

**Einfluss der klinisch-pharmazeutischen Betreuung
unter Nutzung des Bundesmedikationsplans auf die
Adhärenz lebertransplantierter Patienten mit der
immunsuppressiven Therapie in einer
kontrollierten, randomisierten Interventionsstudie**

Dissertation

zur Erlangung des Grades

„Doktorin der Naturwissenschaften“

im Promotionsfach Pharmazie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie,

Geographie und Geowissenschaften

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Alina Magdalena Ursula Walter

geboren am 31.12.1989 in Grünstadt

Mainz, 2024

1. Gutachterin: [REDACTED]

2. Gutachter: [REDACTED]

Tag der mündlichen Prüfung: 17.04.2024

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Lebertransplantation und immunsuppressive Therapie	1
1.1.1	Leberzirrhose und Komplikationen	1
1.1.2	Die Lebertransplantation	3
1.1.3	Immunsuppression nach Lebertransplantation	4
1.1.4	Pharmakologie der Immunsuppressiva.....	7
1.2	Adhärenz.....	14
1.2.1	Begriffsbestimmung.....	14
1.2.2	Ursachen, Auswirkungen und Vermeidung von Non-Adhärenz	16
1.2.3	Messung der Adhärenz	22
1.2.4	Adhärenz bei lebertransplantierten Patienten	26
1.3	Pharmazeutische Betreuung	29
1.3.1	Begriffsbestimmung.....	29
1.3.2	Pharmazeutische Betreuung lebertransplantierten Patienten	30
1.3.3	Bundeseinheitlicher Medikationsplan (BMP)	31
2	Fragestellung und Ziele	33
3	Material und Methoden.....	35
3.1	Studienprotokoll	35
3.1.1	Studiendesign	35
3.1.2	Patientenrekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien.....	37
3.1.3	Randomisierung.....	38

3.2	Pharmazeutische Betreuung	38
3.2.1	Patientenvisiten.....	38
3.2.2	Medikationsanalyse.....	41
3.2.3	Erstellung des bundeseinheitlichen Medikationsplans (BMP)	42
3.3	Messung der Arzneimittel-Adhärenz mittels MEMS®	45
3.3.1	Medication Event Monitoring System (MEMS®).....	45
3.3.2	Dosing-, Taking-, Timing-Adherence und Drug Holidays mittels MEMS®	47
3.4	Pharmacy refill	48
3.5	Evaluation der Arzneimittel-Adhärenz mittels Fragebögen	48
3.5.1	Selbsteinschätzung der Patienten mittels BAASIS® Fragebogen	48
3.5.2	Fremdeinschätzung der Adhärenz durch den behandelnden Arzt	51
3.6	Evaluation der Adhärenz mittels Blutspiegel der Immunsuppressiva	51
3.7	Auftreten von Abstoßungsreaktionen und Korrelation mit Non-Adhärenz	53
3.8	Determinanten der Adhärenz	53
3.9	Fragebogen zum Patientenwissen	53
3.10	Fragebogen zur Beratungsqualität	55
3.11	Statistik und Auswertung.....	55
3.11.1	Fallzahlplanung.....	55
3.11.2	Primäre Fragestellung.....	56
3.11.3	Sekundäre Fragestellungen	56
4	Ergebnisse	59
4.1	Studiendaten.....	59

4.2	Demographische Daten und Charakteristika des Patientenkollektives	59
4.3	Pharmazeutische Betreuung	62
4.3.1	Patientenvisiten.....	62
4.3.2	Bundeseinheitlicher Medikationsplan (BMP)	63
4.4	Arzneimittel-Adhärenz mittels MEMS®	64
4.4.1	Dosing-Adherence	66
4.4.2	Taking-Adherence.....	68
4.4.3	Timing-Adherence.....	70
4.4.4	Drug Holidays.....	72
4.5	Pharmacy refill	72
4.5.1	Korrelation von Taking-Adherence und der Pharmacy-refill-Rate	73
4.6	Arzneimittel-Adhärenz mittels Fragebögen.....	74
4.6.1	Adhärenz mittels BAASIS®-Selbsteinschätzung	74
4.6.2	Korrelation von Dosing-Adherence und Adhärenz mittels BAASIS®	78
4.6.3	Adhärenz mittels Rating-Skala	79
4.6.4	Korrelation von Dosing-Adherence und Adhärenz mittels Rating-Skala.....	80
4.7	Blutspiegel der Immunsuppressiva.....	81
4.9	Korrelation von Dosing-Adherence und den ermittelten Blutspiegeln	83
4.10	Vergleich der verschiedenen Methoden zur Adhärenz-Messung	84
4.11	Auftreten von Abstoßungsreaktionen	85
4.12	Korrelation von Non-Adhärenz und Abstoßungsreaktionen	86
4.13	Soziodemographische und klinische Determinanten der Adhärenz	86

4.14	Fragebogen zum Patientenwissen	87
4.16	Fragebogen zur Beratungsqualität	90
5	Diskussion.....	94
5.1	Studiendesign	94
5.2	Patientenkollektiv	95
5.3	Pharmazeutische Betreuung	96
5.3.1	Patientenvisiten.....	96
5.3.2	Bundeseinheitlicher Medikationsplan (BMP)	97
5.4	Arzneimittel-Adhärenz mittels MEMS®	99
5.4.1	Adhärenz-Raten (DA, TA, TiA, Drug Holidays)	101
5.5	Pharmacy refill	104
5.6	Arzneimittel-Adhärenz mittels BAASIS®-Fragebogen	105
5.7	Arzneimittel-Adhärenz mittels Rating-Skala.....	108
5.8	Blutspiegel der Immunsuppressiva.....	110
5.9	Vergleich der Methoden zur Adhärenz-Messung.....	112
5.10	Korrelation von Non-Adhärenz und Abstoßungsreaktionen	114
5.11	Soziodemographische und klinische Determinanten der Adhärenz	115
5.12	Fragebogen zum Patientenwissen	116
5.13	Fragebogen zur Beratungsqualität	117
6	Ausblick.....	119
7	Zusammenfassung.....	121
8	Summary.....	123

9	Abbildungsverzeichnis.....	125
10	Tabellenverzeichnis.....	128
11	Literaturverzeichnis	134
12	Anhang.....	154

Abkürzungsverzeichnis

AMTS	Arzneimitteltherapiesicherheit
ATG	Antithymozytenglobulin
Aza	Azathioprin
BMP	Bundeseinheitlicher Medikationsplan
CNI	Calcineurininhibitor
CyA	Ciclosporin A
DA	Dosing-Adherence
DH	Drug Holidays
eMP	elektronischer Medikationsplan
ePA	elektronische Patientenakte
EVR	Everolimus
FAM	Fertigarzneimittel
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HCC	hepatozelluläres Karzinom
IG	Interventionsgruppe
KG	Kontrollgruppe
LCI	Leberzirrhose
LTx	Lebertransplantation
MA	Medikationsanalyse
MELD	Model for Endstage Liver Disease
MEMS®	Medication Event Monitoring Systems
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	Mycophenolsäure
mTOR	mechanistic Target of Rapamycin Inhibitor
NASH	nichtalkoholische Steatohepatitis (Fettleber-Hepatitis)
NTx	Nierentransplantation
P-gp	P-Glykoprotein
SAP®	„Systemanalyse Programmentwicklung“, Anwendungen und Produkte in der Datenverarbeitung (Softwareprogramm der SAP SE)
TA	Taking-Adherence
Tac	Tacrolimus
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TiA	Timing-Adherence
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung

Vorbemerkung

In der vorliegenden Arbeit wird aus Gründen der Übersichtlichkeit und besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Alle in dieser Arbeit verwendeten Begriffe beinhalten ausdrücklich alle Geschlechtsformen.

