransplantierten Patienten bewertet?
 - Steigert die Pharmazeutische Betreuung die gesundheitsbezogene Lebensqualität von lebertransplantierten Patienten?
 - Können durch die Pharmazeutische Betreuung von lebertransplantierten Patienten arzneimittelbezogene Probleme aufgedeckt werden?
 - Besteht bei lebertransplantierten Patienten eine Korrelation zwischen Non-Compliance und Rejektionen?
 - Haben soziale Unterstützung, Angst und Depressivität, demographische Faktoren (Alter, Geschlecht, Bildungsstand, Lebenssituation), eine ethyltoxische Genese, Art der Basisimmunsuppression, Anzahl der einzunehmenden Arzneimittel oder das Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie einen Einfluss auf die Compliance?
 - Welche Methode zur Compliance-Messung bei lebertransplantierten Patienten ist valide und praktikabel?

3. Material und Methoden

3.1. Studienprotokoll

3.1.1. Studiendesign

Die Patientenstudie wurde als offene, prospektive, randomisierte Studie mit Kontrollgruppendesign unter Mitwirkung der folgenden Abteilungen durchgeführt: Apotheke des Klinikums, Klinik und Poliklinik für Transplantationschirurgie, I. Medizinische Klinik, Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt. Die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes, des Datenschutzgesetzes, die Deklaration von Helsinki und die ICH-GCP Guidelines wurden beachtet. Die Patientendaten wurden in anonymisierter Form in der Apotheke gespeichert und ausgewertet. Sie werden nach 15 Jahren gelöscht.

3.1.1.1. Studienablauf

Nach der Transplantation, ungefähr 1 Woche vor der geplanten Entlassung aus dem Krankenhaus, wurden Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten und die Ausschlusskriterien nicht erfüllten (siehe 3.1.1.2.) durch einen Krankenhausapotheker mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt (Anhang I). Für ihre Entscheidung über die Teilnahme an der Studie wurde den Patienten eine Bedenkzeit von mindestens 24 Stunden gewährt. Die Patienten wurden darüber informiert, dass sie jederzeit und ohne Angabe von Gründen aus der Studie ausscheiden konnten. Stimmt den Patienten einer Teilnahme zu, mussten sie vor Einschluss in die Studie eine Einwilligungserklärung unterschreiben (Anhang II).

Anschließend wurden die Patienten zu einer der beiden folgenden Gruppen randomisiert (siehe 3.1.1.3.):

- *Interventionsgruppe*: Patienten dieser Gruppe wurden während des Studienzeitraumes wie üblich ärztlich und zusätzlich pharmazeutisch durch einen Krankenhausapotheker betreut. Die Pharmazeutische Betreuung umfasste 3 bis 4 Beratungsgespräche während des stationären Aufenthaltes im Krankenhaus sowie weitere Beratungsgespräche bei Ambulanzbesuchen im Universitätsklinikum Mainz. Die ambulanten Gespräche fanden in der Regel im Anschluss an die ärztliche Untersuchung in der sogenannten Transplantationssprechstunde der Poliklinik für Transplantationschirurgie statt. Patienten, die während des Studienzeitraums stationär aufgenommen wurden und gegeb-

nenfalls über einen längeren Zeitraum die Transplantationssprechstunde nicht besuchen, wurden auf der Station beraten.

- *Kontrollgruppe*: Patienten dieser Gruppe erhielten eine intensive ärztliche Betreuung durch die behandelnden Ärzte ohne zusätzliche Betreuung durch den Krankenhausapotheker.

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten, die zwischen September 2003 und März 2005 im Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz lebertransplantiert wurden. Der Beobachtungszeitraum pro Patient betrug 12 Monate. Alle Studienteilnehmer erhielten während des Beobachtungszeitraumes ihr Basisimmunsuppressivum aus der Apotheke des Universitätsklinikums Mainz. Eine detaillierte Darstellung des Prüfablaufs zeigt Abbildung 3.1. / 1.

3.1.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studienpopulation wurden die in Tabelle 3.1. / 1 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien definiert:

Tabelle 3.1. / 1: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Lebertransplantat ist Ersttransplantat • Alter \geq 18 Jahre • Ausreichende Deutschkenntnisse • Basisimmunsuppression mit den Arzneimitteln Ciclosporin, Tacrolimus oder Sirolimus in Form fester Oralien • Nachbetreuung im Universitätsklinikum Mainz 	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Retransplantationen • Alter $<$ 18 Jahre

Anmerkung: Patienten, die an der Studie zur Effektivität und Sicherheit der Steroidreduktion unter Tacrolimus bei Lebertransplantation teilnahmen, durften ebenfalls in die vorliegende Studie eingeschlossen werden, da eine gegenseitige Beeinflussung der Untersuchungsergebnisse ausgeschlossen werden konnte.

3.1.1.3. Randomisierung

Es erfolgte eine stratifizierte Blockrandomisierung nach ethyltoxischer und nicht-ethyltoxischer Genese im Verhältnis 1:1. Die Randomisierungsliste wurde von dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Johannes Gutenberg-Universität Mainz erstellt. Die Zuteilung zu den Randomgruppen erfolgte durch die Studienabteilung der Apotheke.

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe
S T A T I O N Ä R E R A U F E N T H A L T	Aufnahmegespräch <i>(Zeitpunkt: ca. 3–4 Wochen nach der Transplantation in Absprache mit der Abteilung für Transplantationschirurgie und I. Med. Klinik)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> – Mündliche und schriftliche Patientenaufklärung – Aufnahme klinischer und persönlicher Patientendaten – Aufnahmegespräch incl. Arzneimittelanamnese und Fragebogen nach Morisky – Stratifizierte Randomisierung durch Studienabteilung der Apotheke 	
	Beratungsgespräche <i>(Zeitpunkt: ca. 1 Woche vor geplanter Entlassung)</i>	<ul style="list-style-type: none"> – Keine zusätzlichen Beratungsgespräche durch einen Krankenhausapotheker
	<ul style="list-style-type: none"> – 3–4 Beratungsgespräche à ca. 30 Minuten durch den Krankenhausapotheker 	
	Entlassungsgespräch <i>(Zeitpunkt: möglichst 1 Tag vor Entlassung aus dem Krankenhaus)</i>	
<ul style="list-style-type: none"> – Aushändigung der MEMS® – Fragebögen: SF-36, HADS-D, F-SOZU 		
<ul style="list-style-type: none"> – Fragebogen zum pharm. Betreuungsservice – Arzneimitteleinnahmeplan – Schriftliche Patienteninformation zur immunsuppressiven Therapie 		<ul style="list-style-type: none"> – Keine zusätzlichen schriftlichen Unterlagen
A M B U L A N T E B E S U C H E	Erster Ambulanzbesuch <i>(Zeitpunkt: ca. 2 Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus)</i>	
	<ul style="list-style-type: none"> – Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie in Form eines Interviews 	
	<ul style="list-style-type: none"> – Treffen mit dem Krankenhausapotheker mind. 1 x pro Quartal und max. 1 x pro Monat 	<ul style="list-style-type: none"> – Keine zusätzlichen Treffen mit dem Krankenhausapotheker
	6 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus	
<ul style="list-style-type: none"> – Fragebögen: SF-36, Fragebogen zur Compliance nach Morisky, Selbsteinschätzung der Compliance 		
Beendigung der Studie <i>(Zeitpunkt: ca. 12 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus)</i>		
<ul style="list-style-type: none"> – Fragebögen: SF-36, Fragebogen zur Compliance nach Morisky – Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie in Form eines Interviews 		

Abbildung 3.1. / 1: Schematische Darstellung des Prüfablaufs

3.1.2. Durchführung

3.1.2.1. Patientendaten

Die Indikation zur Lebertransplantation sowie die Arzneimitteltherapie wurden den Patientenakten entnommen. Soziodemographische Faktoren wurden mittels eines von Sommer und Frydrich entworfenen Erhebungsbogens erfasst (Anhang III) (Sommer und Frydrich 1990).

3.1.2.2. Aufnahmegespräch

Wurde die Einwilligungserklärung von dem Patienten unterschrieben, führte der Apotheker ein erstes Gespräch mit dem Patienten, in dem persönliche Daten des Patienten aufgenommen sowie eine Arzneimittelanamnese durchgeführt wurde. Die Arzneimittelanamnese bezog sich auf die Medikation vor der Transplantation. Sie ersetzte nicht die Anamnese der Ärzte, sondern diente dazu, sich ein Bild über den Wissensstand des Patienten bezüglich der Arzneimittel zu machen. Im Falle einer Randomisierung zu der Interventionsgruppe konnten die weiteren Gespräche auf dieser Grundlage aufgebaut werden. Außerdem schätzte der Krankenhausapotheker nach diesem ersten Gespräch die Sicherheit des Patienten im Umgang mit seinen Arzneimitteln ein, um anschließend überprüfen zu können, ob Unterschiede im Vorwissen der beiden Gruppen bestanden.

Schließlich diente das Gespräch als Basislinie für die Auswertung der Compliance nach Morisky (siehe Punkt 3.2.1.4.). Der Dokumentationsbogen des Aufnahmegesprächs befindet sich im Anhang IV.

3.1.2.3. Pharmazeutische Betreuung von lebertransplantierten Patienten

3.1.2.3.1. Stationäre Betreuungsgespräche

Während des stationären Aufenthaltes nach der Transplantation wurden die Patienten der Interventionsgruppe 3 bis 4 mal an möglichst aufeinander folgenden Tagen von einem Krankenhausapotheker beraten. Die Beratungsgespräche liefen weitestgehend standardisiert ab (Anhang V), wobei der Bildungsstand und das Vorwissen des Patienten berücksichtigt wurden.

Die Informationsvermittlung erfolgte nach den „Regeln für die Informationsvermittlung im Beratungsgespräch“ nach Mischke (siehe Tabelle 3.1. / 2) (Mischke 1995).

Tabelle 3.1. / 2: Regeln für die Informationsvermittlung im Beratungsgespräch nach Mischke 1995

Orientierung	Dem Patienten wird zu Beginn mitgeteilt, worum es in dem Gespräch gehen soll, und sein Einverständnis wird eingeholt.
Aktivierung	Dem Patienten wird eine problemorientierte einleitende Frage gestellt, um ihn zum Mitdenken und zur aktiven Mitarbeit anzuregen.
Verknüpfung	In Erklärungen werden Analogien, Beispiele, Metaphern, Bilder usw. benutzt, um neue Informationen mit bereits bekannten zu verknüpfen.
Strukturierung	Die Aussagen werden geordnet und ein „roter Faden“ wird eingehalten. Abschnitte der Erklärung werden verdeutlicht.
Aufbau	Zunächst werden allgemeine Prinzipien und Positionen erklärt, dann Einzelheiten geliefert.
Prägnanz	Wesentliche Aussagen werden deutlich hervorgehoben.
Zwischenbilanz	Zwischendurch wird das bisher Gesagte zusammengefasst.
Verständniskontrolle	Indem der Patient um Umschreibung und Wiederholung gebeten wird, erhält man eine Rückmeldung, welche Informationen den Patienten erreicht haben.
Fazit	Zum Schluss werden die wesentlichen Aussagen noch einmal zusammengefasst.
Rückfragen	Offen gebliebene Fragen und Wünsche werden erfragt.
Perspektive	Dem Patienten wird eine Vorschau auf das nächste Gespräch gegeben.

Das Aufnahmevermögen des Patienten ist nach psychologischen Erkenntnissen auf 3 bis 4 Informationen begrenzt. Daher wurde darauf geachtet, dass pro Treffen maximal 4 Kernaussagen vermittelt wurden.

Im *ersten Gespräch* wurde dem Patienten in einfachen Worten die Funktion des Immunsystems und der Wirkmechanismus der Immunsuppressiva erklärt. Dadurch sollte der Patient die Notwendigkeit der regelmäßigen und lebenslangen immunsuppressiven Therapie erkennen. Für Apotheker selbstverständlich, für Laien aber oft verwirrend, ist der Unterschied zwischen Wirkstoff und Handelsnamen der Fertigarzneimittel, der kurz erläutert wurde. Ein weiterer wichtiger Gesprächsinhalt war die Einstellung der Dosierung der Immunsuppressiva anhand der gemessenen Blutspiegel.

Hauptinhalte *des zweiten Gesprächs* waren unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen der Immunsuppressiva. In diesem Zusammenhang wurde der Beipackzettel gemeinsam mit dem Patienten angesehen und wichtige Punkte hervorgehoben. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden nicht verschwiegen, da dieses Verhalten bei vielen Patienten die Angst vor ihnen verstärkt. Der Patient wurde darauf hingewiesen, dass nicht zwangsläufig alle im Beipackzettel aufgeführten unerwünschten Arzneimittelwirkungen auftreten müssen. Hinsichtlich der Wechselwirkungen wurden dem Patienten selbstverständlich nicht sämtliche Wechselwirkungen der Immunsuppressiva aufgezählt. Der Patient sollte aber durch für den Laien verständliche Beispiele, wie mög-

che Wechselwirkungen mit Johanniskraut oder Grapefruitsaft, für das hohe Wechselwirkungspotenzial der Immunsuppressiva sensibilisiert werden. Am Ende des zweiten Gesprächs wurde noch einmal auf die Notwendigkeit einer regelmäßigen Einnahme der Immunsuppressiva eingegangen. Zusammen mit dem Patienten wurde überlegt, wie die Arzneimittelleinnahme in den Tagesablauf eingebunden werden könnte.

Das *dritte Gespräch* begann in der Regel mit einer kurzen Erläuterung wichtiger Labor- und Vitalparameter, um die Kompetenz der Patienten hinsichtlich Selbstüberwachung und Verlaufskontrollen zu stärken. Der Schwerpunkt dieses Gesprächs lag auf einer ausführlichen Beratung zur Entlassmedikation, weshalb das Gespräch möglichst einen Tag vor oder am Tag der Entlassung stattfinden sollte. In der Regel wurde die Entlassmedikation vorher mit den Ärzten besprochen und vor dem Gespräch ein Arzneimittelleinnahmeplan erstellt (siehe Punkt 3.1.2.3.2.).

Untersuchungen haben gezeigt, dass der Erinnerungswert erhöht wird, wenn mehrere Sinne bei der Informationsvermittlung angesprochen werden. Neben der mündlichen Patientenschulung, die visuell durch Anschauungsmaterial (z. B. Fertigarzneimittel, Bilder zum Immunsystem, Blutspiegelverlauf) unterstützt wurde, erhielt der Patient zusätzlich schriftliche Informationen.

3.1.2.3.2. Schriftliches Informationsmaterial

Zusätzlich zu der im letzten Gespräch durchgeführten Entlassberatung wurde dem Patienten ein Arzneimittelleinnahmeplan ausgehändigt, der die verordneten Arzneimittel mit Wirkstoff- und Handelsnamen, das Anwendungsgebiet und die wichtigsten Informationen zum Arzneimittel enthielt (Anhang VI).

Des Weiteren erhielt der Patient schriftliche Informationen zur immunsuppressiven Therapie, die die wichtigsten Gesprächsinhalte zusammenfassten (Anlage VII), sowie einen Patientenpass zur Dokumentation der Vital- und Laborparameter, welcher in Zusammenarbeit der Abteilung für Transplantationschirurgie und I. Medizinischen Klinik erstellt wurde. Da der Patientenpass die Ziele der Pharmazeutischen Betreuung unterstützt, jedoch nicht speziell für dieses Projekt entworfen wurde, wurde der Patientenpass an alle transplantierten Patienten verteilt (Anhang VIII).

3.1.2.3.3. Ambulante Betreuungsgespräche

In Kooperation mit der Transplantationssprechstunde der Poliklinik für Transplantationschirurgie führte der Krankenhausapotheker nach der Entlassung aus dem Krankenhaus regelmäßige Betreuungsgespräche durch. Die Treffen fanden in der Regel im Anschluss

an die ärztliche Untersuchung in der Transplantationssprechstunde statt. Patienten, die wegen Erkrankungen oder Komplikationen einer stationären Behandlung bedurften, wurden im Rahmen der ambulanten Betreuung auf der Station beraten. Nach den individuellen Gegebenheiten der Patienten fanden während des Studienzeitraums mindestens ein Gespräch pro Quartal und höchstens ein Gespräch pro Monat statt. Das erste Treffen mit dem Krankenhausapotheker fand möglichst beim ersten Ambulanzbesuch (ca. 2 Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus) statt.

Die Treffen bei den Ambulanzbesuchen dienten in erster Linie dazu, die Compliance zu fördern und den Betreuungsplan zu überarbeiten. Wie es das Konzept der Pharmazeutischen Betreuung vorsieht, wurden die vergangenen Wochen rückblickend analysiert und arzneimittelbezogene Fragen geklärt. Bei jedem Treffen wurde gemeinsam mit dem Patienten der Arzneimittleinnahmeplan aktualisiert. Des Weiteren wurden Laborwerte, insbesondere Blutspiegelverläufe, mit dem Patienten besprochen.

Zwischen den Treffen hatten die Patienten immer die Möglichkeit, Kontakt mit dem Krankenhausapotheker aufzunehmen. Diese Kontakte fanden meist über das Telefon statt. Wenn nötig wurden zusätzliche Termine vereinbart.

3.1.2.3.4. Dokumentation der Pharmazeutischen Betreuung

Die während des Studienzeitraums erbrachten Leistungen zur Pharmazeutischen Betreuung wurden systematisch dokumentiert. Zu Beginn des Pharmazeutischen Betreuungsprozesses wurden die Patientenstammdaten auf einem Dokumentationsbogen erfasst (Anhang IX), der neben den persönlichen Daten auch medizinische Daten erhob, die für die Betreuung relevant waren. Sämtliche rezeptpflichtigen und freiverkäuflichen Arzneimittel wurden in einem Medikationsprofil fortlaufend gesammelt (Anhang X). Inhalt und Zeitaufwand jedes Betreuungsgesprächs wurden dokumentiert. Bei jedem Beratungsgespräch wurde ein Plan nach dem SOAP-Schema erstellt (Anhang XI). Arzneimittelbezogene Probleme wurden auf einem speziellen Formblatt erfasst (siehe 3.2.5.).

3.2. Outcome-Messung der Pharmazeutischen Betreuung

3.2.1. Untersuchung der Compliance

3.2.1.1. MEMS®

Die Compliance mit der immunsuppressiven Therapie wurde mittels Medication Event Monitoring Systems (MEMS®) (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz) untersucht:

- Deckel: MEMS® 6 TrackCap 38 und 45 mm (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)
- Behältnisse: HDPE-Behälter in den Größen 60, 325 und 625 ml (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)
- Hardware: MEMS® 6 Kommunikator (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)
- Software: PowerView Version 3.2.3. (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)

MEMS® sind elektronische Monitoringsysteme zur Aufzeichnung des Patienteneinnahmeverhaltens von oral einzunehmenden Arzneimitteln. Kernstück des Arzneimittelbehälters aus Kunststoff (HDPE) ist eine integrierte Mikroelektronik im Schraubverschluss, die jedes Öffnen und Schließen des Behälters digital aufzeichnet. Die Daten können jederzeit mit Hilfe einer speziellen Software ausgelesen, gespeichert und ausgewertet werden.

Weitere Informationen zur Funktionsweise der MEMS® finden sich in der Produktinformation der Firma AARDEX Ltd. (Anhang XII).

Folgende Definitionen der Compliance, bei denen eine Öffnung des Arzneibehälters mit einer Einnahme des Arzneimittels gleichgesetzt wurde, wurden in der vorliegenden Studie angewendet:

- Dosing Compliance (DC): Prozent der Tage, an denen das Arzneimittel korrekt eingenommen wurde (Tacrolimus und Ciclosporin: Öffnung des Behälters zweimal täglich, Sirolimus: Öffnung des Behälters einmal täglich).
- Taking Compliance (TC): Prozent der verordneten Dosen, die eingenommen wurden.
- Timing Compliance (TIC): Prozent der Dosen, die innerhalb eines bestimmten Zeitintervalls (innerhalb 3 Stunden der für Patienten üblichen Einnahmezeit) eingenommen wurden.
- Drug Holidays (DH): Keine Arzneimitteleinnahme für mehr als 48 Stunden.

Der Tagesbeginn wurde auf 03:00 Uhr, das Tagesende auf 02:59 festgesetzt.

Verglichen wurden jeweils die prozentualen Compliance-Daten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Zusätzlich wurde die Anzahl der Patienten, die sich bezüglich der jeweiligen Definition compliant oder non-compliant verhielten, zwischen den beiden Gruppen verglichen. Patienten wurden als compliant eingestuft, wenn sie folgende Kriterien erfüllten:

- Dosing Compliance (DC) : ≥ 80 %
- Taking Compliance (TC): ≥ 90 und ≤ 110 %
- Timing Compliance (TIC): ≥ 80 %
- Drug Holidays (DH): keine DHs während des Studienzeitraums

Die MEMS[®]-Arzneibehälter wurden in der Apotheke des Universitätsklinikums befüllt.

Praxisrelevante Daten zur Verpackung der Immunsuppressiva sind in Tabelle 3.2. / 1 aufgelistet.

Tabelle 3.2. / 1: Praxisrelevante Daten zur Verpackung der Immunsuppressiva in MEMS[®]-Behälter

	Tacrolimus	Ciclosporin A	Sirolimus
Fertigarzneimittel (FAM)	Prograf [®]	Sandimmun [®] optoral	Rapamune [®]
Dosis pro abgeteilter Arzneiform	0,5/1/5 mg	10/25/50/100 mg	1/2 mg
Dosierungen in Studie	2 x tgl. 0,5 bis 10,0 mg	2 x tgl. 40 bis 200 mg	1 x tgl. 3 mg
Kapsel-/Tablettenzahl pro Monat	60 bis 250	60 bis 250	60
Verpackung in MEMS [®]	unverblistert	verblistert	unverblistert
Haltbarkeit	1 Monat (unverblistert)	entsprechend FAM (verblistert)	3 Monate (unverblistert)
Größe des bevorzugten Behälters	60 ml	325 und 625 ml	60 ml
Maximale Kapsel-/ Tablettenzahl pro Behälter	280	60 bis 100	100

Bei der Entlassung aus dem Krankenhaus wurde dem Patienten sein Basisimmunsuppressivum (Ciclosporin, Tacrolimus, Sirolimus) in MEMS[®] verpackt ausgehändigt. Der Patient wurde mündlich und schriftlich gebeten, die Kapseln/Tabletten in dem Behälter aufzubewahren und die Behälter bei jedem Besuch im Universitätsklinikum Mainz mitzubringen. Falls der Patient das Immunsuppressivum in unterschiedlicher Stärke benötigte, wurden ihm entsprechend mehrere Arzneimittelbehälter ausgehändigt. Bei jedem Besuch im Universitätsklinikum Mainz wurden die Behälter aufgefüllt, die Daten ausgelesen und anonym gespeichert. Die Auswertung der Daten erfolgte erst nach Abschluss der Studie.

Hatte der Patient längere Zeit keinen Termin im Universitätsklinikum Mainz, benötigte aber in der Zwischenzeit sein Immunsuppressivum, wurde ihm eine entsprechende Anzahl Tabletten/Kapseln mit der Post zugeschickt. Die Tabletten/Kapseln wurden zu diesem Zweck in Folie eingeschweißt und mit einem Hinweis auf das Umfüllen in die Medikamentendose versehen. Die MEMS[®]-Behälter wurden gemäß § 14 ApoBetrO beschriftet. Die Compliance-Messung wurde verdeckt durchgeführt, das heißt, die Patienten wurden über die Funktionsweise der MEMS[®] nicht informiert. Die von Bergmann et al. definierten Minimalstandards für eine verdeckte Compliance-Messung wurden eingehalten (vgl. Tabelle 3.2. / 2) (Bergmann et al. 2001).

Tabelle: 3.2. / 2: Ethische Minimalstandards für eine verdeckte Compliance-Messung (Bergmann et al. 2001)

-
- Das Risiko für den Patienten muss auf ein äußerstes Minimum beschränkt sein, d. h. der Studienteilnehmer darf durch die Zurückhaltung von Informationen über die Studiendurchführung keinerlei vorhersehbaren Gefährdung (inkl. körperlicher oder psychischer Schäden) ausgesetzt werden.
 - Die Vorenthaltung von Informationen darf weder die freie Willensentscheidung zur Teilnahme, noch die übrigen Rechte bzw. das Wohlergehen des Patienten beeinträchtigen, d. h. es dürfen keinerlei ernsthafte negative Auswirkungen entstehen, die über die unmittelbaren Folgen der Nichtinformierung hinausgehen. Dabei disqualifiziert die Einschränkung des Rechtes auf volle Informiertheit eine Studie dann nicht, wenn alle anderen Kriterien für eine begründete Ausnahmeregelung erfüllt sind.
 - Das Vorhaben muss einen außerordentlich hohen wissenschaftlichen Erkenntniswert besitzen, der unter gründlicher Güterabwägung einen Eingriff in das Selbstbestimmungsrecht der Patienten rechtfertigen kann.
 - Die Studie kann nicht auf eine alternative Weise durchgeführt werden, ohne den Studienzweck und die Untersuchungsziele ernsthaft zu gefährden. Das heißt, dass eine volle Informierung des Patienten die Studiendurchführung praktisch verhindern würde.
 - Der Patient ist zum frühestmöglichen Zeitpunkt nachträglich über alle Aspekte der Studiendurchführung zu informieren.
 - Das Vorhaben muss von einer Ethikkommission gebilligt sein.
-

3.2.1.2. Arzneimittelschwundmessung

Jede Abgabe des Immunsuppressivums wurde in einer Patientendatei erfasst. Die verordneten Dosierungen wurden den Patientenakten entnommen. Bei jedem Ambulanzbesuch wurden die sich noch im MEMS[®]-Behälter befindenden Tabletten/Kapseln gezählt. Aus der Anzahl der entnommenen Tabletten/Kapseln und der vom Arzt festgelegten Dosierung wurde für jeden Patienten die Compliance-Rate für einen bestimmten Zeitraum nach folgender Formel berechnet:

$$\frac{\text{Anzahl der Tabletten/Kapseln, die dem Behälter entnommen wurden}}{\text{Anzahl der Tabletten/Kapseln, die hätten entnommen werden sollen}} \times 100 = \text{Compliance-Rate}$$

Zum Ende des Studienzeitraumes kamen die Patienten seltener zu Kontrollbesuchen in das Universitätsklinikum, weswegen das „Pill counting“ ggf. durch eine Dokumentation im Sinne des „Pharmacy Refills“ ersetzt wurde:

$$\frac{\text{Anzahl der von der Apotheke abgegebenen Tabletten/Kapseln}}{\text{Anzahl der verordneten Tabletten/Kapseln}} \times 100 = \text{Compliance-Rate}$$

Verglichen wurden die Compliance-Raten zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe. Des Weiteren wurde der Anteil der Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe verglichen, der sich compliant (Compliance-Rate $\geq 90\%$ und $\leq 110\%$) und non-compliant (Compliance-Rate $< 90\%$ oder $> 110\%$) verhielt.

3.2.1.3. Blutspiegelmessung

Die Blutspiegel der Immunsuppressiva (Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus) wurden routinemäßig im Rahmen der Ambulanzbesuche durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums bestimmt. Die Messergebnisse wurden den Patientenakten oder dem klinikinternen Laborprogramm „Lauris“ entnommen. Alle im Rahmen von Ambulanzbesuchen dokumentierten Blutspiegel wurden zur Auswertung herangezogen und mit den in Tabelle 3.2. / 3 aufgelisteten Zielspiegeln verglichen.

Tabelle 3.2. / 3: Konzertierte Zielspiegel der Immunsuppressiva im ersten Jahr nach Lebertransplantation im Universitätsklinikum Mainz (ab Monat 2 nach Transplantation)

Basisimmunsuppression	Therapeutischer Zielbereich (ng/ml)
Tacrolimus	5–10
Ciclosporin	50–100
Tacrolimus (in Kombination mit Mycophenolatmofetil)	3–10
Ciclosporin (in Kombination mit Mycophenolatmofetil)	50–100
Sirolimus	4–12

Verglichen wurde der Anteil der Blutspiegel, der in der Interventions- und Kontrollgruppe im subtherapeutischen Bereich lag. Außerdem wurde der Anteil der Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe gegenübergestellt, die subtherapeutische Blutspiegel aufwiesen.

3.2.1.4. Fragebogen nach Morisky

Der Fragebogen nach Morisky besteht aus 4 Fragen, die jeweils mit ja oder nein beantwortet werden können (Anhang XIII). 3 oder 4 mit ja beantwortete Fragen zeigen eine geringe, 1 oder 2 mit ja beantwortete Fragen eine mittlere und 0 mit ja beantwortete Fragen eine hohe Compliance an. Zu Beginn der Studie wurden die Patienten mündlich (Basislinie), 6 und 12 Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus schriftlich befragt. Die ausgefüllten Fragebögen wurden durch die Patienten in bereits adressierten und frankierten Rückumschlägen an die Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz gesendet.

Verglichen wurde der Anteil der Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe, der nach Morisky als compliant (0 Fragen mit ja beantwortet) eingestuft wurde.

3.2.1.5. Selbsteinschätzung der Patienten

Nach 6 Monaten wurden die Patienten schriftlich befragt, wie häufig sie in den letzten 4 Wochen die Einnahme ihres Immunsuppressivums vergessen hatten (Anhang XIII). Es erfolgte eine Einteilung in compliant (keine vergessene Einnahme) und non-compliant (mindestens eine vergessene Einnahme innerhalb der letzten vier Wochen).

3.2.1.6. Gesamtcompliance

Unter Berücksichtigung aller gesammelten Daten zur Compliance (vgl. 3.2.1.1. –3.2.1.5.) wurden die Patienten als compliant eingestuft, wenn sie sich bezüglich mindestens der Hälfte der auswertbaren Methoden zur Compliance-Messung compliant verhielten. Verglichen wurde der Anteil an complianten und non-complianten Patienten zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

3.2.1.7. Vergleich der Methoden zur Compliance-Messung

Zum Vergleich der eingesetzten Methoden zur Compliance-Messung (vgl. 3.2.1.1.–3.2.1.6.) wurde jeweils der Anteil an Patienten, der bezüglich der jeweiligen Methode als compliant eingestuft wurde, gegenübergestellt. Die Auswertung erfolgte deskriptiv.

3.2.2. Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie

Zur Evaluation des Wissens der Patienten zu ihrer Arzneimitteltherapie wurden die Patienten durch eine Pharmazeutisch-technische Assistentin oder Pharmaziepraktikantin, die nicht wussten, zu welcher Gruppe der Patient randomisiert wurde, interviewt (Anhang

XIV). Dem Interviewer wurde dazu ein standardisierter Fragebogen mit 20 Fragen an die Hand gegeben. Der Fragebogen wurde in Anlehnung an einen Fragebogen des Pharmacy Department des Vancouver Hospital and Health Sciences Center erstellt (Partovi et al. 1995). Jede richtige Antwort wurde mit einem Punkt bewertet. Die Vergabe von Teilpunkten war möglich. Zusätzlich schätzte der Interviewer nach dem Gespräch auf einer 4-Punkte-Skala (sehr gut – gut – mäßig – schlecht) die Sicherheit des Patienten im Umgang mit seinen Arzneimitteln subjektiv ein.

Die Interviews fanden im Rahmen des ersten Ambulanzbesuches (ca. 2 Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus) und ca. 1 Jahr nach Entlassung aus dem Krankenhaus statt.

Verglichen wurden die erreichten Punktzahlen der Interventions- bzw. Kontrollgruppe sowie der Anteil der Patienten, deren Sicherheit im Umgang mit den Arzneimitteln als sehr gut oder gut bzw. mäßig oder schlecht eingestuft wurde.

3.2.3. Patientenzufriedenheit mit dem pharmazeutischen Betreuungsservice

Zur Evaluation der Patientenzufriedenheit mit dem Pharmazeutischen Betreuungsservice wurde ein Fragebogen erstellt (Anhang XV), der 9 Fragen zur subjektiven Beurteilung der stationären Betreuungsgespräche bezüglich Umfang, Inhalt und Verständlichkeit umfasste. Zusätzlich wurden die Patienten befragt, ob sie die schriftlichen Unterlagen als nützlich bewerteten. Die Beantwortung der Fragen erfolgte auf einer 4-Punkte-Likert-Skala. Neben den vorgegebenen Fragen war Platz für die Formulierung von Freitext. Der Fragebogen wurde den Patienten nach dem letzten stationären Beratungsgespräch ausgehändigt. Er konnte freiwillig und anonym ausgefüllt und an die Apotheke zurückgesendet werden. Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv.

3.2.4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Fragebogen SF-36 (Short Form-36) ist ein krankheitsübergreifendes Messinstrument zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, der sich aus 36 Fragen zusammensetzt (Anhang XVI). Der SF-36 besteht aus 2 Hauptdimensionen, der körperlichen und die psychischen Summenskala, die wiederum in 8 Subskalen der subjektiven Gesundheit gegliedert sind. Die körperliche Summenskala (KSK) setzt sich aus den Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit (KÖFU), körperliche Rollenfunktion (KÖRO), Schmerz (SCHM) und Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AGES) zusammen. Vitalität (VITA), soziale Funktionsfähigkeit (SOFU), emotionale Rollenfunktion (EMRO) und

psychisches Wohlbefinden (PSYC) stellen die Subskalen für die psychische Summenskala (PSK) dar.

Die Auswertung erfolgte gemäß Manual über die Addition der gewählten Items pro Skala (Bullinger und Kirchberger 1998). Für einige Antworten waren Umkodierungen und Kalibrierungen erforderlich bzw. wurden spezielle Gewichtungen einbezogen. Die Skalen wurden in Werte zwischen 0 (schlechteste Lebensqualität) und 100 (beste Lebensqualität) transformiert. Verglichen wurden die Punktzahlen der 8 Subskalen zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe.

Der Fragebogen SF-36 wurde bei Entlassung aus dem Krankenhaus sowie 6 und 12 Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus an die Patienten verteilt. Die ausgefüllten Fragebögen wurden durch die Patienten in bereits adressierten und frankierten Rückumschlägen an die Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz zurückgesendet. Die Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie.

3.2.5. Arzneimittelbezogene Probleme

Arzneimittelbezogene Probleme und daraus resultierende pharmazeutische Interventionen wurden als Freitext auf dem Formblatt „arzneimittelbezogene Probleme“ (Anhang XVII) dokumentiert und später nach dem PI-Doc[®]-System nach Schaefer codiert (Anhang XVIII). Das PI-Doc[®]-System erlaubt es, der Situation angepasste Codes zu ergänzen. In der vorliegenden Arbeit wurde das System um folgende Codes erweitert (Tabelle 3.2. / 4):

Tabelle 3.2. / 4: Ergänzende Codes für PI-Doc[®]

G: Sonstige Probleme

GS1: Probleme bei Einstellung der Blutspiegel auf therapeutischen Zielbereich

GS2: Unsicherheit des Patienten/Arztes bezüglich Zusatzmedikation (Sinn/Unsinn, Kontraindikation, Interaktionen)

GS3: Zusatzschulung (z. B. Marcumar[®], Diabetes mellitus) erforderlich

I: Interventionen bei sonstigen Problemen

IGS1: Beratung hinsichtlich Einstellung des Blutspiegels

IGP2: Beratung hinsichtlich Zusatzmedikation

IGP3: Zusatzschulung (z. B. Marcumar[®], Diabetes mellitus)

3.3. Korrelation von Non-Compliance und Rejektionen

Dokumentierte Rejektionen wurden den Patientenakten entnommen. Die Diagnose „Rejektion“ wurde aufgrund des histologischen Befundes einer perkutanen Leberbiopsie gestellt. Verglichen wurde die Inzidenz von Rejektionen zwischen der complianten und non-complianten Gruppe.

3.4. Determinanten der Compliance

Untersucht wurden ausgewählte Faktoren wie demographische Daten (Alter, Geschlecht, Bildungsstand, Lebenssituation), Anzahl einzunehmender Arzneimittel, Basisimmunsuppressivum, Indikation zur Lebertransplantation, Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie, Angst und Depressivität sowie soziale Unterstützung. Zur Vermeidung eines Bias wurden lediglich Patienten der Kontrollgruppe in diese Analyse eingeschlossen.

- **Soziodemographische Daten**

Die Erhebung der soziodemographischen Daten ist unter Punkt 3.1.2.1. beschrieben.