1 Einleitung

Die Lebertransplantation (LTx) stellt bei chronischen Lebererkrankungen eine wichtige Therapieoption dar. Um die Funktion des Transplantates zu erhalten und Abstoßungsreaktionen zu vermeiden, müssen Patienten meist lebenslang immunsuppressive Arzneimittel einnehmen. Dank der immunsuppressiven Behandlung konnten die Überlebensraten lebertransplantierte Patienten deutlich gesteigert werden. Diesem Nutzen steht jedoch das Risiko teils schwerwiegender unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) der Immunsuppressiva gegenüber. Zudem wird der Patient mit zahlreichen neuen Arzneimitteln und einem veränderten Lebensalltag konfrontiert. Non-Adhärenz der Patienten mit der immunsuppressiven Therapie kann zu schwerwiegenden Folgen, wie Funktionsverlusten des Transplantates und Abstoßungsreaktionen führen. Die Förderung der Adhärenz durch Beratung und Schulung des Patienten zu seiner Arzneimitteltherapie, unter anderem mithilfe des bundeseinheitlichen Medikationsplans (BMP), ist daher angezeigt.

1.1 Lebertransplantation und immunsuppressive Therapie

1.1.1 Leberzirrhose und Komplikationen

Das Krankheitsbild der Zirrhose beschreibt die pathologische Vermehrung von Bindegewebe eines Organs und geht mit dem Untergang von Funktionsgewebe einher. Ursächlich ist meist eine chronische Entzündungsreaktion. Bei der Leberzirrhose (LCI) handelt es sich um das Endstadium einer chronischen Lebererkrankung und ist charakterisiert durch eine chronische Schädigung des Leberparenchyms.¹ Verschiedene Noxen führen zu Nekrosen, Entzündungen und Fibrogenese des Lebergewebes und schließlich zur bindegewebsartigen Vernarbung. Diese pathologischen Vorgänge entwickeln sich meist über Jahre oder Jahrzehnte und bedingen einerseits einen Funktionsverlust des Leberparenchyms, welcher zu einer eingeschränkten Synthese- und Stoffwechselfunktion der Leber führt, mit Symptomen wie Gerinnungsstörungen und hepatischer Enzephalopathie. Andererseits führt eine zunehmende Fibrosierung des Lebergewebes zu einer gestörten Vaskularisierung, was Symptome wie Aszites, portale Hypertension und Splenomegalie bedingt.¹⁻⁴ Bei der kompensierten LCI handelt es sich um das Anfangsstadium ohne relevante portale Hypertension, in dem die Patienten weitgehend symptomfrei sind und normale Leberwerte vorliegen. Sie ist gekennzeichnet durch meist unspezifische Symptome wie Abgeschlagenheit, Müdigkeit, Dyspepsie, Libidoverlust oder Gewichtsverlust. Im Stadium der dekompenzierten LCI treten typische Dekompensationszeichen und Komplikationen wie Ikterus, Ödeme, hepatische Enzephalopathie, Aszites und

Ösophagusvarizenblutungen auf und ist mit einer erhöhten Mortalität verbunden.^{3,5} Zur Einschätzung des Schweregrades einer LCI und Abschätzung der Prognose wurden verschiedene Scores, wie der Child-Pugh-Score (auch Child-Turcotte-Pugh-Score) und der MELD-Score (MELD = Model for Endstage Liver Disease) entwickelt.^{3,6} Zur Einteilung des Schweregrades wird häufig der Child-Pugh-Score verwendet, bei dem anhand der Parameter Bilirubin, Albumin und INR-Wert (International Normalized Ratio), sowie dem Auftreten von Aszites und hepatischer Enzephalopathie Punkte verteilt werden, die eine Klassifizierung in die Schweregrade A bis C erlauben. Anhand der Child-Klasse kann die 1-Jahres-Überlebensrate geschätzt werden (Child A 95 %, Child B 80 % und Child C 45 %).⁶ Der MELD-Score dient als Maß für die Dringlichkeit einer Transplantation. Er wurde im Jahre 2000 von Malinchoc et al. entwickelt und diente zunächst zur Einschätzung der Überlebensrate nach Anlage eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS).⁷ Da mit dem Score die Schwere einer Lebererkrankung im Endstadium sehr gut eingeschätzt werden kann, dient er heute zur Priorisierung der Organzuteilung für Patienten auf der Warteliste zur LTx.⁸ Der MELD-Score wird aus den Laborparametern Serum-Kreatinin, Serum-Bilirubin und INR berechnet. Die Skalierung reicht von sechs bis 42, wobei ein Wert von 42 eine 100-prozentige Sterbewahrscheinlichkeit für die nächsten drei Monate darstellt (Abbildung 1).⁹