- **Angst und Depressivität**

Angst und Depressivität wurden in einer schriftlichen Befragung mit Hilfe der deutschen Fassung des Hospital Anxiety and Depression Scales (HADS-D) (Anhang XIX) untersucht. Der HADS-D ist ein validierter Fragebogen zur Untersuchung des Auftretens und der Schwere von Depressivität und Angstsymptomen von nicht-psychiatrischen, ambulanten Patienten einschließlich Transplantierten (Hermann et al. 1995). Der Fragebogen enthält 14 Items, die aus 2 Unterskalen bestehen: 7 Items messen depressive Symptome, weitere 7 Items Angstsymptome. Die Items werden anhand einer 4-Punkte-Likert-Skala, ansteigend mit der Schwere der Symptomatik, bewertet. Die Punktzahlen der Items werden summiert, so dass eine Gesamtpunktzahl zwischen 0 und 21 für jede Unterskala berechnet werden kann. Folgende Kategorisierung wurde gewählt, um den Grad der Angst und Depressivität zu interpretieren:

- 0 bis 7: Keine Symptomatik
- 8 bis 10: Leichte Symptomatik
- 11 bis 14: Mäßige Symptomatik
- 15 bis 21: Schwere Symptomatik

Der Fragebogen wurde den Patienten bei Entlassung aus dem Krankenhaus zusammen mit einem bereits adressierten und frankierten Rückumschlag ausgehändigt.

- **Soziale Unterstützung**

Der F-SOZU-K-22 ist die Kurzform des Fragebogens zur Sozialen Unterstützung (F-SOZU) (Frydlich und Sommer 1987; Anhang XX). Er dient in erster Linie der Untersuchung über das individuelle Erleben von sozialer Belastung bzw. Unterstützung. Dabei steht die Verfügbarkeit, das heißt die Möglichkeit, Unterstützung erhalten zu können, im Vordergrund. Dies impliziert nicht notwendigerweise, dass diese Unterstützung auch in Anspruch genommen wird.

Der F-SOZU-K-22 besteht aus 22 Items: 8 Items zur emotionalen Unterstützung, 4 Items zur praktischen Unterstützung, 6 Items zur sozialen Integration, 2 Items zur Vertrauensperson und 2 Items zur Zufriedenheit mit sozialer Unterstützung. Als Antwortmöglichkeit steht zu jedem Item eine 5-stufige Skala von „trifft nicht zu“ bis „trifft genau zu“ zur Verfügung. Zur Auswertung des Kurzfragebogens wurde für jeden Patienten gemäß Manual ein Summenwert gebildet, der durch die Anzahl der beantworteten Items dividiert wurde. Der Gesamtwert konnte folglich zwischen 1,0 (geringe soziale Unterstützung) und 5,0 (hohe soziale Unterstützung) liegen.

Der Fragebogen wurde den Patienten bei Entlassung aus dem Krankenhaus zusammen mit einem bereits adressierten und frankierten Rückumschlag ausgehändigt.

3.5. Statistik und Auswertung

Die Auswertung der gesammelten Daten erfolgte in codierter Form nach Abschluss des Studienzeitraumes.

Die Dateneingabe sowie alle numerischen und graphischen Auswertungen wurden mit Hilfe der Programme SPSS 13.0 for Windows[®] Student Version und Microsoft Excel[®] 2000 durchgeführt.

3.5.1. Primärer Zielparameter

- **Fragestellung**

In der Studie sollte untersucht werden, ob die Compliance von lebertransplantierten Patienten mit der immunsuppressiven Therapie durch die Pharmazeutische Betreuung verbessert wird.

- **Zielgröße**

Als primäre Zielgröße wurde die Compliance gewählt, definiert als Dosing Compliance (Prozent der Tage, an denen der Arzneimittelbehälter korrekt geöffnet/Dosis korrekt eingenommen wurde).

- **Nullhypothese**

Die Compliance bei Patienten nach einer Lebertransplantation wird durch die Pharmazeutische Betreuung nicht beeinflusst.

- **Test**

Die obige Nullhypothese wurde mit dem exakten zweiseitigen Mann-Whitney U-Test für unverbundene Stichproben geprüft. Zur graphischen Darstellung wurden Boxplots gewählt. Zudem wurden Minimum, Maximum, Quantile, Mittelwert, Standardabweichung und Schiefe getrennt nach Interventionsgruppe und Kontrollgruppe angegeben.

- **Signifikanzniveau**

Auf Signifikanz geprüft wurde immer zweiseitig mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %.

- **Power**

Unter der Annahme einer erwarteten Compliance-Rate von 80 % und einer erwarteten Compliance-Rate mit Pharmazeutischer Betreuung von 90 % sowie einer Standardabweichung in beiden Gruppen von 10 % ergab sich eine Fallzahl von 20 Patienten pro Gruppe bei einer Power von 80 %. Bei einer geschätzten drop-out-Rate von 20 % wurden 50 Patienten in die Studie eingeschlossen.

Die Kalkulation wurde am Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Johannes Gutenberg-Universität mit MQuery Advisor® 3.0 durchgeführt.

Die Hauptfragestellung wurde nach dem „Intention to Treat“-Prinzip analysiert.

3.5.2. Sekundäre Zielparameter

Die Analyse der Nebenfragestellungen versteht sich rein explorativ. Die p-Werte wurden deskriptiv angegeben. Neben den p-Werten wurden Mittelwerte, Standardabweichungen, Minima und Maxima ermittelt. In Tabelle 3.5. / 1 und 3.5. / 2 sind die sekundären Zielparameter sowie die eingesetzten statistischen Tests zusammengefasst.

Tabelle 3.5. / 1: Sekundäre Zielparameter der Pharmazeutischen Betreuung

Zielparameter zum Vergleich von Interventions- und Kontrollgruppe		Test
Taking Compliance (TC)	TC in % Anteil complianter und non-complianter Patienten	Mann-Whitney U-Test Fisher Exact Test
Timing Compliance (TIC)	TIC in % Anteil complianter und non-complianter Patienten	Mann-Whitney U-Test Fisher Exact Test
Drug Holidays (DH)	Anzahl der DHs Anteil complianter und non-complianter Patienten	Mann-Whitney U-Test Fisher Exact Test
Arzneimittelschwundmessung	Compliance-Rate in % Anteil complianter und non-complianter Patienten	Mann-Whitney U-Test Fisher Exact Test
Blutspiegelmessung	Gesamtzahl der subtherapeutischen Blutspiegel Patienten mit subtherapeutischen Blutspiegeln	Mann-Whitney U-Test Fisher Exact Test
Fragebogen nach Morisky	Anteil complianter und non-complianter Patienten	Fisher Exact Test
Selbsteinschätzung	Anteil complianter und non-complianter Patienten	Fisher Exact Test
Gesamtcompliance	Anteil complianter und non-complianter Patienten	Fisher Exact Test
Vergleich aller Methoden zur Compliance-Messung	Anteil complianter und non-complianter Patienten	deskriptiv
Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie	Gesamtpunktzahl Einschätzung des Interviewers	Mann-Whitney U-Test Fisher Exact Test
Arzneimittelbezogene Probleme	Nur Interventionsgruppe	deskriptiv
Zufriedenheit mit dem Pharmazeutischen Betreuungsservice	Nur Interventionsgruppe	deskriptiv
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Punktzahl der Subskalen	Mann-Whitney U-Test

Tabelle 3.5. / 2: Sekundäre Zielparameter unabhängig von der Pharmazeutischen Betreuung

Zielparameter zum Vergleich von complianten und non-complianten Patienten	Test	
Korrelation von Non-Compliance und Rejektionen	Anzahl der Rejektionen	Fisher Exact Test
Determinanten der Compliance (nur Patienten der Kontrollgruppe)	Alter Geschlecht Lebenssituation Ethyltoxische Genese Bildung Basisimmunsuppressivum Wissen zur Arzneimitteltherapie Anzahl einzunehmender Arzneimittel Angst und Depressivität Soziale Unterstützung	Fisher Exact Test für binäre Variablen Mann-Whitney U-Test für stetige Variablen

4. Ergebnisse

4.1. Studiendaten

4.1.1. Patientencharakteristika

50 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. 26 Patienten wurden zu der Interventions- und 24 Patienten zu der Kontrollgruppe randomisiert. Die beiden Gruppen unterschieden sich hinsichtlich soziodemographischer Variablen und möglicher Compliance-beinflussender Faktoren nicht wesentlich (Tabelle 4.1. / 1).

Tabelle 4.1. / 1: Patientencharakteristika

		Interventionsgruppe		Kontrollgruppe	
		$\bar{X} = 52,8$ (28–65)		$\bar{X} = 50,1$ (30–63)	
Alter (in Jahren)		n	%	n	%
Geschlecht	weiblich	12	46	11	46
	männlich	14	54	13	54
Lebenssituation	mit Partner	20	77	21	87
	allein	6	23	3	13
Bildung	Grund-/Hauptschule ohne Abschluss	8	31	6	25
	Grund-/Hauptschule mit Abschluss	8	31	8	33
	Mittlere Reife	4	15	5	21
	Abitur/Fachabitur	1	4	0	0
	Fach-/Hochschulabschluss	4	15	4	17
	sonstiges	0	0	1	4
	keine Angaben	1	4	0	0
Primäre Lebererkrankung	HCC und Zirrhose	10	39	10	42
	Ethyltoxische Zirrhose	6	23	5	21
	HCV-Zirrhose	3	12	2	8
	HCB-Zirrhose	1	4	1	4
	Familiäre amyloidotische Polyneuropathie	2	8	3	13
	Sonstige	4	16	3	13
	Ethyltoxische Copathogenese	5	20	4	16
Basisimmunsuppressivum	Tacrolimus	18	69	17	71
	Ciclosporin	4	15	6	25
	Wechsel (Tacrolimus – Ciclosporin)	3	12	1	4
	(Tacrolimus – Sirolimus)	1	4		

Fortsetzung Tabelle 4.1. / 1		n	%	n	%
Einschätzung des Patientenwissens zu den Arzneimitteln vor Transplantation	sehr gut	4	15	3	13
	gut	7	27	8	33
	mäßig	9	35	9	38
	schlecht	6	23	4	17
Compliance nach Morisky (t ₀)	0 Fragen mit „ja“ beantwortet	12	46	12	50
	1 Frage mit „ja“ beantwortet	8	31	7	29
	2 Fragen mit „ja“ beantwortet	4	15	4	17
	3 Fragen mit „ja“ beantwortet	1	4	1	1
	4 Fragen mit „ja“ beantwortet	1	4	0	0
Anzahl der Arzneimittel bei Entlassung aus dem Krankenhaus		$\bar{X} = 6,5$ (4–10)		$\bar{X} = 6,3$ (4–12)	

4.1.2. Pharmazeutische Betreuungsgespräche

Tabelle 4.1. / 2 zeigt den Zeitaufwand für die einzelnen Betreuungsgespräche.

Tabelle 4.1. / 2: Zeitaufwand für Betreuungsgespräche (min)

	\bar{X} [Min]	Minimum [Min]	Maximum [Min]
Stationäres Gespräch 1	35	25	60
Stationäres Gespräch 2	25	20	40
Stationäres Gespräch 3	30	20	50
Ambulante Gespräche	30	10	55

Der Zeitaufwand pro Betreuungsgespräch betrug durchschnittlich 35 Minuten für das erste, 25 Minuten für das zweite und durchschnittlich 30 Minuten für das dritte stationäre sowie für weitere ambulante Betreuungsgespräche. 7 Patienten wurden während des stationären Aufenthaltes nicht dreimal, sondern viermal beraten. Ein Patient verstarb während des Krankenhausaufenthaltes, so dass keine weiteren ambulanten Betreuungsgespräche stattfanden. 2 weitere Patienten verstarben nach dem ersten ambulanten Betreuungsgespräch. 2 Patienten nahmen außer den stationären Betreuungsgesprächen nur ein weiteres ambulantes Betreuungsgespräch wahr. 8 Patienten kamen lediglich zu den regulären Terminen, das heißt einmal pro Quartal. 13 Patienten nahmen häufiger Kontakt zu dem Krankenhausapotheker auf. Mit diesen Patienten wurden während des Studienzeitraumes zwischen 5 und 12 Betreuungsgespräche geführt. Teilweise erfolgte die Betreuung auf telefonischem Wege.

4.2. Outcome-Messung der Pharmazeutischen Betreuung

4.2.1. Untersuchung der Compliance

Tabelle 4.2. / 1 und Tabelle 4.2. / 2 fassen die Studienergebnisse der Interventions- und Kontrollgruppe zur Compliance, die mit verschiedenen Methoden gemessen wurde, zusammen. Die Dosing Compliance (DC), die Taking Compliance (TC), die Timing Compliance (TIC) und die Drug Holidays (DH) wurden für den mit den MEMS[®] überwachten Zeitraum berechnet. Krankenhausaufenthalte wurden grundsätzlich aus der Analyse ausgeschlossen, auch wenn der Patient während des stationären Aufenthaltes Tabletten/Kapseln aus seinem MEMS[®]-Behälter einnahm.

Die Arzneimittelschwundmessung und die Blutspiegelmessung beziehen sich auf den gesamten Beobachtungszeitraum des Patienten. Die Ergebnisse der einzelnen Methoden zur Compliance-Messung werden anschließend erläutert.

Tabelle 4.2. / 1: Ergebnisse der Compliance-Messung für Patienten der Interventionsgruppe

Patientencode	Immunsuppressivum Tac: Tacrolimus Cic: Ciclosporin Rap: Sirolimus	Anzahl der mit MEMS® überwachten Tage [n]	Dosing Compliance (DC) [%]	Taking Compliance (TC) [%]	Timing Compliance (TIC) [%]	Anzahl der Drug Hold- days [n]	AM- Schwundmessung Angabe von Mittelwert und Spanne [%]	Anzahl auswertbarer Blutspiegel (Blut- spiegel unterhalb Zielbereich) [n]	Punktzahl nach Mo- risky-Fragebogen (nach 6 Monaten)	Selbsteinschätzung (Angabe vergessener Einnahmen in den letzten 4 Wochen laut Patient)	Abstoßung + ja - nein	Bemerkung	Dichotomisierung in compliant (c)/non- compliant (nc) unter Einbeziehung aller Methoden zur Compli- ance-Messung
002	Tac	271	98,2	100,0	92,6	0	99,3 95,0–103,3	7 (0)	0	0	-		c
005	Tac	241	91,7	103,7	87,9	0	100,1 93,1–105	16 (2)	0	0	+	1 x tgl.	c
006	Tac	100 ^{WD}	79,0	89,3	75,9	0	99,9 93,4–105,5	7 (0)	2	0	-		nc
009	Tac	332 [573]	95,5 [97,0]	100,2 [100,2]	94,2	0	101,2 99,0–103,0	11 (0)	0	0	-		c
010	Tac	0 ^T	-	-	-	-	-	-	-	-	-	Lymphom – Umstellung d. Immunsuppr.	-
013	Tac, Cic	96	90,6	99,5	84,0	0	104,2 104,2–104,2	2 (0)	0	0	+		c
014	Tac	340 [555]	82,3 [86,6]	102,6 [101,8]	85,2 [88,9]	2	99,7 97,0–102,5	8 (1)	0	0	-	1 x tgl.	c
016	Tac	335 [491]	91,3 [91,2]	103,6 [103,1]	91,3 [92,2]	1	100,6 92,6–112	6 (1)	0	0	-	1 x tgl.	c
018	Tac	349 [387]	93,7 [93,7]	98,2 [98,4]	83,9 [83,9]	0	101,3 98,9–109,7	7 (0)	0	k.A.	-		c
020	Tac	7 ^T	100,0	100,0	100,0	0	100,0	1 (0)	-	-	-		c
022	Tac	332	95,9	100,1	94,6	0	103,0 91,5–125,0	3 (1)	0	0	+		c
023	Tac	0 ^{WD}	-	-	-	-	102,8 80,8–127,7	6 (0)	0	1	-		c

Fortsetzung Tabelle 4.2. / 1													
025	Tac, Cic	87	92,0	101,7	90,8	0	100,0 100,0–100,0	5 (1)	0	0	–		c
027	Tac	35 ^{WD}	94,6	100,0	98,1	0	100,5 98,7–102,6	1 (0)	0	0	–		c
029	Cic	0 ^{WD}	–	–	–	–	105,1 89,9–144,0	2 (1)	0	0	–		c
030	Cic	0 ^T	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Patient verstarb während KH- Aufenthalt	–
032	Tac	284	93,0	99,5	94,0	0	102,1 96,6–110,3	5 (0)	0	0	–		c
033	Tac, Cic	244	84,8	103,0	72,9	2	100,7 98,2–103,0	4 (2)	0	0	–		c
034	Tac, Rap	274	77,3	107,0	70,3	2	94,6 83,9–104,0	5 (1)	0	0	–		nc
035	Tac	0 ^{WD}	–	–	–	–	99,2 95,6–107,0	4 (0)	0	0	–		c
039	Tac	293	97,6	101,4	96,5	0	100,2 98,3–102,1	7 (0)	0	0	–	1 x tgl.	c
040	Cic	0 ^{WD}	–	–	–	–	99,4 97,3–103,3	3 (0)	0	0	–		c
046	Tac	111	85,6	94,1	85,2	0	108,5 96,0–125,0	3 (0)	1	0	–		c
047	Cic	276	87,0	98,5	89,0	0	100,2 98,2–103,0	5 (0)	0	0	–		c
049	Tac	287	91,6	97,2	86,7	0	102,9 98,0–110,0	4 (0)	1	1	–		c
050	Tac	210	87,1	98	97,5	0	101,3 98,0–104,2	3 (0)	0	0	–		c

WD: Gebrauch von Wochendosetten ab einem bestimmten Zeitraum T: Patient verstarb vor Ende der Studie

[]: Patient verwendete MEMS[®] länger als Beobachtungszeitraum (Daten wurden nicht zur Analyse herangezogen)

1 x tgl.: Patient öffnete MEMS[®]-Behälter 1 x tgl. und bereitete wahrscheinlich zweite Dosis in einem anderen Behälter vor

Tabelle 4.2. / 2: Ergebnisse der Compliance-Messung für Patienten der Kontrollgruppe

Patientencode	Immunsuppressivum Tac : Tacrolimus Cic : Ciclosporin Rap : Sirolimus	Anzahl der mit MEMS® überwachten Tage [n]	Dosing Compliance (DC) [%]	Taking Compliance (TC) [%]	Timing Compliance (TIC) [%]	Anzahl der Drug Holi- days [n]	AM- Schwundmessung Angabe von Mittelwert und Spanne [%]	Anzahl auswertbarer Blutspiegel (Blut- spiegel unterhalb Zielbereich) [n]	Punktzahl nach Mo- risky-Fragebogen (nach 6 Monaten)	Selbsteinschätzung (Angabe vergessener Einnahmen in den letzten 4 Wochen laut Patient)	Abstoßung der Leber + ja - nein	Bemerkung	Dichotomisierung in compliant (c)/non- compliant (nc) unter Einbeziehung aller Methoden zur Compliance-Messung
001	Tac	317	95,6	103,5	89,0	0	91,0 49,0–110,2	6 (0)	0	0	-	1x tgl. (Weißkit- tel- Compliance?)	c
003	Cic	67 ^{EV}	76,1	85,1	82,5	2	75,4	5 (0)	0	0	+		nc
004	Cic	108	69,4	98,9	65,2	0	83,5 73,5–92,6	3 (0)	1	1	-		nc
007	Tac	0 ^{WD}	-	-	-	0	101,5 73,5–130,0	5 (0)	0	2	Niere		c
008	Cic	271	86,4	102,9	86,4	0	102,3 95,2–104,4	4 (1)	0	0	-		c
011	Tac	361 [449]	84,2 [85,2]	102,2 [102,0]	84,4 [81,3]	0	100,9 90,0–119,0	4 (0)	0	0	-	1x tgl.	c
012	Tac	223	79,8	101,1	76,1	3	75,5 57,0–95,5	2 (1)	2	3	-	1x tgl. (Einnahme wahrscheinlich nur 1x tgl.)	nc
015	Tac	37 ^{WD}	94,6	100,0	91,8	0	102,2 83,0–134,0	2 (0)	0	0	-		c
017	Tac	320 [433]	88,1 [89,8]	103,2 [103,2]	90,2	3	100,5 97,9–102,2	5 (0)	0	0	-		c
019	Tac	262 [472]	61,8 [68,2]	85,3 [89,3]	56,8	4	102,2 83,0–104,0	3 (1)	1	0	-		nc
021	Tac	228 [363]	75,4 [47,1]	97,6 [97,6]	84,2	1	Nicht bestimmbar, da Patient sich nicht an verordne- te Dosierung hielt.	7 (1)	0	0	-	Patient nahm 3 Tage kein AM (Spiegel < 2)	nc

Fortsetzung Tabelle 4.2. / 2													
024	Tac	346 [640]	91,0 [95,2]	106,1 [103,3]	88,7 [93,9]	0	97,9 83,3–105,8	8 (0)	0	0	–		c
026	Tac	275	93,8	100,0	97,1	0	99,4 98,0–100,0	7 (4)	0	0	–		c
028	Tac	0 ^{WD}	–	–	–	–	84,2 46,8–111,5	8 (1)	1	0	–		nc
031	Tac	336	78,2	99,6	85,1	2	95,3 89,0–102,3	13 (8)	0	0	–		c
036	Cic	158	91,8	101,6	92,1	0	101,3 97,6–107,0	5 (2)	2	0	++		c
037	Tac	338 [384]	99,1 [99,2]	99,7 [99,8]	97,9 [97,9]	1	97,5 92,0–109	9 (1)	k.A.	k.A.	–	1 x tgl.	c
038	Cic	10 ^T	80,0	90,0	68,4	0	96,7 95,0–100,0	2 (1)	–	–	–		c
042	Tac	85 ^T	65,9	88,8	64,5	0	148,0 148,0–148,0	3 (2)	1	1	+		nc
041	Tac, Cic	300	91,3	100	97,1	1	104,5 99,5–123,9	5 (0)	0	0	–	1 x tgl.	c
043	Tac	0 ^{WD}	–	–	–	–	91,3 89,6–100,7	4 (2)	1	2	+		nc
044	Tac	282	63,8	84,3	67,2	3	101,2 91,5–110,7	3 (0)	2	0	–		nc
045	Cic	331	83,4	111,1	78,0	0	97,6 95,0–102,1	5 (0)	0	0	–	1 x tgl.	c
048	Tac	221	57,3	84,3	60,3	4	88,0 59,1–122,0	3 (2)	k.A.	k.A.	–		nc

WD: Gebrauch von Wochendosetten ab einem bestimmten Zeitraum T: Patient verstarb vor Ende der Studie

EV: Bezug des Basisimmunsuppressivums ab einem bestimmten Zeitpunkt aus einer anderen Apotheke

[]: Patient verwendete MEMS[®] länger als Beobachtungszeitraum (Daten wurden nicht zur Analyse herangezogen)

1 x tgl.: Patient öffnete MEMS[®]-Behälter 1 x tgl. und bereitete wahrscheinlich zweite Dosis in einem anderen Behälter vor

4.2.1.1. MEMS®

In beiden Gruppen wurden verschiedene Verhaltensmuster bezüglich der Öffnung der MEMS®-Behälter beobachtet:

- Patient A zeigte eine nahezu perfekte Compliance, indem er den MEMS®-Behälter jeden Tag zweimal zu denselben Zeiten öffnete (Abbildung 4.2. / 1).
- Patient B öffnete den MEMS®-Behälter entweder immer nur morgens oder abends und bereitete sich wahrscheinlich die zweite Dosis für den Tag in einem anderen Behälter vor (Abbildung 4.2. / 2).
- Patient C zeigte keine Regelmäßigkeit in der Öffnung des MEMS®-Behälters. Sowohl die Anzahl als auch die Uhrzeit der Öffnungen des Behälters variierten von Tag zu Tag (Abbildung 4.2. / 3).
- Patient D öffnete den MEMS®-Behälter durchschnittlich einmal pro Woche und bereitete sich seine Dosen vermutlich in einer Wochendosette vor (Abbildung 4.2 / 4).

October 2004							November 2004							December 2004						
Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun	Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun	Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun
				1 2	2 2	3 2	1 2	2 2	3 2	4 2	5 2	6 2	7 2			1 2	2 2	3 2	4 2	5 2
4 1	5 2	6 2	7 2	8 2	9 2	10 1	8 2	9 2	10 2	11 2	12 2	13 2	14 2	6 2	7 2	8 2	9 2	10 2	11 2	12 2
11 2	12 2	13 2	14 2	15 2	16 2	17 2	15 2	16 2	17 2	18 2	19 2	20 2	21 2	13 2	14 2	15 2	16 1	17 2	18 2	19 2
18 2	19 2	20 2	21 2	22 2	23 2	24 2	22 2	23 2	24 2	25 2	26 2	27 2	28 2	20 2	21 2	22 2	23 2	24 2	25 2	26 2
25 2	26 2	27 2	28 2	29 2	30 2	31 2	29 2	30 2						27 2	28 2	29 2	30 2			

Abbildung 4.2. / 1: Exemplarische Darstellung der Compliance als „Calendar Plot“ für Patient A (Öffnung des MEMS®-Behälters erfolgt i. d. R. zweimal täglich).

October 2004							November 2004							December 2004						
Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun	Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun	Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun
				1 1	2 1	3 1	1 1	2 1	3 1	4 1	5 1	6 1	7 1			1 1	2 1	3 1	4 1	5 1
4 1	5 1	6 1	7 1	8 1	9 1	10 1	8 1	9 1	10 1	11 1	12 1	13 1	14 1	6 1	7 1	8 1	9 1	10 1	11 1	12 1
11 1	12 0	13 1	14 1	15 1	16 1	17 1	15 1	16 1	17 1	18 1	19 1	20 1	21 1	13 1	14 1	15 1	16 1	17 1	18 1	19 1
18 1	19 1	20 1	21 1	22 1	23 1	24 1	22 1	23 2	24 1	25 1	26 1	27 1	28 1	20 1	21 1	22 1	23 1	24 1	25 1	26 1
25 1	26 1	27 1	28 1	29 1	30 1	31 1	29 1	30 1						27 1	28 1	29 1	30 1			

Abbildung 4.2. / 2: Exemplarische Darstellung der Compliance als „Calendar Plot“ für Patient B (Öffnung des MEMS®-Behälters erfolgt i. d. R. einmal täglich).

June 2005							July 2005							August 2005						
Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun	Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun	Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun
		1 2	2 1	3 0	4 3	5 1					1 2	2 1	3 2	1 2	2 2	3 1	4 1	5 2	6 2	7 2
6 2	7 1	8 2	9 1	10 1	11 2	12 2	4 1	5 3	6 0	7 1	8 2	9 2	10 1	8 0	9 0	10 0	11 2	12 2	13 2	14 1
13 1	14 1	15 2	16 1	17 2	18 2	19 2	11 1	12 2	13 2	14 1	15 2	16 2	17 2	15 1	16 2	17 2	18 1	19 3	20 2	21 2
20 2	21 1	22 2	23 2	24 0	25 2	26 1	18 2	19 1	20 2	21 2	22 1	23 2	24 1	22 4	23 1	24 2	25 2	26 1	27 1	28 2
27 3	28 2	29 2	30 1				25 2	26 1	27 0	28 2	29 2	30 3	31 1	29 2	30 1					

Abbildung 4.2. / 3: Exemplarische Darstellung der Compliance als „Calendar Plot“ für Patient C (Öffnung des MEMS®-Behälters erfolgt unregelmäßig).

May 2004							June 2004							July 2004						
Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun	Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun	Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun
					1 0	2 0		1 0	2 0	3 0	4 1	5 0	6 0				1 0	2 1	3 1	4 1
3 0	4 0	5 0	6 1	7 0	8 0	9 0	7 0	8 0	9 0	10 1	11 0	12 0	13 0	5 1	6 0	7 1	8 0	9 0	10 0	11 0
10 0	11 0	12 1	13 0	14 0	15 0	16 0	14 0	15 0	16 1	17 0	18 0	19 0	20 0	12 0	13 1	14 0	15 0	16 0	17 0	18 1
17 1	18 0	19 0	20 0	21 0	22 0	23 1	21 0	22 1	23 0	24 0	25 0	26 0	27 0	19 0	20 0	21 0	22 0	23 0	24 1	25 0
24 0	25 1	26 0	27 0	28 0	29 1	30 0	28 1	29 0	30 0					26 0	27 0	28 0	29 0	30 1		
31 0																				

Abbildung 4.2. / 4: Exemplarische Darstellung der Compliance als „Calendar Plot“ für Patient D (Öffnung des MEMS®-Behälters erfolgt i. d. R. einmal wöchentlich).

50 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen. Ein Patient der Interventionsgruppe verstarb während des stationären Aufenthaltes. Ein weiterer Patient verstarb, bevor die MEMS®-Daten das erste Mal ausgelesen werden konnten. 4 Patienten der Interventions-

gruppe und 3 Patienten der Kontrollgruppe verwendeten von Beginn an Wochendosetten, so dass eine Auswertung der MEMS[®]-Daten nach Dosing Compliance, Taking Compliance, Timing Compliance und Drug Holidays nicht möglich war. Daher gingen die MEMS[®]-Daten von 20 Patienten der Interventionsgruppe und 21 Patienten der Kontrollgruppe in die Auswertung ein.

Da Krankenhausaufenthalte grundsätzlich aus der Analyse ausgeschlossen wurden, belief sich der mit MEMS[®] überwachte Zeitraum bei allen Patienten auf weniger als 366 Tage. Weitere Gründe für einen verkürzten Beobachtungszeitraum waren:

- Gebrauch von Wochendosetten ab einem bestimmten Zeitpunkt
- Bezug des Basisimmunsuppressivums ab einem bestimmten Zeitpunkt aus einer anderen Apotheke
- Patiententod vor Ende der Studie
- Fehlende Rückgabe der MEMS[®] nach Abschluss der Studie an die Apotheke

Der mit MEMS[®] überwachte Studienzeitraum war für die Interventions- und die Kontrollgruppe vergleichbar. Er betrug im Durchschnitt 225 (7–349) Tage für Patienten der Interventionsgruppe und 232 (10–361) Tage für Patienten der Kontrollgruppe ($p = 0,948$). In beiden Gruppen wiesen 4 Patienten Beobachtungszeiträume von weniger als 100 Tagen auf. Die Verteilung der mit MEMS[®] überwachten Zeiträume in Hunderterschritten zeigt Abbildung 4.2. / 5.

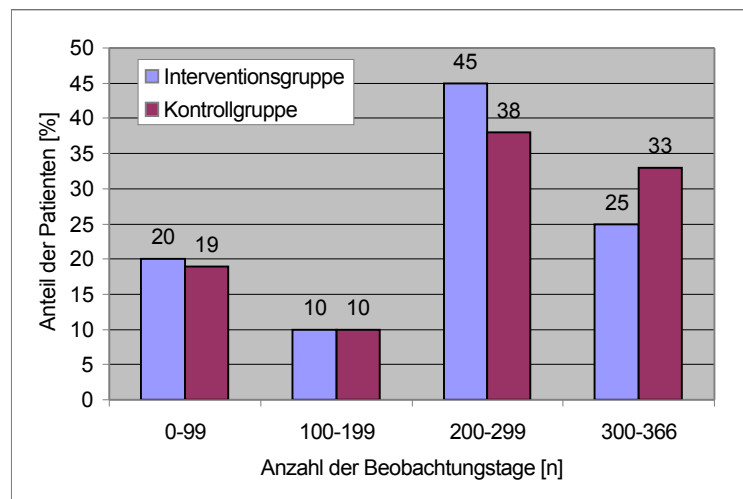


Abbildung 4.2. / 5: Verteilung der mit MEMS[®] erfassten Beobachtungszeiträume

4.2.1.1.1. Dosing Compliance (primärer Zielparameter)

Das Studienergebnis zur Dosing Compliance mit der immunsuppressiven Therapie, definiert als Prozent der Tage, an denen das Immunsuppressivum korrekt eingenommen wurde, zeigt Abbildung 4.2. / 6.

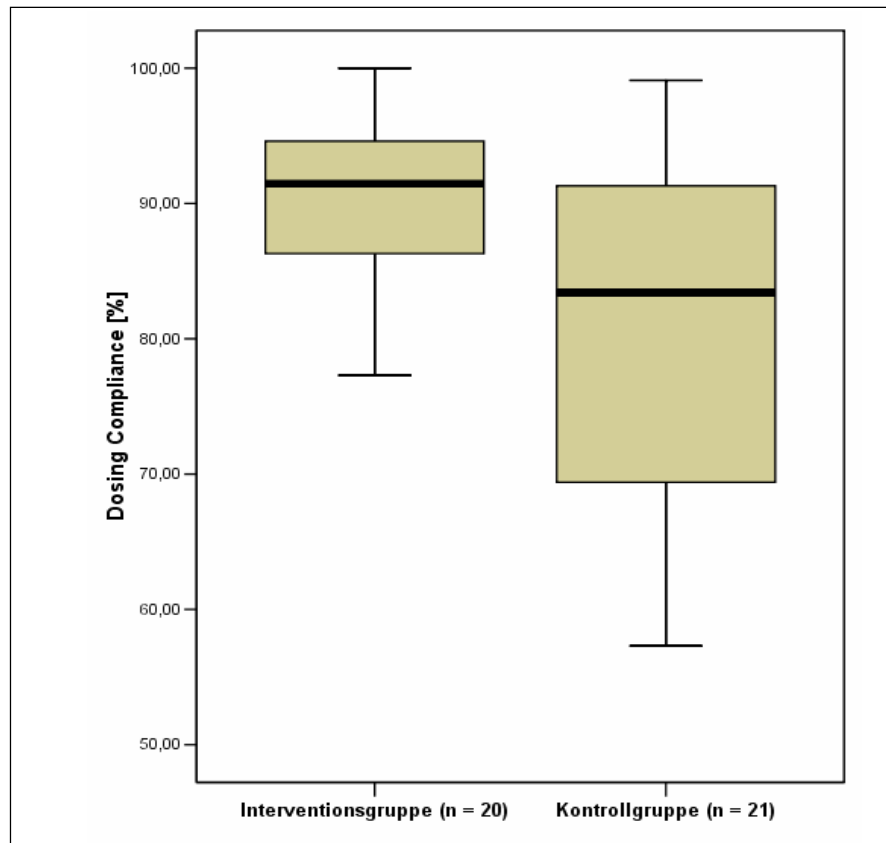


Abbildung 4.2. / 6: Dosing Compliance der Interventions- und Kontrollgruppe

Auf einem Signifikanzniveau von 5 % tendierten Patienten mit Pharmazeutischer Betreuung zu einer statistisch signifikant besseren Compliance als Patienten ohne Pharmazeutische Betreuung. Die mittlere Dosing Compliance der Interventionsgruppe betrug $90,2 \pm 6,2$ %; die der Kontrollgruppe $80,8 \pm 12,4$ % ($p = 0,015$; Mann-Whitney U-Test). Der Median der Interventionsgruppe lag bei 91,5 %, der Median der Kontrollgruppe bei 83,4 %. Die Spanne reichte in der Interventionsgruppe von 77,3 % bis 100,0 % und in der Kontrollgruppe von 57,3 % bis 99,1 %. Die Schiefe der Interventionsgruppe belief sich auf $-0,523$, die der Kontrollgruppe auf $-0,368$.

Die Quantile setzten sich wie folgt zusammen:

Interventionsgruppe: 25 %-Quantil: 86,0 %

75 %-Quantil: 95,1 %

Kontrollgruppe: 25 %-Quantil: 69,3 %

75 %-Quantil: 91,5 %

Nur 2 Patienten (10 %) der Interventionsgruppe, aber 9 Patienten (43 %) der Kontrollgruppe wiesen eine Dosing Compliance < 80 % auf ($p = 0,032$; Fisher Exact Test). Diese Patienten wurden in Bezug auf die Dosing Compliance als non-compliant eingestuft (Tabelle 4.2. / 3).

Tabelle 4.2. / 3: Dichotomisierung der Patienten in compliant/non-compliant bezüglich der Dosing Compliance (compliant ≥ 80 %) im ersten Jahr nach Lebertransplantation unter Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%].

	compliant	non-compliant
Interventionsgruppe n = 20	18 (90 %)	2 (10 %)
Kontrollgruppe n = 21	12 (57 %)	9 (43 %)

$p = 0,032$

4.2.1.1.2. Taking Compliance

Verglichen mit der Dosing Compliance zeigten beide Gruppen deutlich höhere Werte bei der Taking Compliance. Aufgrund der Definition kann die Taking Compliance über 100 % liegen, was auf eine Hypercompliance hindeutet. Die mittlere Taking Compliance betrug in der Interventionsgruppe $99,9 \pm 3,7$ % und in der Kontrollgruppe $96,6 \pm 8,2$ % ($p = 0,296$; Mann-Whitney U-Test). Bei einem Patienten (5 %) der Interventionsgruppe und 5 Patienten (21 %) der Kontrollgruppe lag die Taking Compliance unter 90 %. Der niedrigste Wert in der Interventionsgruppe lag bei 89,3 %, der niedrigste Wert in der Kontrollgruppe bei 84,3 %. Da sowohl Über- als auch Unterdosierungen als non-compliant Verhalten gewertet werden, wurden Patienten als compliant eingestuft, wenn ihre Taking Compliance mindestens 90 %, aber nicht über 110 % betrug. Diese Forderung erfüllten 19 Patienten (95 %) der Interventionsgruppe und 15 Patienten (71 %) der Kontrollgruppe ($p = 0,093$; Fisher Exact Test) (Tabelle 4.2. / 4).