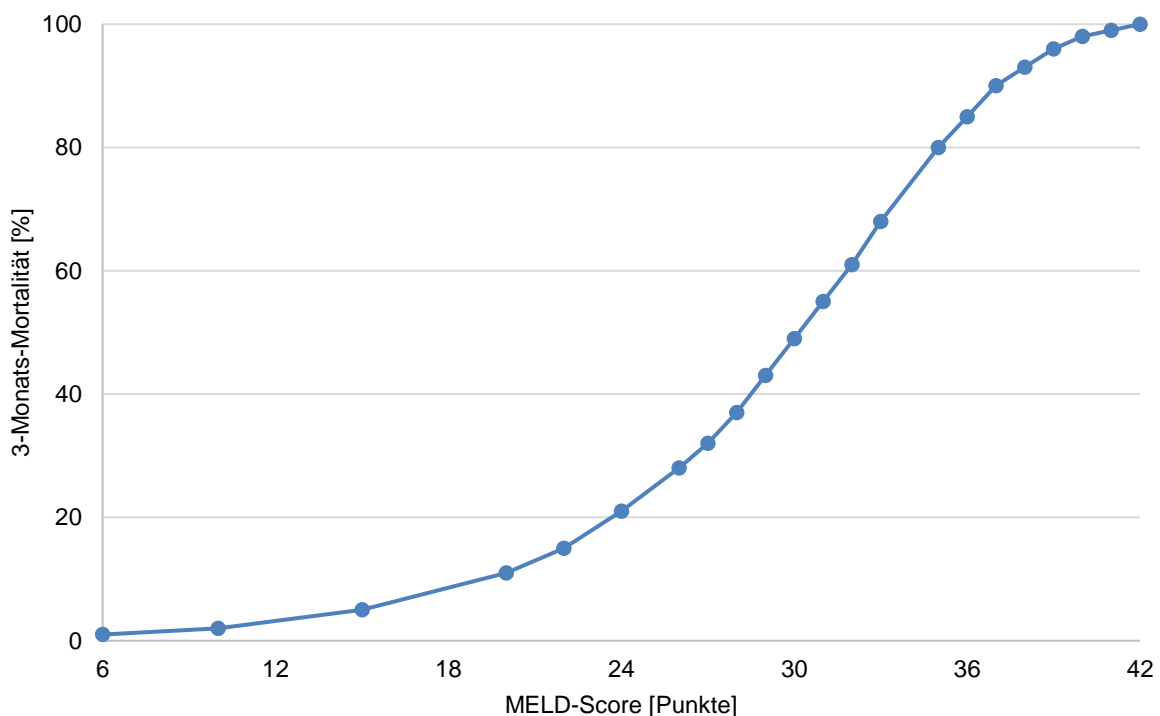


Abbildung 1 – 3-Monats-Mortalität in Abhängigkeit vom MELD-Score (Eigene Darstellung nach „Richtlinie zur Organtransplantation gem. § 16 TPG der Bundesärztekammer“⁹)

Bei der Organzuteilung zur LTx ist im Unterschied zur Nierentransplantation (NTx) keine Übereinstimmung des HLA-Systems (humane Leukozytenantigene) von Spender und Empfänger notwendig. Dies liegt darin begründet, dass sich in Studien zur LTx geringere Abstoßungsraten im Vergleich zu anderen soliden Organen zeigten. Die Leber nimmt somit eine immunologische Sonderstellung ein, welche auch als Leber-Toleranz bezeichnet wird.¹⁰ Eine LCI resultiert aus verschiedenen Lebererkrankungen (siehe Tabelle 1). Zu den häufigsten Ursachen in Europa zählen die viralen Hepatitiden mit ca. 37 % und die alkoholische Lebererkrankung mit ca. 34 % (European Liver Transplant Registry, Stand 2020).¹¹ In den USA waren im Jahr 2020, laut Bericht des Organ Procurement and Transplantation Network, die alkoholische Fettlebererkrankung und Lebererkrankungen anderer oder unklarer Genese (zumeist nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD)) mit je 35 % die beiden Hauptgründe für eine LTx.¹² Aber auch in den westlichen Industrienationen spielt die nicht-alkoholische Fettlebererkrankung zunehmend eine Rolle. So war diese im letzten Jahrzehnt einer der Hauptgründe für eine chronische Lebererkrankung.¹³

Tabelle 1 – Ätiologie der Leberzirrhose^{1,2}

Ursache	Beispiele
Metabolisch-toxisch	Alkoholische Fettlebererkrankung Nicht-alkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) Medikamentös toxische Hepatitis
Viral	Hepatitis B, C, D
Autoimmun	Autoimmunhepatitis Primär biliäre Zirrhose (PBC) Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)
Speichererkrankungen (metabolisch-hereditär)	Hämochromatose M. Wilson α_1 -Antitrypsinmangel
Kardio-vaskulär	Budd-Chiari-Syndrom M. Osler
Sonstige	Toxoplasmose Genetisch (z.B. Zystenleber)

1.1.2 Die Lebertransplantation

Es gibt derzeit noch keine geeigneten Verfahren, um die Funktionen der Leber vollständig zu ersetzen. Die bisher entwickelten Leberersatzverfahren, wie das MARS®-System oder das

Prometheus®-Verfahren, können die Entgiftungsfunktion der Leber nur für einen sehr begrenzten Zeitraum ersetzen und dienen deshalb weitestgehend zur Überbrückung bis zur LTx.¹⁴ Diese stellt somit die wichtigste Therapieoption für Patienten mit einem terminalen Leberversagen dar. Im Jahr 2019 wurden in Deutschland 776 LTxs durchgeführt, 868 Patienten befanden sich auf der Warteliste zur Transplantation (Annual Report 2019 Eurotransplant).¹⁵ Durch die ständige Weiterentwicklung in der Transplantationsmedizin konnte die Prognose nach LTx in den letzten Jahrzehnten ständig verbessert werden. Lag die 1-Jahres-Überlebensrate in den 90-iger Jahren noch bei ca. 66 %, liegt sie mittlerweile bei über 92 %.¹⁶

Der Ablauf der Organspende ist in Deutschland durch das Transplantationsgesetz (TPG) und den daraus abgeleiteten Richtlinien der Bundesärztekammer genau definiert. Es sieht eine strikte Trennung zwischen den Bereichen Organspende, Organvermittlung und Organtransplantation vor, wodurch die Zuständigkeiten eindeutig festgelegt sind. Für die Organspende dient als Koordinationsstelle die gemeinnützige Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) mit Sitz in Frankfurt am Main. Als Vermittlungsstelle für Organspenden wurde die Stiftung Eurotransplant (ET) mit Sitz in den Niederlanden vertraglich festgelegt. Die Entnahme und Transplantation von Organen wird nur in dafür zugelassenen Entnahmekrankenhäusern bzw. Transplantationszentren durchgeführt.¹⁷ Gemäß der Richtlinien zur Organtransplantation der Bundesärztekammer erfolgt die Vergabe der Organe nach Erfolgsaussicht und Dringlichkeit und folgt dem Grundsatz der Chancengleichheit.⁹

1.1.3 Immunsuppression nach Lebertransplantation

Aktuelle Aspekte der Immunsuppression

Die immunsuppressive Therapie nach Transplantation solider Organe hat das Hauptziel die Abstoßung des Transplantates zu verhindern und das Patientenüberleben zu verbessern. Dabei unterscheidet sich die Intensität und die Wahl der Immunsuppressiva in Abhängigkeit vom transplantierten Organ. Nach Herz- oder Lungentransplantation sind zum Beispiel höhere Dosierungen der Immunsuppressiva notwendig als nach einer LTx.¹⁸ Die Basis der immunsuppressiven Therapie bilden die Calcineurininhibitoren (CNI) Tacrolimus (Tac) und Cyclosporin A (CyA), entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Immunsuppressiva anderer Wirkstoffgruppen. Der guten Wirksamkeit der CNI zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen stehen erhebliche Langzeit-UAWs wie Infektionen, Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Malignomentwicklung und ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko gegenüber.^{18,19} Aufgrund dessen wurde in den letzten Jahrzehnten intensiv an neuen Therapieansätzen zur Immunsuppression geforscht. Ein vielversprechender Forschungsansatz, der bisher nur bei nierentransplantierten Patienten im Rahmen des EU-finanzierten Projekts „The ONE Study“

untersucht wurde, ist die Zelltherapie. Dabei werden dem Patienten unter GMP-Bedingungen (Good Manufacturing Practice) hergestellte, regulatorische Zellprodukte, wie beispielsweise regulatorische T-Zellen, dendritische Zellen oder Monozyten, infundiert, wodurch eine Immunregulation bewirkt werden soll. In der Studie konnte bei 40 % der Patienten die immunsuppressive Therapie reduziert werden (z.B. von einer Kombinationstherapie (Tac + Mycophenolat-Mofetil (MMF)) auf eine Monotherapie (Tac). Im Vergleich zur Standard of Care Behandlung kam es nicht häufiger zu Abstoßungen und keiner der Patienten erkrankte an einer Infektion mit Herpesviren.²⁰ Dieser Ansatz wird in weiteren, größer angelegten klinischen Studien untersucht und könnte auch im Bereich der LTx Anwendung finden.