Tabelle 4.2. / 4: Dichotomisierung der Patienten in compliant/non-compliant bezüglich der Taking Compliance (compliant: 90–110 %) im ersten Jahr nach Lebertransplantation unter Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%].

	compliant	non-compliant
Interventionsgruppe n = 20	19 (95 %)	1 (5 %)
Kontrollgruppe n = 21	15 (71 %)	6 (29 %)

$p = 0,093$

4.2.1.1.3. Timing Compliance

Die Boxplots in Abbildung 4.2. / 7 illustrieren die Verteilung der Timing Compliance beider Gruppen.

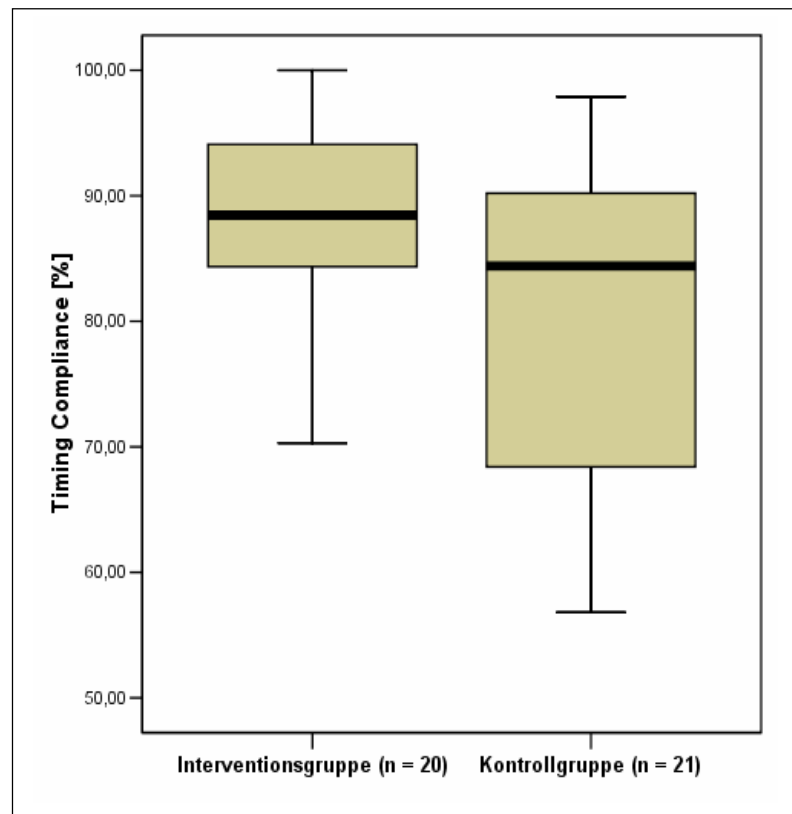


Abbildung: 4.2. / 7: Vergleich der Timing Compliance zwischen Interventions- und Kontrollgruppe

Die Timing Compliance zeigte in beiden Gruppen eine große Variationsbreite. Die mittlere Timing Compliance der Interventionsgruppe betrug $87,9 \pm 8,0$ % im Vergleich zu $81,1 \pm 13,8$ % in der Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe wurden Werte zwischen 70,3 und 100,0 %, in der Kontrollgruppe Werte zwischen 56,8 und 97,9 % gemessen ($p = 0,088$; Mann-Whitney U-Test). 3 Patienten (15 %) der Interventionsgruppe und 8 Patienten (38 %) der Kontrollgruppe wiesen eine Timing Compliance < 80 % auf ($p = 0,159$; Fisher Exact Test) (Tabelle 4.2. / 5). Diese Patienten wurden bezüglich der Timing Compliance als non-compliant eingestuft.

Tabelle 4.2. / 5: Dichotomisierung der Patienten in compliant/non-compliant der Timing Compliance (compliant \geq 80 %) im ersten Jahr nach Lebertransplantation unter Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%].

	compliant	non-compliant
Interventionsgruppe n = 20	17 (85 %)	3 (15 %)
Kontrollgruppe n = 21	13 (62 %)	8 (38 %)

$p = 0,159$

4.2.1.1.4. Drug Holidays

Die Zahl der Drug Holidays (DH) (keine Arzneimitteleinnahme > 48 h) lag in der Interventionsgruppe deutlich niedriger als in der Kontrollgruppe (Interventionsgruppe: DH = 7, Kontrollgruppe: DH = 24). Drug Holidays wurden bei 4 Patienten (20 %) der Interventionsgruppe und 10 Patienten (48 %) der Kontrollgruppe dokumentiert ($p = 0,100$; Fisher Exact Test) (Tabelle 4.2. / 6).

Drug Holidays von länger als 72 Stunden wurden bei keinem Patienten der Interventionsgruppe, aber 3 Patienten der Kontrollgruppe beobachtet.

Tabelle 4.2. / 6: Dichotomisierung der Patienten in compliant/non-compliant bezüglich der Drug Holidays (> 48 h) (compliant: 0 DHs) im ersten Jahr nach Lebertransplantation unter Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%].

	compliant	non-compliant
Interventionsgruppe n = 20	16 (80 %)	4 (20 %)
Kontrollgruppe n = 21	11 (52 %)	10 (48 %)

$p = 0,100$

4.2.1.2. Arzneimittelschwundmessung

Ein Patient der Interventionsgruppe verstarb während des Krankenhausaufenthaltes nach der Transplantation. Bei einem weiteren Patienten der Interventionsgruppe wurde die immunsuppressive Therapie aufgrund eines Lymphoms umgestellt, so dass eine Arzneimittelschwundmessung nicht möglich war. Folglich konnten bezüglich der Arzneimittelschwundmessung 24 Patienten der Interventions- und 24 Patienten der Kontrollgruppe ausgewertet werden.

Aufgrund der großen intraindividuellen Schwankungen in den Compliance-Raten, die mittels Arzneimittelschwundmessung bestimmt wurden, wurden die Mittelwerte keiner expo-

rativen Analyse unterzogen, sondern lediglich zur Verifizierung der mittels MEMS® gemessenen Daten herangezogen.

Kein Patient der Interventionsgruppe, aber 6 Patienten der Kontrollgruppe zeigten mittlere Compliance-Raten kleiner 90 %. Ein Patient der Kontrollgruppe wies eine Compliance-Rate von 148 % auf. Vergleichbar mit der Definition der Taking Compliance wurden Patienten mit Compliance-Raten zwischen 90 % und 110 % als compliant eingestuft. Diese Anforderung erfüllten 100 % der Patienten der Interventionsgruppe und 71 % der Patienten der Kontrollgruppe ($p = 0,009$; Fisher Exact Test) (Tabelle 4.2. / 7).

Tabelle 4.2. / 7: Dichotomisierung der Patienten in compliant/non-compliant mittels der Arzneimittelschwundmessung (compliant: 90–110 %) im ersten Jahr nach Lebertransplantation unter Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%].

	compliant	non-compliant
Interventionsgruppe n = 24	24 (100 %)	0 (0 %)
Kontrollgruppe n = 24	17 (71 %)	7 (29 %)

$p = 0,009$

4.2.1.3. Blutspiegelmessung

Ebenso wie bei der Arzneimittelschwundmessung konnten die Blutspiegelwerte von 24 Patienten der Interventions- und 24 Patienten der Kontrollgruppe ausgewertet werden. 10 von 125 (8 %) gemessenen Blutspiegeln der Interventionsgruppe und 27 von 121 (22 %) gemessenen Blutspiegeln der Kontrollgruppe lagen im subtherapeutischen Bereich ($p = 0,002$, Fisher Exact Test). In der Interventionsgruppe wiesen 8, in der Kontrollgruppe 13 Patienten Blutspiegel unterhalb des Zielbereichs auf ($p = 0,244$; Fisher Exact Test) (Tabelle 4.2. / 8). 17 von 125 (14 %) gemessenen Blutspiegeln der Interventionsgruppe und 32 von 121 (26 %) gemessenen Blutspiegeln der Kontrollgruppe lagen oberhalb des Zielbereichs. Folglich lagen insgesamt 98 von 125 (78 %) gemessenen Blutspiegeln der Interventionsgruppe und 62 von 121 (51 %) gemessenen Blutspiegeln der Kontrollgruppe im Zielbereich. Von 11 Patienten der Kontrollgruppe, aber von nur einem Patienten der Interventionsgruppe mussten die Blutspiegel des ersten Ambulanzbesuches aus der Analyse ausgeschlossen werden, weil die Patienten vor der Blutabnahme ihr Immunsuppressivum bereits eingenommen hatten. Die Bestimmung des Talspiegels war daher nicht möglich.

Tabelle 4.2. / 8: Dichotomisierung der Patienten in compliant/non-compliant mittels der Blutspiegelmessung (compliant: 0 Blutspiegel im subtherapeutischen Bereich) im ersten Jahr nach Lebertransplantation unter Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%].

	compliant	non-compliant
Interventionsgruppe n = 24	16 (67 %)	8 (33 %)
Kontrollgruppe n = 24	11 (46 %)	13 (54 %)

p = 0,244

4.2.1.4. Fragebogen nach Morisky

Tabelle 4.2. / 9 zeigt die Ergebnisse der Befragung zur Compliance nach Morisky bei Aufnahme in die Studie (t_0) sowie 6 (t_1) und 12 Monate (t_2) nach Entlassung aus dem Krankenhaus für die Interventionsgruppe (IG) und Kontrollgruppe (KG).

Tabelle 4.2. / 9: Patientenantworten auf die Fragen des Fragebogens nach Morisky unter Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%].

Patient antwortet mit „ja“ auf:	IG t0: n = 26	KG t0: n = 24	IG t1: n = 23	KG t1: n = 21	IG t2: n = 23	KG t2: n = 19
0 Fragen	12 (46 %)	12 (50 %)	20 (87 %)	13 (62 %)	20 (87 %)	12 (63 %)
1 Frage	8 (31 %)	7 (29 %)	2 (9 %)	5 (24 %)	2 (9 %)	4 (21 %)
2 Fragen	4 (15 %)	4 (17 %)	1 (4 %)	3 (14 %)	1 (4 %)	3 (15 %)
3 Fragen	1 (4 %)	1 (4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
4 Fragen	1 (4 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)

IG: Interventionsgruppe
KG: Kontrollgruppe

t₀: Aufnahmegespräch
t₁: 6 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus
t₂: 12 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus

Zu Beginn der Studie antworteten 46 % der Interventionsgruppe und 50 % der Patienten der Kontrollgruppe auf alle 4 Fragen mit „nein“. Mit „ja“ auf eine oder mehrere Fragen antworteten 54 % der Interventionsgruppe und 50 % der Kontrollgruppe. Nach 6 Monaten beantworteten 87 % der Interventionsgruppe und 62 % der Kontrollgruppe alle 4 Fragen mit „nein“ (p = 0,083; Fisher Exact Test) (Tabelle 4.2. / 10). Nach 12 Monaten änderte sich das Ergebnis kaum. 87 % der Patienten der Interventions- und 63 % der Kontrollgruppe antworteten auf alle 4 Fragen mit „nein“.

Tabelle 4.2. / 10: Dichotomisierung der Patienten in compliant/non-compliant mittels des Fragebogens nach Morisky (compliant: 0 Fragen mit „ja“ beantwortet) 6 Monate nach Lebertransplantation unter Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%].

	compliant	non-compliant
Interventionsgruppe n = 23	20 (87 %)	3 (13 %)
Kontrollgruppe n = 21	13 (62 %)	8 (38 %)

p = 0,083

4.2.1.5. Selbsteinschätzung der Patienten

In Verbindung mit dem Fragebogen nach Morisky wurden die Patienten nach 6 Monaten schriftlich befragt, wie viele Einnahmen des Basisimmunsuppressivums sie in den letzten 4 Wochen vergessen hatten. 22 Patienten der Interventionsgruppe und 21 Patienten der Kontrollgruppe beantworteten die Frage. Das Ergebnis ist in Tabelle 4.2. / 11 dargestellt.

Tabelle 4.2. / 11: Angaben über vergessene Arzneimitteleinnahmen des Basisimmunsuppressivums in den letzten 4 Wochen (Zeitpunkt: 6 Monate nach Lebertransplantation) unter Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%].

Anzahl vergessener Einnahmen	Interventionsgruppe n = 22	Kontrollgruppe n = 21
0	20 (91 %)	16 (76 %)
1	2 (9 %)	2 (9,5 %)
2	0 (0 %)	2 (9,5 %)
3	0 (0 %)	1 (5 %)

Lediglich 9 % der Patienten der Interventionsgruppe und 25 % der Patienten der Kontrollgruppe gaben an, die Arzneimitteleinnahme in den letzten 4 Wochen vergessen zu haben (p = 0,240; Fisher Exact Test) (Tabelle 4.2. / 12). Ein Patient der Kontrollgruppe vergaß laut Selbsteinschätzung die Arzneimitteleinnahme in den vergangenen 4 Wochen dreimal.

Tabelle 4.2. / 12: Dichotomisierung der Patienten in compliant/non-compliant mittels der Selbsteinschätzung (compliant: keine vergessene Einnahme) 6 Monate nach Lebertransplantation unter Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%].

	compliant	non-compliant
Interventionsgruppe n = 22	20 (91 %)	2 (9 %)
Kontrollgruppe n = 21	16 (76 %)	5 (24 %)

p = 0,240

4.2.1.6. Gesamtcompliance

Unter Einbeziehung aller zur Compliance-Messung eingesetzten Methoden wurden 2 Patienten (8 %) der Interventionsgruppe und 10 Patienten (42 %) der Kontrollgruppe als non-compliant eingestuft ($p = 0,017$; Fisher Exact Test) (Tabelle 4.2. / 13).

Tabelle 4.2. / 13: Dichotomisierung der Patienten in compliant/non-compliant unter Einbeziehung aller auswertbaren Methoden zur Compliance-Messung im ersten Jahr nach Lebertransplantation unter Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%].

	compliant	non-compliant
Interventionsgruppe n = 24	22 (92 %)	2 (8 %)
Kontrollgruppe n = 24	14 (58 %)	10 (42 %)

$p = 0,017$

4.2.1.7. Vergleich der Methoden zur Compliance-Messung

Tabelle 4.2. / 14 fasst die Ergebnisse der einzelnen Methoden zur Compliance-Messung zusammen.

Tabelle 4.2. / 14: Zusammenfassung aller eingesetzten Methoden zur Compliance-Messung; aufgeführt ist der jeweils als compliant eingestufte Anteil der Patienten unter Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%].

	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Gruppenvergleich
Dosing Compliance (n = 20/21)	18 (90 %)	12 (57 %)	$p = 0,032$
Taking Compliance (n = 20/21)	19 (95 %)	15 (71 %)	$p = 0,093$
Timing Compliance (n = 20/21)	17 (85 %)	13 (62 %)	$p = 0,159$
Drug Holidays (n = 20/21)	16 (80 %)	11 (52 %)	$p = 0,100$
AM-Schwundmessung (n = 24/24)	24 (100 %)	17 (71 %)	$p = 0,009$
Blutspiegelmessung (n = 24/24)	16 (67 %)	11 (46 %)	$p = 0,244$
Morisky-Fragebogen (n = 23/21)	20 (87%)	13 (62 %)	$p = 0,083$
Selbsteinschätzung (n = 22/21)	20 (91 %)	16 (76 %)	$p = 0,240$
Gesamtcompliance (n = 24/24)	22 (92 %)	14 (58 %)	$p = 0,017$

In Abbildung 4.2. / 8 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt.

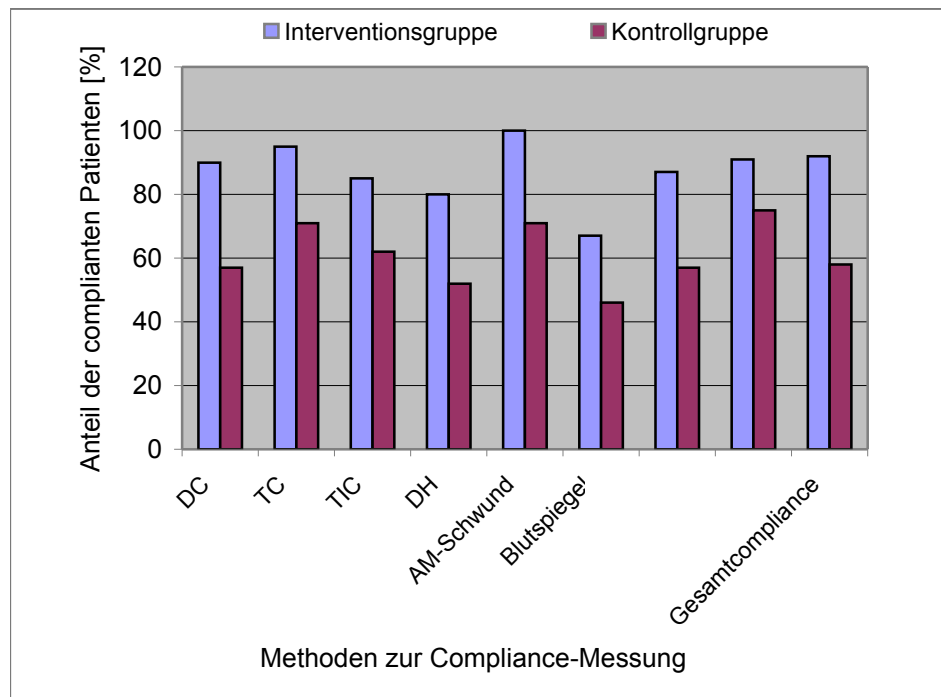


Abbildung: 4.2. / 8: Vergleich der Ergebnisse aller Methoden zur Compliance-Messung. Dargestellt ist der Anteil der Patienten [%], der mit der jeweiligen Methode als compliant eingestuft wurde.

Die Patienten der Interventionsgruppe zeigten bei allen Methoden zur Compliance-Messung bessere Ergebnisse als die Patienten der Kontrollgruppe. In beiden Gruppen war der als compliant eingestufte Anteil der Patienten bei der Arzneimittelschwundmessung und der Selbsteinschätzung am höchsten. Die schlechtesten Compliance-Ergebnisse wurden in beiden Gruppen mit den Methoden Blutspiegelmessungen und Drug Holidays dokumentiert.

4.2.2. Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie

Abbildung 4.2. / 9 zeigt das Ergebnis der Auswertung des Patienteninterviews zur Arzneimitteltherapie ca. 2 Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus. Im Rahmen ihres ersten Ambulanzbesuches konnten 25 Patienten der Interventionsgruppe und 24 Patienten der Kontrollgruppe interviewt werden. Ein Patient verstarb während des Krankenhausaufenthaltes, so dass bei diesem Patienten keine Daten erhoben werden konnten.

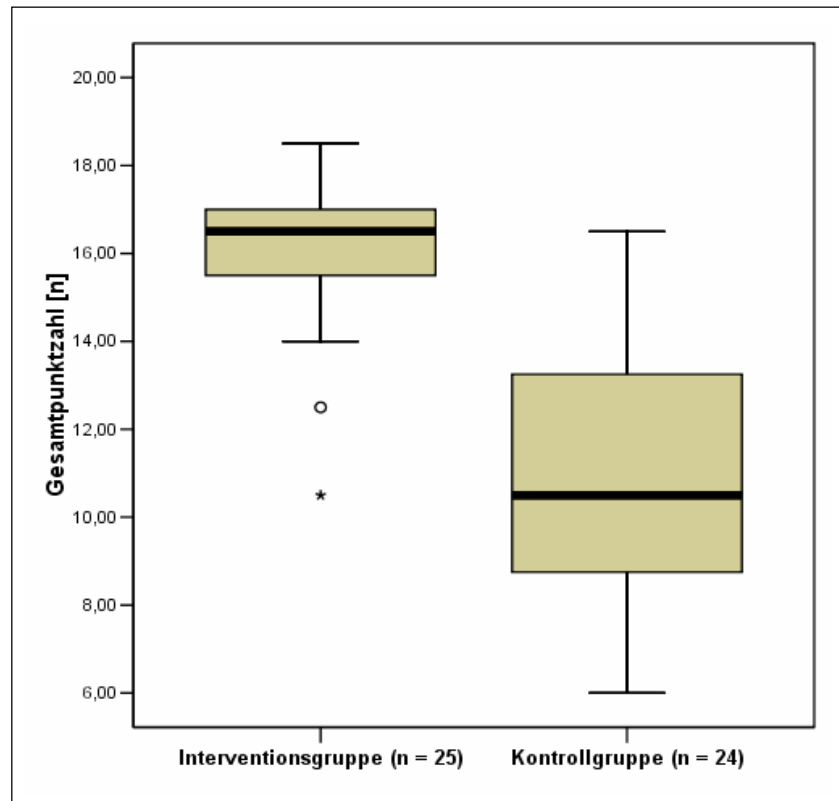


Abbildung 4.2. / 9: Vergleich der im Rahmen des Interviews zur Arzneimitteltherapie erzielten Gesamtpunktzahlen [n] von Interventionsgruppe und Kontrollgruppe ca. 2 Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus.

Patienten der Interventionsgruppe erzielten durch besseres Wissen deutlich höhere Gesamtpunktzahlen als Patienten der Kontrollgruppe (Median: 16,1, Min: 10,5, Max: 18,5 versus Median: 11,0, Min: 6,0, Max: 16,5; $p < 0,001$; Abbildung 4.2. / 9).

Nach dem Interview schätzte der Interviewer, der nicht wusste, zu welcher Gruppe der Patient randomisiert wurde, die Sicherheit des Patienten im Umgang mit seinen Arzneimitteln auf einer 4-Punkte Skala (sehr gut – gut – mäßig – schlecht) subjektiv ein. Das Ergebnis dieser Einschätzung zeigt Abbildung 4.2. / 10.

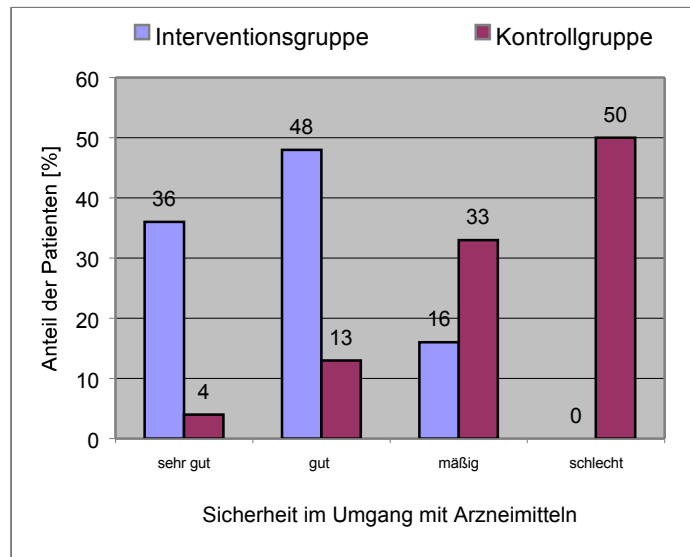


Abbildung 4.2. / 10: Einschätzung der Sicherheit der Patienten im Umgang mit ihren Arzneimitteln durch den Interviewer ca. 2 Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus

Die Einschätzung des Interviewers zur Sicherheit im Umgang mit den Arzneimitteln fiel bei den Patienten der Interventionsgruppe eindeutig besser aus als bei Patienten, die während des stationären Aufenthaltes nicht beraten wurden. Lediglich bei 16 % der Patienten der Interventionsgruppe, aber bei 83 % der Kontrollgruppe wurde die Sicherheit im Umgang mit den Arzneimitteln als mäßig oder schlecht eingeschätzt ($p < 0,001$; Fisher Exact Test).

Fragen nach Indikation und Einnahmedauer des Immunsuppressivums wurden 2 Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus von Patienten der Interventionsgruppe sicher beantwortet, während 9 Patienten (34 %) der Kontrollgruppe nicht wussten, dass sie ihr Immunsuppressivum lebenslang einnehmen müssen. 5 Patienten (20 %) der Kontrollgruppe war nicht bekannt, dass es bei Absetzen des Immunsuppressivums zu einer Abstoßungsreaktion kommen kann. Lediglich ein Patient (4 %) der Interventionsgruppe, aber 11 Patienten (46 %) der Kontrollgruppe wussten nicht, dass sie vor der Blutabnahme ihr Immunsuppressivum nicht einnehmen dürfen. Die geringsten Punktzahlen wurden in beiden Gruppen auf die Frage nach den unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) erzielt. Patienten der Interventionsgruppe konnten im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe ihre Begleitmedikation in der Regel problemlos aufzählen. Die Ergebnisse ausgewählter Fragen des Interviews sind in Abbildung 4.2. / 11 dargestellt.

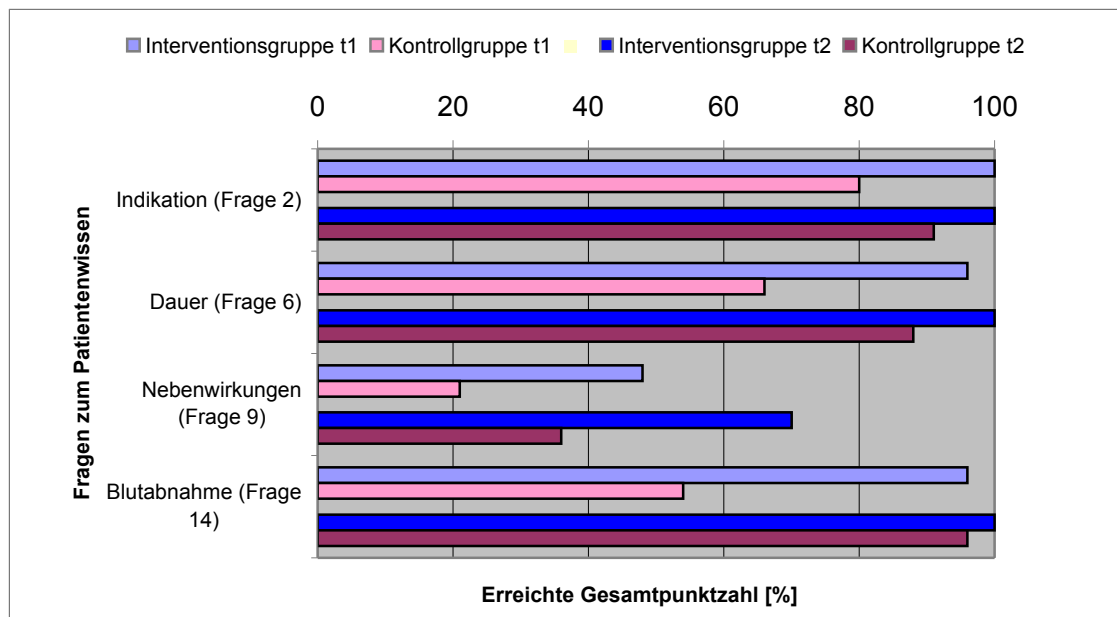


Abbildung 4.2. / 11: Ergebnisse ausgewählter Fragen des Interviews zum Patientenwissen unter Angabe der erreichten Gesamtpunktzahl der Interventions- und Kontrollgruppe [%] ca. 2 Wochen (t_1) und 1 Jahr (t_2) nach Entlassung aus dem Krankenhaus

12 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus war in beiden Gruppen eine Verbesserung des Patientenwissens zu erkennen. Die mittlere Gesamtpunktzahl der Interventionsgruppe fiel allerdings immer noch deutlich höher aus als die der Kontrollgruppe (Median: 18,0 Min: 14,0, Max: 20,0 versus Median: 14,0, Min: 9,0, Max: 19,0; $p < 0,001$). Auch die Einschätzung durch den Interviewer ergab erneut deutlich bessere Ergebnisse für die Patienten der Interventionsgruppe.

4.2.3. Patientenzufriedenheit mit dem Pharmazeutischen Betreuungsservice

20 der 26 Patienten der Interventionsgruppe füllten den Fragebogen zur Patientenzufriedenheit mit dem Pharmazeutischen Betreuungsservice aus (Rücklaufquote: 76 %). Insgesamt bewerteten die Patienten den Betreuungsservice äußerst positiv. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4.2. / 15 dargestellt.

Tabelle: 4.2. / 15: Bewertung des stationären pharmazeutischen Betreuungsservices durch die Patienten unter Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%].

Aussage trifft zu...	gar nicht	wenig	ziemlich	genau
1. Bei den Beratungsgesprächen habe ich für mich Neues erfahren.	0 (0 %)	1 (5 %)	1 (5 %)	18 (90 %)
2. Die Informationsvermittlung war für mich verständlich.	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (5 %)	19 (95 %)
3. Die Apotheker/innen haben sich genügend Zeit für die Beratung genommen.	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (5 %)	19 (95 %)
4. Die Beratung war zu knapp.	19 (95 %)	1 (5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
5. Die Beratung war zu ausführlich.	19 (95 %)	1 (5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
6. Fragen konnten gestellt werden und wurden verständlich beantwortet.	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	20 (100 %)
7. Die mitgegebenen Unterlagen waren für mich hilfreich.	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (20 %)	16 (80 %)
8. Die schriftlichen Unterlagen habe ich mir <u>nicht</u> mehr durchgelesen.	18 (90 %)	1 (5 %)	0 (0 %)	1 (5 %)
9. Die Beratung habe ich insgesamt als für mich nützlich empfunden.	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	20 (100 %)

10 Patienten nutzten die Möglichkeit, Kommentare, Lob, Kritik oder Anregungen als Freitext zu formulieren. Die Aussagen der Patienten sind in Tabelle 4.2. / 16 aufgelistet:

Tabelle 4.2. / 16: Ergänzende Kommentare der Patienten

- Vielen Dank für beste fachliche und prompte Beratung.
- Ich finde es gut, den Patienten aufzuklären, ihn zur Mitarbeit aufzufordern und zur Selbständigkeit und Eigenverantwortlichkeit zu erziehen.
- Von den Apothekerinnen dieses Klinikums kann sich so mancher Arzt und so manche Schwester eine dicke Scheibe abschneiden. Die persönlichen Kenntnisse allein und die Problematik der Einnahmezeiten von Medikamenten in Bezug auf Mahlzeiten habe ich z. B. nur durch dieses sehr engagierte „Personal“. Der Beratungsservice gehört für mich zur guten Behandlung einfach dazu.
- Die Beratung war sehr gut.
- Vielen Dank für die äußerst freundliche und kompetente Beratung!
- Ich bin bei der Apotheke der Unikliniken Mainz sehr gut aufgehoben und bin dankbar für die hilfsbereite und gute Betreuung hinsichtlich der Medikamente, die ich einnehmen muss. Es bleibt auch immer noch Zeit für ein privates Wort, das mir hin und wieder sehr gut tut. Vielen Dank.
- Das Beratungsgespräch war sehr informativ. Weiter so!!! Danke.
- Die Apothekerin hat mich sehr gut beraten! Alle Fragen wurden sehr gut beantwortet. Auf die Apotheke ist wirklich Verlass!
- Keine Kritik, nur Lob!!!
- Die Beratung hat mir viel Angst genommen und Sicherheit gegeben.

4.2.4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4.2. / 17 vergleicht die Mittelwerte der 8 Items des SF-36 der Interventionsgruppe (IG) und der Kontrollgruppe (KG) bei Entlassung aus dem Krankenhaus (t_1) und 6 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus (t_2).

Tabelle 4. 2. / 17: Vergleich der 8 Items des SF-36 zwischen Interventions- (IG) und Kontrollgruppe (KG) bei Entlassung (t_1) und 6 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus (t_2), angegeben sind Mittelwerte und Standardabweichung

SF-36 Items	IG (t_1) n = 15	KG (t_1) n = 16	Gruppen- vergleich*	IG (t_2) n = 20	KG (t_2) n = 20	Gruppen- vergleich*
Körperliches Befinden	43,7 ± 28,9	40,6 ± 23,4	p = 0,740	52,8 ± 24,8	48,7 ± 25,1	p = 0,667
Körperliche Rollenfunktion	19,6 ± 35,6	18,3 ± 38,3	p = 0,591	36,3 ± 41,0	25,4 ± 33,4	p = 0,513
Körperlicher Schmerz	67,5 ± 29,8	52,8 ± 30,4	p = 0,216	62,9 ± 26,5	61,9 ± 25,1	p = 0,989
Allgemeine Gesundheits- wahrnehmung	56,0 ± 21,6	55,1 ± 19,8	p = 0,922	63,4 ± 17,9	53,9 ± 15,2	p = 0,134
Vitalität	41,0 ± 20,0	44,7 ± 25,2	p = 0,626	50,8 ± 21,9	47,3 ± 17,8	p = 0,444
Soziale Funktionen	60,0 ± 30,3	54,7 ± 32,2	p = 0,682	77,0 ± 26,4	62,5 ± 24,0	p = 0,095
Emotionale Rollenfunktion	64,4 ± 44,4	57,1 ± 47,9	p = 0,747	73,7 ± 42,4	50,0 ± 46,1	p = 0,134
Psychisches Wohlbefinden	72,5 ± 16,6	60,3 ± 22,4	p = 0,129	73,7 ± 17,8	62,0 ± 14,3	p = 0,044

* Mann-Whitney U-Test

Zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus unterschieden sich die beiden Gruppen bezüglich der 8 Items des Fragebogens nicht wesentlich. Nach 6 Monaten bewerteten Patienten der Interventionsgruppe ihr psychisches Wohlbefinden eindeutig besser als Patienten der Kontrollgruppe ($p = 0,044$, Mann-Whitney U-Test). Alle anderen Skalenwerte unterschieden sich nicht erheblich (Abbildung 4.2. /12 und 4.2. / 13).

Die Auswertung der Ergebnisse des SF-36 zum Erhebungszeitpunkt t_3 (12 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus) erfolgt in einem sich an die vorliegende Studie anschließenden Folgeprojekt.

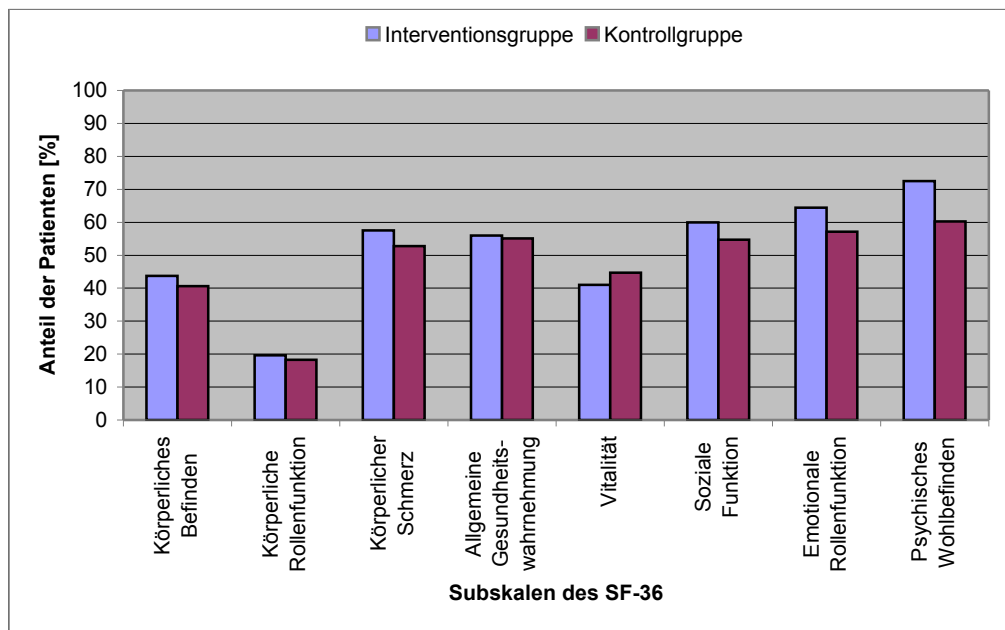


Abbildung 4.2. / 12: Vergleich der 8 Subskalen des SF-36 zwischen Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe bei Entlassung aus dem Krankenhaus; IG: n = 16; KG: n = 15

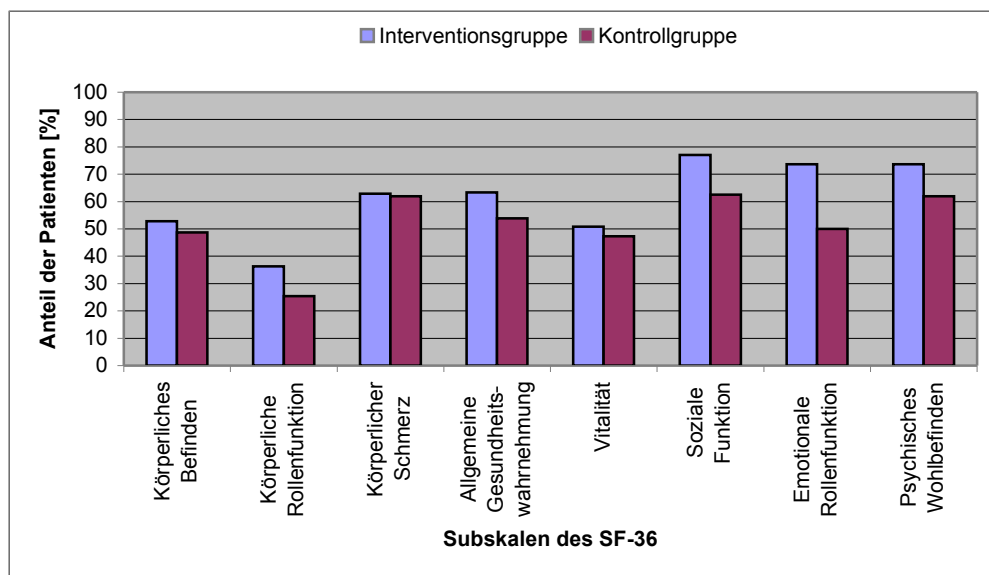


Abbildung 4.2. / 13: Vergleich der 8 Subskalen des SF-36 zwischen Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe 6 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus; IG: n = 20; KG: n = 20

4.2.5. Arzneimittelbezogene Probleme

Während des Studienzeitraumes dokumentierte der Krankenhausapotheker alle aufgetretenen arzneimittelbezogenen Probleme und darauf folgende Interventionen. Die arzneimittelbezogenen Probleme und Interventionen wurden nach dem PI-Doc[®]-System nach Schaefer codiert. Die dokumentierten arzneimittelbezogenen Probleme sind in Tabelle 4.2. / 18 aufgelistet.