Das Ziel der heutigen immunsuppressiven Therapien besteht darin, die vorhandenen Therapieoptionen zu optimieren und diese individueller auf den Patienten und dessen Vorerkrankungen anzupassen. In Studien konnte gezeigt werden, dass durch Anwendung einer Induktionstherapie der Beginn der postoperativen CNI-Therapie verzögert oder in niedrigerer Dosis gestartet werden kann, ohne dabei das Risiko für Rejektionen zu erhöhen.^{18,19,21} Wirkstoffe, welche im Rahmen einer Induktionstherapie eingesetzt werden, sind hochdosierte Glucocorticoide wie Prednisolon oder Methylprednisolon sowie Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten wie Basiliximab oder Antithymozytenglobulin (ATG). Bei der Kombinationsimmunsuppression werden zwei bis drei immunsuppressive Arzneimittel mit unterschiedlichen Wirkungsmechanismen kombiniert. Damit kann die Dosis der einzelnen Immunsuppressiva und damit auch deren UAWs bzw. die Toxizität reduziert werden.^{21,22}

Induktions- und Erhaltungstherapie

Die immunsuppressive Therapie erfolgt heute als Induktions- und Erhaltungstherapie. Die postoperative Induktionstherapie wird zeitlich verzögert mit CNI und mit niedrigeren Zielkonzentrationen begonnen, um eine verbesserte Nierenfunktion und eine niedrigere Rejektionsrate zu erzielen.^{18,19,21} In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass durch eine Induktionstherapie mit ATG oder Basiliximab in Kombination mit einem verzögerten Beginn der CNI-Therapie oder niedrigeren CNI-Dosen die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) signifikant höher war als bei Patienten mit der Standardtherapie und keine höheren Rejektionsraten auftraten.¹⁹ Die Anwendung einer Induktionstherapie empfiehlt sich daher bei immunologischen Risikopatienten, wie zum Beispiel bei einer Retransplantation, bei Patienten mit bestehender Niereninsuffizienz oder bei Patienten mit einer immunologisch bedingten chronischen Lebererkrankung.^{21,23} Die Erhaltungstherapie wird entweder überlappend mit der Induktionstherapie initiiert oder direkt im Anschluss an die Transplantation begonnen und in der Regel lebenslang fortgeführt. Es ist nachgewiesen, dass nach einer LTx aus der Anwendung von Tac im Vergleich zu CyA eine geringere Mortalität resultiert. Tac wird daher nach einer LTx als Basisimmunsuppressivum präferiert.^{21,24} Ein Nachteil von Tac stellt das erhöhte Risiko des Auftretens eines Diabetes

mellitus dar.^{25,26} Die CNI werden gegebenenfalls mit Glucocorticoiden, MMF oder dem mTOR-Inhibitor Everolimus (EVR) kombiniert (Kombinationsimmunsuppression).²¹ Ein Beispiel für eine off-label Kombination stellt die Kombination aus Tac und MMF dar, welche an vielen LTx-Zentren die Standard-Kombinationsimmunsuppression darstellt.¹⁸ Azathioprin (Aza) wird wegen der ausgeprägten UAWs nur noch bei speziellen Indikationen, wie der Autoimmunhepatitis, angewendet.¹⁹ Tabelle 2 bietet eine Übersicht der eingesetzten Immunsuppressiva zur Induktions- und Erhaltungstherapie mit dem jeweiligen Zulassungsstatus.

Tabelle 2 – Auflistung der gängigen immunsuppressiven Arzneimittel mit Wirkstoffbezeichnung, zugehöriger pharmakotherapeutischer Gruppe und Zulassungsstatus (LTx = Lebertransplantation; HTx = Herztransplantation; NTx = Nierentransplantation; PTx = Pankreastransplantation; LuTx = Lungentransplantation).

Wirkstoff	Pharmakotherapeutische Gruppe	Zulassungsstatus
Induktionstherapie		
Prednisolon Methylprednisolon	Glucocorticoide	Kombinationsimmunsuppression
Basiliximab	IL-2-Inhibitor	Prophylaxe von Abstoßungsreaktionen NTx + CyA + Glucocorticoid NTx + CyA + Glucocorticoid + MMF/Aza
Antithymozytenglobulin	Selektive Immunsuppressiva	Prophylaxe- und Therapie von Abstoßungsreaktionen LTx, NTx, HTx, PTx in Kombination mit anderen Immunsuppressiva
Erhaltungstherapie		
Tacrolimus	CNI	LTx, NTx, HTx
Ciclosporin A	CNI	LTx, NTx, HTx, LuTx, PTx
Everolimus	mTOR-Inhibitor	LTx + Tac NTx, HTx + CyA
Mycophenolat-Mofetil Mycophenolsäure	Immunsuppressiva	LTx, NTx, HTx + CyA + Glucocorticoid NTx + CyA + Glucocorticoid
Azathioprin	Immunsuppressiva	LTx, NTx, HTx, LuTx, PTx + CyA/Tac
Belatacept	Selektive Immunsuppressiva	NTx + MPA + Glucocorticoid

1.1.4 Pharmakologie der Immunsuppressiva

Pharmakodynamik

Tabelle 3 liefert einen Überblick der relevanten pharmakodynamischen Eigenschaften der vier am häufigsten nach LTx eingesetzten Immunsuppressiva.

Tabelle 3 – Beschreibung, pharmakologische Wirkung und Wirkmechanismus der vier am häufigsten eingesetzten Immunsuppressiva nach LTx (FKBP-12 = FK-binding-protein 12; IMPDH = Inosinmonophosphat-Dehydrogenase; MPA = Mycophenolsäure; IL = Interleukin; mTOR = mechanistic Target of Rapamycin).²⁶⁻²⁸

Wirkstoff	Beschreibung	Pharmakologische Wirkung	Wirkmechanismus
Ciclosporin A	Zyklisches Polypeptid aus 11 Aminosäuren	Calcineurin-Inhibitor in T-Lymphozyten	Bindung an Cyclophilin → Komplex hemmt Calcineurin-Calmodulin-Komplex → hemmt Transkription von nukleären Faktoren aktivierter T-Zellen (NFAT) und Zytokinsynthese (IL-2, IL-2-Rezeptor; IL-4)
Tacrolimus (Studienkürzel: FK506)	Makrolid	Calcineurin-Inhibitor in T-Lymphozyten	Bindung an FKBP-12 (Makrophilin) → Komplex hemmt Calcineurin-Calmodulin-Komplex → hemmt Transkription von nukleären Faktoren aktivierter T-Zellen (NFAT) und Zytokinsynthese (IL-2, IL-2-Rezeptor; IL-4)
Mycophenolat-Mofetil	Pro-Drug des aktiven Metaboliten MPA	Inhibitor der IMPDH in T- und B-Lymphozyten	MPA inhibiert IMPDH → Hemmung der De-novo-Guanosin-Nucleotid-Synthese → hemmt spezifisch T- und B-Lymphozyten-Proliferation; Hemmt die Glykosilierung und Expression von Adhäsionsmolekülen → reduziert Bereitstellung von Lympho- und Monozyten
Everolimus	Makrolid	mTOR-Inhibitor in T-Lymphozyten	Bindung an FKBP-12 (Makrophilin) → Komplex hemmt Serin/Threonin-Kinase mTOR → blockiert Zellzyklus von G1- in S-Phase → hemmt T-Zell-Proliferation; Hemmung der durch Wachstumsfaktoren stimulierten Proliferation von hämatopoetischen und nicht hämatopoetischen Zellen

Abbildung 2 veranschaulicht schematisch den Wirkmechanismus der am häufigsten angewendeten Immunsuppressiva nach der Transplantation solider Organe.

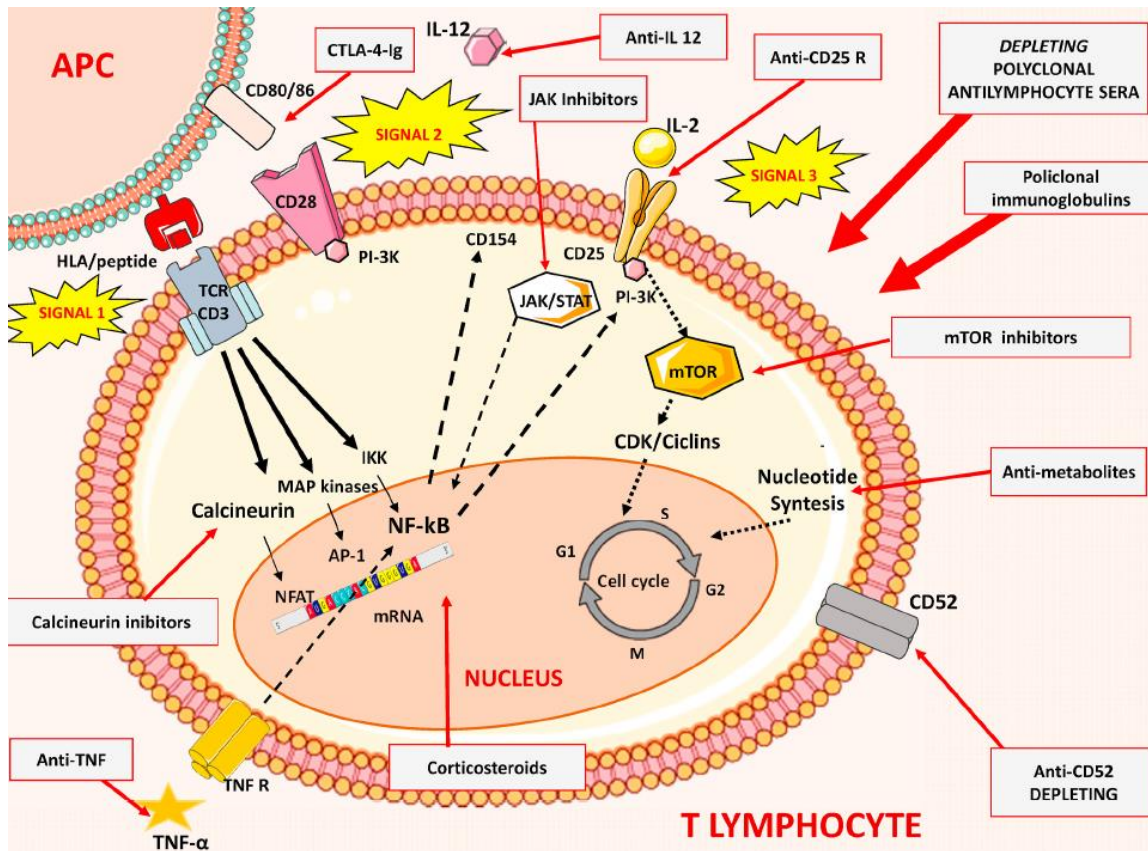


Abbildung 2 - Zelluläre Wirkmechanismen auf Ebene der T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen der häufig angewendeten Immunsuppressiva (Quelle: Meneghini et al.; Immunosuppressive drugs modes of action²⁶).

Pharmakokinetik

Die wichtigsten pharmakokinetischen Eigenschaften der vier immunsuppressiven Arzneistoffe sind in Tabelle 4 dargestellt.^{26,29-34}

Tabelle 4 – Auflistung der wichtigsten pharmakokinetische Eigenschaften der vier relevanten Immunsuppressiva (BV = Bioverfügbarkeit; HWZ = Halbwertszeit; MPAG = Mycophenolsäure-Glucuronid (inaktiver Metabolit)).

Wirkstoff	BV [%]	HWZ [h]	Elimination	Metabolismus
Tac	20 - 25	12 - 16	v.a. biliär	CYP3A4 und P-gp-Substrat
CyA	20 - 50	4 - 25	v.a. biliär	CYP3A4 und P-gp-Substrat
MMF	94	16 (MPAG)	v.a. renal	präsystemischer Metabolismus zur aktiven Wirkform MPA
MPA	72	12	v.a. renal	Glucuronidierung in MPAG
EVR	16*	30	v.a. fäkal	CYP3A4 und P-gp-Substrat

* Bioverfügbarkeit bei Ratten

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Alle Immunsuppressiva führen zu einer erhöhten Infektanfälligkeit, einer erhöhten Inzidenz maligner Tumore, insbesondere der Haut und zu vermehrten kardiovaskulären Nebenwirkungen. Die wichtigsten UAWs gemäß den aktuellen Fachinformationen sind in Tabelle 5 zusammengefasst.^{29-31,33}

Tabelle 5 – Auflistung der wichtigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der für die Studie relevanten Immunsuppressiva (MPA = Mycophenolsäure; CMV = Cytomegalievirus).