Tabelle 4.2. / 18: Aufgetretene arzneimittelbezogene Probleme während des Studienzeitraums unter Angabe der absoluten Häufigkeiten [n].

A: Unzweckmäßige Wahl eines Arzneimittels	Anzahl [n]
A1: Arzneimittel für die Indikation ungeeignet	4
A2: Physiologische Kontraindikation nicht berücksichtigt	2
A3: Kontraindikation durch Begleiterkrankung nicht berücksichtigt	2
A4: Unbeabsichtigte Doppelverordnung des gleichen Wirkstoffes	3
A5: Unbeabsichtigte Doppelverordnung aus der gleichen Wirkstoffgruppe	2
A7: Falsche Stärke	2
A8: Unzweckmäßige Darreichungsform	2
A12: Unzweckmäßige Substitution eines Generikums	3
C: Unzweckmäßige Anwendung durch den Patienten/Compliance	
C1: Ungeeignetes Wissen über die Applikation des Arzneimittels	4
C2: Handhabungsprobleme des Patienten	1
C3: Patient wendet Arzneimittel ohne vorliegende Indikation an	3
C4: Patient wendet empfohlenes Arzneimittel nicht an	4
C5: Selbständige Änderung der empfohlenen Dosierung durch den Patienten	5
C6: Unzweckmäßige Dauer der Anwendung	15
C7: Unzweckmäßiger Anwendungszeitpunkt	8
C8: Kein oder unzureichendes Drug Monitoring, wo empfohlen	8
D: Unzweckmäßige Dosierung	
D1: Patient kennt die Dosierung nicht	*
D3: Überdosierung	7
D4: Unterdosierung	5
E: Arzneimittelinteraktion	
E1: Hinweis auf eine Arzneimittelinteraktion aus der Literatur	5
E2: Symptome einer Interaktion	5
E3: Angst des Patienten vor einer Interaktion	2
F: Unerwünschte Arzneimittelwirkung	
F1: Angst des Patienten vor unerwünschter Arzneimittelwirkung	*
F2: Symptome einer unerwünschten Arzneimittelwirkung	7**
F3: Arzneimittel wegen nicht tolerierbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen abgesetzt	5
G: Sonstige Probleme	
GP6: Patient erhält trotz bestehender Indikation kein Arzneimittel	18
GA1: Fehlende oder unvollständige ärztliche Information zur Arzneimittelanwendung	2

GT2: Probleme mit der Krankenkasse (Kostenübernahme)	6
GS1: Probleme bei Einstellung der Blutspiegel auf therapeutischen Zielbereich	13
GS2: Unsicherheit des Patienten/Arztes bezüglich Zusatzmedikation (Sinn/Unsinn, Kontraindikation, Wechselwirkungen)	12
GP3: Zusatzschulung (z. B. Marcumar [®] , Diabetes mellitus) erforderlich	7

*Nicht nach PI-Doc[®] codiert

**Nur nach PI-Doc[®] codiert, wenn nicht tolerierbar und Intervention folgte

Insgesamt wurden im Studienzeitraum 162 arzneimittelbezogene Probleme bei 26 Patienten (durchschnittlich 6 Probleme pro Patient) dokumentiert. Abbildung 4.2. / 14 zeigt die Häufigkeitsverteilung der arzneimittelbezogenen Probleme in Prozent. Aufgeführt sind arzneimittelbezogene Probleme mit einer absoluten Häufigkeit ≥ 6 . Arzneimittelbezogene Probleme, die seltener als 6-mal dokumentiert wurden, sind unter „Übrige“ zusammengefasst.

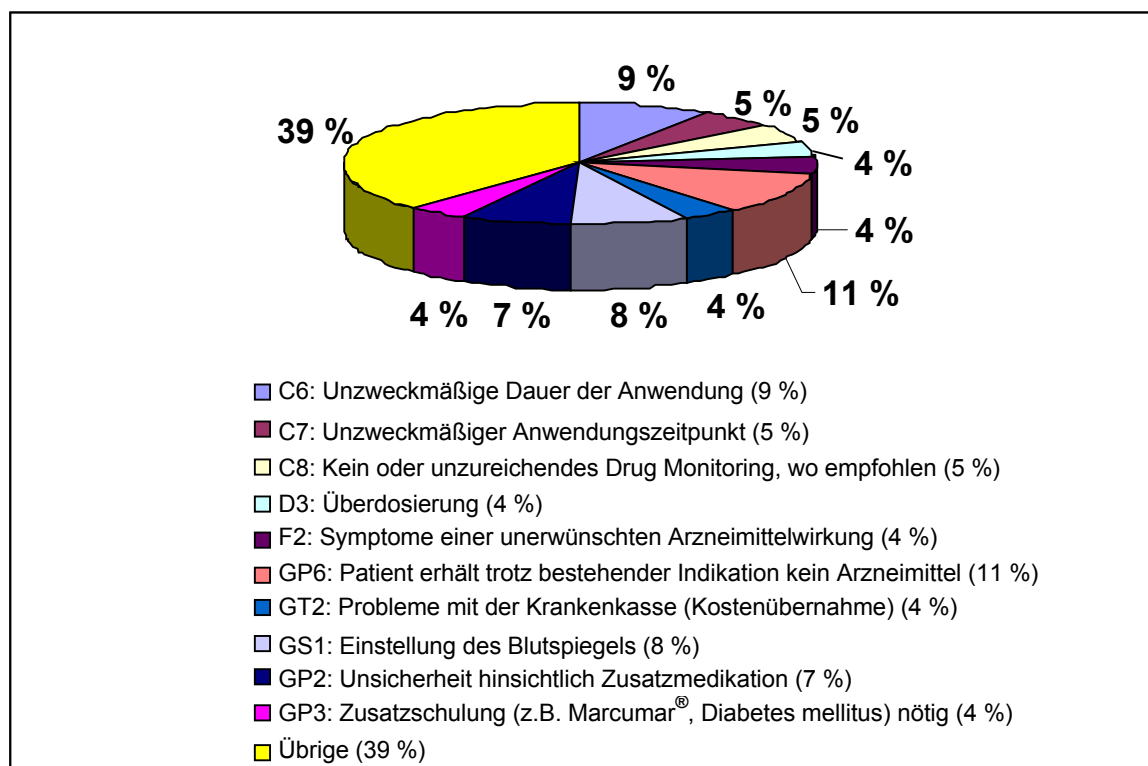


Abbildung 4.2. / 14: Häufigkeitsverteilung der arzneimittelbezogenen Probleme [%]

73 % der arzneimittelbezogenen Probleme traten in Verbindung mit rezeptpflichtigen Arzneimitteln auf, 27 % in Verbindung mit freiverkäuflichen Arzneimitteln. Erwartungsgemäß betrafen 45 % der aufgetretenen arzneimittelbezogenen Probleme die immunsuppressive Therapie, 10 % der Probleme traten in Verbindung mit Antibiotika auf.

Die Interventionen des Krankenhausapothekers, die auf die arzneimittelbezogenen Probleme folgten, wurden ebenfalls dokumentiert und nach dem PI-Doc[®] System codiert. In

der vorliegenden Arbeit folgte auf jedes beobachtete arzneimittelbezogene Problem die erforderliche Intervention, so dass im Studienzeitraum 162 Interventionen dokumentiert wurden. In der Regel wurde jeder Intervention neben dem speziellen Interventionscode zusätzlich ein allgemeiner Interventionscode zugeordnet (Ausnahme bestanden z. B. bei Kontakt mit der Krankenkasse). Eine Compliance-Förderung, eine Schulung bei Erstverordnung eines Arzneimittels sowie die Dokumentation unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfolgte bei jedem regulären Treffen mit dem Krankenhausapotheker. Als Bestandteil des Pharmazeutischen Betreuungsservices wurden diese Maßnahmen nicht als Interventionen nach dem PI-Doc[®] System codiert. Die Interventionen sind in Tabelle 4.2. / 19 aufgeführt.

Tabelle 4.2. / 19: Erfolgte Interventionen bei arzneimittelbezogenen Problemen während des Studienzeitraumes unter Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%].

I: Allgemeine Interventionen	Anzahl [n]
IO: Literaturrecherche	17
I1: Beratung und Schulung des Patienten	37
I2: Kontaktaufnahme mit dem Arzt	96
A: Intervention bei unzweckmäßiger Wahl eines Arzneimittels	
IA1: Auswahl bzw. Klärung der für Indikation geeigneten Arzneimittel	4
IA2: Klärung bezüglich physiologischer Kontraindikation	2
IA3: Klärung bezüglich Kontraindikation durch Begleiterkrankung	2
IA4: Klärung einer Doppelverordnung des gleichen Wirkstoffes	3
IA5: Klärung einer Doppelverordnung aus der gleichen Wirkstoffgruppe	3
IA6: Klärung bezüglich fehlender bzw. unzweckmäßiger Applikationshilfen	2
IA7: Ermittlung der korrekten Stärke	2
IA8: Ermittlung der korrekten Darreichungsform	2
IA12: Klärung bezüglich einer nicht tolerierten Generika-Substitution	3
C: Intervention bei unzweckmäßiger Anwendung durch den Patienten/Compliance	
IC1: Hinweis zur korrekten Applikation	4
IC2: Demonstration der korrekten Applikation, Üben mit dem Patienten	1
IC3: Aufklärung über Risiken einer nicht indikationsgerechten Arzneimittelanwendung	3
IC4: Klärung der Ursache für eine primäre Non-Compliance und Beratung	4
IC5: Klärung der Ursachen für eine Veränderung der empfohlenen Dosierung durch den Patienten und Beratung	5
IC7: Klärung bezüglich eines unzweckmäßigen Anwendungszeitpunkts oder/und Beratung	8
IC8: Initiieren eines Drug-Monitorings durch den Arzt	8
D: Intervention bei unzweckmäßiger Dosierung	
ID1: Information des Patienten über die Dosierung	*
ID3: Klärung einer Überdosierung	7
ID4: Klärung einer Unterdosierung	5

E: Intervention bei Arzneimittelinteraktionen

IE1: Versuch zur Klärung der klinischen Relevanz der Arzneimittelinteraktion	5
IE2: Beobachtung von Interaktionssymptomen, Versuch einer Klärung mit dem Arzt	5
IE3: Beratung des Patienten bei Angst vor einer Interaktion	2

U: Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)

IF1: Beratung des Patienten bei Angst vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen	*
IF2: Erfassung von Symptomen einer unerwünschten Arzneimittelwirkung, Versuch einer Klärung mit dem Arzt	7**
IF3: Beratung des Patienten bei Angst vor einer Interaktion	5

G: Interventionen bei sonstigen Problemen

IGP6: Beratung zu Behandlungsmöglichkeiten von Beschwerden; Empfehlung eines Arzneimittels	18
IGA1: Beratung des Patienten zur Anwendung, wenn nicht durch Arzt erfolgt	2
IGT2: Rücksprache mit Krankenkasse oder Arzt	6
IGS1: Beratung hinsichtlich Einstellung des Blutspiegels	13
IGP2: Beratung hinsichtlich Zusatzmedikation	12
IGP3: Zusatzschulung (z. B. Marcumar [®] , Diabetes mellitus)	7

*Nicht nach PI-Doc[®] codiert

**Nur nach PI-Doc[®] codiert, wenn nicht tolerierbar und Intervention folgte

96 % der arzneimittelbezogenen Probleme konnten durch die Interventionen gelöst werden. In 60 % der Fälle erfolgte eine Rücksprache mit dem behandelnden Arzt.

4.3. Korrelation von Non-Compliance und Rejektionen

Im Studienzeitraum wurden 8 Rejektionen (Interventionsgruppe: 3; Kontrollgruppe: 5) bei 7 Patienten dokumentiert. Bei 4 von 36 Patienten (11 %), die als compliant eingestuft wurden, trat eine Rejektion auf. Im Vergleich lag die Inzidenz von Rejektionen in der non-complianten Gruppe bei 25 % (3 von 12 Patienten) ($p = 0,345$, Fisher Exact Test). 5 der 7 Patienten, bei denen eine Rejektion auftrat, wiesen mindestens einen Blutspiegel unterhalb des Zielbereichs auf.

Unter der Behandlung mit Ciclosporin traten 4 Rejektionen bei 12 Patienten (33 %) auf; unter der Behandlung mit Tacrolimus 4 Rejektionen bei 36 Patienten (11 %).

4.4. Determinanten der Compliance

Aufgrund des Einflusses der Pharmazeutischen Betreuung auf die Compliance wurden lediglich Patienten der Kontrollgruppe in die folgenden Analysen einbezogen. Wegen des kleinen Patientenkollektivs ($n = 24$) sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren.

• Soziodemographische und therapiebezogene Faktoren

Tabelle 4.4. / 1 zeigt die Ergebnisse möglicher Einflussfaktoren auf die Compliance. In der vorliegenden Studie schien die Compliance mit steigender Anzahl einzunehmender Arzneimittel abzunehmen.

Tabelle. 4.4. / 1: Mögliche Determinanten der Compliance (soziodemographische und therapiebezogene Faktoren)

		compliant		non-compliant		Gruppenvergleich
Alter (Jahre)		$\bar{X} = 49,7 \pm 8,8$		$\bar{X} = 50,7 \pm 9,0$		p = 0,666*
		n	%	n	%	
Geschlecht	weiblich	6	55	5	45	p = 0,527**
	männlich	8	62	5	38	
Lebenssituation	mit Partner	13	62	8	38	p = 0,371**
	allein	1	33	2	67	
Schulbildung	< 10 Jahre	8	53	7	47	p = 0,418**
	≥ 10 Jahre	6	67	3	33	
Primäre Lebererkrankung	Ethyltoxische (Co)pathogenese	6	67	3	33	p = 0,418**
	Andere	8	53	7	47	
Basisimmunsuppressivum	Tacrolimus	9	53	8	47	p = 0,594**
	Ciclosporin	3	60	2	40	
Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie (Gesamtpunktzahl)		$\bar{X} = 11,9 \pm 2,3$		$\bar{X} = 9,9 \pm 2,3$		p = 0,096*
Anzahl der Arzneimittel bei Entlassung aus dem Krankenhaus		$\bar{X} = 5,3 \pm 1,4$		$\bar{X} = 7,7 \pm 2,0$		p = 0,002*

* Mann-Whitney U-Test

** Fisher Exact Test

• Angst und Depressivität

Tabelle 4.4. / 2 fasst die Ergebnisse der Befragung der Kontrollgruppe mittels HADS-D zusammen. 20 von 24 Patienten der Kontrollgruppe sendeten den ausgefüllten Fragebogen an die Apotheke zurück und wurden in die Analyse eingeschlossen.

Tabelle 4.4. / 2: Ergebnisse der Befragung zu Angst und Depressivität mittels HADS-D bei Entlassung aus dem Krankenhaus (Angabe der absoluten [n] und relativen Häufigkeiten [%]).

Variable	gesamt	compliant		non-compliant	
	n	n	%	n	%
Schwere der Angst					
Keine Symptomatik (0–7 Punkte)	12	8	67	4	33
Leichte Symptomatik (8–10 Punkte)	4	3	75	1	25
Mäßige Symptomatik (11–14 Punkte)	4	1	25	3	75
Schwere Symptomatik (15–21 Punkte)	0	0	0	0	0

Schwere der Depressivität	n	n	%	n	%
Keine Symptomatik (0–7 Punkte)	13	9	69	4	31
Leichte Symptomatik (8–10 Punkte)	4	3	75	1	25
Mäßige Symptomatik (11–14 Punkte)	3	0	0	3	100
Schwere Symptomatik (15–21 Punkte)	0	0	0	0	0

Für die statistische Auswertung wurden Patienten mit keiner oder leichter Symptomatik mit Patienten, die eine mäßige oder schwere Symptomatik aufwiesen, verglichen. Bezüglich der Angst verhielten sich 11 von 16 Patienten (69 %) mit keiner oder leichter Symptomatik compliant im Vergleich zu einem von 4 Patienten (25 %) mit mäßiger Symptomatik ($p = 0,255$; Fisher Exact Test).

12 von 17 Patienten (71 %) mit keiner oder leicht depressiver Symptomatik wurden als compliant eingestuft. Dagegen verhielten sich alle drei Patienten mit mäßig depressiver Symptomatik non-compliant ($p = 0,049$; Fisher Exact Test).

- **Soziale Unterstützung**

Die soziale Unterstützung, die mittels F-SOZU-K-22 erhoben wurde, wurde von den Patienten sehr hoch bewertet. Sie betrug bei Patienten, die als compliant eingestuft wurden, im Durchschnitt $4,2 \pm 0,8$ im Vergleich zu $4,2 \pm 0,7$ bei Patienten, die als non-compliant eingestuft wurden ($p = 0,968$; Mann-Whitney U-Test).

5. Diskussion

Non-Compliance wirkt sich nicht nur negativ auf die Gesundheit des einzelnen Patienten aus, sondern führt auch zu erheblichen Kosten im Gesundheitssystem (McDonell und Jacobs 2002, Senst et al. 2001). Compliance mit der immunsuppressiven Therapie spielt eine entscheidende Rolle für den langfristigen Erfolg einer Organtransplantation. Strategien zur Förderung der Compliance von organtransplantierten Patienten sind daher von besonderem Interesse. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde erstmals in Deutschland ein Konzept zur Pharmazeutischen Betreuung von organtransplantierten Patienten entworfen und mit wissenschaftlichen Methoden auf Durchführbarkeit und Nutzen geprüft. Zu diesem Zweck wurde eine prospektive, randomisierte Studie mit Kontrollgruppensign initiiert. Hauptziel der Studie war die Untersuchung des Einflusses einer 12-monatigen Pharmazeutischen Betreuung von lebertransplantierten Patienten auf die Compliance mit der immunsuppressiven Therapie. Zur Compliance-Messung wurden Medication Event Monitoring Systems (MEMS[®]) eingesetzt.

Innovativ für den deutschsprachigen Raum ist die vorliegende Arbeit nicht nur hinsichtlich des erarbeiteten und evaluierten Konzepts der Pharmazeutischen Betreuung organtransplantierten Patienten, sondern auch wegen der eingesetzten Methode zur Compliance-Messung.

5.1. Studienprotokoll

5.1.1. Studiendesign

Seit der Einführung des Konzepts der Pharmazeutischen Betreuung werden wissenschaftliche Studien zur Evaluation des Nutzens dieser Dienstleistung gefordert. Kennie et al. kritisierten, dass häufig sogenannte „weiche“ Zielparameter zur Bewertung der Betreuungsprogramme herangezogen wurden (Kennie et al. 1998). Das vorliegende Studiendesign nach dem Konzept einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten Studie mit der Compliance als „objektiv“ messbarer Zielparameter orientiert sich an den Anforderungen, die an klinisch-wissenschaftliche Studien gestellt werden. Es hebt sich vor allem durch die Randomisierung von vielen anderen Studien zur Pharmazeutischen Betreuung ab. Dabei ist gerade die zufällige Zuteilung zu den Gruppen ein wichtiger Schritt, da sonst Patienten, die eine positive Einstellung und Mitarbeit zeigen, der Interventionsgruppe zugeteilt werden können. Die Verblindung stellt allerdings bei Studien zur Pharmazeutischen Betreuung nach wie vor ein Problem dar. Durch die Codierung der Studienteilnehmer wurde in der vorliegenden Arbeit zumindest bei der Auswertung der Zielparameter eine Verblindung gewährleistet.

Wie bei anderen Patientenstudien muss bei Studien zur Pharmazeutischen Betreuung der Hawthorne-Effekt beachtet werden (van Mil 2003), worunter zu verstehen ist, dass an einer Studie teilnehmende Patienten unabhängig davon, ob sie in die Kontroll- oder Interventionsgruppe randomisiert werden, zu profitieren scheinen. Dies wird darauf zurückgeführt, dass sie eine erhöhte Aufmerksamkeit erfahren. Es ist daher schwierig, einen Effekt der Pharmazeutischen Betreuung zu zeigen, weil Patienten der Kontrollgruppe ebenfalls profitieren. Ein weiteres Problem in der vorliegenden Arbeit war zudem die Beeinflussung der Patienten der Kontrollgruppe durch Patienten der Interventionsgruppe und durch den Krankenhausapotheker. Durch die gleichzeitigen Besuchstermine für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe, die aufgrund des randomisierten Studiendesigns unumgänglich waren, hatten die Patienten untereinander Kontakt und konnten mündliche und schriftliche Informationen austauschen. Außerdem wurden auch die Patienten der Kontrollgruppe von demselben Krankenhausapotheker mit ihrem Basisimmunsuppressivum versorgt und hatten so regelmäßig Kontakt mit dem Krankenhausapotheker. Bei auftretenden Fragen oder arzneimittelbezogenen Problemen wäre es unethisch gewesen, die Fragen der Patienten nicht zu beantworten. Umso erstaunlicher ist es, dass die Ergebnisse der Interventionsgruppe größtenteils deutlich besser ausfallen als die der Kontrollgruppe.

Ein weiteres, in vielen Betreuungsprojekten auftretendes Problem ist der Selektions-Bias, der auf der freiwilligen Teilnahme der Patienten beruht. Das bedeutet, dass motivierte, zur Teilnahme bereite Patienten nicht diejenigen sind, die von der Betreuung am meisten profitieren und auch ohne Betreuung gute Ergebnisse zeigen würden (Schulz 2003). In der vorliegenden Studie verursachte die Rekrutierung der Patienten allerdings keinen Bias. Im Studienzeitraum lehnte lediglich ein Patient die Teilnahme an der Studie ab, weil er einen Mehraufwand fürchtete. Alle anderen Patienten, die die Studienkriterien erfüllten, willigten in eine Teilnahme ein, so dass die Studienpopulation weitestgehend der Patientenpopulation der lebertransplantierten Patienten am Klinikum der Johannes Gutenberg-Universität Mainz entspricht. Allerdings wurden Patienten mit schlechten Deutschkenntnissen nicht eingeschlossen, obwohl sie wahrscheinlich besonders von einer zusätzlichen Betreuung profitiert hätten.

Mit insgesamt 50 Patienten wurde für den Bereich der Transplantationsmedizin ein verhältnismäßig großes Patientenkollektiv untersucht. Chisholm et al., die bis dato die einzige Studie zur Pharmazeutischen Betreuung von organtransplantierten Patienten durchführten, schlossen lediglich 24 nierentransplantierte Patienten ein (Chisholm et al. 2001).

5.1.2. Pharmazeutische Betreuung

5.1.2.1. Stationäre Betreuungsgespräche

Das Konzept aus mindestens 3 Betreuungsgesprächen während des stationären Aufenthaltes hat sich bewährt. Im Wissen, dass Patienten pro Treffen maximal 3 bis 4 Kernaussagen aufnehmen können, erscheint es nicht sinnvoll, sämtliche Informationen in einem Gespräch zu vermitteln (Mischke 1995). Während des Studienzeitraumes wurde außerdem beobachtet, dass sich zwischen den Gesprächen noch Fragen seitens der Patienten ergaben, die im folgenden Gespräch geklärt werden konnten.

Der Betreuungsbedarf der einzelnen Patienten war sehr unterschiedlich, da die Patienten mit unterschiedlichem Vorwissen in die Transplantation gingen. Teilweise war ein viertes stationäres Gespräch nötig. Der zeitliche Aufwand, der pro Patient für die Pharmazeutische Betreuung investiert wurde, lässt sich daher nur schwer pauschalisieren.

Die Beratung zur Entlassmedikation sollte regelhaft ein Teil der Pharmazeutischen Betreuung im Krankenhaus sein. Der Nutzen dieses Gesprächs wurde bereits von Strobach et al. belegt (Strobach et al. 2000). Gerade bei transplantierten Patienten, die nach der Transplantation in der Regel eine für sie komplett neue und häufig komplexe Arzneimitteltherapie erhalten, erscheint die Beratung zur Entlassmedikation sinnvoll. Anhand des individuell erstellten Einnahmeplans konnten den Patienten die für sie neuen Arzneimittel anschaulich erklärt und wichtige Hinweise für deren Umgang gegeben werden. Zusätzlich wurde den Patienten in diesem Gespräch vermittelt, dass eine Umstellung der Fertigarzneimittel nicht unbedingt eine Änderung des Behandlungsplans bedeutet, sondern auch ein Austausch der Handelspräparate mit einem wirkstoffgleichen, bioäquivalenten Arzneimittel möglich ist.

Obwohl die Problematik des Übergangs von der stationären in die ambulante Betreuung in der Studie nicht untersucht wurde, konnten durch die Beratung zur Entlassmedikation und durch eine strukturierte und kontinuierliche Dokumentation sämtlicher Arzneimittel Probleme beim Übergang der Sektoren aufgedeckt und gelöst werden (vgl. 5.2.5.).

5.1.2.2. Schriftliches Informationsmaterial

Es ist bekannt, dass Informationen, die mündlich und schriftlich vermittelt werden, häufiger im Gedächtnis bleiben als solche, die nur auf die eine oder andere Art weitergegeben werden (Framm 1997). Die erstellte Informationsbroschüre zur immunsuppressiven Therapie bildete daher eine sinnvolle Ergänzung zu den Betreuungsgesprächen. Der von der Abteilung für Transplantationschirurgie und I. Medizinischen Klinik erstellte Patientenpass, in dem Vital- und Laborparameter dokumentiert werden können, konnte zur Compliance-

Förderung eingesetzt werden. Zwischen den Treffen mit dem Krankenhausapotheker konnte der Patient seine Vital- und Laborparameter eintragen, wodurch seine Eigenverantwortung bezüglich der Therapie gestärkt wurde. Der Patientenpass wurde nicht speziell für das Pharmazeutische Betreuungsprojekt entworfen und deshalb von den Ärzten auch an Patienten der Kontrollgruppe verteilt. Ob die beiden Gruppen sich hinsichtlich des Eintragungsverhaltens unterschieden, und welchen Einfluss die Dokumentation und Diskussion der Vital- und Laborparameter hatte, wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

5.1.2.3. Ambulante Betreuungsgespräche

Die Erfahrungen während des Beobachtungszeitraums haben gezeigt, dass das erste ambulante Betreuungsgespräch möglichst früh nach der Entlassung aus dem Krankenhaus stattfinden sollte, da sich häufig in den ersten Tagen nach der Entlassung Fragen bezüglich der Arzneimitteltherapie ergeben. Die Anzahl und Dauer der ambulanten Betreuungsgespräche war von Patient zu Patient sehr unterschiedlich. Auch wenn der Patient primär angab, keine Probleme zu haben, erwies es sich als sinnvoll, von Zeit zu Zeit ein Betreuungsgespräch durchzuführen. Fest vereinbarte Termine konnten zum Lösen von Problemen dienen, die der Patient von sich aus vielleicht gar nicht erkannt hätte. Außerdem konnte so regelmäßig eine Compliance-Förderung stattfinden.

5.1.2.4. Dokumentation der Pharmazeutischen Betreuung

Die erstellten Dokumentationsbögen erwiesen sich insgesamt als geeignet. Allerdings wäre eine computergestützte Dokumentation, wie sie bereits in vielen öffentlichen Apotheken eingesetzt wird, eine sinnvolle Ergänzung. Insbesondere Medikationsprofile lassen sich mit diesen Software-Programmen anschaulich darstellen. Detaillierte Informationen zum Patienten können schneller abgerufen und bearbeitet werden. Gleichzeitig sind automatische Interaktionschecks möglich.

5.2. Outcome-Messung der Pharmazeutischen Betreuung

Die Nutzenbewertung der Pharmazeutischen Betreuung erweist sich nach wie vor als schwierig. Nach Hepler und Strand zielt die Pharmazeutische Betreuung auf die Verbesserung der Lebensqualität (Hepler und Strand 1990). Da die Lebensqualität nicht absolut messbar und methodisch nur schwer bestimmbar ist, wird eine Ergebnisbewertung auf folgenden Ebenen vorgenommen:

1. Klinische Ergebnisse: z. B. Veränderung von Messwerten, Besserung von Symptomen
2. Humanistische Ergebnisse: z. B. Steigerung der Lebensqualität, Steigerung des Wissens über Krankheit und Therapie, Steigerung der Zufriedenheit mit der Betreuung
3. Ökonomische Ergebnisse: z. B. Vermeidung unnötiger Arzneimittelanwendungen, Vermeidung von arzneimittelbedingter Morbidität und Folgekosten
4. Surrogatparameter, denen man unterstellt, dass sie einen positiven Einfluss auf das Therapieergebnis haben: Steigerung der Compliance, Vermeidung arzneimittelbezogener Probleme.

In der vorliegenden Arbeit wurden klinische und humanistische Zielparameter sowie Surrogatparameter kombiniert. Die Kombination von mechanistischen (konventionellen) und hermeneutischen (vom Patienten geäußerten und bewerteten) Endpunkten entspricht dem True-Endpoint-Konzept (Troidl et al. 1998). Lediglich ökonomische Aspekte wurden nicht untersucht, da sie den Umfang der Arbeit gesprengt hätten.

Die Compliance mit der immunsuppressiven Therapie wurde als primäres Zielkriterium gewählt, da sie einen sogenannten „harten“ Zielparameter darstellt, der objektiv messbar ist. Die Compliance-Förderung spielt außerdem eine wichtige Rolle im Konzept der Pharmazeutischen Betreuung. Klinische Erfolgsparameter, wie sie für andere Patientengruppen existieren (z. B. Peak-Flow-Wert bei Asthma-Patienten, HbA1c-Wert bei Diabetes-Patienten), fehlen bei transplantierten Patienten. Die Blutspiegel der Immunsuppressiva unterliegen starken inter- und intraindividuellen Schwankungen und sind daher als Zielparameter nur eingeschränkt verwertbar. Aufgrund des unregelmäßigen und verhältnismäßig seltenen Auftretens von Rejektionen war auch dieser Endpunkt als primäres Zielkriterium ungeeignet.

5.2.1. Untersuchung der Compliance

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Pharmazeutische Betreuung von lebertransplantierten Patienten zu einer statistisch signifikanten Steigerung der Dosing Compliance mit der immunsuppressiven Therapie führt. Die mittlere Dosing Compliance bei Patienten der Interventionsgruppe lag bei $90,2 \pm 6,2 \%$; die der Kontrollgruppe bei $80,8 \pm 12,4 \%$ ($p = 0,015$; Mann-Whitney U-Test). In der vorliegenden Arbeit wurde die Compliance mittels MEMS[®] bestimmt, die heute als Goldstandard in der Echtzeitmessung der Compliance angesehen werden. Die elektronische Compliance-Messung liefert zuverlässigere und umfassendere Daten als alle anderen Methoden zur Compliance-Messung und sollte

deshalb in klinischen Studien als Methode der Wahl eingesetzt werden. Dennoch weist auch die elektronische Compliance-Messung Defizite auf. Die Methode zählt zu den indirekten Methoden der Compliance-Messung. Die Einnahme des Arzneimittels kann nicht direkt nachgewiesen werden, sondern wird mit der Öffnung des MEMS[®]-Behälters gleichgesetzt. Des Weiteren ist nicht nachvollziehbar, wie viele Kapseln/Tabletten der Patient bei der Öffnung entnommen und tatsächlich eingenommen hat. Zur Verifizierung der MEMS[®]-Daten wurden deshalb weitere direkte und indirekte Methoden zur Compliance-Messung eingesetzt. Auch hier zeigten Patienten, die pharmazeutisch betreut wurden, ausnahmslos bessere Ergebnisse als Patienten der Kontrollgruppe. Unter Einbeziehung aller auswertbaren Methoden zur Compliance-Messung wurden 10 Patienten (42 %) der Kontrollgruppe, aber nur 2 Patienten (8 %) der Interventionsgruppe als non-compliant eingestuft. Da das Studiendesign und entsprechend die Fallzahlberechnung auf den primären Zielparameter, die Dosing Compliance, ausgerichtet wurde und folglich nur diese Untersuchungsgröße auf statistische Signifikanz untersucht wurde, sind alle weiteren p-Werte rein deskriptiv zu betrachten.

Die dargestellten Untersuchungsergebnisse korrespondieren mit den Untersuchungen einer amerikanischen Arbeitsgruppe, die bis dato die einzige Studie zur Untersuchung des Einflusses der Pharmazeutischen Betreuung auf die Compliance von organtransplantierten, in diesem Fall nierentransplantierten Patienten, durchführte (Chisholm et al. 2001). Vergleichbar mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit wurden auch in dieser Studie Patienten der Interventionsgruppe signifikant häufiger als compliant eingestuft als Patienten der Kontrollgruppe. Die Arbeit von Chisholm et al. unterscheidet sich allerdings von der vorliegenden Arbeit durch die Methode der Compliance-Bestimmung. Während Chisholm et al. die Compliance mittels „Pill count“ und Blutspiegelmessungen bestimmten, wurde in der vorliegenden Arbeit die Compliance mittels MEMS[®] untersucht.

Methodendiversifikation deutet auf die Schwierigkeiten in der Compliance-Forschung hin. Bis heute existieren weder einheitliche Kriterien zur Untersuchung der Compliance noch zur Publikation der Ergebnisse, was einen Vergleich erschwert. Ein weiteres Problem besteht darin, dass bisher keine Methode zur Compliance-Messung allen Anforderungen gerecht wird. Durch die Kombination verschiedener Methoden wurde in der vorliegenden Studie versucht, eine möglichst valide Einstufung in compliant und non-compliant vorzunehmen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der einzelnen Methoden zur Compliance-Messung sowie deren Vor- und Nachteile in der Praxis diskutiert.

5.2.1.1. MEMS®

Die mittels MEMS® gemessenen Compliance-Daten lieferten detaillierte Informationen über das Einnahmemuster der Patienten. Um die Ergebnisse der beiden Gruppen vergleichen zu können, mussten die umfangreichen Compliance-Daten aussagekräftig zusammengefasst werden. Dazu stehen verschiedene Definitionen zur Verfügung, die alle gewisse Vor- und Nachteile aufweisen (Vrijens und Goetghebeur 1997).

Als primäres Zielkriterium wurde in der vorliegenden Studie die *Dosing Compliance* (Prozent der Tage, an denen das Arzneimittel korrekt eingenommen wurde) gewählt. Die *Dosing Compliance* lässt im Unterschied zu den anderen Definitionen Rückschlüsse auf die Regelmäßigkeit der Einnahme, wie sie bei Immunsuppressiva erwünscht ist, zu. Der Nachteil dieser Definition besteht darin, dass der Faktor Zeit vernachlässigt wird und keine Unterschiede zwischen Tagen mit Über- und Unterdosierungen gemacht werden.

Die Definition der *Taking Compliance* hingegen bezieht sich auf die Anzahl der eingenommenen Dosen im Vergleich zur Anzahl der verordneten Dosen. Dadurch kann die errechnete Prozentzahl höher als 100 ausfallen. Compliant Patienten werden eine Prozentzahl um 100, non-compliant Patienten in der Regel niedrigere Werte aufweisen. Diese Definition zeichnet sich dadurch aus, dass auch Überdosierungen erfasst werden. Sie scheitert allerdings an der Unterscheidung von guten Compliant und solchen, die Perioden der Überdosierung mit solchen der Unterdosierung ausgleichen.

Die *Timing Compliance* berücksichtigt zusätzlich zu der Anzahl der eingenommenen Dosen die Einnahmezeiten. Eine hohe *Timing Compliance* ist bei Arzneimitteln mit geringer therapeutischer Breite und kurzen Halbwertszeiten wichtig.