	Tac	CyA	EVR	MPA
Nephrotoxizität	+++	+++	++	+
Neurotoxizität	+++	+++	k.A.	+
Gastrointestinale Störungen	++	++	+++	+++
Leber- und Gallenerkrankungen	++	++	+	k.A.
Hypertonie	+++	+++	+++	+++
Hyperlipidämie	++	+++	+++	+
Hyperglykämie	+++	++	+++	+
Hämatologische Effekte	++	++	+++	+++
Weitere sehr häufige und häufige unerwünschte Wirkungen	Schlafstörungen	Hirsutismus, Gingivahyperplasie	venöse thromboembolische Ereignisse, Schlaflosigkeit, Angstzustände, Ödeme	CMV-Infektionen, Hypokaliämie, Angstzustände, Arthralgie
+++ sehr häufig (≥ 10 %)		++ häufig (1 – 10 %)		
+ gelegentlich (0,1 – 1 %)		k.A. keine Angaben		

Therapeutisches Drug Monitoring

Die CNI und mTOR-Inhibitoren weisen eine geringe therapeutische Breite auf, weshalb ein therapeutisches Drug Monitoring (TDM) notwendig ist und die Dosierung blutspiegeladaptiert erfolgt. Die orale Bioverfügbarkeit (BV) von schnellfreisetzendem Tac (Prograf®) und von retardiertem Tac (Advagraf®) liegt zwischen 20 – 25 % und ist erniedrigt durch die geringe Wasserlöslichkeit und eine präsystemische CYP3A4-Metabolisierung in der Darmmukosa.³³

Die retardierte Tac-Freisetzung aus Advagraf® wird durch ein Matrixsystem mit Polymer-Gel-schicht aus Ethylcellulose und Hypromellose erzielt.³⁵ Eine weitere Tac-Retardformulierung steht mit dem Fertigarzneimittel Envarsus® zur Verfügung. Die Retardtabletten werden mittels MeltDose®-Technologie hergestellt und weisen eine um 40 % erhöhte BV im Vergleich zu Prograf® auf. Bei dieser Technologie wird der Wirkstoff zunächst geschmolzen, dann auf Trägerpartikel aufgesprüht, welche anschließend zu einem Granulat agglomerieren. Die dadurch erzeugte große Oberfläche bedingt eine verbesserte Löslichkeit, erhöhte BV und geringere Peak-Talspiegel-Fluktuation. Ein regelmäßiges TDM ist dennoch notwendig.³⁶

Die BV für das lipophile Ciclosporin konnte durch die Formulierung in Sandimmun® Optoral um ca. 29 % erhöht werden und liegt zwischen 20 - 50 %. Bei Sandimmun® Optoral handelt es sich um ein self-microemulsifying-drug-delivery-system (SMEDDS).³⁷ Der lipophile Wirkstoff Ciclosporin liegt gelöst in Maisöl-Monoditriglyceriden und den hydrophilen Lösungsmitteln Propylenglykol und Ethanol 99,8 % vor, alpha-Tocopherol dient als Antioxidans. Macrogolglycerolhydroxystearat und Polyoxyl-40-hydriertes Rizinusöl fungieren als Emulgatoren für das Feindispersionsystem.²⁹ Löst sich die Weichgelatine kapsel im wässrigen Milieu des Magens auf, bildet sich spontan eine thermodynamisch stabile Mikroemulsion, bestehend aus äußerst kleinen Partikeln mit großer Gesamtoberfläche welche gut resorbiert werden können.^{29,38} Um ein vorzeitiges Verdunsten des Ethanols zu vermeiden, sind die Weichgelatine kapseln in Aluminiumblister verpackt.

Die BV von Everolimus liegt aufgrund der schlechten Wasserlöslichkeit und hohen präsystemischen CYP3A4-Metabolisierung unter 20 %. Im Vergleich zu den CNIs weist Everolimus eine längere Halbwertszeit von ca. 30 Stunden auf. Auf dem Markt sind nur schnellfreisetzende Formulierungen, welche im Indikationsgebiet der soliden Transplantationen zweimal täglich angewendet werden, verfügbar. Zur Behandlung von Tumorerkrankungen sind höher dosierte Präparate verfügbar, die einmal täglich angewendet werden. Bei transplantierten Patienten mit schlechter Adhärenz können im Sinne einer off-label Anwendung, in Kombinationstherapie mit Tac-Retardformulierungen, auch niedrig dosierte Everolimus-Formulierungen einmal täglich angewendet werden.³⁹

Gemäß der Fachinformationen sollte bei Tac, CyA und EVR regelmäßig, zu Beginn der Therapie zweimal pro Woche, der Talspiegel im Vollblut bestimmt werden. Liegen die Blutspiegel der Immunsuppressiva im subtherapeutischen Bereich steigt die Gefahr einer Transplantatabstoßung, liegen die Spiegel im supratherapeutischen Bereich ist mit vermehrten UAWs, einem erhöhten Infektionsrisiko und Malignomen zu rechnen. MMF weist im Vergleich zu den anderen genannten Immunsuppressiva eine große therapeutische Breite und stabile

Pharmakokinetik auf, weshalb in der Literatur nur in speziellen Fällen ein TDM empfohlen wird.^{40,41} Diese Konstellationen sind:

- Akute oder chronische Verschlechterung der Transplantatfunktion
- Veränderte Resorptionsbedingungen, z.B. Patienten mit bariatrischen Eingriffen oder akuten Diarrhoen
- Therapieumstellung der Basisimmunsuppression, zum Beispiel von CyA auf Tac
- Monotherapie mit MMF
- Patienten mit hohem immunologischem Risiko
- Medikationsänderungen (z.B. An- oder Absetzen interaktionsrelevanter Arzneimittel wie Antibiotika (z.B. Penicilline, Cephalosporine), Antazida, Colestyramin

Zur Bestimmung der Immunsuppressiva-Spiegel im Vollblut können immunologische (Immunoassay) oder chromatographische (Tandem-Massenspektrometrie (LC-MS/MS)) Methoden angewendet werden. Nachteil der Immunoassays ist die niedrigere Spezifität im Vergleich zur LC-MS/MS Analytik. Diese wird bedingt durch Kreuzreaktionen der Immunsuppressiva-Metaboliten mit den primären Antikörpern. Daraus können bei Patienten mit hoher Metabolitenkonzentration falsch hohe Blutspiegel resultieren.^{42,43} Sowohl Tac als auch CyA liegen im Plasma zu einem hohen Anteil proteingebunden vor (Tac: > 98,8 % an Serumalbumin und saures α -1-Glykoprotein; CyA: 90 % an Lipoproteine).^{29,33} Im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz werden beide Analyten per LC-MS/MS Analytik bestimmt. Die Proben werden mittels Proteinfällung und anschließender Zentrifugation aufgearbeitet und die Muttersubstanz bestimmt.