Wird die Compliance der Patienten ausschließlich über die Anzahl der *Drug Holidays* beschrieben, gehen viele Informationen zum Compliance-Muster verloren. Die Angabe von *Drug Holidays* kann aber wie im Falle der Immunsuppressiva sinnvoll sein, wenn ein längeres Absetzen des Arzneimittels fatale Folgen haben kann.

Die Interventionsgruppe zeigte bezüglich aller 4 Definitionen bessere Compliance-Ergebnisse als die Kontrollgruppe. Die *Dosing Compliance* konnte durch die Pharmazeutische Betreuung signifikant gesteigert werden. Erwartungsgemäß lagen die Werte der *Taking Compliance* in beiden Gruppen über den Werten der *Dosing Compliance*, da bezüglich der *Taking Compliance* Tage mit Unterdosierungen durch Tage mit Überdosierungen ausgeglichen werden können. Außerdem wurden Patienten, die ihren MEMS®-Behälter nur einmal täglich öffneten, ebenfalls als compliant eingestuft, weil man davon ausging, dass die zweite Dosis vorbereitet wurde. Wichen die Patienten von diesem Verhalten ab und entnahmen an einigen Tagen die zweite Dosis zu einem anderen Zeitpunkt

aus dem Behälter, konnte dies zu einer erhöhten Taking Compliance, aber zu einer niedrigeren Dosing Compliance führen.

Alarmierend war die hohe Anzahl an Drug Holidays in der Kontrollgruppe, zumal einige Perioden ohne Arzneimitteleinnahme wahrscheinlich gar nicht als solche erkannt wurden, da die Lücken im Compliance-Bericht auf die Verwendung eines anderen Behälters zurückgeführt wurden.

Auffällig war außerdem die niedrige Timing Compliance der Patienten. Lediglich 85 % der Interventionsgruppe und 62 % der Kontrollgruppe gelang es, ihr Immunsuppressivum täglich zu nahezu der gleichen Zeit einzunehmen. De Geest et al. zeigten in einer Studie mit herztransplantierten Patienten, dass schon eine Variation des Dosierungsintervalls von knapp 3 Stunden mit einem erhöhten Risiko für eine spätakute Abstoßung verbunden war (de Geest et al. 1998). Das von dem Arzneimittelhersteller vorgegebene Dosierungsintervall ist so berechnet, dass immer ein ausreichender Wirkspiegel des Arzneimittels aufrechterhalten wird (Urquhart 1998). Wenn die Einnahme später erfolgt, kann dies zu subtherapeutischen Blutspiegeln führen. Erfolgt die Einnahme früher als geplant, kann es zu erhöhten Blutspiegeln und damit eventuell zu einer Verstärkung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen kommen. Die Konsequenz variierender Timing Compliance bei Einnahme von Immunsuppressiva nach Lebertransplantation wurde bisher noch nicht untersucht. Aufgrund des bekannten geringeren Abstoßungsrisikos von transplantierten Lebern im Vergleich zu transplantierten Herzen kann man mutmaßen, dass eine variable Timing Compliance geringere Auswirkung auf die Abstoßungen besitzt als es in der Studie mit herztransplantierten Patienten der Fall war. Dass die Patienten trotz variierender Timing Compliance keine erhöhten Abstoßungsraten zeigten, könnte dafür ein Indiz sein.

Dennoch erscheint es sinnvoll, die Patienten dahingehend zu schulen, feste Termine bei der Arzneimitteleinnahme einzuhalten, weil es dadurch weniger wahrscheinlich ist, dass die Einnahme vergessen wird. Patienten der Interventionsgruppe wurden während der stationären Betreuungsgespräche über die Wichtigkeit einer regelmäßigen Einnahme informiert. Gemeinsam mit dem Patienten wurde versucht, die Arzneimitteleinnahme in den Tagesablauf einzubinden. Vermutlich ist die durchschnittlich höhere Timing Compliance der Interventionsgruppe auf diese Schulungsmaßnahme zurückzuführen.

MEMS[®] wurden zur Compliance-Messung bei lebertransplantierten Patienten bisher nur von Drent et al. eingesetzt. Sie untersuchten die Compliance mit der Prednisoloneinnahme von lebertransplantierten Patienten, deren Transplantation mindestens ein Jahr zurück lag. Sie fanden eine durchschnittlich hohe Taking Compliance von 100 % (60–105 %) und eine Dosing Compliance von 99 % (58–100 %). Lediglich die mittlere Timing Compliance wies mit 94 % (42–100 %) einen durchschnittlich niedrigeren Wert auf (Drent et al. 2005). Im Vergleich zu diesen Untersuchungsergebnissen wurden in der vorliegenden Arbeit

insbesondere in der Kontrollgruppe deutlich niedrigere Werte bezüglich der Dosing und Timing Compliance gemessen. Die beiden Studien sind allerdings aus mehreren Gründen nur bedingt vergleichbar. Erstens wurde in der vorliegenden Arbeit die Compliance im ersten Jahr nach der Transplantation untersucht. Zweitens wurde die Compliance mit einem Basisimmunsuppressivum geprüft, welches im Vergleich zu Prednisolon in der Regel zweimal täglich eingenommen werden musste. Drittens wurde die Compliance-Messung in der vorliegenden Arbeit verdeckt durchgeführt, während die Patienten in der Studie von Drent et al. über die Funktion der MEMS[®] informiert wurden. Schließlich unterscheiden sich die Studienpopulationen, da Drent et al. mit der Wahl des Arzneimittels Prednisolon vor allem Patienten mit primär biliärer Zirrhose, primär sklerotisierender Cholangitis und Autoimmunhepatitis, aber nur wenige Patienten mit vorangegangenen viralen oder ethyltoxischen Zirrhosen einschlossen. Insbesondere die verdeckte Compliance-Messung, eventuell aber auch der Einschluss von Patienten mit ethyltoxischen und viralen Zirrhosen könnte eine Erklärung für die niedrigere Compliance des von uns untersuchten Patientenkollektivs sein.

Praktikabilität der Methode

Mit dem Einsatz der MEMS[®] gingen einige praktische Probleme einher, die bisher in der Literatur kaum beschrieben wurden. Bereits die Verpackung der Arzneimittel in MEMS[®]-Behälter barg Schwierigkeiten. Für Prograf[®]-Kapseln und Rapamune[®]-Tabletten lagen keine Stabilitätsuntersuchungen für die unverblisterte Arzneiform in Behältern aus Polyethylen vor. Sandimmun[®] optoral-Kapseln dürfen laut Hersteller aufgrund ihres hohen Ethanolgehalts erst unmittelbar vor der Einnahme entblistert werden, so dass die Kapseln verblistert in MEMS[®] verpackt werden mussten. Die Blister mussten zugeschnitten werden, damit sie durch die Öffnung der Behälter passten. Das Entblistern beziehungsweise Zuschneiden der Blister stellte einen nicht zu unterschätzenden Arbeitsaufwand dar.

Die Immunsuppressiva wurden von den Patienten häufig in unterschiedlichen Stärken benötigt. Die Patienten mussten in diesem Fall mit 2 bis 3 Behältern versorgt werden. Dabei war darauf zu achten, dass Behälter und zugehöriger Deckel einheitlich markiert wurden, so dass ein Austausch der Deckel zwischen den verschiedenen Stärken verhindert wurde.

Die Behälter sind zwar in unterschiedlichen Größen erhältlich (Fassungsvolumen 60–625 ml), reichten aber bei Sandimmun[®] optoral-Kapseln kaum für den Einmonatsvorrat. Prograf[®]-Kapseln und Rapamune[®]-Tabletten sind vergleichsweise klein und ließen sich problemlos verpacken. In die kleinste Dose (60 ml) passen ca. 280 Prograf[®]-Kapseln, so dass der Patient selbst bei einer Dosierung von 2 x 4 Kapseln pro Tag einen Monat lang

versorgt werden konnte. Bei Sandimmun® optoral gestaltete sich die Verpackung schwieriger. Von den sehr großen und zusätzlich verblisterten Kapseln passen je nach Stärke 50 bis 100 Stück in den größten, für die Patienten eher unvorteilhaft sperrigen 625-ml-Behälter.

Während die Kunststoffdose als Primärverpackung in den USA durchaus gängig ist, sind die Patienten in Deutschland eher an Blisterpackungen gewöhnt, was insbesondere bei der verdeckten Compliance-Messung mit den MEMS® Fragen von Seiten der Patienten aufwerfen kann. Wir haben allerdings die Erfahrung gemacht, dass sich die Patienten über die ungewöhnliche Primärverpackung keine Gedanken machten.

Die Mikroelektronik der MEMS® erwies sich im Rahmen der vorliegenden Arbeit als unempfindlich. Lediglich bei 2 von 120 eingesetzten MEMS®-Deckeln traten technische Probleme auf, die aber durch die Techniker der Herstellerfirma AARDEX Ltd. gelöst werden konnten.

Der größte Störfaktor bei der verdeckten Compliance-Messung war das Vorbereiten der Kapseln/Tabletten in Tages- oder Wochendosetten durch den Patienten oder seine Angehörigen. Dies fördert grundsätzlich die Compliance und sollte deshalb dem Patienten nicht vorenthalten werden. Allerdings geht bei einmaliger Entnahme der Kapseln aus den MEMS®-Behältern zur Befüllung der Dosetten ein großer Teil der Information, insbesondere die Compliance-Muster verloren. In der vorliegenden Studie verwendeten 12 % der Patienten Wochendosetten und weitere 20 % Tagesdosetten, so dass die MEMS® nur einmal in der Woche beziehungsweise einmal anstatt zweimal am Tag geöffnet wurden.

Ein Nachteil der MEMS® besteht darin, dass die Arzneimittelaufnahme nicht direkt nachgewiesen werden kann, sondern mit der Öffnung des Behälters gleichgesetzt wird. Insbesondere bei der verdeckten Compliance-Messung ist es aber unwahrscheinlich, dass der Patient den Behälter regelmäßig öffnet, ohne das Arzneimittel einzunehmen.

Ein weiteres Problem ist, dass nicht nachvollzogen werden kann, wie viele Kapseln/Tabletten bei der Öffnung des Behälters entnommen wurden. Die Weiterentwicklung der elektronisch überwachten Blisterpackungen könnte diese Schwierigkeit in Zukunft lösen.

5.2.1.2. Arzneimittelschwundmessung

Die Arzneimittelschwundmessung hat sich in der vorliegenden Studie nur als bedingt praktikabel erwiesen. Insbesondere in den ersten Wochen nach der Transplantation fanden häufig Dosierungsänderungen statt, was die Dokumentation aufwändig und anfällig für Fehler machte. Wurden die Dosierungsänderungen von einem Hausarzt veranlasst, waren sie zudem häufig nicht nachvollziehbar, da sie nicht in der Akte des Patienten do-

kumentiert wurden. In diesen Fällen ging der entsprechende Zeitraum nicht in die Berechnung der Compliance-Rate ein. Aufgrund dieser Problematik eignet sich die Arzneimittelschwundmessung eher für Arzneimittel, bei denen die Dosierung nicht immer wieder angepasst werden muss. Dass bisher keine Studien zur Untersuchung der Compliance von lebertransplantierten Patienten mittels „Pill count“ publiziert wurden, könnte hiermit zusammenhängen. Ein weiteres Problem dieser Methode war, dass einige Patienten ihre Arzneimittelbehälter nicht regelmäßig mit in die Transplantationssprechstunde brachten, so dass ein „Pill count“ nicht möglich war. Wie bereits in der Literatur gut belegt ist, fanden auch wir konstant höhere Compliance-Raten im „Pill count“ verglichen mit den MEMS[®]-Daten (Pullar et al. 1989). Eine Erklärung für die relativ hohen Compliance-Raten mittels Arzneimittelschwundmessung könnte sein, dass die Patienten regelmäßig in die Transplantationssprechstunde kamen und der Krankenhausapotheker dann nach den noch vorhandenen Kapseln/Tabletten fragte und ggf. die MEMS[®]-Behälter auffüllte. Insbesondere die Tatsache, dass 100 % der Patienten der Interventionsgruppe als compliant bezüglich der Arzneimittelschwundmessung eingestuft wurden, könnte auf die regelmäßigen Treffen mit dem Krankenhausapotheker zurückzuführen sein.

Bei der Berechnung der Compliance-Rate mittels Arzneimittelschwundmessung wurde vorausgesetzt, dass die Patienten ihr Basisimmunsuppressivum ausschließlich aus der Apotheke des Klinikums bezogen. Sollte der Patient während des Studienzeitraumes Tabletten/Kapseln aus einer anderen Apotheke erhalten haben, konnte dies zu falsch niedrigen Compliance-Raten führen. Allerdings wurden die Patienten regelmäßig gefragt, ob sie ihr Basisimmunsuppressivum aus einer anderen Apotheke bezogen hatten. Des Weiteren wiesen große Lücken im MEMS[®]-Compliance-Report auf dieses Verhalten hin. War dies der Fall, wurden die Zeiträume aus der Analyse ausgeschlossen.

Unerklärlich hohe Verbräuche sind wahrscheinlich nicht unbedingt auf eine Übercompliance zurückzuführen, sondern eher darauf, dass die Patienten vermuteten, die Tabletten/Kapseln würden gezählt, und sie aus diesem Grund leere Arzneimittelbehälter mitbrachten. Dieses Phänomen wurde auch in einer Studie zur Untersuchung der Compliance von Hypertonie-Patienten beobachtet, die mit einem Vorrat für 150 Tage ausgerüstet, aber schon nach 100 Tagen wieder in die Sprechstunde bestellt wurden. 10 % der Patienten brachten leere Arzneimittelbehälter mit, was auf ein „Pill dumping“ zurückgeführt wurde (Rudd et al. 1989). Insbesondere zum Ende des Beobachtungszeitraums, wenn die Patienten seltener zu Ambulanzbesuchen in das Universitätsklinikum Mainz kamen, wurden die Tabletten/Kapseln mit der Post zugesendet. Die Berechnung erfolgte dann im Sinne eines „Pharmacy Refills“. Da die Patienten in der Regel Kapseln/Tabletten anforderten, obwohl sie noch einen gewissen Vorrat zuhause hatten, führte dies ebenfalls zu Werten > 100 %.

Trotz der beschriebenen Nachteile hat sich der Einsatz der Arzneimittelschwundmessung zur Verifizierung der mittels MEMS[®] ermittelten Compliance-Daten bewährt. Insbesondere bei Patienten, die ihren MEMS[®]-Behälter nur einmal täglich öffneten und die zweite Dosierung vorbereiteten, war dieses Verhalten nachvollziehbar, wenn die Arzneimittelschwundmessung im berechneten Bereich lag.

5.2.1.3. Blutspiegelmessung

Die Blutspiegel der Basisimmunsuppressiva wurden routinemäßig im Rahmen von Ambulanzbesuchen durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums bestimmt und waren deshalb ohne zusätzlichen Aufwand zugänglich. Allerdings wurden interindividuell unterschiedlich viele Blutspiegelbestimmungen durchgeführt, da die Patienten unterschiedlich häufig in die Transplantationssprechstunde kamen.

Die Blutspiegel der Kontrollgruppe lagen deutlich häufiger im subtherapeutischen Bereich als die Blutspiegel der Interventionsgruppe (22 % versus 8 %). 8 von 24 (33 %) Patienten der Interventionsgruppe und 13 von 24 (54 %) Patienten der Kontrollgruppe wiesen mindestens einen Blutspiegel unterhalb des Zielbereichs auf. Neben einer besseren Compliance der Interventionsgruppe könnte auch eine Rolle spielen, dass der Krankenhausapotheker die gemessenen Blutspiegel der Interventionsgruppe regelmäßig kontrollierte und mit den Patienten diskutierte, während in der Kontrollgruppe teilweise vergessen wurde, die Dosierungen anzupassen. Dies könnte auch der Grund für die deutlich höhere Anzahl gemessener Blutspiegel oberhalb des Zielbereichs in der Kontrollgruppe sein (Interventionsgruppe: 14 %, Kontrollgruppe: 26 %). Mindestens 3 Patienten der Kontrollgruppe wiesen derart hohe Blutspiegelwerte auf, dass sie stationär aufgenommen werden mussten.

Zur Untersuchung der Compliance von lebertransplantierten Patienten wurden in der Vergangenheit hauptsächlich Blutspiegelmessungen von Ciclosporin herangezogen. Schweizer et al. führten eine prospektive Studie zur Compliance bei lebertransplantierten Patienten durch, in die 13 Patienten eingeschlossen wurden. Sie wurden als non-compliant eingestuft, wenn unerklärlich niedrige Ciclosporin-Blutspiegel beobachtet wurden. 3 von 13 Patienten (23 %) wurden als non-compliant eingestuft, 2 von ihnen verstarben (Schweizer et al. 1990). Berlakovich et al. beschrieben, dass 7,8 % der Ciclosporin-Blutspiegel bei einer Studienpopulation von 44 Lebertransplantierten nicht im Zielbereich lagen, was sie auf Non-Compliance zurückführten (Berlakovich et al. 1994). In einer retrospektiven Studie untersuchten sie außerdem die Medikamentencompliance von Patienten nach Lebertransplantation mit ethyltoxischer Genese. Ciclosporin- oder Tacrolimus-Blutspiegel von 19 Patienten (16 %) lagen nicht im Zielbereich. Auch bezüglich der Blutspiegelmessung

ist ein Vergleich der Studienergebnisse problematisch. Die Compliance-Raten können sich auf die Zahl der gemessenen Blutspiegel oder auf die Zahl der Patienten beziehen. In 2 der 3 Studien wurden Patienten, die nur einmalig subtherapeutische Blutspiegel aufwiesen, als non-compliant eingestuft. Je länger aber der Beobachtungszeitraum, desto wahrscheinlicher ist es, dass der Patient auch subtherapeutische Blutspiegel zeigt. Der hohe Anteil an Patienten, der in der vorliegenden Studie mittels Blutspiegelmessungen als non-compliant eingestuft wurde, ist wahrscheinlich auf den langen Beobachtungszeitraum zurückzuführen. Zu beachten ist außerdem, dass die Zielbereiche in den Studien unterschiedlich definiert wurden, was zu unterschiedlichen Compliance-Raten führen kann.

Obwohl die Blutspiegelmessung eine direkte Methode zur Bestimmung der Compliance darstellt, kann die Validität der Ergebnisse angezweifelt werden (de Geest und Vanhaecke 1999). Der gemessene Blutspiegel beweist nur die Arzneimittelaufnahme in den Tagen vor dem Arztbesuch. Patienten mit Weißkittel-Compliance können die Ergebnisse ebenso manipulieren wie Patienten, die eine partielle Compliance aufweisen. Dass die Blutspiegel nicht unbedingt valide Compliance-Daten liefern, zeigt auch die Tatsache, dass bei einem Patienten, der mit allen anderen eingesetzten Methoden eine hohe Compliance zeigte, nur die Hälfte der gemessenen Spiegel im therapeutischen Bereich lag. Neben einer mangelnden Compliance können auch Nahrungseinflüsse, Interaktionen mit anderen Arzneimitteln, biliäre Komplikationen oder Schwankungen der Hämatokrit- oder Albuminkonzentrationen zu einer höheren Clearance und demzufolge zu erniedrigten Blutspiegeln führen (Fujisawa Deutschland GmbH 2003, Novartis Pharma GmbH 2003).

Auffällig war, dass fast die Hälfte der Patienten (46 %) der Kontrollgruppe, aber nur ein Patient (4 %) der Interventionsgruppe nicht wussten, dass zur Blutspiegelbestimmung die Talspiegel, sprich die Blutspiegel vor Einnahme der nächsten Dosis herangezogen werden. Die Patienten hatten daher bei ihrem ersten Ambulanzbesuch ihr Immunsuppressivum bereits eingenommen, wodurch falsch hohe Werte bestimmt wurden. Diese Werte wurden selbstverständlich aus der Analyse ausgeschlossen. Folglich war häufig ein zusätzlicher Besuch in der Transplantationsambulanz nötig, um nach erneuter Blutabnahme die individuell erforderliche Dosis zu berechnen und zu verordnen. Gerade in den ersten Wochen nach der Transplantation ist eine engmaschige Kontrolle der Blutspiegel und häufige Dosisadaptation notwendig. Jede nicht ordnungsgemäße Blutspiegelbestimmung bedeutet zusätzlichen Zeit- und Kostenaufwand.

Bei der Bewertung der Blutspiegel fiel auf, dass die im Rahmen von Hausarztbesuchen bestimmten Blutspiegel zum Teil erheblich von denen des Zentrallabors des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz abwichen. Wurde daraufhin die Dosierung geändert, waren bei dem folgenden Ambulanzbesuch in der Transplantationsambulanz häufig erneut Blutspiegel außerhalb des Zielbereichs festzustellen. Zu erklären ist diese Be-

obachtung mit den unterschiedlichen Analysemethoden der Laboratorien. Zur quantitativen Bestimmung der Immunsuppressiva im Blut stehen immunologische, massenspektrometrische und chromatographische Methoden zur Verfügung, für die keine Standardisierungen existieren, was zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann.

5.2.1.4. Fragebogen nach Morisky

Die Ergebnisse des Fragebogens nach Morisky lieferten kongruente Ergebnisse zur Identifizierung von Non-Compliern. Patienten, die eine oder mehrere Fragen mit „Ja“ beantworteten, zeigten auch mit MEMS[®] eine vergleichsweise schlechte Compliance. Allerdings zeigten nicht alle Patienten, die nach Morisky als compliant eingestuft wurden, tatsächlich in der Praxis eine gute Compliance. Entweder ist diesen Patienten nicht bewusst, dass sie sich non-compliant verhalten, oder, was wahrscheinlicher ist, sie wollten eine gute Compliance vortäuschen.

Dass sich die Ergebnisse der Interventionsgruppe nach 6 Monaten verbesserten, während die Ergebnisse der Kontrollgruppe nahezu unverändert blieben, kann dadurch begründet sein, dass durch die Pharmazeutische Betreuung eine Steigerung der Compliance erzielt wurde. Patienten der Interventionsgruppe war durch die Pharmazeutische Betreuung vermutlich in stärkerem Maße bewusst, dass eine hohe Compliance mit der immunsuppressiven Therapie wichtig ist. Außerdem wurden ihnen im Rahmen der Pharmazeutischen Betreuung Strategien an die Hand gegeben, wie sie das Vergessen der Einnahme verhindern können. Ein anderer Grund für bessere Ergebnisse könnte sein, dass die Patienten zu Beginn mündlich, nach 6 und 12 Monaten aber schriftlich befragt wurden. Möglicherweise fiel es den Patienten leichter, im persönlichen Gespräch eine Non-Compliance zuzugeben, als diese schriftlich zu bestätigen. Aus organisatorischen Gründen konnte die Befragung nicht anonym durchgeführt werden, was eventuell zu valideren Ergebnissen geführt hätte. Die Ergebnisse des Fragebogens nach Morisky zeigten nach 12 Monaten keine deutlichen Veränderungen im Vergleich zu den Ergebnissen nach 6 Monaten. Dass die Compliance in der vorliegenden Studie über den Beobachtungszeitraum konstant blieb, bestätigten auch die mittels MEMS[®] gemessenen Compliance-Daten. Wie bereits bei Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie gezeigt wurde, scheint der Fragebogen nach Morisky ein gutes Instrument für die Praxis zu sein, um Patienten mit Compliance-Problemen zu identifizieren (Morisky 1986). Da das Ausfüllen nur wenige Minuten dauert, kann der Bogen ohne großen Aufwand in die Routine eingebunden werden. Der Einsatz in Studien sollte allerdings kritisch betrachtet werden.

5.2.1.5. Selbsteinschätzung

Patienten, die angaben, die Einnahme des Basisimmunsuppressivums vergessen zu haben, wiesen auch bei der elektronischen Compliance-Messung Lücken auf. In 70 % der Fälle stimmte die Angabe der Patienten mit den MEMS[®]-Daten überein. 10 % gaben weniger vergessene Einnahmen an als mit MEMS[®] gemessen wurden. 20 % der Patienten gaben an, nie eine Einnahme zu vergessen, obwohl sie Lücken im MEMS[®]-Compliance-Report aufwiesen. Diese Patienten wollten entweder eine bessere Compliance vortäuschen, oder sie hatten sich ihre Dosis in einem anderen Behälter vorbereitet. Des Weiteren muss bei der Bewertung der Selbsteinschätzung immer auch die Vergesslichkeit der Patienten bedacht werden.

5.2.1.6. Gesamtcompliance

Der Trend zu einer besseren Compliance in der Interventionsgruppe hinsichtlich aller zur Messung eingesetzten Methoden wurde besonders bei der Abschätzung der Gesamtcompliance deutlich. Lediglich 2 Patienten (8 %) der Interventionsgruppe, aber 10 Patienten (42 %) der Kontrollgruppe wurden als non-compliant eingestuft. Dieses Ergebnis bestätigt zusammenfassend den positiven Einfluss der Pharmazeutischen Betreuung von lebertransplantierten Patienten auf die Compliance mit der immunsuppressiven Therapie. Ob die Einteilung in compliant und non-compliant sinnvoll ist, kann kontrovers diskutiert werden. Die Grenzen zwischen compliantem und non-compliantem Verhalten sind fließend. Anstatt non-compliant sollte in der vorliegenden Arbeit vielleicht besser der Begriff partiell-compliant verwendet werden, da kein Patient bezüglich aller Methoden zur Compliance-Messung sehr schlechte Werte aufwies. Bei der Einteilung orientiert sich die vorliegende Arbeit allerdings an anderen Studien zur Compliance von organtransplantierten Patienten. In der Regel werden in diesen Studien die Grenzen für die Dichotomisierung sehr streng gewählt. Da sich eine partielle Compliance bereits negativ auf die Organfunktion auswirken kann, werden auch partiell-compliance Patienten als non-compliant eingestuft.

Dass kein Patient mit einer schlechten Compliance identifiziert wurde, kann zum einen wahrscheinlich auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass die Patienten bei ihren Ambulanzbesuchen automatisch mit ihrem Immunsuppressivum versorgt wurden. Zum anderen wurden große Lücken im MEMS[®]-Compliance-Report nicht auf Non-Compliance zurückgeführt, sondern auf die Verwendung eines anderen Behälters. Außerdem wurden in der vorliegenden Arbeit Patienten, die ihren Arzneimittelbehälter einmal anstatt zweimal täglich öffneten, ebenfalls als compliant eingestuft, wenn die Öffnung des Behälters regelmäßig entweder abends oder morgens erfolgte. In diesen Fällen ging man davon aus,

dass die Patienten sich die zweite Dosis für den Tag vorbereiteten. In der Regel wiesen diese Patienten dann auch entsprechend gute Compliance-Werte bei der Arzneimittelschwundmessung auf. Bei 2 Patienten der Kontrollgruppe fielen hier jedoch unerklärlich niedrige Werte auf. Einer dieser Patienten öffnete den MEMS[®]-Behälter außerdem sehr unregelmäßig und mitten am Tag, so dass bei diesem Patienten vermutet werden kann, dass er sein Immunsuppressivum einmal anstatt zweimal täglich einnahm. Ein weiterer Patient öffnete den Behälter grundsätzlich einmal täglich. Lediglich an den Tagen vor einem Ambulanzbesuch wurden 2 Öffnungen (jeweils morgens und abends) dokumentiert, was möglicherweise auf eine „Weißkittel-Compliance“ hindeutet. Da dies aber nicht mit letzter Sicherheit bewiesen werden konnte, und in Zweifelsfällen nach dem Motto „in dubio pro reo“ entschieden wurde, wurden diese Patienten bei dieser Messmethode als compliant eingestuft. Aus den genannten Gründen wurde die Compliance insgesamt möglicherweise zu positiv bewertet.

In der vorliegenden Studie wurde nicht untersucht, ob die Compliance mit der Zeit abnahm. Die mittels MEMS[®] gemessenen Compliance-Daten, die über den Beobachtungszeitraum konstant blieben, sowie die Ergebnisse des Fragebogens nach Morisky, die sich zwischen Monat 6 und Monat 12 nicht wesentlich unterschieden, deuten darauf hin, dass die Compliance über den Beobachtungszeitraum unverändert blieb. Aus diesem Grund war es auch vertretbar, Patienten mit unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen in die Auswertung einzuschließen. Da des Weiteren kein Patient die immunsuppressive Therapie abbrach, war es möglich, die Compliance über den gesamten Beobachtungszeitraum auszuwerten. Ein Abbruch der Arzneimitteltherapie wird häufig bei Patienten mit chronischen Erkrankungen wie Hypertonie oder Hyperlipidämie beschrieben. Bei diesen Patienten ist es sinnvoll, die Compliance nach dem „Pharmionics-Prinzip“ zu analysieren, das heißt, die Qualität der „Execution“ (Ausführen des Behandlungsplans) und „Persistence“ (Zeit zwischen erster und letzter Arzneimittelleinnahme) getrennt zu beschreiben (Urquhart und Vrijens 2005).

Schließlich muss diskutiert werden, ob eine verdeckte Compliance-Messung, wie sie in der vorliegenden Arbeit gewählt wurde, notwendig und vertretbar ist. Abgesehen von den ethischen Problemen ist auch die hohe Drop-out-Rate durch die Benutzung von Wochen-dosetten darauf zurückzuführen, dass die Patienten nicht über die Funktion des Gerätes informiert wurden. Dennoch halten wir die verdeckte Compliance-Messung für unumgänglich. Non-compliant Patienten hätten bei voller Informiertheit wahrscheinlich eher von der Teilnahme an der Studie Abstand genommen oder hätten eine hohe Compliance vortäuschen können. Bergmann et al. wiesen darauf hin, dass durch das Bewusstsein der Compliance-Kontrolle die Compliance positiv beeinflusst wird. Sie halten deshalb unter gewissen Umständen eine verdeckte Compliance-Messung für vertretbar, wenn gewisse

ethische Minimalstandards eingehalten werden. Unter anderem fordern sie die Zustimmung einer Ethikkommission, eine strikte Trennung von Studienleiter und Behandler, einen sensiblen Umgang mit den gewonnenen Daten und natürlich eine Anonymisierung der Ergebnisse. In der vorliegenden Arbeit wurden die von Bergmann et al. definierten ethischen Minimalstandards beachtet (Bergmann et al. 2001).

Eine nachträgliche Patientenaufklärung soll erfolgen, sobald ein sich an die Studie anschließendes Projekt, in dem ebenfalls MEMS[®] zur Compliance-Messung eingesetzt werden, abgeschlossen sein wird.

5.2.1.7. Vergleich der Methoden zur Compliance-Messung

Hasford et al. führten eine vergleichende Untersuchung zur Validität der verschiedenen Methoden der Compliance-Messung durch, indem sie vergleichende Studien analysierten. Sie stellten fest, dass der Vergleich der Methoden zur Erfassung der Compliance insofern schwierig ist, als dass bisher keine Standards zur Publikation der Ergebnisse in diesem Bereich vorliegen. Die verwendeten Definitionen, Kenngrößen und Klassifizierungen variieren erheblich. Die Compliance-Messung kann offen oder verdeckt durchgeführt werden. In Tab. 5.2. / 1 sind vergleichende Untersuchungen der verschiedenen Methoden zur Compliance-Messung aufgelistet. Es wird deutlich, dass Patientenbefragungen, klinische Wirkparameter und Pill counting nur eine geringe Sensitivität bei der Identifizierung von Non-Compliance aufweisen (Hasford et al. 1998).

Tabelle 5.2. / 1: Sensitivität und Spezifität verschiedener Methoden zur Bestimmung der Compliance (zusammengefasst und modifiziert nach Hasford 1998)

untersuchtes Messverfahren	Standard-Messverfahren	Anzahl Studien	Sensitivität ¹ (Non-Compliance)	Spezifität ² (Compliance)
Kontrolle der AM-Wirkung	AM-Spiegel	1	40 %	80 %
Patienteninterview	AM-Spiegel	2	40–52 %	100 %
Arzneimittelschwund	AM-Spiegel	1	80 %	75 %
Arzneimittelschwund	Marker-Spiegel	4	23–44 %	85–97 %
Arzneimittelschwund	Elektronisches Monitoring	7	0–40 %	89–100 %

¹ Sensitivität: Empfindlichkeit der Methode, Non-Compliance zu messen

² Spezifität: Fähigkeit der Methode, Compliance als solche zu messen

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten wie die Untersuchung von Hasford et al. darauf hin, dass durch die Arzneimittelschwundmessung und Selbsteinschätzung der Patienten die Compliance überschätzt wird. Sowohl in der Interventions- als auch in der Kontrollgruppe wurden bezüglich dieser Methoden erheblich mehr Patienten als compliant

eingestuft als mittels elektronischer Compliance-Messung. In der vorliegenden Studie zeigten sich die schlechtesten Compliance-Ergebnisse bei Blutspiegelmessungen und Drug Holidays. Mittels dieser Methoden wurden in beiden Gruppen mehr Patienten als non-compliant eingestuft, als es mittels elektronischer Compliance-Messung der Fall war. Dies könnte in der vorliegenden Arbeit auch daran liegen, dass die Grenze für die Dichotomisierung bei diesen beiden Methoden sehr eng gefasst wurde (compliant: 0 Blutspiegel im subtherapeutischen Bereich; 0 DHs während des Studienzeitraums).

Die Praktikabilität der einzelnen Methoden wurde bereits in Verbindung mit den Ergebnissen diskutiert. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die aufwändigste Methode, in diesem Fall die elektronische Compliance-Messung, die umfassendsten Daten lieferte, während die Methode mit dem geringsten Aufwand, nämlich die Selbsteinschätzung der Patienten, die unzuverlässigsten Ergebnisse lieferte.

5.2.2. Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie

Die Pharmazeutische Betreuung von lebertransplantierten Patienten steigert das Patientenwissen zu ihrer Arzneimitteltherapie. Zu beiden Erhebungszeitpunkten (ca. 2 Wochen und 12 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus) erzielten Patienten der Interventionsgruppe durchschnittlich deutlich höhere Punktzahlen als Patienten der Kontrollgruppe ($p < 0,001$). Die Untersuchung wurde nicht wie in vielen anderen Interventionsstudien mit Hilfe von Multiple-Choice-Fragen durchgeführt, sondern die Fragen wurden durch eine Pharmazeutisch-technische Assistentin oder Pharmaziepraktikantin, die nicht wusste, zu welcher Gruppe der Patient randomisiert war, in Form eines Interviews gestellt. Dem Interviewer wurde dazu ein standardisierter Fragebogen, der in Anlehnung an einen Fragebogen des Pharmacy Department des Vancouver Hospital and Health Sciences Center erstellt wurde, an die Hand gegeben.

Der Fehler, der bei Multiple-Choice-Untersuchungen durch das Erraten der richtigen Antwort zustande kommen kann, wurde durch die Befragung im Interviewstil vermieden. Umso überraschender ist die deutliche Steigerung des Patientenwissens der Interventionsgruppe gegenüber der Kontrollgruppe. Die Befragung in Form eines Interviews bietet außerdem die Möglichkeit, dass der Interviewer die Sicherheit des Patienten im Umgang mit seinen Arzneimitteln beurteilen kann. Auch diese Einschätzung fiel bei Patienten der Interventionsgruppe zu beiden Erhebungszeitpunkten deutlich besser aus als bei Patienten, die nicht pharmazeutisch betreut wurden.

Diese Ergebnisse zeigen, dass sich das Konzept aus mündlicher und schriftlicher Patienteninformation bewährt hat. Die relativ schlechten Ergebnisse der Kontrollgruppe deuten darauf hin, dass bei Patienten nach Lebertransplantation Beratungsbedarf besteht. Alar-

mierend war, dass 20 % der Patienten der Kontrollgruppe 2 Wochen nach der Entlassung nicht wussten, warum sie ihr Basisimmunsuppressivum einnehmen beziehungsweise was passieren würde, falls sie es absetzten. 34 % der Patienten der Kontrollgruppe wussten außerdem nicht, über welchen Zeitraum sie ihr Immunsuppressivum einnehmen müssen. Dabei ist gerade in den ersten Wochen nach der Transplantation die regelmäßige Einnahme des Immunsuppressivums von großer Bedeutung. Die Gefahr dieser Unwissenheit wurde durch das Beispiel eines Patienten der Kontrollgruppe unterstrichen, der die Arzneimitteleinnahme für mindestens 3 Tage einstellte, weil er sich möglicher Konsequenzen nicht bewusst war. Dieser Patient wurde daraufhin sowohl von dem behandelnden Arzt als auch von dem Krankenhausapotheker nachträglich geschult.

Die im Rahmen des Interviews gestellten Fragen, wie z. B. die Notwendigkeit der regelmäßigen und lebenslangen immunsuppressiven Therapie, werden zum Teil bereits während der Evaluation zur Lebertransplantation mit den Patienten besprochen. Umso überraschender ist das schlechte Abschneiden der Patienten der Kontrollgruppe. Wir vermuten, dass die Patienten vor der Transplantation mit vielen anderen Sorgen so sehr beschäftigt sind, dass ihnen die Arzneimitteltherapie in dieser Situation weniger wichtig erscheint.

Wie auch von Partovi et al. beschrieben, konnten die Patienten Fragen zu Einnahmezeiten, Dosierung und Lagerung der Immunsuppressiva in der Regel problemlos beantworten. Sowohl Patienten der Interventionsgruppe als auch Patienten der Kontrollgruppe hatten allerdings Probleme bei der Beantwortung von Fragen bezüglich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen (Partovi et al. 1995). Dies könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten sich ungern mit diesem Thema auseinandersetzen.

Im Rahmen des Interviews bestätigte sich, dass viele Patienten der Kontrollgruppe nicht wussten, dass sie vor der Blutabnahme ihr Basisimmunsuppressivum nicht einnehmen dürfen (vgl. 5.2.1.3. Blutspiegelmessungen), was eine erneute Blutabnahme notwendig machte und zu zusätzlichen Kosten und vor allem Missmut der Patienten führte.

Nach einem Jahr zeigten beide Gruppen bessere Ergebnisse bezüglich des Wissens zu ihrer Arzneimitteltherapie. Obwohl die Interventionsgruppe bereits bei der ersten Befragung gute Ergebnisse zeigte, konnten die Werte noch einmal verbessert werden, was wahrscheinlich auf die konsequente Beratungsaktivität zurückzuführen ist. Fragen bezüglich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen konnten nun von den meisten Patienten beantwortet werden, vermutlich, weil viele Patienten im ersten Jahr nach der Transplantation unerwünschte Arzneimittelwirkungen erfahren hatten. Die Patienten der Kontrollgruppe zeigten ebenfalls bessere Werte im Vergleich zum ersten Messzeitpunkt. Allerdings war bei vielen Patienten das Wissen immer noch erstaunlich gering.

Die Einschätzung des Interviewers bekräftigte zu beiden Erhebungszeitpunkten, dass viele Patienten der Kontrollgruppe unsicher im Umgang mit ihren Arzneimitteln waren. Der Interviewer schätzte die Sicherheit im Umgang mit den Arzneimitteln von Patienten der Interventionsgruppe in der Regel als sehr gut oder gut ein, während die Sicherheit der Patienten der Kontrollgruppe als überwiegend mäßig oder schlecht eingestuft wurde.

Die Erfahrung zeigt, dass das Wissen zu der Arzneimitteltherapie nicht unbedingt eine Garantie für eine gute Compliance ist, und dass umgekehrt auch schlecht informierte Patienten die Therapieanweisungen befolgen. Ein gut informierter Patient wird aber zweifelsohne eher in der Lage sein, die Therapieanweisung in korrekter Weise zu befolgen. Insbesondere im Hinblick auf die Laienhypothese stellt die Information des Patienten eine wichtige Voraussetzung für eine gute Compliance dar.

5.2.3. Patientenzufriedenheit mit dem pharmazeutischen Betreuungsservice

Um eine Rückmeldung der Patienten zum pharmazeutischen Betreuungsservice zu erhalten und ggf. Verbesserungen einzuführen, wurde ein Fragebogen zur Patientenzufriedenheit erstellt. Der Fragebogen wurde so konzipiert, dass er auch für die Beurteilung der Pharmazeutischen Betreuung von anderen Patientengruppen eingesetzt werden kann. Eine 4-Punkte-Likert-Skala erschien für die Bewertung ausreichend. Eine mittlere Kategorie wurde bewusst ausgelassen, da sie eine Ausweichmöglichkeit darstellt und für verschiedene Personen unterschiedliche Bedeutung haben kann (Mummendey 1987). Die Fragen 4, 5 und 8 wurden negativ formuliert, um einen „Ja-Sage-Bias“ zu verhindern.

Die Patienten bewerteten die Pharmazeutische Betreuung insgesamt äußerst positiv. Sowohl in der Beantwortung der 9 vorformulierten Fragen als auch hinsichtlich der freien Kommentare spiegelte sich eine hohe Zufriedenheit mit dem Betreuungsservice wider. Obwohl die Befragung anonym verlief, ist es nicht auszuschließen, dass die Patienten aus Gründen der „sozialen Erwünschtheit“ positiv antworteten. Eine verzerrte, zu positive Bewertung durch den Patienten im Krankenhaus wurde bereits durch Erzberger in „Der zufriedene Patient? Die auffallend positive Bewertung“ beschrieben (Erzberger 1989). Seit 1989 hat sich allerdings ein Wandel in der Gesellschaft vollzogen. Patienten sind heute in der Regel selbstbewusster und sagen offen ihre Meinung.

In der vorliegenden Arbeit diente der Fragebogen nicht einem Gruppenvergleich, sondern sollte die Frage klären, ob die Patienten den pharmazeutischen Betreuungsservice als bereichernd oder als überflüssig ansehen. Da viele Fragen schon im Vorfeld der Transplantation geklärt werden, war es umso erstaunlicher, dass über 90 % der Patienten angaben, etwas Neues erfahren zu haben. Keiner der Patienten gab an, von der Beratung überhaupt nicht profitiert zu haben. Umfang und Verständlichkeit der Beratung wurden

ebenfalls positiv bewertet. Lediglich die schriftlichen Informationsmaterialien wurden nicht durchgehend positiv bewertet. Dies könnte daran liegen, dass die Informationen kurz und einfach gehalten wurden, damit alle Patienten profitieren. Es ist zu überlegen, ob in Zukunft für interessierte Patienten weiterführendes Material zur Verfügung gestellt werden sollte.

Effektiv wird eine Behandlung nicht nur durch das passende Arzneimittel, sondern auch dadurch, dass sich der Patient ernst genommen, verstanden und vor allem ausreichend informiert fühlt. Der Patient wird dann eher in der Lage und bereit sein, die Arzneimittelaufnahme in korrekter Weise zu befolgen. Die Aussagen der Patienten deuten darauf hin, dass eine zusätzliche Pharmazeutische Betreuung dazu beitragen kann.

Interessant wäre an dieser Stelle ein Vergleich der beiden Gruppen bezüglich der Patientenzufriedenheit mit der erhaltenen Information. Solch ein Fragebogen wurde zum Beispiel von Horne et al. entwickelt (Horne et al. 2001). Für den deutschsprachigen Raum existiert bisher nur ein evaluierter Fragebogen zur vergleichenden Bewertung der Patientenzufriedenheit mit der Information zur onkologischen Therapie (Liekweg et al. 2005).

5.2.4. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Fragebogen SF-36 herangezogen, der bereits in verschiedenen pharmazeutischen Betreuungsstudien zum Einsatz kam. Des Weiteren wird er von der Klinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Johannes Gutenberg-Universität routinemäßig zur Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von organtransplantierten Patienten eingesetzt.

Die Ergebnisse der Studie bezüglich der Lebensqualität sind mit Vorsicht zu interpretieren, da bei Entlassung aus dem Krankenhaus lediglich 31 Patienten und nach 6 Monaten 41 Patienten den Fragebogen zum vorgegebenen Zeitpunkt ausfüllten und somit in die Analyse eingeschlossen werden konnten. Außerdem konnte aus organisatorischen Gründen keine Datenerhebung vor Beginn der Pharmazeutischen Betreuung durchgeführt werden, so dass ein „prä-post-Vergleich“ nicht möglich war.

Die Ergebnisse beider Gruppen zeigten außerdem große Variabilitäten. Dieser Effekt wird häufig bei der Untersuchung der Lebensqualität beobachtet, weil einige Patienten dazu tendieren, Extremwerte zu wählen.

Ein deutlich positiver Einfluss auf das psychische Wohlbefinden der betreuten Patienten im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe konnte 6 Monate nach der Entlassung aus dem Krankenhaus festgestellt werden. Vielleicht fühlten sich die Patienten durch die zusätzliche Pharmazeutische Betreuung sicherer im Umgang mit ihren Arzneimitteln und dadurch insgesamt informierter und eingebundener in die Therapie als Patienten der Kon-

trollgruppe (vgl. auch freie Kommentare 4.2.3.). Auch hinsichtlich der anderen Subskalen der psychischen Summenskala zeigten Patienten der Interventionsgruppe insbesondere nach 6 Monaten tendenziell bessere Ergebnisse als Patienten der Kontrollgruppe. Ein ähnlicher Einfluss auf das psychische Wohlbefinden durch die Pharmazeutische Betreuung wurde bei Asthma-Patienten beschrieben (ZAPP 1999). Hinsichtlich der Subskalen der körperlichen Summenskala zeigten sich kaum Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Der Grund könnte sein, dass transplantierte Patienten nicht mit anderen chronisch kranken Patienten vergleichbar sind, die schon jahrelang unter ihrer Erkrankung leiden und dann, wie zum Beispiel bei Patienten mit Asthma bronchiale, eine spürbare Verbesserung des Krankheitszustandes durch die richtige Anwendung der Arzneimittel erfahren. Transplantierte Patienten leiden dagegen eher unter der Einnahme der Immunsuppressiva, da die immunsuppressive Therapie mit vielen unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden ist. Denkbar wäre, dass sich eine gesteigerte Compliance, wie sie durch die zusätzliche Pharmazeutische Betreuung erreicht wurde, möglicherweise sogar negativ auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt. Auffällig war in diesem Zusammenhang das tendenziell bessere Ergebnis bezüglich der Subskala „körperlicher Schmerz“ bei Patienten der Interventionsgruppe unmittelbar nach Entlassung aus dem Krankenhaus. Diese Beobachtung könnte möglicherweise auf eine adäquate Schmerztherapie bei den pharmazeutisch betreuten Patienten zurückzuführen sein.

Bei der Lebensqualität als Zielkriterium ist immer auch zu bedenken, dass es sich um ein theoretisches Konstrukt handelt, das von verschiedenen Faktoren beeinflusst wird. Die subjektive Einschätzung der Lebensqualität ist deshalb immer auch von der konkreten Lebenssituation des Patienten abhängig. Positive und negative Erlebnisse aus dem Alltag fließen in die Bewertung mit ein. Dieser Bias ist nicht zu verhindern. Außerdem muss beachtet werden, dass in der vorliegenden Arbeit Patienten mit Hepatitis-C-Infektionen eingeschlossen wurden. 6 Monate nach Entlassung aus dem Krankenhaus hatten einige dieser Patienten aufgrund eines HCV-Reinfekts eine Interferon-Therapie begonnen. Da diese Therapie mit vielen unerwünschten Arzneimittelwirkungen verbunden ist, kann dies ebenfalls zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen. Aufgrund der Randomisierung sollte dieser Bias allerdings in beiden Gruppen gleichermaßen ausgeprägt sein und das Ergebnis bezüglich des Gruppenunterschiedes nicht beeinflussen.

5.2.5. Arzneimittelbezogene Probleme

In der vorliegenden Arbeit wurden arzneimittelbezogene Probleme und resultierende Interventionen des Krankenhausapothekers dokumentiert. Das Erkennen und Lösen von arzneimittelbezogenen Problemen ist ein wichtiges Ziel der Pharmazeutischen Betreuung.

Suseno et al. zeigten, dass solch eine systematische Dokumentation von arzneimittelbezogenen Problemen die Qualität der Gesundheitsversorgung steigert und zu Kosteneinsparungen führen kann (Suseno et al. 1998). Die Studienergebnisse belegen, dass dies auch bei der Pharmazeutischen Betreuung von lebertransplantierten Patienten der Fall ist. Insgesamt wurden 162 arzneimittelbezogene Probleme identifiziert. Bezogen auf die Gesamtzahl der betreuten Patienten wurden 6 Probleme pro Patient festgestellt. Im Vergleich zu anderen pharmazeutischen Betreuungsstudien, in denen zwischen 0,3–3,9 Probleme pro Patient bei Diabetes-Patienten (Guirgues und Johnsen 2003), 2 Probleme pro Patient bei Hypertonie-Patienten (Göbel und Schaefer 2003) und 5 Probleme pro Patient bei COPD-Patienten (Keiner et al. 2005) ermittelt wurden, liegt die Anzahl der arzneimittelbezogenen Probleme in der vorliegenden Studie sehr hoch. Dies ist vermutlich auf die Besonderheiten der immunsuppressiven Therapie zurückzuführen.

Wie bereits von Chisholm et al. beschrieben, stellte auch in der vorliegenden Arbeit die unbehandelte Indikation ein häufig auftretendes arzneimittelbezogenes Problem dar (Chisholm et al. 2000). Dieses Problem war in der vorliegenden Arbeit vor allem auf eine mangelnde Kommunikation zwischen stationärem und ambulantem Sektor zurückzuführen. Durch die Dokumentation sämtlicher Arzneimittel des Patienten in einem Medikationsprofil im Rahmen der Pharmazeutischen Betreuung fiel die fehlende Medikation auf und konnte nach Rücksprache mit dem behandelnden Arzt ergänzt werden.

Im Vergleich zu der Untersuchung von Chisholm et al. wurden arzneimittelbezogene Probleme mit Wirkung auf das kardiovaskuläre System verhältnismäßig selten beobachtet (Chisholm 2000). Dies liegt sehr wahrscheinlich daran, dass Chisholm et al. nierentransplantierte Patienten untersuchten, die häufig Arzneimittel dieser Gruppe einnehmen müssen. Die verhältnismäßig geringe Anzahl an dokumentierten arzneimittelbezogenen Problemen in Verbindung mit Antibiotika ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass sich die Pharmazeutische Betreuung in erster Linie auf den ambulanten Zeitraum erstreckte.

Nach dem PI-Doc[®]-System sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen als arzneimittelbezogene Probleme zu werten und zu dokumentieren. Immunsuppressiva weisen ein hohes Maß an unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf, die aber aufgrund der Nutzen-Risiko-Abwägung toleriert werden müssen. In der vorliegenden Arbeit wurden diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen zwar im Rahmen der Pharmazeutischen Betreuung dokumentiert, aber nicht als arzneimittelbezogenes Problem codiert. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden nur nach PI-Doc[®] codiert, wenn sie vermeidbar waren, das heißt, wenn eine Intervention folgte und das Arzneimittel ausgetauscht werden konnte (z. B. ACE-Hemmer gegen AT1-Antagonist bei Reizhusten).

5.3. Korrelation von Non-Compliance und Rejektionen

Da im Beobachtungszeitraum lediglich 8 Rejektionen dokumentiert wurden, kann die Frage der Korrelation von Non-Compliance und Rejektionen nicht hinreichend beantwortet werden. Die Inzidenz von Rejektionen lag in der complianten Gruppe bei 11 % im Vergleich zu 25 % in der non-complianten Gruppe ($p = 0,345$; Fisher Exact Test). Auffällig war, dass auch bei Patienten, die mittels aller Methoden zur Compliance-Messung sehr gute Ergebnisse zeigten, Rejektionen auftraten. Dies deutet darauf hin, dass die Abstoßungen nicht primär auf eine Medikamenten-Non-Compliance zurückzuführen sind. Während bei Nierentransplantationen immunologische Faktoren wie z. B. die HLA-Kompatibilität für Abstoßungsreaktionen verantwortlich sein können, sind bei Lebertransplantationen bisher keine Risikofaktoren für eine erhöhte Rejektionsrate bekannt. Zu beobachten war außerdem, dass bei einigen Patienten mit Compliance-Raten $< 80\%$ keine Rejektionen auftraten. Diese Beobachtung ist wahrscheinlich auf das bekanntermaßen geringere Abstoßungsrisiko von transplantierten Lebern im Vergleich zu transplantierten Herzen oder Nieren zurückzuführen. Welche Compliance ausreichend ist, um eine Rejektion zu verhindern, und ob eine partielle Compliance möglicherweise langfristig negative Auswirkungen hat, soll in einem Folgeprojekt untersucht werden.

In Übereinstimmung mit der bekannten Literatur lag in der vorliegenden Studie die Rejektionsrate unter der Behandlung mit Ciclosporin deutlich über der Rejektionsrate unter der Behandlung mit Tacrolimus.

5.4. Determinanten der Compliance

Da die Pharmazeutische Betreuung einen signifikanten Einfluss auf die Compliance mit der immunsuppressiven Therapie nach Lebertransplantation zeigte, wurden für die Analyse der Determinanten der Compliance lediglich Patienten der Kontrollgruppe herangezogen. Aufgrund der geringen Patientenzahl bietet die Analyse deshalb nur einen Hinweis auf mögliche Determinanten der Compliance und soll als Anhaltspunkt für weitere Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet gewertet werden.

Eine lineare Regression war aufgrund der geringen Patientenzahl nicht möglich.

In der vorliegenden Arbeit schien die Anzahl der einzunehmenden Arzneimittel einen Einfluss auf die Compliance zu haben. Patienten, die als compliant eingestuft wurden, nahmen durchschnittlich 5,3 Arzneimittel, Patienten, die als non-compliant eingestuft wurden, durchschnittlich 7,7 Arzneimittel ein. Dass die Compliance mit zunehmender Anzahl einzunehmender Arzneimittel sinkt, wurde bereits für verschiedene Patientenkollektive beschrieben (Rudd 1993, Kjellgren et al. 1995). Auch für Nierentransplantierte wurde ein

negativer Einfluss auf die Compliance mit steigender Anzahl verordneter Arzneimittel nachgewiesen (Vasquez et al. 2003).

Neben der Anzahl der verordneten Arzneimittel schien in der vorliegenden Studie auch eine depressive Symptomatik Einfluss auf die Compliance zu besitzen. Patienten mit einer mäßigen bis schweren depressiven Symptomatik verhielten sich häufiger non-compliant als solche, die keine oder eine leichte depressive Symptomatik zeigten. Dieses Ergebnis korrespondiert mit den Untersuchungen von Dew et al., die eine Korrelation von Non-Compliance und Depressivität bei herztransplantierten Patienten nachweisen konnten (Dew et al. 1996).

Auffällig, jedoch nicht näher untersucht war, dass die Angstsymptomatik bei Patienten der Interventionsgruppe bei Entlassung aus dem Krankenhaus deutlich weniger ausgeprägt war als bei Patienten der Kontrollgruppe, was vielleicht auf die zusätzliche Pharmazeutische Betreuung zurückzuführen sein könnte. Neben einem besseren Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie und regelmäßigen Terminen zur Compliance-Förderung könnte dies ein weiterer Faktor für die signifikant höheren Compliance-Raten sein.

5.5. Ausblick

Aufgrund der positiven Studienergebnisse erscheint es wünschenswert, den Patienten auch in Zukunft einen pharmazeutischen Betreuungsservice anzubieten. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die Patienten erst kurz vor ihrer Entlassung aus dem Krankenhaus in die Studie eingeschlossen und erst ab diesem Zeitpunkt pharmazeutisch betreut. Eine Ausdehnung der Pharmazeutischen Betreuung auf den gesamten stationären Zeitraum wäre sicherlich vorteilhaft, da gerade in den ersten Tagen nach der Transplantation eine umfassende Arzneimitteltherapie notwendig ist. Aufgrund der steigenden Patientenzahlen wird es dann wichtig sein, einen Teil der ambulanten Betreuung in öffentliche Apotheken zu verlagern.

Erstrebenswert wäre auch, die Pharmazeutische Betreuung auf andere organtransplantierte Patientengruppen auszudehnen. Aufgrund der höheren Gefahr einer Abstoßung durch mangelnde Compliance könnten Patienten nach Nieren- oder Herztransplantationen möglicherweise noch deutlicher von einer Compliance-Verbesserung profitieren.

6. Zusammenfassung

Compliance mit der immunsuppressiven Therapie spielt eine entscheidende Rolle für den langfristigen Erfolg einer Organtransplantation. Strategien zur Förderung der Compliance von organtransplantierten Patienten sind daher von besonderem Interesse. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde erstmals in Deutschland ein Konzept zur Pharmazeutischen Betreuung von organtransplantierten Patienten entworfen und mit wissenschaftlichen Methoden auf Durchführbarkeit und Nutzen geprüft. Zu diesem Zweck wurde eine prospektive, randomisierte Studie mit Kontrollgruppendesign initiiert, in die insgesamt 50 Patienten eingeschlossen wurden. Hauptziel der Studie war die Untersuchung des Einflusses einer 12-monatigen Pharmazeutischen Betreuung von lebertransplantierten Patienten auf die Compliance mit der immunsuppressiven Therapie. Zur Messung der Compliance wurden MEMS[®] (Medication Event Monitoring Systems) herangezogen, die momentan als Goldstandard in der Compliance-Messung angesehen werden. Weitere direkte und indirekte Methoden zur Messung der Compliance, wie Blutspiegelmessungen, Arzneimittelschwundmessungen, Fragebogen nach Morisky und Selbsteinschätzung der Patienten, wurden auf ihre Praktikabilität geprüft und dienten zur Verifizierung der mittels MEMS[®] gemessenen Compliance-Daten. Sekundäre Zielparameter der Studie waren der Einfluss der Pharmazeutischen Betreuung auf das Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie und die gesundheitsbezogene Lebensqualität. Des Weiteren wurden die Patientenzufriedenheit mit dem pharmazeutischen Betreuungsservice, das Auftreten von arzneimittelbezogenen Problemen, die Korrelation von Non-Compliance und Rejektionen sowie mögliche Einflussfaktoren auf die Compliance von lebertransplantierten Patienten untersucht.

Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass die Pharmazeutische Betreuung von lebertransplantierten Patienten zu einer signifikanten Steigerung der Compliance mit der immunsuppressiven Therapie führt. Die mittlere Dosing Compliance der Interventionsgruppe betrug $90 \pm 6 \%$; die der Kontrollgruppe $81 \pm 12 \%$ ($p = 0,015$; Mann-Whitney U-Test). Unter Einbeziehung aller zur Compliance-Messung eingesetzten Methoden wurden lediglich 2 von 24 Patienten (8 %) der Interventionsgruppe, aber 10 von 24 Patienten (42 %) der Kontrollgruppe als non-compliant eingestuft ($p = 0,017$; Fisher Exact Test). 8 % der gemessenen Blutspiegel der Interventionsgruppe und 22 % der gemessenen Blutspiegel der Kontrollgruppe lagen im subtherapeutischen Bereich ($p = 0,003$; Fisher Exact Test).

Durch die Pharmazeutische Betreuung konnte das Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie deutlich gesteigert werden. Im Rahmen eines standardisierten Interviews erzielten Patienten der Interventionsgruppe durch besseres Wissen deutlich höhere Punktzahlen als Patienten der Kontrollgruppe ($p < 0,001$; Mann-Whitney U-Test). Hinsichtlich der ge-

sundheitsbezogenen Lebensqualität bewerteten Patienten der Interventionsgruppe ihr psychisches Wohlbefinden nach 6 Monaten deutlich besser als Patienten der Kontrollgruppe. Die zusätzliche pharmazeutische Betreuung wurde von den Patienten gerne angenommen und äußerst positiv beurteilt. Dass durch die Pharmazeutische Betreuung auch die Therapiesicherheit erhöht werden kann, zeigt die Identifizierung und Lösung von 162 arzneimittelbezogenen Problemen (6 Probleme pro Patient) durch den betreuenden Krankenhausapotheker im Studienzeitraum.

Die Inzidenz von Rejektionen lag in der complianten Gruppe bei 11 % im Vergleich zu 25 % in der non-complianten Gruppe ($p = 0,345$; Fisher Exact Test). Als Determinanten der Compliance wurden in der vorliegenden Arbeit eine höhere Zahl einzunehmender Arzneimittel und eine depressive Symptomatik identifiziert. Allerdings sind diese Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren, da aufgrund des Einflusses der Pharmazeutischen Betreuung auf die Compliance lediglich Patienten der Kontrollgruppe in diese Analyse eingeschlossen wurden ($n = 24$).

Das erarbeitete Konzept der Pharmazeutischen Betreuung erwies sich als erfolgreich und gut in die Routine integrierbar. Für die organtransplantierten Patienten resultierte aus der zusätzlichen Pharmazeutischen Betreuung eine erhöhte Compliance, eine erhöhte Sicherheit im Umgang mit den Arzneimitteln, eine hohe Patientenzufriedenheit und eine optimierte Arzneimittelsicherheit und Therapiesicherheit. Die Erfahrungen aus dieser Studie können sowohl hinsichtlich der Pharmazeutischen Betreuung von organtransplantierten Patienten als auch hinsichtlich der Methoden zur Compliance-Messung genutzt werden. In einem sich an die Studie anschließenden Folgeprojekt soll die etablierte Pharmazeutische Betreuung fortgeführt und zusammen mit öffentlichen Apotheken im niedergelassenen Sektor durchgeführt werden. Damit soll eine sektorübergreifende Pharmazeutische Betreuung der Transplantationspatienten initiiert werden.

7. Literaturverzeichnis

Astellas Pharma GmbH, Fachinformation zu Prograf® Kapseln, August 2005.

Beardon, P.H., McGilchrist, M.M., McKendrick, A.D., McDevitt, D.G., McDonald, T.M. (1993) Primary non-compliance with prescribed medication in primary care. *BMJ* **307**: 846–848.

Becker, M.H., Maiman, L.A., Kirscht, J.P., Häfner, D.P., Drachman, R.H., Taylor, D.W. (1982) Wahrnehmung des Patienten und Compliance: Neuere Untersuchungen zum Health Belief Model. In: Haynes, R.B., Taylor, D.W., Sackett, D.L. (Hrsg.) *Compliance-Handbuch*, München, Oldenbourg Verlag: 95–97.

Bell, M., Van Trigt, P. (1991) Addictive behavior patterns in cardiac transplant patients. *Journal of Heart and Lung Transplantation* **10**: 158.

Bergmann, K-Ch., Mühlig, S., Petermann, F. (2001) Ethische Probleme der elektronischen Compliance-Messung bei Asthmapatienten. *Pneumologie* **55**: 190–194.

Berlakovich, G.A., Langer, F., Freundorfer, E., Windhager, T., Rockenschaub, S., Sporn, E., Soliman, T., Pokorny, H., Steininger, R., Muhlbacher, F. (2000) General compliance after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation International* **13**: 129–135.

Berlakovich, G.A., Steininger, R., Herbst, F., Barlan, M., Mittlbock, M., Muhlbacher, F. (1994) Efficacy of liver transplantation for alcoholic cirrhosis with respect to recidivism and compliance. *Transplantation* **58**: 560–565.

Blenkinsopp, A., Phelan, M., Bourne, J., Dakhil, N. (2000) Extended adherence support by community pharmacists for patients with hypertension: a randomised controlled trial. *International Journal of Pharmacy Practice* **8**: 165–175.

Bodem, S.H. (1995) Compliance in der Arzneitherapie: Herausforderung für den Apotheker. *Pharmazeutische Zeitung* **140**: 1655–1664.

Bullinger, M., Kirchberger, I. (1998) Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung. Göttingen: Hogrefe.

Bundesministerium für Gesundheit (2000) Gesetz zur Reform der gesetzlichen Krankenversicherung ab dem Jahr 2000 (GKV-Gesundheitsreform 2000). 17. Dezember 1999.

Butler, J.A., Peveler, R.C., Roderick, P., Horne, R., Mason, J.C. (2004) Measuring compliance with drug regimens after renal transplantation: comparison of self-report and clinical rating with electronic monitoring. *Transplantation* **77**: 786–789.

Chisholm, M.A., Mulloy, L.L., Jagadeesan, M., DiPiro, J.T. (2001) Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clinical Transplantation* **15**: 330–336.

Chisholm, M.A., Vollenweider, L.J., Mulloy, L.L., Jagadeesan, M., Wade, W.E., DiPiro, J.T. (2000) Direct patient care services provided by a pharmacist on a multidisciplinary renal transplant team. *American Journal of Health-System Pharmacy* **57**: 1994–1996.

- Chisholm, M.A., Mulloy, L.L., Jagadeesan, M., Martin, B.C., DiPiro, J.T. (2002) Effect of clinical pharmacy services on the blood pressure of African-American renal transplant patients. *Ethnicity & Disease* **12**: 392–397.
- Ciminelli, A.M., Dupuis, R., Williams, D., Hollar, K., Fair, J.H., Johnson, M., Gerber, D. (2000) Patient education role of a pharmacist on a transplant service. *American Journal of Health-System Pharmacy* **57**: 767–768.
- Cramer, J.A. (1991) Overview of methods to measure and enhance patient compliance. In: Cramer, J.A., Spilker, B. (Hrsg.) *Patient Compliance in Medical Practice and Clinical Trials*, New York, Raven Press: 3–10.
- De Geest, S., Abraham, I., Dunbar-Jacob, J. (1996) Measuring transplant patients' compliance with immunosuppressive therapy. *Western Journal of Nursing Research* **18**: 595–605.
- De Geest, S., Abraham, I., Moons, P., Vandeputte, J., Cleemput, J.V., Evers, G., Daenen, W.M., Vanhaecke, J. (1998) Late acute rejection and subclinical noncompliance with cyclosporine therapy in heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* **17**: 854–863.
- De Geest, S., Borgermans, L., Evers, G., Gemoets, H., Abraham, I., Vlamincx, H., Vanrenterghem, Y. (1995) Incidence, determinants, and consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *Transplantation* **59**: 340–347.
- De Geest, S., Abraham, I., Gemoets, R.N., Evers, G. (1994) Development of the long-term medication behaviour self-efficacy scale: qualitative study for item development *Journal of Advanced Nursing* **19**: 233–238.
- De Geest, S., Vanhaecke, J. (1999) Methodological Issues in transplant compliance research. *Transplantation Proceedings* **31**: 81S–83S.
- De Geest, S., Moons, P., Dobbels, F., Martin, S., Vanhaecke, J. (2001) Profiles of patients who experienced a late acute rejection due to nonadherence with immunosuppressive medication. *The Journal of Cardiovascular Nursing* **16**: 1–14.
- De Lone, P., Trollinger, J.H., Fox, N., Light, J. (1989) Noncompliance in renal transplant recipients: Methods for recognition and intervention. *Transplantation Proceedings* **21**: 3982–3984.
- Denhaerynck, K., Dobbels, F., Cleemput, I., Desmyttere, A., Schäfer-Keller, P., Schaub, S., De Geest, S. (2005) Prevalence, consequences and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transplant International* **18**: 1121–1133.
- Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) (2005) <http://www.dso.de>.
- Dew, M.A., Roth, L.H., Thompson, M.E., Kormos, R.L., Griffith, B.P. (1996) Medical compliance and its predictors in the first year after heart transplantation. *Journal of Heart and Lung Transplantation* **15**: 631–645.
- Didlake, R.H., Dreyfuss, K., Kennan, R.H., Van Buren, C.T., Kahan, B.D. (1988) Patient noncompliance: a major cause of late graft failure in cyclosporine-treated renal transplants. *Transplantation Proceedings* **20**: 63–69.

- Dobbels, F., Vanhaecke, J., Desmyttere, A., Dupont, L., Nevens, F., De Geest, S. (2005) Prevalence and correlates of self-reported pretransplant nonadherence with medication in heart, liver and lung transplant candidates. *Transplantation* **79**: 1588–1595.
- Douglas, S., Blixen, C., Bartucci, M.R. (1996) Relationship between pretransplant non-compliance and posttransplant outcomes in renal transplant recipients. *Journal of Transplantation Coordination* **6**: 53–58.
- Drent, G., Haagsma, B., De Geest, S., van den Berg, A.P., Ten Vergert, E.M., van den Bosch, H.J., Slooff, M.J.H., Kleibeuker, J.H. (2005) Prevalence of prednisolon (non)compliance in adult liver transplant recipients. *Transplant International* **18**: 960–966.
- Düsing, R., Mengden, T. (1999) Medikamenten-Compliance in der Langzeitbehandlung der arteriellen Hypertonie. *Herz/Kreislauf* **31**: S1.
- ELTR : European Liver Transplant Registry (2005) <http://www.eltr.org>.
- Erzberger C. (1989): Der zufriedene Patient? Die auffallend positive Bewertung von Krankenhausleistungen durch die Patienten. Ein Erklärungsversuch aus sozialpsychologischer Sicht. *Medizin, Mensch und Gesellschaft* **14**:140–145.
- European FK 506 Multicenter Liver Study Group (1994) Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* **344**: 423–428.
- Feinstein, A.R. (1990) On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. *Archives of International Medicine* **150**: 1377–1378.
- Framm, J. (1997) Anwendungsplan vom Apotheker für den Patienten. *Pharmazeutische Zeitung* **142**: 613–614.
- Frazier, P.A., Davis-Ali, S.H., Dahl, K.E. (1994) Correlates of noncompliance among renal transplant recipients. *Clinical Transplantation* **8**: 550–557.
- Frydrich, T., Sommer, G., Menzel, U., Höll, B. (1987) Fragebogen zur Sozialen Unterstützung. *Zeitschrift für Klinische Psychologie* **16**: 434–436.
- Fujisawa Deutschland GmbH (2003) Persönliche Mitteilung zu Prograf®.
- Garcia, V., Bittar, A., Keitel, E., Goldani, J., Minozzo, M., Pontremoli, M., Garcia, C., Neumann, J. (1997) Patient noncompliance as a major cause of kidney graft failure. *Transplantation Proceedings* **29**: 252–254.
- Gaston, R., Hudson, S., Ward, M., Jones, R., Macon, R. (1999) Late renal allograft loss: noncompliance masquerading as chronic rejection. *Transplantation Proceedings* **31**: 21S–23S.
- Göbel, R., Schaefer, M. (2003) Blutdruckkontrolle in Apotheken – Ergebnisse zweier Studien in Brandenburg und Thüringen, Teil III. *Deutsche Apotheker Zeitung* **143**: 1314–1326.
- Golling, M., Bechstein, W.O., Becker, T., Broelsch, C., Candinas, D., Faust, D., Fischer, L., Geissler, E., Graeb, C., Iberer, F., Klupp, J., Kraus, T., Müller, A.R., Neuhaus, P., Strassburg, C.P., Wolff, M., Zulke, C. (2004) Konsensusempfehlung zum Einsatz von Sirolimus in der Lebertransplantation. *Zeitschrift für Gastroenterologie* **42**: 1333–1340.

- Goto, T., Kino, T., Hatanaka, H., Nishiyama, M., Okuhara, M., Kohsaka, M., Aoki, H., Imanaka, H. (1997) Discovery of FK-506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplantation Proceedings* **19**: 4–8.
- Greenstein, S., Siegal, B. (1998) Compliance and noncompliance in patients with functioning renal transplant: a multicenter study. *Transplantation* **66**: 1718–1726.
- Guirguis, L. M., Johnson, J. A. Diabetes: Are pharmacists managing an impact on patient outcomes? *Canadian Pharmacists Journal/Revue des Pharmaciens du Canada* **136**: 24–27.
- Hasford, J., Behrend, C., Sangha, O. (1998) Vergleichende Analyse und Bewertung von Methoden zur Erfassung der Compliance. In: Petermann, F. (Hrsg.) *Compliance und Selbstmanagement*, Göttingen, Hogrefe: 21–44.
- Haynes, R.B. (2001) Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1.
- Haynes, R. B., Taylor, D. W., Sackett, D. L. (1979) *Compliance in health care*. Baltimore, Maryland, John Hopkins University Press: 49–62.
- Hepler, C. D., Strand, L. M. (1990) Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *American Journal of Hospital Pharmacy* **47**: 533–543.
- Hermann, C., Buss, U., Snaith, R.P. (1995) HADS-D. Hospital anxiety and depression scale – Deutsche Version. Testdokumentation und Handanweisung. Bern: Huber.
- Heuer, H.O., Heuer, S., Lennecke, K. (1999) *Compliance in der Arzneitherapie*. Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.
- Hilbrands, L.B., Hoitsma, A.J., Koene, R.A. (1995) Medication compliance after renal transplantation. *Transplantation* **60**: 914–920.
- Hoek, A.J.M. (2003) The role of the pharmacist in improving adherence. In: WHO (Hrsg.) *Adherence to long-term therapies. Evidence for action*. Geneva: 159.
- Honbo, T., Kobayashi, M., Hane, K., Hata, T., Ueda, Y. (1987) The oral dosage form of FK-506. *Transplantation Proceedings* **19**: 17–22.
- Hong, J.H., Sumrani, N., Delany, V., Dibenedetto, A., Butt, K.M. (1992) Cases of late allograft rejection in the cyclosporin era. *Nephron* **62**: 272–279.
- Horne, R., Hankins, M., Jenkins, R. (2001) The satisfaction with information about medicines scale (SIMS): a new measurement tool for audit and research. *Quality in Health Care* **10**: 130–131.
- Johnson, J. A., Bootman, J. L. (1995) Drug-related morbidity and mortality. A cost-of-illness model. *Archives of Internal Medicine* **155**: 194–196.
- Joyce, C.R. (1962) Patient co-operation and the sensitivity of clinical trials. *Journal of Chronic Diseases* **15**: 1025–1036.
- Kahan, B.D. (1989) Cyclosporine. *The New England Journal of Medicine* **321**: 1725–1738.