Die angestrebten Zielspiegel liegen nach heutigem Stand der Wissenschaft unterhalb derer der jeweiligen Fachinformation und variieren in Abhängigkeit vom Transplantationszeitpunkt und transplantiertem Organ. Während der ersten Monate nach LTx besteht das größte Risiko für eine Rejektion, weshalb initial höhere Zielspiegel angestrebt werden als in der Erhaltungstherapie, ca. ein Jahr nach Transplantation. Die Variabilität der Immunsuppression bzgl. des transplantierten Organs lässt sich entsprechend des Risikos für Rejektionen wie folgt darstellen: Herz > Pankreas > Niere > Leber.¹⁸ Die im Vergleich niedrigere Immunsuppression nach LTx kann durch die immunologische Sonderstellung der Leber erklärt werden, welche ein geringeres Abstoßungsrisiko bedingt.¹⁰ Zudem können bei einer Kombinationsimmunsuppression, niedrigere Dosierungen der einzelnen Immunsuppressiva angewendet werden, da sich diese in ihrer Wirkung ergänzen.

In der Literatur werden unterschiedliche Talspiegel der Immunsuppressiva nach LTx angegeben. Im Review von Rodríguez-Perálvarez et al. aus 2012 werden in den ersten vier bis sechs Wochen nach LTx Tac-Talspiegel von 6 – 10 ng/ml empfohlen, die im Verlauf auf 4 –

Pharmakokinetische Interaktionen der Immunsuppressiva bestehen vor allem im Bereich der Metabolisierung. Sowohl Tac als auch CyA werden über das Isoenzym CYP3A4 verstoffwechselt und sind Substrate des p-Glykoprotein (P-gp). In Tabelle 7 sind klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen dargestellt.

Tabelle 7 - Klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen gemäß LADME-Schema der beiden Immunsuppressiva Tacrolimus und Ciclosporin A (LADME = Liberation, Absorption, Metabolisierung, Distribution, Exkretion).

	Tacrolimus³³	Ciclosporin A²⁹
Liberation	/	/
Absorption	Einnahme mit fettreicher Nahrung → Blutspiegel ↓	/
Metabolisierung	Sind CYP3A4-Substrate: Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> • CYP3A4-Inhibitoren wie Azol-Antimykotika (v.a. Voriconazol, Ketoconazol), Makrolide (Erythromycin), Grapefruit → Blutspiegel ↑ • CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Phenytoin, Johanniskraut → Blutspiegel ↓ Sind P-gp-Substrate: Kombination mit <ul style="list-style-type: none"> • P-gp-Inhibitoren wie Antiarrhythmika (Amiodaron, Dronedaron), Azol-Antimykotika (v.a. Ketoconazol, Itraconazol), Makrolide → Blutspiegel ↑ • P-gp-Induktoren wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Johanniskraut → Blutspiegel ↓ 	
Distribution	Plasmaproteinbindung > 98,8 %: Verdrängung durch Arzneistoffe mit hoher Plasma-Protein-Affinität wie NSAIDs, Antikoagulantien, orale Antidiabetika → Blutspiegel ↑	/
Elimination	/	/

1.2 Adhärenz

1.2.1 Begriffsbestimmung

Die Beziehung zwischen Arzt und Patient spielt seit jeher eine essenzielle Rolle in Bezug auf die Therapietreue des Patienten. Schon ca. 400 vor Christus beschreibt Hippokrates in seinen Werken, dass eine von gegenseitigem Vertrauen bestimmte Beziehung zum Arzt eine heilsame Wirkung auf den Patienten zeigt, die unabhängig von der medikamentösen Therapie oder weiteren Behandlungen ist.⁴⁸ Auch auf die Problematik der Therapieuntreue weist Hippokrates in seinen Werken bereits hin: "keep a watch on the faults of the patients" (aus dem Englischen von Jones W.H.S., 1923).^{48,49} Um das Therapieverhalten des Patienten in Bezug auf die Medikamenteneinnahme zu beschreiben wurde 1975 von D. L. Sackett der Begriff der Compliance eingeführt und in der National Library of Medicine Datenbank als MeSH-Index aufgenommen.^{50,51} Der englische Begriff heißt wörtlich übersetzt so viel wie „Einwilligung, Zustimmung oder Unterwürfigkeit“. Im Deutschen wird Compliance meist mit Therapietreue übersetzt, es sind jedoch verschiedene Definitionen im Umlauf. Die am häufigsten zitierte Definition stammt aus dem Jahr 1979 von Haynes et al. und definiert Compliance als „... das Ausmaß, in dem das Verhalten des Patienten bezüglich der Einnahme seiner Medikamente mit dem medizinischen Rat übereinstimmt“.⁵² Diese Begrifflichkeiten legen eine gewisse Autorität nahe, die auch das Arzt-Patienten-Verhältnis in früherer Zeit widerspiegelt. Der Arzt legt den Therapieplan fest und der Patient ist eigenverantwortlich in Bezug auf die Einhaltung der Therapieziele. Non-Compliance bedeutet in diesem Zusammenhang, dass der Patient die Medikation nicht wie verordnet oder nur unregelmäßig anwendet. Das Problem der Non-Compliance ist in den vergangenen Jahren immer mehr in den Fokus der Wissenschaft gerückt. Nach einem Bericht der WHO (World Health Organization) sind 50 % der Patienten mit chronischen Erkrankungen in Industrieländern non-compliant.⁵³ Im Sinne der patientenorientierten Pharmazie ist das Ziel heute, den Patienten aktiv in die Therapieentscheidungen einzubinden und durch Mitwirkung eines Apothekers eine sichere und adäquate Arzneimitteltherapie zu gewährleisten. Aufgrund dessen wurde der Begriff der Compliance in den 90er-Jahren von dem Begriff der Adhärenz (englisch: adherence) abgelöst. Die WHO hat 2003 die Adhärenz folgendermaßen definiert: „the extent to which a person's behaviour – taking medication, following a diet, and/or executing lifestyle changes, corresponds with agreed recommendations from a health care provider“.⁵³ Die Adhärenz kann somit als systemischer Ansatz betrachtet werden, in dem der Patient in Abstimmung mit dem Arzt, Apotheker und anderen Gesundheitsdienstleistern sein Verhalten anpasst. Grundlage der Adhärenz ist die Konkordanz, welche die partnerschaftliche Erarbeitung eines Therapieschemas durch Patient und Arzt und dessen Akzeptanz von Seiten des Patienten meint.⁵⁴ Diese Zusammenarbeit

bedeutet auf den Patienten bezogen die Bereitschaft ärztliche Empfehlungen anzunehmen und zu befolgen und das aktive Mitwirken am Therapieziel, um den Heilungsprozess oder die Genesung zu fördern. Auf Seiten des ärztlichen Personals bedeutet Adhärenz auf der Grundlage aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse den Patienten über die Erkrankung, die medikamentösen Möglichkeiten und die Therapieziele aufzuklären, sowie die Therapie auf individuelle Bedürfnisse des Patienten anzupassen. Hält der Patient sich nicht oder nur unvollständig an die vorher gemeinsam besprochenen Therapieziele wird von Non-Adhärenz gesprochen.⁵⁵ Die Begrifflichkeiten Compliance und Adhärenz werden immer noch synonym verwendet und im Verlauf wurden weitere Terme wie Konkordanz (1995) und Persistenz (2001) eingefügt, die die Taxonomie der Adhärenz noch undurchsichtiger machten. Aufgrund dessen wurde im Jahr 2009 das ABC-Projekt-Team (Ascertaining Barriers to Compliance) gegründet, eine EU-geförderte Forschungsinitiative aus Experten der Adhärenz-Forschung, die das Ziel hatte unter anderem die Taxonomie der Adhärenz zu vereinheitlichen.^{50,56} Die neue Klassifikation bezieht Prinzipien der Verhaltenswissenschaft mit ein und beschreibt die Adhärenz als Prozess, der in drei Phasen unterteilt werden kann (Abbildung 3).⁵⁷