- Kalb, U., Kommert, H.J., Ott, S., Schneider, J., Spangenberg, G. (1996) Das Augsburger Modell: Erste Erfahrungen. *Pharmazeutische Zeitung* **141**: 4364–4367.
- Kapturczak, M.H., Meier-Kriesche, H.U., Kaplan, B. (2004) Pharmacology of calcineurin antagonists. *Transplantation Proceedings* **36**: 25S–32S.
- Keiner, N., Keiner, D., Schaefer, M. (2005) Leitlinienorientierte Arzneimittelversorgung von COPD-Patienten - Beitrag des Apothekers im therapeutischen Team. *Krankenhauspharmazie* **26**: 114–118.
- Kennie, N.R., Schuster, B.G., Einarson, T.R. (1998) Critical analysis of the pharmaceutical care research literature. *The Annals of Pharmacotherapy* **32**: 17–26.
- Kjellgren, K.J., Ahlner, J., Saljo, R. (1995) Taking antihypertensive medication - controlling or cooperation with patients? *International Journal of Cardiology* **47**: 257–268.
- Laederach-Hofmann, K., Bunzel, B. (2000) Noncompliance in organ transplant recipients: a literature review. *General Hospital Psychiatry* **22**: 412–424.
- Laederach-Hofmann, K., Bunzel, B. (2000) Solid organ transplantation: are there predictors for posttransplant noncompliance? A literature overview. *Transplantation* **70**: 711–716.
- Liekweg, A., Eckhardt, M., Taylor, S.C., Erdfelder, E., Jaehde, U. (2005) Psychometric assessment and application of a questionnaire measuring patient satisfaction with information on cancer treatment. *Pharmacy World and Science* **27**: 96–103.
- Marder, S.R. (2003) Overview of partial compliance. *The Journal of Clinical Psychiatry* **64**: 3–9.
- Matas, M., Staley, D., Griffin, W.A. (1992) A profile of the noncompliant patient: a thirty-month review of outpatient psychiatry referrals. *General Hospital Psychiatry* **14**: 124–130.
- Martin, J.E., Zavalan, E.Y. (2004) The expanding role of the transplant pharmacist in the multidisciplinary practice of transplantation. *Clinical Transplantation* **18**: S50–S54.
- McDonnell, P.J., Jacobs, M.R. (2002) Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *The Annals of Pharmacotherapy* **36**: 1331–1336.
- Mischke, W. (1995) Psychologische Gesundheitsförderung durch helfende Gespräche
In Fichten, W. Rieforth, J. (Hrsg.) *Gesundheitsförderliches Handeln in der Krankenpflege*, München, Quintessenz: Bd. 2: 112–150.
- Mita, M.M., Mita, A., Rowinsky, E.K. (2003) The molecular target of rapamycin (mTOR) as a therapeutic target against cancer. *Cancer Biology & Therapy* **2**: 169–177.
- Moench, C. Grebe, A., Schuchmann, M., Otto, G. (2005) FK506 monotherapy after early steroid reduction for liver transplant recipients – A prospective randomized double blinded placebo controlled trial. 11th Annual Congress of the Liver Transplantation Society: C-25.
- Mor, E., Gonwa, Th.A., Husberg, B.S., Goldstein, R.M., Klintmalm, G.B. (1992) Late-onset acute rejection in orthotopic liver transplantation – associated risk factors and outcome. *Transplantation* **54**: 821–824.

- Morisky, D.E., Green, L.W., Levine, D.M. (1986) Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care* **24**: 67–74.
- Muehlig, S., Schulz, M., Stahl, A., Petermann, F., Bermann, K.C. (1997) Pharmaceutical Care: Eine neue Form der Patientenschulung durch den Apotheker. In: Petermann, F. (Hrsg.) *Patientenschulung und Patientenberatung*. Göttingen, Hogrefe: 187–229.
- Mullen, P.D. (1997) Compliance becomes cordonance. *British Medical Journal* **314**: 661–662.
- Mummendey, H. D. (1987) *Die Fragebogen-Methode*. Göttingen, Hogrefe.
- Munroe, W. P., Kunz, K., Dalmady-Israel, C., Potter, L., Schonfeld, W.H. (1997) Economic evaluation of pharmacist involvement in disease management in a community pharmacy setting. *Clinical Therapy* **19**: 113–123.
- Nides, M.A., Tashkin, D.P., Simmons, M.S., Wise, R.A., Li, V.C., Rand, C.S. (1993) Improving inhaler adherence in a clinical trial through the use of the nebulizer chronolog. *Chest* **104**: 333–334.
- Novartis Pharma GmbH (2003) Persönliche Mitteilung zu Sandimmun® optoral.
- Novartis Pharma GmbH (2005) Fachinformation zu Sandimmun® Optoral 10 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg Kapseln.
- Osorio, R.W., Ascher, N.L., Avery, M., Bacchetti, P., Roberts, J.P., Lake, J.R. (1994) Predicting recidivism after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology* **20**: 105–110.
- Osterberg, L., Blaschke, T. (2005) Adherence to medication. *New England Journal of Medicine* **353**: 487–497.
- Paes, A.H.P., Bakker, A., Soe-Agnie, C.J. (1998) Measurement of patient compliance. *Pharmacy World & Science* **20**: 73–77.
- Partovi, N., Chan, W., Nimmo, C.R. (1995) Evaluation of a patient education program for solid organ transplant patients. *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy* **48**: 72–78.
- Pullar, T., Kumar, S., Tindall, H., Feely, M. (1989) Time to stop counting the tablets? *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **46**: 163–168.
- Ritschel, W.A. (1996) Microemulsion technology in the reformulation of cyclosporine: the reason behind the pharmacokinetic properties of Neoral. *Clinical Transplantation* **10**: 364–373.
- Robbins, M.L. (1999) Medication adherence and the transplant recipient: helping patients at each stage of change. *Transplantation Proceedings* **31**: 29S–30S.
- Rodriguez, A., Diaz, M., Colon, A., Santiago, D.E.A. (1991) Psychosocial profile of non-compliant transplant patients. *Transplantation Proceedings* **23**: 1807–1809.
- Rovelli, M., Palmeri, D., Vossler, E., Bartus, S., Hull, D., Schweizer, R. (1989) Noncompliance in organ transplant recipients. *Transplantation Proceedings* **21**: 833–834.

- Rudd, P., Byyny, R.L., Zachary, V., LoVerde, M.E., Titus, C., Mitchell, W.D., Marshall, G. (1990) The natural history of medication compliance in a drug trial - limitations of pill counts. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* **46**: 169–176.
- Rudd, P. (1993) The measurement of compliance: medication taking. In: Krasnegor, N.A., Epstein, L., Bennett Johnson, I., Yaffe, I.J. (Hrsg.) *Developmental aspects of health compliance behavior*. Hillsdale, Lawrence Erlbaum: 185–213.
- Schaefer M. (2002) Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc®. *Pharmacy World & Science* **24**: 120–127.
- Schubert, R. (2005) Entwicklung oraler und parenteraler Arzneiformen. *Pharmazie in unserer Zeit* **34**: 296–303.
- Schulz, M., Verheyen, F., Muehlig, S., Mueller, J.M., Muehlbauer, K., Knop-Schneickert, E., Petermann, F., Bergmann, K.C. (2001) Pharmaceutical care services for asthma patients: a controlled intervention study. *Journal of Clinical Pharmacology* **41**: 668–676.
- Schwartz, F.W., Haase, I., Hofmann, W., Klein-Lange, M., Brenner, H., Müller, R. (1995) Gegenstand und Aufgabe der Gesundheitssystemforschung. In DFG (Hrsg.), *Gesundheitssystemforschung in Deutschland*. Denkschrift (1-11). Weinheim, Verlag Chemie.
- Schweizer, R.T., Rovelli, M., Palmeri, D., Vossler, E., Hull, D., Bartus, S. (1990) Noncompliance in organ transplant recipients. *Transplantation* **49**: 374–377.
- Seghal, S.N. (1995) Rapamune (Sirolimus, Rapamycin): An overview and mechanism of action. *Therapeutic Drug Monitoring* **17**: 660–665.
- Seghal, S.N., Molnar-Kimber, K., Ocain, T., Weichmann, BM. (1995) Rapamycin: a novel immunosuppressive macrolide. *Medical Research Review* **14**: 1–22.
- Seghal, S.N. (1998) Rapamune (RAPA, rapamycin, sirolimus) : Mechanism of action immunosuppressive effect results from blockade of signal transduction and inhibition of cell cycle progression. *Clinical Biochemistry* **31**: 335–340.
- Senst, B.L., Achusim, L.E., Genest, R.P. (2001) Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *American Journal of Health System Pharmacists* **58**: 1126–1132.
- Shapiro, P.A., Williams, D.L., Foray, A.T., Gelman, I.S., Wukich, N., Sciacca, R. (1995) Psychosocial evaluation and prediction of compliance problems and morbidity after heart transplantation. *Transplantation* **60**: 1462–1466.
- Siegal, B.R., Greenstein, S.M. (1997) Postrenal transplant compliance from the perspective of African-americans, Hispanic-Americans, and Anglo-Americans. *Advances in Renal Replacement Therapy* **4**: 46–54.
- Sketris, I., Waite, N., Grobler, K., West, M., Gerus, S. (1994) Factors affecting compliance with cyclosporine in adult renal transplant patients. *Transplantation Proceedings* **26**: 2538–2541.
- Staatz, C.E., Tett, S.E. (2004) Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of tacrolimus in solid organ transplantation. *Clinical Pharmacokinetics* **43**: 623–653.
- Stockley, I.H. (2002) *Drug interactions*. Pharmaceutical Press, London.

Strand L.M. (1997). Revisioning the professions. *Journal of the American Pharmaceutical Association* **37**: 474–478.

Strand, L. M., Morley, P. C., Cipolle, R. J., Ramsey, R., Lamsan, G. D. (1990) Drug-related problems: their structure and function. *Drug Intelligence and Clinical Pharmacy* **24**: 1093–1097.

Strobach D., Vetter-Kerkhoff, C., Bogner, J., Breugst, W., Schlondorff, D. (2000), Patient Medication Counseling – Patientenberatung zur Entlassungsmedikation. *Krankenhauspharmazie* **21**: 255.

Suseno, M., Tedeski, L., Kent, S., Rough, S. (1998) Impact of documented pharmacists' interventions on patient care and cost. *Hospital Pharmacy* **33**: 676–681.

Svarstad, B.L., Chewning, B.A., Sleath, B.L., Claesson, C. (1999) The brief medication questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Education and Counseling* **37**: 113–124.

Tashkin, D.P., Rand, C., Nides, M., Simmons, M., Wise, R., Coulson, A.H., Li Gong H. jr. (1991) A nebulizer chronolog to monitor compliance with inhaler use. *The American Journal of Medicine*. **91**: 33S–36S.

The World Health Organization Quality of Life assessment (1995): position paper from the World Health Organization. *Social Science and Medicine* **41**:1403–1409.

Troidl H., Wechsler A.S., McKneally M.F. (1998) How to choose a relevant endpoint. In: Troidl H., McKneally M.F., Mulder D.S., Wechsler A.S., McPeck B., Spitzer W.O. (Hrsg.) *Surgical research. Basic principles and clinical practice*. New York, Springer: 303–319.

Urquhart, J., de Klerk, E. (1998) Contending paradigms for the interpretation of data on patient compliance with therapeutic drug regimens. *Statistics in Medicine* **17**: 251–267.

Urquhart, J., Vrijens, B. (2005) New findings about patient adherence to prescribed drug dosing regimens: an introduction to pharmionics. *The European Journal of Hospital Pharmacy Science* **11**: 103–106.

U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group (1994) A comparison of tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *The New England Journal of Medicine* **331**: 1110–1115.

Van Mil, F. (2003) Is Hawthorne bothering pharmaceutical care research? *Pharmacy World & Science* **25**: 37.

Van Mil, J. W. F., Tromp, T. F. J. (1997) Coding frequently asked questions during the pharmaceutical care process with PAS system. *Journal of Applied Therapy* 351–355.

Van Mil, F. (1999) Proceedings of the “International Working Conference on Outcomes Measurement Pharmaceutical Care. Hillerod, Denmark, January 26–29.

Vasquez, E.M., Tanzi, M., Benedetti, E., Pollak, R. (2003) Medication noncompliance after kidney transplantation. *American Journal of Health System Pharmacy* **60**: 266–269.

Vollmer, A., Dingermann, T. (2005) *Immunologie - Grundlagen und Wirkstoffe*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart.

Vrijens, B., Goetghebeur, E. (1997) Comparing compliance patterns between randomized treatments. *Controlled Clinical Trials* **18**: 187–203.

World Health Organization (2003) Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva WHO 2003.

Wyeth Europa Ltd. (2005) Fachinformation zu Rapamune® 1 mg/2 mg überzogene Tabletten.

Yee, R.D., Hahn, P.M., Christensen, R.E., (1974) Medication monitor for ophthalmology. *American Journal of Ophthalmology* **78**: 774–778.

Yeung, M., O'Connor M., Parry, D.T., S.A., Cochrane, G.M., (1994) Compliance with prescribed drug therapy in asthma. *Respiratory Medicine* **88**: 31–35.

ZAPP (Zentrum für Arzneimittelinformation und Pharmazeutische Praxis der ABDA) (1999) Asthmastudie belegt Effizienz der Pharmazeutischen Betreuung. *Pharmazeutische Zeitung* **144**: 2877–2881.

8. Anhang

Anhang I	Patienteninformation
Anhang II	Einwilligungserklärung
Anhang III	Erhebungsbogen für Patientendaten
Anhang IV	Dokumentationsbogen Aufnahmegespräch
Anhang V	Dokumentationsbogen stationäre Betreuungsgespräche
Anhang VI	Arzneimittleinnahmeplan
Anhang VII	Patienteninformation zur immunsuppressiven Therapie am Beispiel Prograf®
Anhang VIII	Patientenpass
Anhang IX	Dokumentationsbogen Patientenstammdaten
Anhang X	Medikationsprofil
Anhang XI	Dokumentationsbogen ambulante Betreuungsgespräche
Anhang XII	Produktinformation MEMS®
Anhang XIII	Fragebogen nach Morisky incl. Selbsteinschätzung
Anhang XIV	Fragebogen zum Patientenwissen am Beispiel Prograf®
Anhang XV	Fragebogen zur Zufriedenheit mit dem pharmazeutischen Betreuungsservice
Anhang XVI	Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (SF-36)
Anhang XVII	Dokumentationsbogen arzneimittelbezogene Probleme
Anhang XVIII	PI-Doc®-System
Anhang XIX	Fragebogen zu Angst und Depressivität (HADS-D)
Anhang XX	Fragebogen zu sozialer Unterstützung (F-SOZU-K-22)

Anhang I Patienteninformation

Patienteninformation

- Offene, randomisierte Interventionsstudie mit Kontrollgruppendesign zur Untersuchung des Einflusses einer Pharmazeutischen Betreuung im Vergleich zur ärztlichen Betreuung auf klinische, soziale und ökonomische Behandlungsergebnisse von lebertransplantierten Patienten unter besonderer Berücksichtigung der Medikamenteneinnahme der immunsuppressiven Therapie -

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

ab Sommer 2003 wird an der Universitätsklinik Mainz ein Projekt zur Pharmazeutischen Betreuung von lebertransplantierten Patienten durchgeführt. Dabei soll der Einfluß der ergänzenden Betreuung durch einen Apotheker im Vergleich zur ärztlichen Betreuung auf den Umgang des Patienten mit der immunsuppressiven Therapie untersucht werden. Das Projekt wird in Kooperation der Abteilung für Transplantationschirurgie unter der Leitung von Professor Dr. Otto und der Apotheke des Universitätsklinikums durchgeführt und wurde von der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz bewilligt.

Ziel dieses Projekts:

Die Langzeiteinnahme von hochwirksamen Arzneimitteln zur Immunsuppression nach Lebertransplantation ist nicht einfach und erfordert in hohem Maße Ihre zuverlässige Mitarbeit.

Unser Anliegen ist es, Sie durch eine intensiviertere postoperative Aufklärung und Schulung sicher im Umgang mit Ihren Arzneimitteln zu machen und Ihre Behandlungsergebnisse und Lebensqualität noch weiter zu verbessern. Dafür stehen Ihnen Ärzte und Krankenhausapotheker des Universitätsklinikums Mainz zur Verfügung. Im Rahmen der Studie wollen wir Art, Inhalt und Wirkung unserer Schulungsmaßnahmen prüfen. Außerdem soll untersucht werden, ob die ergänzende Betreuung durch einen Apotheker oder Arzt Auswirkungen auf die Behandlungsergebnisse und das Arzneimitteleinnahmeverhalten von lebertransplantierten Patienten hat.

Die Therapiefreiheit der Ärzte wird in keinster Weise beeinflusst. Teilnehmer der Studie erhalten die gleiche medizinische Versorgung wie Patienten, die nicht an dieser Studie teilnehmen.

Das Projekt dient nicht der Erprobung neuer Arzneimittel.

Ablauf der Studie:

Teilnehmer an dieser Studie werden einer der beiden folgenden Gruppen zugeordnet. Die Zuordnung erfolgt nach dem Zufallsprinzip im Verhältnis 1:1.

Gruppe 1: Patienten dieser Gruppe werden während des Studienzeitraumes wie üblich durch einen Arzt und ergänzend durch einen Krankenhausapotheker betreut. Die Pharmazeutische Betreuung umfasst vier Beratungsgespräche während Ihres Aufenthaltes im Krankenhaus. Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus steht der Apotheker Ihnen bei Ambulanzbesuchen im Universitätsklinikum Mainz mindestens 1 mal im Quartal und höchstens 1 mal im Monat zur Verfügung. Während der Studiendauer von 12 Monaten erhalten Sie Ihr Immunsuppressivum von der Apotheke des Universitätsklinikums Mainz.

Gruppe 2: Patienten dieser Gruppe erhalten eine intensiviertere ärztliche Betreuung durch die behandelnden Ärzte der Transplantationschirurgie und Transplantationssprechstunde ohne zusätzliche Betreuung durch den Krankenhausapotheker. Zeitaufwand und Inhalt der intensivierten ärztlichen Betreuung werden während des stationären und ambulanten Aufenthaltes wie in Gruppe 1 erbracht. Wie Patienten der Gruppe 1 erhalten Sie während der Studiendauer von 12 Monaten Ihr Immunsuppressivum von der Apotheke des Universitätsklinikums Mainz bei Ambulanzbesuchen.

Anhang I Fortsetzung

Anforderungen im Rahmen des Projekts:

Bei einer Teilnahme an der Studie sind **keine** zusätzlichen Kontrolluntersuchungen nötig. Wir bitten Sie lediglich um das Ausfüllen verschiedener Fragebögen. Diese Fragebögen befassen sich mit Ihrem augenblicklichen Gesundheitszustand, Ihrer Lebensqualität, Ihrer Meinung zu Ihren Arzneimitteln und Ihre Bewertung zu Schulungs- und Betreuungsmaßnahmen. Außerdem wird Ihr Arzneimitteleneinnahmeverhalten überprüft und dokumentiert werden.

Dauer der Teilnahme:

Der Studienzeitraum beträgt für alle Teilnehmer 12-15 Monate.

Während dieser Zeit erhalten alle Studienteilnehmer ihre Arzneimittel zur Basisimmunsuppression aus der Apotheke des Universitätsklinikums Mainz. Die Rezepte werden von den Ärzten der Abteilung für Transplantationschirurgie ausgestellt.

Risiken und Nutzen des Projekts:

Durch die Studie entstehen für die Teilnehmer keinerlei Risiken, da die ärztliche Therapie nicht beeinflusst wird.

Ihr Krankenhausapotheker sorgt dafür, dass Sie jederzeit optimal mit Ihrem Immunsuppressivum versorgt werden. Während des Studienzeitraumes braucht Ihr Hausarzt keine Rezepte für Ihr Immunsuppressivum auszustellen.

Die Ergebnisse, die durch diese Studie gewonnen werden, sollen dazu beitragen, die Betreuung von Transplantatempfängern zukünftig noch weiter zu verbessern.

Angaben zum Datenschutz:

Im Laufe der Studie möchte die Apotheke des Universitätsklinikums klinische und persönliche Daten und Angaben zu Ihrer Medikation erfassen. Dazu gehören Daten zur Anwendung Ihrer Arzneimittel, zum Gesundheitszustand, zu Inhalten von Beratungsgesprächen und von Fragebögen. Alle im Rahmen der Studie anfallenden Daten über einzelne Patienten werden nur in anonymisierter Form dokumentiert, d.h. ohne den Namen und die Adresse des Patienten. Die Datenschutzbestimmungen werden sorgfältig eingehalten.

Rechte der Teilnehmer:

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig. Die zu Studienbeginn erteilte Einwilligung kann jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen und die Studie frühzeitig abgebrochen werden. Selbstverständlich entstehen Ihnen dadurch keinerlei Nachteile.

Wir hoffen, Ihr Interesse an diesem Projekt geweckt zu haben und möchten Sie bitten, an diesem Projekt teilzunehmen. Dafür ist es datenschutzrechtlich erforderlich, eine Einwilligungserklärung auszufüllen und zu unterschreiben.

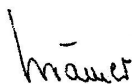
Zur Beantwortung weiterer Fragen steht Ihnen Ihre Krankenhausapothekerin Frau A. Klein jederzeit gerne zur Verfügung.

Für Ihre Mitarbeit möchten wir uns herzlich bedanken.

Mit freundlichen Grüßen



Anja Klein
Apothekerin



Priv.-Doz. Dr. I. Krämer
Leiterin der Krankenhaus-
apothek



Prof. Dr. G. Otto
Leiter der Abteilung für
Transplantationschirurgie

Anhang II Einwilligungserklärung

Einwilligungserklärung

Ich bin über das Projekt der Pharmazeutischen Betreuung informiert worden. Eventuelle weitergehende Fragen wurden ausführlich beantwortet.

Die Pharmazeutische Betreuung ist ein Betreuungsangebot, das die Erkennung und Lösung arzneimittelbezogener und gesundheitsbezogener Probleme beinhaltet. Ziel ist es, die Arzneimitteltherapie zu optimieren und die Lebensqualität zu verbessern. Für diesen Zweck möchte die Apotheke klinische und persönliche Daten und Angaben zu meiner Medikation erfassen. Dazu gehören Daten zum Gesundheitszustand, zur Anwendung von Arzneimitteln und der Inhalt von Beratungsgesprächen und Fragebögen. Diese Daten ermöglichen es, mich optimal zu beraten und bei der Arzneimittelanwendung zu unterstützen.

Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten und die daraus gewonnenen Erkenntnisse in der Apotheke anonym gespeichert und wissenschaftlich ausgewertet werden.

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

Die Beachtung des Bundesdatenschutzgesetzes ist in vollem Umfang sichergestellt.

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

Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt über meine Teilnahme an dieser Studie informiert wird.

Meine Einwilligung erfolgt freiwillig und kann von mir jederzeit ohne Angabe von Gründen widerrufen werden. Eine Kopie der Patienteninformation und Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Name

Anschrift

Tel.-Nummer

Ort, Datum

Unterschrift

Datum

Anja Klein (Apothekerin)
Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Anhang III Erhebungsbogen für Patientendaten

Daten zur Person:

An dieser Stelle möchten wir Sie um einige Auskünfte zu Ihrer Person bitten.

Bitte kreuzen Sie Zutreffendes an:

1. Alter (Jahre).....

2. Geschlecht: weiblich männlich

3. Familienstand

ledig verheiratet geschieden/getrennt verwitwet

3a. Haben Sie eine(n) feste(n) Partner(in)? Ja Nein

Wenn ja, wie lange? Jahre

3b. Haben Sie Kinder? Ja Nein

Wenn ja, wie viele? Anzahl.....

Alter der Kinder/,...../,.....

4. Wohnsituation

Geben Sie bitte an, wie Sie leben. Es können mehrere der folgenden Antworten angekreuzt werden

Ich lebe alleine

Ich lebe zusammen mit:

-Partner/In

-Kind/Kindern

-Eltern/Elternteil

-Schwiegereltern/-eltern

-Verwandten (z.B. Onkel,

Grossmutter)

-Wohngemeinschaft

mit Erwachsenen

und mit Kindern

-Wohnheim/Wohngruppe Sonstige (bitte angeben).....

Anhang III Fortsetzung

5. Schulbildung (Kreuzen Sie bitte den höchsten Abschluss an) :

- | | | | |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|-----------------------|
| Grund-/ Hauptschule ohne Abschluss | <input type="radio"/> | Abitur / Fachabitur | <input type="radio"/> |
| Grund-/ Hauptschule mit Abschluss | <input type="radio"/> | Fach-/Hochschulstudium | <input type="radio"/> |
| Mittlere Reife / Fachschulabschluss | <input type="radio"/> | Sonstiges (bitte angeben)..... | |

6. Derzeitige Tätigkeit

- | | | |
|-------------------------------|-----------------------|-------|
| Ganztagsbeschäftigung | <input type="radio"/> | |
| Teilzeitbeschäftigung | <input type="radio"/> | |
| Im eigenen Betrieb mithelfend | <input type="radio"/> | |
| Hausfrau / Hausmann | <input type="radio"/> | |
| Wehrdienst / Zivildienst | <input type="radio"/> | |
| Schüler(in) | <input type="radio"/> | |
| Auszubildende (r) | <input type="radio"/> | |
| Student(in) | <input type="radio"/> | |
| Rentner(in) | <input type="radio"/> | |
| Sonstiges (bitte angeben) | <input type="radio"/> | |

6a **Wenn berufstätig:**

Seit wie vielen Jahren arbeiten Sie in Ihrem derzeitigen Betrieb?

Wenn nicht berufstätig:

Über welchen Zeitraum besteht bislang

- | | | |
|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| Arbeitsunfähigkeit | <input type="radio"/> | seit.....(Monat/Jahr) |
| Berufsunfähigkeit | <input type="radio"/> | seit.....(Monat/Jahr) |
| Arbeitslosigkeit | <input type="radio"/> | seit.....(Monat/Jahr) |
| Erwerbsunfähigkeit | <input type="radio"/> | seit.....(Monat/Jahr) |
| Altersrentenstatus | <input type="radio"/> | seit.....(Monat/Jahr) |

7. Berufsgruppe

Kreuzen Sie bitte an, für welchen Beruf Sie ausgebildet sind und in welchem Beruf Sie gegenwärtig tätig sind. Rentner bitte den ehemaligen Beruf angeben.

	Ausbildung	Tätigkeit
Ungelernte Arbeiter	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Gelernte Arbeiter	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Facharbeiter, Handwerker, einfache Angestellte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Landwirt	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beamte im einfachen Dienst	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beamte im mittleren/gehobenen Dienst	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Meister/mittlere Angestellte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Kleine Selbständige	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beamte im höheren Dienst/Leitende Angestellte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Mittlere und grosse Selbständige/Geschäftsführer	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Anhang III Fortsetzung

8. Aktivität in Vereinen, Verbänden o.ä.

Kreuzen Sie bitte bei den Vereinen o.ä., bei denen Sie aktiv sind, die ungefähre Häufigkeit Ihrer Teilnahme an. Sofern Sie nicht aktiv bzw. kein Mitglied sind, kreuzen Sie die linke Spalte an

(**mehrwo** = mehrmals in der Woche; **wöch** = wöchentlich; **mtl** = monatlich; **selt** = seltener; **nicht** = nicht aktiv)

	nicht	selt	mtl	wöch	mehrwo
- Sport-und Freizeitverein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Gewerkschaft, Partei, andere politische Organisation	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Bürgerinitiative	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Interessenvertretung (z.B. Betriebsrat/Gemeinderat)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Kirche / religiöse Vereinigungen	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Kulturelle Vereinigung (Theater-Gruppe, Chor, Basteln, VHS)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Informelle Gruppe (Kartenspiel, Kaffeeklatsch)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Selbsthilfegruppe, Gesundheitsgruppe, Selbstverwirklichungsgruppe o.ä.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Sonstiges (bitte angeben)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
.....					

9. Alltagskontakte

Geben Sie bitte an, wie häufig Sie in Ihrem Alltag durchschnittlich Kontakte mit anderen Personen haben (es zählen auch telefonische Kontakte)

(**mtg** = mehrmals täglich; **tägl** = täglich; **mewo** = mehrmals wöchentlich; **wöch** = wöchentlich; **mtl** = monatlich; **selt** = seltener; **nicht** = keine Kontakte)

	nicht	selt	mtl	wöch	mewo	tägl	mtg
- Familienangehörige, mit denen Sie nicht zusammenleben	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Bekannte/Freunde	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Hausbewohner/Nachbarn	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Arbeitskollegen/Vorgesetzte	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
- Sonstige (bitte angeben)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
.....							

Seit wie vielen Jahren leben Sie in Ihrem derzeitigen Wohnort?(Jahre)

Anhang IV Dokumentationsbogen Aufnahmegespräch

Studie zur Pharmazeutischen Betreuung von lebertransplantierten Patienten
Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Patient:.....

Datum:

Aufnahmegespräch

➤ **Allergien**

Gegen welche Arzneimittel?.....

Welche Symptome traten auf?.....

Wie lange dauerten Symptome an?.....

➤ **Arzneimittel vor der Transplantation**

Name	Weshalb haben Sie das AM eingenommen?	Wie oft haben Sie das AM eingenommen?	Wie haben Sie es eingenommen? Wie haben Sie es angewendet?	Haben Sie den Eindruck, dass es Ihnen geholfen hat?

➤ **Bemerkungen:**.....
.....
.....

➤ **Nebenwirkungen**

Haben Sie die Arzneimittel gut vertragen (Liste durchgehen)?

.....
Wann traten NW auf?.....

.....
Wie lange haben NW angehalten?.....

Anhang IV Fortsetzung

Studie zur Pharmazeutischen Betreuung von lebertransplantierten Patienten
Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

➤ **Compliance (Fragebogen nach Morisky)**

- Vergessen Sie manchmal, Ihre Medikamente einzunehmen? ja nein
- Sind Sie manchmal nachlässig beim Einnehmen Ihrer Medikamente? ja nein
- Wenn Sie sich besser fühlen, nehmen Sie dann manchmal keine Medikamente ein? ja nein
- Wenn Sie sich manchmal nach Einnahme der Medikamente schlechter fühlen, hören Sie dann damit auf? ja nein

➤ **Selbstmedikation**

- Gegen Kopfschmerz oder andere Schmerzen?.....
- Schlafmittel?.....
- Gegen Allergien?.....
- Gegen Magenbeschwerden?.....
- Dermatika?.....
- Vitamine und andere Supportiva?.....
- Mittel aus Reformhaus oder Drogerie?.....
- Johanniskraut?.....

➤ **Lebensgewohnheiten**

- Rauchen Sie?.....
- Wenn ja, wie viele Zigaretten am Tag?.....

➤ **Beschwerden („Kopf-bis-Fuß-Symptomatik“)**

- Haben Sie irgendwelche Beschwerden?.....
- Kopfschmerzen?.....
- Bauchschmerzen?.....
- Probleme mit dem Stuhlgang?.....
- Schlaf (Wie oft stehen Sie nachts auf?)?.....

Einschätzung der Kenntnisse des Patienten zu seinen Erkrankungen / AM-Therapie:

.....

Anhang V Dokumentationsbogen stationäre Betreuungsgespräche

Studie zur Pharmazeutischen Betreuung von Lebertransplantierten Patienten
Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität

Patient:.....

Datum:.....

Gespräch 1 (Notwendigkeit der Therapie, Immunsystem, Spiegelbestimmung)

- Überblick über Gespräche.....
- Notwendigkeit der Therapie / Immunsystem.....
- Lebenslange Einnahme
- Name des Immunsuppressivums.....
- Wirkstoff / Handelsname.....
- Dosierung.....
- Spiegelbestimmungen.....
- Zielspiegelbereich.....
- Zeitlicher Abstand zwischen den Einnahmen.....
- Vor Kontrolle keine Tabletten einnehmen.....
- Sonstiges:.....

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

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

nächster Termin:

Anhang V Fortsetzung

Studie zur Pharmazeutischen Betreuung von lebertransplantierten Patienten
Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität

Patient:.....

Datum:.....

Gespräch 2 (Rituale, Nebenwirkungen, Wechselwirkung)

- „Rituale“ zur Erinnerung.....
- Falls vergessen, Extradosis bis wann.....
- Nebenwirkungen.....
- Packungsbeilage.....
- Wie können Nebenwirkungen „abgeschwächt“ werden.....
- Wechselwirkungen.....
- Keine eigenständige Einnahme neuer Arzneimittel.....
- Wann sollte Arzt verständigt werden.....
- Sonstiges:.....

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

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

nächster Termin:

Anhang V Fortsetzung

Studie zur Pharmazeutischen Betreuung von lebertransplantierten Patienten
Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität

Patient:.....

Datum:.....

Gespräch 3 (Alltag, Labor- und Vitalparameter, Entlassmedikation)

- Tipps für Alltag.....
- Wichtige Labor- und Vitalparameter.....
- Notwendigkeit der regelmäßigen Kontrollen.....
- Beratung zur Entlassmedikation.....
- Sonstiges:.....

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

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

nächster Termin:

Anhang VI Arzneimittelplan

Apotheke der Universitätskliniken Mainz, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz

Arzneimittleinahmeplan

Für:

Datum:

Wirkstoff	Präparat	Morgens	Mittags	Abends	Hinweis	Indikation

Bei Rückfragen: Frau Klein 06131 / 174573

**Anhang VII Patienteninformation zur immunsuppressiven Therapie am
Beispiel Prograf®**

Apotheke des Klinikums der Universität Mainz

Patienteninformation
zur immunsuppressiven Therapie



Name: _____

Datum: _____

Ausgehändigt von: _____

Anhang VII Fortsetzung

- ▶ Der Arzt hat Ihnen Prograf® mit dem Wirkstoff Tacrolimus verschrieben. Dieses Medikament ist ein Immunsuppressivum. Es soll verhindern, daß Ihr transplantiertes Organ abgestoßen wird.
- ▶ Ihr Immunsystem erkennt Ihr neues Organ als Fremdkörper und versucht, sich dagegen zu wehren. Prograf® wird Ihr Immunsystem unter Kontrolle halten. Vor allem unterdrückt es die Arbeit bestimmter weißer Blutkörperchen, den sogenannten Lymphozyten, die am stärksten gegen das transplantierte Organ ankämpfen.
- ▶ Nach einer Organtransplantation müssen die Immunsuppressiva in der Regel **lebenslang** eingenommen werden. Darum ist es wichtig, daß Sie über Ihr Arzneimittel gut informiert sind. Um Ihnen die Therapie mit Prograf® zu erleichtern haben wir Ihnen folgende Hinweise und Tipps über Ihr neues Medikament zusammengestellt.

Dosierung: *Wieviel Prograf® nehme ich ein?*



- ▶ Es ist wichtig, dass Ihr Körper immer die optimale Dosis an Prograf® erhält. Zu viel Prograf® verursacht starke Nebenwirkungen, zu wenig kann zur Organabstoßung führen.

- ▶ Ihre tägliche Dosis von Prograf® wird Ihr Arzt festlegen. Sie orientiert sich an Ihrem Körpergewicht und wird auf eine bestimmte Blutspiegelkonzentration (s. hinten) eingestellt. Nehmen Sie unbedingt die verordnete Dosis ein. Niemals dürfen Sie die Dosis eigenmächtig ändern, sie absetzen oder die doppelte Menge einnehmen.

- ▶ **Wichtig ist, dass Sie Prograf® sehr regelmäßig, d.h. jeden Tag möglichst zur gleichen Zeit einnehmen, z.B. um 8.00 Uhr und um 20.00 Uhr. So ist die Dosis optimal über den Tag verteilt.**

- ▶ Falls Sie die Einnahme vergessen haben, lassen sie die Dosis aus und notieren Sie sich die vergessene Einnahme. Nehmen Sie auf keinen Fall die doppelte Dosis ein. Falls Sie die Dosis mehrmals vergessen haben, nehmen Sie Kontakt zu Ihrem Arzt oder Apotheker auf.
- ▶ Sollten Sie an Erbrechen oder starken Durchfällen leiden, nehmen Sie ebenfalls Kontakt zu Ihrem Arzt auf, da das Medikament wahrscheinlich nicht vollständig vom Körper aufgenommen wird. Eventuell müssen die Blutspiegel bestimmt werden.

Anwendung: *Wie nehme ich Prograf® ein?*

- ▶ Prograf® gibt es als Kapseln mit 0,5 mg, 1 mg und 5 mg. Die Kapseln schlucken Sie am besten mit einem Glas Wasser.
- ▶ Die Kapseln sollten Sie nüchtern, das heißt 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Essen, einnehmen. Mit dem Essen kann nicht ausreichend Prograf® vom Körper aufgenommen werden. Wenn sie Prograf nicht nüchtern einnehmen können, sollten sie die Kapseln nur zu kleinen und fettarmen Mahlzeiten einnehmen.
- ▶ Grapefruitsaft darf grundsätzlich wegen seiner Unverträglichkeit mit Prograf® nicht zur Einnahme genommen werden. Er führt zu erhöhten Blutspiegeln.



Anhang VII Fortsetzung

Lagerung: Wie bewahre ich Prograf® am besten auf?

- ▶ Die Kapseln sollten Sie vor Feuchtigkeit und Hitze geschützt bei Raumtemperatur aufbewahren.



Wechselwirkungen: Wie verträgt sich Prograf® mit anderen Medikamenten?

- ▶ Grundsätzlich muß jede zusätzliche Arzneimitteltherapie auf Wechselwirkungen mit Prograf® geprüft werden. Sehr viele Medikamente verstärken oder verringern die Wirkung von Prograf®. Hierdurch besteht die Gefahr, daß Nebenwirkungen sich verschlimmern oder das Transplantat abgestoßen wird.



- ▶ Wenn Ihnen neue zusätzliche Medikamente verordnet werden, fragen Sie immer Ihren Arzt oder Apotheker, ob Wechselwirkungen mit Prograf® auftreten können. Das gilt auch, wenn Sie rezeptfreie Medikamente in der Apotheke kaufen, z. B. mit Johanniskraut als Inhaltsstoff.

Unerwünschte Wirkungen: Welche Nebenwirkungen habe ich zu erwarten, und was kann ich dagegen tun?

Infektionsgefahr	Meiden Sie Personen mit Grippe und Erkältungskrankheiten, denn Ihre Abwehr ist durch Prograf® geschwächt. Beim Auftreten von Fieber, Schüttelfrost oder Grippe-symptomen nehmen Sie Kontakt zu Ihrem Arzt auf. Er muß Ihnen dann gegebenenfalls ein Antibiotikum verordnen.
Bluthochdruck	Prograf® kann Ihren Blutdruck erhöhen. Ihr Arzt kann Ihnen dagegen ein blutdrucksenkendes Mittel verschreiben. Ihren Blutdruck sollten Sie regelmäßig messen.
Nierenfunktionsstörung	Ihre Nierenfunktion kann durch Prograf® leicht eingeschränkt sein. Daher müssen Ihre Nierenwerte regelmäßig kontrolliert werden. Achten Sie auch darauf, ausreichend zu trinken, um die Niere gut zu durchspülen, am besten 2-3 Liter pro Tag.
Magen-Darm-Beschwerden	Es können Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle auftreten. Um dies zu vermeiden, sollten Sie mehrere kleine Mahlzeiten über den Tag verteilt zu sich nehmen. Auch zu stark gewürzte und fette Speisen können Beschwerden verursachen.
Störungen im Nervensystem	Prograf® kann Kopfschmerzen, Zittern oder Schlafstörungen verursachen. Ein entkrampfendes Medikament wie z. B. Magnesium kann dem entgegenwirken.
Störungen im Bewegungsapparat	Prograf® kann zu Gelenkschmerzen führen. Viel Bewegung und eventuell ein Schmerzmittel können hier helfen.

- ▶ Die Nebenwirkungen werden geringer, je weniger Prograf® Sie mit der Zeit einnehmen müssen. Ziel ist es, Ihren Prografspiegel so einzustellen, daß weder unangenehme Nebenwirkungen, noch Abstoßungsreaktionen auftreten.

Anhang VII Fortsetzung

Beschwerden, bei denen Sie einen Arzt aufsuchen sollten:

- ▶ Fieber von über 38° C über 24 Stunden
- ▶ Gelbfärbung der Augen oder Haut
- ▶ Erkältungs- oder Grippe-ähnliche Symptome
- ▶ Schmerzen im Bauch
- ▶ Erbrechen oder Durchfall, so dass Ihre Medikamente nicht zuverlässig in die Blutbahn gelangen können
- ▶ Heller Stuhlgang oder dunkler Urin
- ▶ Wassereinlagerungen in den Beinen oder im Bauch
- ▶ Brennen oder Schmerzen beim Wasserlassen



Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus müssen Sie zu regelmäßigen Blutabnahmen zu Ihrem Hausarzt oder in die Leberambulanz kommen. Die Blutuntersuchungen sind wichtig, um Abstoßungsreaktionen rechtzeitig zu erkennen und die Medikamente optimal einzustellen.

Spiegelbestimmungen:

- ▶ Die Menge an Prograf, die Sie einnehmen müssen, richtet sich nach Ihrem Prografspiegel (= Tacrolimusspiegel) im Blut. Als Prografspiegel bezeichnet man die Konzentration an Prograf® im Blut. Dieser Spiegel wird bei jeder Blutuntersuchung bestimmt.
- ▶ Zur Einstellung der Therapie zieht man den niedrigsten Prografspiegel am Tag heran. Dieser wird direkt vor Einnahme der nächsten Dosis bestimmt. Denken sie also bitte daran, morgens **vor der Blutabnahme** kein Prograf® einzunehmen. Nach der Blutabnahme sollten Sie die Einnahme so schnell wie möglich nachholen.

- ▶ Als grober Richtwert kann gelten, dass der sogenannte Prograf - Talspiegel folgende Höhe haben sollte:

0 –2. Monat nach Transplantation:	10-15 ng/ml
ab 2. Monat nach Transplantation:	5–10 ng/ml



Anhang VII Fortsetzung

Wichtige Laborparameter, die sie kennenlernen sollten:

GOT und GPT

▶ Die GOT und GPT, die sogenannten Transaminasen, sind Enzyme, die sich in den Leberzellen befinden. Enzyme sind Eiweiße, die Stoffwechselprozesse in der Leber in Gang setzen. Gehen Leberzellen zum Beispiel bei einer Abstoßung oder Hepatitis zu Grunde, werden die GOT und GPT freigesetzt und gelangen in die Blutbahn. Ein Anstieg der Konzentration von GOT und GPT im Blut zeigt somit eine Leberzellschädigung an, deren Ursache man unbedingt klären sollte.

Bilirubin

▶ Das Bilirubin ist ein Abbauprodukt der roten Blutkörperchen. Es entsteht in den Leberzellen und wird über die Galle in den Darm ausgeschieden. Dort gibt es dem Stuhl die braune Farbe. Ein heller sandfarbener Stuhlgang zeigt somit an, dass das Bilirubin nicht in den Darm gelangt ist oder nicht genügend Bilirubin gebildet worden ist. Bei Leberzellschädigungen (Hepatitis), aber auch bei Gallenwegsschädigungen und Gallenwegsverengungen kann das Bilirubin im Blut erhöht sein.

γgt (Gamma-gt) und Alkalische Phosphatase

▶ Die γgt und Alkalische Phosphatase sind wie die GOT und GPT Enzyme. Beide kommen aber nicht nur in den Leberzellen, sondern auch in den Gallengangszellen vor. Die γgt und Alkalische Phosphatase zeigen somit Schädigung der Leber oder der Gallengänge an. Bei Abstoßungen sind sie in der Regel erhöht.

Entzündungsparameter

▶ Entzündungszeichen sind Werte im Blut, die wie der Name schon sagt, Entzündungen im Körper des Menschen anzeigen können. Eine Erhöhung der weißen Blutkörperchen (Leukozyten) und des CRP-Wertes (C-reaktives Protein) können Hinweise für eine Infektion im Körper sein.

Kreatinin und Harnstoff

▶ Beide Werte helfen, die Nierenfunktion zu beurteilen. Da das Kreatinin nur ein sehr grobes Maß zur Beurteilung der Nierenfunktion ist, sollte zusätzlich ab und zu eine sogenannte Kreatinin-Clearance bestimmt werden. Hierzu ist es nötig, dass Sie 24 Stunden lang Ihren Urin sammeln.

Blutzucker

▶ Bei einige Patienten treten als Nebenwirkung der Medikamente erhöhte Blutzucker-Werte im Blut auf. Möglicherweise müssen diese erhöhten Werte mit Hilfe einer Diät oder mit Medikamenten erniedrigt werden. Oftmals ist dies nur im ersten halben Jahr nach der Transplantation nötig.



Anhang VII Fortsetzung

Tipps für den Alltag:

Hygiene

► Unterwäsche und Strümpfe sollten sie jeden Tag wechseln, um Pilzinfektionen vorzubeugen.
Achten Sie auch darauf, dass sich in Ihrem Mülleimer, an Fensterrahmen und im Kühlschrank kein Schimmelpilz bildet.

Besuche beim Zahnarzt

► Bei Ihrem Zahnarzt sollten Sie sich zu regelmäßigen Kontrollen und zur Reinigung der Zahnzwischenräume vorstellen. Vor Ziehen eines Zahnes ist eine dreitägige Gabe von Antibiotikum sinnvoll, beginnend einen Tag vor der Behandlung.

Diät

► In der Regel ist nach der Lebertransplantation keine besondere Diät notwendig. Aber Vorsicht! Sie sollten auf Ihr Gewicht achten! Übergewicht ist schädlich für das Transplantat, da dann eine Fettleber entstehen kann.

► Frisches Obst und Gemüse können Sie essen soviel Sie möchten, aber Sie sollten es vor dem Verzehr stets sehr gründlich waschen, damit Sie keine Wurminfektionen bekommen.

Pflanzen

► Grundsätzlich gibt es keine Einschränkungen, was den Umgang mit Pflanzen betrifft. Allerdings kann sich auf Blumenerde ein Pilz, der sogenannte Aspergillus sichtbar als weißlicher Belag, ausbilden. Solche Pflanzen sollten Sie möglichst weggeben. Wer ganz auf Nummer sicher gehen möchte, sollte auf Hydrokulturen umsteigen.

Haustiere

► Sie sollten möglichst keine Katzen und keine Papageien als Haustiere halten. Katzen können Toxoplasmose, eine Infektionskrankheit, über ihren Kot übertragen, Papageien eine besonders schwere Form der Lungentzündung (Psittakose). Bevor Sie allerdings ein liebgewonnenes Haustier abgeben, sprechen Sie dies mit Ihrem Arzt ab. Oft reicht auch ein Besuch beim Tierarzt oder die Beachtung bestimmter Vorsichtsmaßnahmen.



Anhang VII Fortsetzung

Sollten Sie noch Fragen zur immunsuppressiven Therapie haben, stehen wir für Auskünfte gerne zur Verfügung.

Ihre Ansprechpartner sind:
Frau Klein, Apothekerin
Frau PD Dr. Krämer, Apothekerin

Apotheke des Klinikums
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Tel.: 06131 – 175359

Fax: 06131 – 174223

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

Anhang IX Dokumentationsbogen Patientenstammdaten

Studie zur Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantiierter Patienten
Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Patientenstammdaten

Patient:.....

Geburtsdatum:.....

Anschrift:.....

Krankenkasse:.....

.....

Hausarzt:.....

Telefon:.....

.....

Datum LTx:.....

Indikation für LTx:.....

Interventionsgruppe

Kontrollgruppe

(nur Interventionsgruppe)

Größe:.....

Gewicht:.....

Allergien:.....

.....

.....

Anhang IX Fortsetzung

Studie zur Pharmazeutischen Betreuung lebertransplanteder Patienten
Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Potentielle arzneimittelbezogene Probleme

Problem	Bemerkungen

Besondere Bemerkungen / Vorkommnisse:

Anhang XII Produktinformation MEMS®

MEMS® 6 Medication Event Monitoring System

MEMS® 6 TrackCap (Artikel Nr. 1020-01)



Monitor

Der MEMS® 6 ist ein elektronisches Monitoring System, das zur Aufzeichnung des Patienten-Einnahmeverhaltens für verordnete oral einzunehmende Medikationen dient. Das System besteht aus zwei Teilen: einem standardisierten Plastikbehälter mit Gewindeöffnung und einem Schraubverschluss für diesen Plastikbehälter mit integrierter Mikroelektronik, die jedes Öffnen und Schliessen aufzeichnet.

Resultate

Zeitmässig festgehaltene Medikationsereignisse, die im MEMS® 6 gespeichert sind, können jederzeit mit dem MEMS® 6 - Kommunikator auf ein auf Windows basierendes Computerprogramm übertragen werden. Mit der AARDEX® Software können die verschiedenen berechneten Parameter der Patienten-Compliance im Computer dargestellt und ausgedruckt werden. Diese Resultate werden heutzutage als der goldene Standard zur Echtzeitmessung der Compliance angesehen.

Wichtige Merkmale

- ◆ Batterielaufzeit von 36 Monaten ab Initialisierung
- ◆ Wasserdicht
- ◆ Drahtlose Datenübertragung durch induktive Kopplung
- ◆ EG-markiert
- ◆ EEPROM Memory für Datenspeicherung
(sichert die Datenerhaltung für Jahre nach Batterieverfall)
- ◆ Optimale Technologie zur Aufzeichnung der Medikationsereignisse

Anhang XII Fortsetzung

MEMS® 6 Medication Event Monitoring System

Technische Spezifikationen

Uhr	Initialisierung nach GMT- Zeit (Greenwich Mean Time) Präzision von +/- 30 Sekunden pro Monat
Auflösung der Ereignisse	30 Sekunden
Speicherkapazität	3968 Ereignisse minus 150 Ereignisse (für internen Gebrauch) pro Jahr (siehe unten)
Batterieverfallsdatum	nach 36 Monaten
Gewinde	Neck finish 38-400
Plastikbehälter	Verfügbar in Grössen von 60 cc bis 200 cc
Material des Kolbens	HDPE : BOREALIS MG9641 Gemäss BGA, FDA (CFR21) und den Richtlinien EC90/128/EEC, 92/39/EEC, 93/9/EEC, 95/3/EEC und 96/11/EC.
Aeusseres Material des Schraubdeckels	LUSTRAN ABS : ABS Polyac PA 737 Gemäss den Richtlinien CFR21 der FDA für Kontakt mit Lebensmitteln
Dichte	Wasserdicht
Identifizierung	Eindeutige Seriennummer am Deckelboden aufgedruckt

Speicherkapazität

Dauer der Studie	Maximale Anzahl Ereignisse
12 Monate	3818
24 Monate	3668
36 Monate	3518

Die maximale Anzahl von Ereignissen ist erreicht, wenn der Deckel inner 30 Sekunden nach einer Öffnung wieder verschlossen wird.

Jede Schliessung des Deckels nach mehr als 30 Sekunden wird als zusätzliches Ereignis gespeichert.

Vorsichtsmassnahmen

- ♦ Nur bei Temperaturen zwischen 4 ° C und 40 °C verwenden
- ♦ Nur für Medikamente in fester Form geeignet
- ♦ Den Monitor bis zum Anschlag zuschrauben
- ♦ Nicht in Wasser oder andere Flüssigkeiten eintauchen
- ♦ Nicht mit Alkohol oder anderen Lösungsmitteln reinigen
- ♦ Nach Ablauf der Batterie nicht mehr verwenden

Kindersicher

Der MEMS® 6 TrackCap ist nicht "kindersicher" (CR) und darf nicht eingesetzt werden, wenn ein kindersicherer Verschluss notwendig ist.

Für kindersichere Anwendung ist der MEMS® 6 TrackCap CR erhältlich.

Bemerkungen

- ♦ Der MEMS® 6 Monitor sollte nur für einen Patienten und eine Medikation verwendet werden.
- ♦ Der MEMS® 6 Monitor wurde so konzipiert, um einer normalen Verwendung zuhause standzuhalten.
- ♦ Eine inadäquate Verwendung kann zu Datenverlust oder zur Beschädigung des Produktes führen.
- ♦ Der MEMS® 6 Monitor ist eine Einheit, es können keine Teile durch den Benutzer ersetzt werden.

Für mehr Informationen kontaktieren Sie:

AARDEX® Ltd.
Untermül 6
P.O. Box 2026
CH - 6302 Zug

Aprex®, a division of AARDEX®
2849 B Whipple Road
Union City, CA 94587
USA

☎ +41 41 768 01 01

☎ +1 510 476 1940

Fax +41 41 763 22 35

+1 800 524 6833

Fax +1 510 476 1946

Email info@aar dex.ch
Web www.aar dex.ch

Email marilyn@aar dex.ch
Web www.aprex.com

Anhang XII Fortsetzung

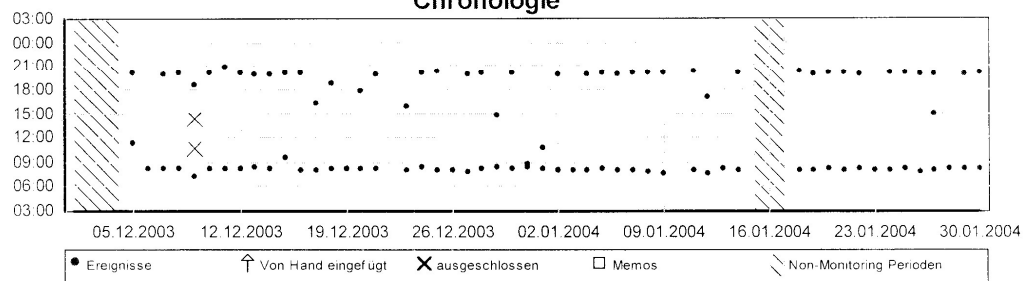
PowerView Compliance Bericht

Patientennummer:	Patienteninitialen:	205487
Patientenname:	Monitor-Nummer:	
Arzt:	Medikament:	Tacrolimus
Regime:	Zweimal pro Tag	
Resultate: 01.12.2003 03:00 bis 31.01.2004 02:59 (1)	Anzahl beobachteter Tage:	54
Anzahl eingenommener Dosisen:	Kürzester Intervall (Std):	0,6
Langster Intervall (Std):	% verschr. Anzahl Dosis eingenommen:	90,7%
% Tage mit korrekter Anzahl Dosisen:	% Dosisen im richtigen Intervall:	68,2%
Therapeutische Deckung:	Wirkungsdauer (in Stunden):	
Anzahl verschriebene Dosis:		108

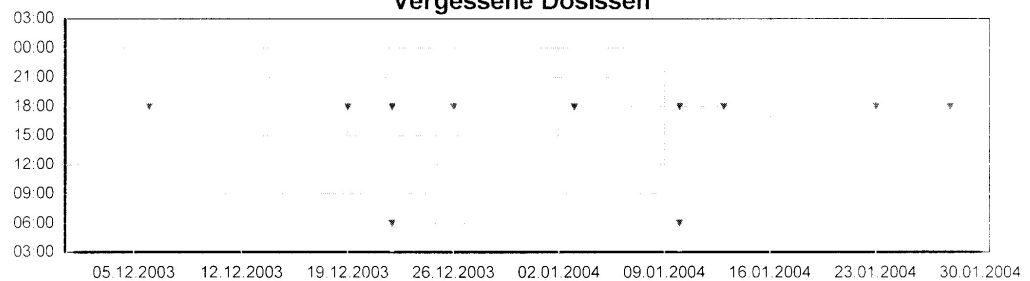
Mon	Die	Mit	Don	Fre	Sam	Son
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30	31				

Mon	Die	Mit	Don	Fre	Sam	Son
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29	30		

Chronologie



Vergessene Dosisen



Anhang XIII Fragebogen nach Morisky incl. Selbsteinschätzung

Studie zur Pharmazeutischen Betreuung von lebertransplantierten Patienten
Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Patientenschlüssel:

Datum:.....

Markieren Sie bitte jeweils das Antwortkästchen (durch deutliches Ankreuzen), das Ihrer **persönlichen Meinung** am besten entspricht.

Vergessen Sie manchmal, Ihre Medikamente einzunehmen? ja nein

Sind Sie manchmal nachlässig beim Einnehmen Ihrer Medikamente? ja nein

Wenn Sie sich besser fühlen, nehmen Sie dann manchmal keine Medikamente ein? ja nein

Wenn Sie sich manchmal nach Einnahme der Medikamente schlechter fühlen, hören Sie dann damit auf? ja nein

Wie oft haben Sie in den **letzten vier Wochen** zum Beispiel Ihr Prograf® vergessen einzunehmen?

ca.:.....

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

Anhang XIV Fragebogen zum Patientenwissen am Beispiel Prograf®

Studie zur Pharmazeutischen Betreuung von lebertransplantierten Patienten
Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Fragebogen zum Patientenwissen

1. Wie heißt dieses Arzneimittel (Immunsuppressivum im MEMS® zeigen)?
2. Wofür wird es benutzt?
3. Wann nehmen Sie es ein?
4. Wie hoch ist Ihre Dosis?
5. Was sollten Sie tun, falls Sie eine Einnahme vergessen?
6. Wie lange denken Sie werden Sie Prograf® einnehmen müssen?
7. Was würde passieren, wenn Sie Ihre Immunsuppressivum absetzen?
8. Was passiert, wenn Ihr Immunsuppressivum zu hoch dosiert wird?
9. Welche Nebenwirkungen können auftreten?
10. Wie können Sie diese Nebenwirkungen „abschwächen“?
11. Warum ist es wichtig, dass Sie regelmäßig Termine in der Transplantationsklinik wahrnehmen?
12. Wie legt Ihr Arzt die Prograf® -Dosis fest?
13. Wo sollte Ihr Blutspiegelwert liegen?
14. Was sollten Sie bedenken, wenn Sie zur Blutabnahme in die Klinik oder zu Ihrem Hausarzt gehen?
15. Wie verhalten Sie sich bei Durchfall und Erbrechen?
16. Mit welchem Getränk nehmen Sie Ihr Prograf® ein?
Mit welchem Getränk sollten Sie es nicht einnehmen?
17. Wo sollten Sie Ihre Arzneimittel aufbewahren?
18. Warum sollten Sie Ihrem Zahnarzt sagen, dass Sie ein Immunsuppressivum einnehmen?
19. Welche anderen Arzneimittel nehmen Sie ein?
20. Was sollten Sie tun bevor Sie ein neues, entweder verschriebenes oder nicht verschriebenes Arzneimittel einnehmen?

Anhang XV Fragebogen zur Zufriedenheit mit dem pharmazeutischen Betreuungsservice

Studie zur Pharmazeutischen Betreuung von lebertransplantierten Patienten
Apothek des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Fragebogen zum Beratungsservice der Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Liebe Patientin, lieber Patient,

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

	Trifft.....zu			
	gar nicht	wenig	ziemlich	genau
1. Bei den Beratungsgesprächen habe ich für mich Neues erfahren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Die Informationsvermittlung war für mich verständlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Die Apotheker/innen haben sich genügend Zeit für die Beratung genommen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Die Beratung war zu knapp.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Die Beratung war zu ausführlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Fragen konnten gestellt werden und wurden verständlich beantwortet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Die mitgegebenen schriftlichen Unterlagen waren für mich hilfreich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Die schriftlichen Unterlagen habe ich mir nicht mehr durchgelesen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Die Beratung habe ich insgesamt als für mich nützlich empfunden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Kommentare / Lob / Kritik / Anregungen

.....

.....

.....

.....

.....

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

Mit bestem Dank

Apothekerinnen und Apotheker des Klinikums

**Anhang XVI Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
(SF-36)**

SF-36

In folgenden geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Die folgenden Fragen ermöglichen es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ausgezeichnet 1
Sehr gut 2
Gut 3
Weniger gut 4
Schlecht 5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Derzeit viel besser als vor einem Jahr 1
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr 2
Etwa so wie vor einem Jahr 3
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr 4
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr 5

Anhang XVI Fortsetzung

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

Denken Sie an die letzten Tage vor Aufnahme in die Klinik.

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

TÄTIGKEITEN	Ja, stark ein- geschränkt	Ja, etwas ein- geschränkt	Nein, über- haupt nicht eingeschränkt
a) anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b) mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c) Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d) mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e) einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f) sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g) mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h) mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i) eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j) sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c) Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d) Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	1	2

Anhang XVI Fortsetzung

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.B. weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten)?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a) Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b) Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c) Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht 1
 Etwas 2
 Mäßig 3
 Ziemlich 4
 Sehr 5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ich hatte keine Schmerzen 1
 Sehr leicht 2
 Leicht 3
 Mäßig 4
 Stark 5
 Sehr stark 6

Anhang XVI Fortsetzung

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht 1
 Ein bißchen 2
 Mäßig 3
 Ziemlich 4
 Sehr 5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht).

Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

TÄTIGKEITEN	Immer	Meiste ns	Ziemic h oft	Manch- mal	Selten	Nie
a) ... voller Schwung?	1	2	3	4	5	6
b) ... sehr nervös?	1	2	3	4	5	6
c) ... so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitern konnte?	1	2	3	4	5	6
d) ... ruhig und gelassen?	1	2	3	4	5	6
e) ... voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f) ... entmutigt und traurig?	1	2	3	4	5	6
g) ... erschöpft?	1	2	3	4	5	6
h) ... glücklich?	1	2	3	4	5	6
i) ... müde?	1	2	3	4	5	6

Anhang XVI Fortsetzung

10. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelische Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Immer 1
 Meistens 2
 Manchmal 3
 Selten 4
 Nie 5

11. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf sie zu?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a) Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b) Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c) Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
d) Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

Anhang XVII Dokumentationsbogen arzneimittelbezogene Probleme

Studie zur Pharmazeutischen Betreuung von lebertransplantierten Patienten
Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Dokumentationsbogen für arzneimittelbezogene Probleme

Patient:

Datum:.....

Handelsname:.....

Rp

OTC

Darreichungsform:.....**Stärke:**.....

ATC-Code:.....

Kurze verbale Beschreibung des Problems:

.....
.....
.....
.....

Kontakt mit dem Arzt: ja nein

Kurze verbale Beschreibung der Intervention und der erreichten Lösung:

.....
.....
.....
.....

P-Code:

I-Code:

Problem: gelöst teilweise gelöst nicht gelöst

Zeitaufwand:.....

Anhang XVIII PI-Doc® System

Coding system of drug-related problems (PI-Doc®)
Main groups of drug-related problems (Version September 2000)

- A: Inappropriate drug choice**
- A1: Unsuitable drug for indication
 - A2: Physiological contraindication not considered
 - A3: Contraindication by other disease not considered
 - A4: Unintended use of two drugs with the same active substance
 - A5: Unintended use of two drugs from the same therapeutic group
 - A6: Missing or wrong application aids
 - A7: Wrong strength
 - A8: Unsuitable preparation
 - A9: Unsuitable package size
 - A10: Wrong spelling of the brand name on unreadable prescription
 - A11: Drug out of the market
- C: Inappropriate drug use by the patient/compliance**
- C1: Insufficient knowledge about the application of the drug
 - C2: Handling problems
 - C3: Patient uses drug without an indication
 - C4: Patient does not use a recommended drug (primary non-compliance)
 - C5: Self-reliant change of the recommended dose by the patient
 - C6: Unsuitable period of use
 - C7: Unsuitable time of application
 - C8: No or insufficient drug monitoring, where necessary
- D: Inappropriate dosage**
- D1: Patient does not know his or her dosage
 - D2: No strength given, when more than one available
 - D3: Overdosage
 - D4: Underdosage
 - D5: Unsuitable dosage intervals
- E: Drug-drug interaction**
- E1: Reference to an interaction by literature
 - E2: Symptoms of an interaction
 - E3: Patient's fear of an interaction
- F: Adverse drug reaction**
- F1: Patient's fear of adverse drug reactions
 - F2: Symptoms of an adverse drug reaction
 - F3: Medication stopped due to unacceptable adverse drug reaction
- G: Other problems**
- Patient-related*
- GP1: Limited knowledge about the nature of the disease
 - GP2: Non-specific fear of drug use in general
 - GP3: Dissatisfaction with current treatment
 - GP4: Unsuitable lifestyle of the patient
 - GP5: Patient does not want to change his or her medication
 - GP6: Patient does not receive a drug although an indication exists
- Physician-related*
- GA1: Missing or incomplete information about drug use by the prescribing physician
- Communication-related*
- GC1: Text of the package insert is too difficult to understand
 - GC2: Information supplied by other health care professionals misinterpreted
 - GC3: Language problems
- Technical and/or logistical*
- GT1: Prescription for the wrong patient
 - GT2: Problems with the sickness funds (refunding)
 - GT3: Incomplete prescription
 - GT4: Special distribution activities to get certain medicines
 - GT5: Damaged packages, devices or application aids

Sources: Linda Strand, Coding of drug-related problems, USA, 1990.
Foppe van Mill et al.: PAS-Coding System, The Netherlands, 1995.
Marion Schaefer: Study in Mecklenburg-Vorpommern, Germany, 1995.

Anhang XVIII Fortsetzung

Coding system of drug-related interventions (PI-Doc®)
(Version September 2000)

- I General interventions**
- I0 Checking factual databases, books etc.**
- I1 Interview and counselling**
- I1a Interviewing and counselling of the patient
- I1b Interview and counselling of the patient's relatives
- I1c Educational programme for the patient
- I2 Contacting the physician**
- I3 Referrals**
- I3a Refer a patient to a general practitioner
- I3b Refer a patient to a specialist
- I3c Refer a patient to self-help groups
- I3d Recommending other health care professionals
- I4 Filling out a medication box for the patient in the pharmacy**
- IA: Intervention: inappropriate drug choice**
- IA1: Selecting or recommending an appropriate drug for the indication
- IA2: Clarification with regard to a physiological contraindication
- IA3: Clarification with regard to a contraindication due to concomitant diseases
- IA4: Clarification of use of two drugs with the same active substance
- IA5: Clarification of use of two drugs of the same therapeutic group
- IA6: Clarification with regard to missing or wrong application aids
- IA7: Determination of the appropriate strength
- IA8: Determination of the appropriate administrative form
- IA9: Determination of the appropriate package size
- IA10: Clarification of a wrong spelling or unreadable prescription
- IA11: Clarification with regard to a prescribed drug which is out of the market
- IC: Intervention: inappropriate drug use by the patient/compliance**
- IC1: Advice for correct application
- IC2: Demonstration of the correct application, practicing with the patient
- IC3: Information about the risk of drug use without appropriate indication
- IC4: Searching for the reasons for primary non-compliance and counselling
- IC5: Searching for the reasons to change a recommended dosage by the patient and counselling
- IC6: Advice with regard to optimal duration of use
- IC7: Advice with regard to optimal time of application
- IC8: Initiating drug monitoring, information for the physician
- ID: Intervention: inappropriate dosage**
- ID1: Advice to the patient with regard to dosing
- ID2: Clarification with regard to the correct strength
- ID3: Clarification with regard to an overdosage
- ID4: Clarification with regard to an underdosage
- ID5: Clarification with regard to suitable dosage intervals
- IE: Intervention: drug interactions**
- IE1: Attempt to clarify the clinical relevance of a drug interaction
- IE2: Observation of the symptoms of an interaction
- IE3: Advice to the patient in fear of an interaction
- IE4: Information about possible interactions and countermeasures
- IF: Intervention: adverse drug reaction (ADR)**
- IF1: Counselling patients fearing adverse drug reactions
- IF2: Documentation of symptoms of an adverse drug reaction
- IF3: Suggesting a change in medication to the physician
- IG: Intervention: other problems**
- Patient-related*
- IGP1: Information from the patient about the nature of a disease
- IGP2: Reducing fears and prejudices of a drug therapy
- IGP3: Searching for reasons for dissatisfaction with current treatment
- IGP4: Advice to the patient with regard to a health-supporting life style
- IGP5: Clarification of the difference between a former and a current drug
- IGP6: Advice with regard to treatment opportunities of ailments/recommendation to see a physician

Anhang XVIII Fortsetzung

Continued

Physician-related

IGA1: Information to the physician about changes of the drug assortment

Communication-related

IGC1: Explanation of the package insert

IGC2: Evaluation of information from different sources

IGC3: Clarification of language problems

Technical and logistical problems

IGT1: Clarifying whether the patient got the right prescription

IGT2: Clarification with the sickness fund

IGT3: Clarification with regard to an incomplete or unreadable prescription

IGT4: Measures taken to obtain certain drugs for the patient (esp. from abroad)

IGT5: Replacement of damaged packages, devices or application aids

Anhang XIX Fragebogen zu Angst und Depressivität (HADS-D)

HADS-D

Nachstehend finden Sie eine Reihe von Aussagen. Kreuzen Sie bitte jeweils diejenige Alternative an, die am besten kennzeichnet, wie sehr die Aussage für Sie persönlich in der letzten Woche am ehesten zutrif. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Aussage.

Ich fühle mich angespannt oder überreizt

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

Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst

- fast immer
- sehr oft
- manchmal
- überhaupt nicht

Ich kann mich heute noch so freuen wie früher

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

Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend

- überhaupt nicht
- gelegentlich
- ziemlich oft
- sehr oft

Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, daß etwas Schreckliches passieren könnte

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

Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren

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

Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen

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

Ich fühle mich rastlos, muß immer in Bewegung sein

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

Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf

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

Ich blicke mit Freude in die Zukunft

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

Ich fühle mich glücklich

- überhaupt nicht
- selten
- manchmal
- meistens

Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand

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

Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen

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

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

- oft
- manchmal
- eher selten
- sehr selten

Anhang XX Fragebogen zu sozialer Unterstützung (F-SOZU)

F-SOZU-K-22

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beziehungen zu wichtigen Menschen, also zum Partner, zu Familienmitgliedern, Freunden und Bekannten, Kollegen und Nachbarn. Wir möchten erfahren, wie Sie diese Beziehungen erleben und einschätzen. Der Fragebogen enthält eine Reihe von Aussagen. Neben jeder Aussage finden Sie fünf Kreise.

Kreuzen Sie bitte jeweils den Kreis an, der Ihrer Zustimmung entspricht.

Ein Kreuz ganz rechts („trifft genau zu“) würde bedeuten, dass die entsprechende Aussage für Sie genau zutrifft, ein Kreuz ganz links („trifft nicht zu“) würde bedeuten, dass diese Aussage für Sie gar nicht zutrifft.

Wir geben Ihnen dazu ein Beispiel:

Ich habe Freunde / Angehörige, die es gut finden, wie ich lebe. Trifft nicht zu Trifft genau zu

↑

Das Ankreuzen an der mit ↑ markierten Stelle heisst, dass diese Feststellung *ehrer nicht* zutrifft.

Bitte entscheiden Sie sich bei jeder Aussage für eine der fünf Einschätzungen und zwar mit einem Kreuz durch einen der fünf Kreise. Scheuen Sie sich nicht, auch extreme Werte anzukreuzen, wenn diese für Sie zutreffen. Es gibt keine „richtigen“ oder „falschen“ Angaben, es kommt auf Ihr Erleben an. Am besten kreuzen Sie ohne lange zu überlegen an der Stelle an, die Ihrer ersten Einschätzung entspricht.

Bitte achten Sie darauf, dass Sie alle Aussagen beantworten

Wenn in den folgenden Aussagen allgemein von „Menschen“ oder von „Freunden/Angehörigen“ die Rede ist, dann sind die Menschen gemeint, die **IHNEN** PERSÖNLICH wichtig sind.

- | | Trifft nicht zu | Trifft genau zu |
|---|-------------------|-----------------|
| 1. Ich habe Menschen, die sich um meine Wohnung (Blumen, Haustiere) kümmern, wenn ich mal nicht da bin. | ○---○---○---○---○ | |
| 2. Es gibt Menschen, die mich so nehmen, wie ich bin. | ○---○---○---○---○ | |
| 3. Meinen Freunden/Angehörigen ist es wichtig, meine Meinung zu bestimmten Dingen zu erfahren. | ○---○---○---○---○ | |
| 4. Ich wünsche mir von anderen mehr Verständnis und Zuwendung. | ○---○---○---○---○ | |
| 5. Ich kenne einen sehr vertrauten Menschen, mit dessen Hilfe ich in jedem Fall rechnen kann. | ○---○---○---○---○ | |

Anhang XX Fortsetzung

	Trifft nicht zu	Trifft genau zu
6. Bei Bedarf kann ich mir Werkzeug oder Lebensmittel ausleihen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Ich habe Freunde/Angehörige, die auch mal gut zuhören können, wenn ich mich aussprechen möchte.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Ich kenne fast niemanden, mit dem ich gerne ausgehe.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Ich habe Freunde/Angehörige, die mich auch einfach mal umarmen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Wenn ich krank bin, kann ich ohne Zögern Freunde/Angehörige bitten, wichtige Dinge (z.B. Einkaufen) für mich zu erledigen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Wenn ich mal tief bedrückt bin, weiss ich, zu wem ich gehen kann.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12. Ich fühle mich oft als Aussenseiter.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13. Es gibt Menschen, die Leid und Freude mit mir teilen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14. Bei manchen Freunden/Angehörigen kann ich auch mal ganz ausgelassen sein.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15. Ich habe einen vertrauten Menschen, in dessen Nähe ich mich sehr wohl fühle.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16. Ich habe genug Menschen, die mir wirklich helfen, wenn ich mal nicht weiter weiss.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17. Es gibt Menschen, die zu mir halten, auch wenn ich Fehler mache.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18. Ich wünsche mir mehr Geborgenheit und Nähe.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19. Es gibt genug Menschen, zu denen ich ein wirklich gutes Verhältnis habe.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20. Es gibt eine Gemeinschaft von Menschen (Freundes-Kreis, Clique), zu der ich mich zugehörig fühle.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21. Durch meinen Freundes- und Bekanntenkreis erhalte ich oft gute Tipps (z.B. guter Arzt, wichtige Informationen)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22. Es gibt Menschen, denen ich alle meine Gefühle zeigen kann, ohne dass es peinlich wird.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