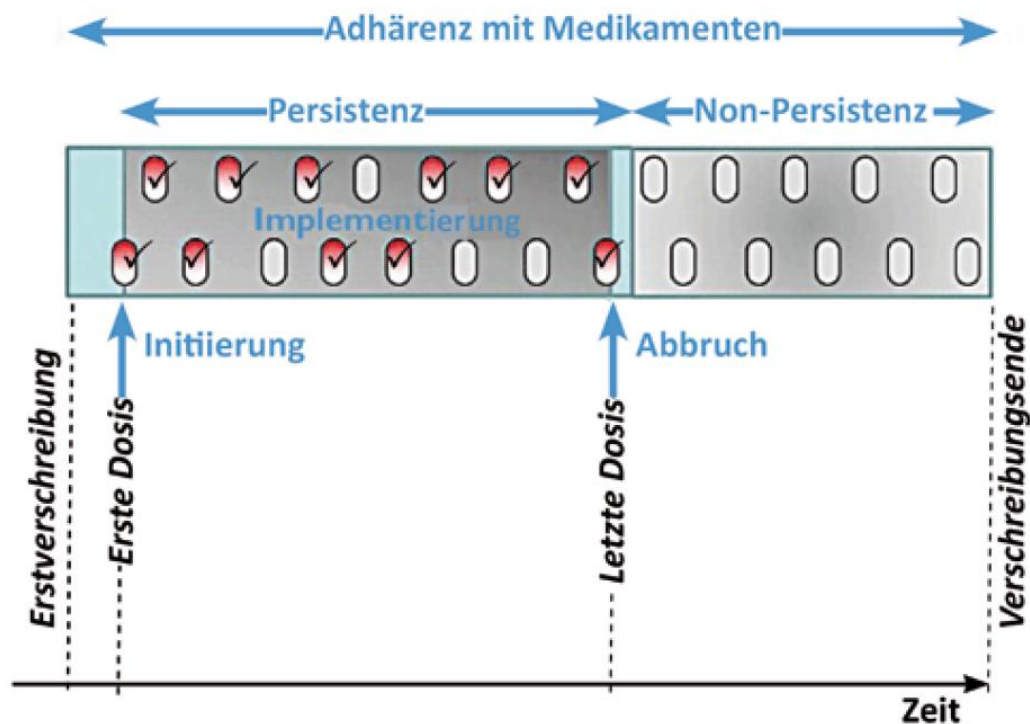


Abbildung 3 – Darstellung des Prozesses der Adhärenz mit der Arzneimittelanwendung eingeteilt in die Phasen Initiierung, Implementierung und Abbruch. Nachbildung von I. Arnet et al. mit Genehmigung von B. Vrijens^{50,57}.

Initiierung: Beschreibt wann der Patient die erste verordnete Dosis des Arzneimittels eingenommen hat, und ist als binäres (Ja/Nein) Ereignis zu betrachten. In diesem Zusammenhang kann die primäre Non-Adhärenz definiert werden, sie besagt, dass der Patient die Arzneimittelanwendung nie begonnen hat.

Implementierung: Ist als fortlaufendes Verhalten des Patienten von der Initiierung bis zur letzten genommenen Dosis zu verstehen und beschreibt das Ausmaß, in welchem sich der Patient an die vorher gemeinsam besprochenen Empfehlungen zur Arzneimittelanwendung hält.

Persistenz: Beschreibt die Zeit von der Initiierung bis zum Abbruch der Therapie. Die anschließende Phase bis zum Ende der Verschreibungsdauer wird als Non-Persistenz bezeichnet.

In der durchgeführten Studie wurde der Begriff Adhärenz verwendet. Die Adhärenz der Patienten bezüglich der immunsuppressiven Arzneimitteltherapie wurde entsprechend den folgenden Definitionen untersucht.

Dosing-Adherence (DA): Prozent der Tage, an denen das Arzneimittel gemäß Therapieplan eingenommen wurde (Einnahme von Tacrolimus und Ciclosporin zweimal täglich).

Taking-Adherence (TA): Prozent der verordneten Dosen, die eingenommen wurden.

Timing-Adherence (TiA): Prozent der Dosen, die zum richtigen Zeitpunkt (± 2 Stunden) eingenommen wurden.

Drug Holidays (DH): Keine Arzneimitteleinnahme für mehr als 48 Stunden.

Diese differenzierte Betrachtung der Adhärenz ist notwendig, um das Einnahmeverhalten des Patienten valide beschreiben zu können. So kann zum Beispiel ein Patient mit einer Dosing-Adherence von 50 % seine Medikation über den gesamten Verordnungszeitraum nur jeden zweiten Tag eingenommen haben oder die Therapie wurde nach der Hälfte der Beobachtungszeit, also nach sechs Monaten, abgebrochen. Nur die Zusammenschau der verschiedenen Adhärenz-Indikatoren (DA, TA, TiA und DH) ermöglicht eine valide Beurteilung der Adhärenz.

1.2.2 Ursachen, Auswirkungen und Vermeidung von Non-Adhärenz

Studien haben gezeigt, dass viele Patienten nicht adäquat bei der verordneten Arzneimitteltherapie mitwirken.^{53,58,59} Ein solches Patientenverhalten wird als Non-Adhärenz bezeichnet. In diesem Zusammenhang kann die Non-Adhärenz prinzipiell in zwei Formen unterteilt werden, die willentliche (engl.: intentional) und die unwillentliche (engl.: unintentional). Dabei meint

willentlich, dass der Patient bewusst die Therapie nicht beginnt oder die Dosis ändert. Gründe hierfür können sein, dass der Patient die Diagnose nicht akzeptiert, das Einnahmeregime schlecht in den Alltag zu integrieren ist oder der Patient Angst vor UAWs hat. Gemäß I. Arnet und W. Haefeli lassen sich zehn Formen der Non-Adhärenz definieren (Tabelle 8).⁶⁰

Tabelle 8 – Zehn Gründe für Non-Adhärenz, modifiziert nach I. Arnet und W. Haefeli (Grundlagen der Arzneimitteltherapie)⁶⁰, dargestellt als schematische Erscheinungsbilder der Non-Adhärenz und dazugehörigen Beschreibungen.

Erscheinungsbild	Beschreibung
NON-C	<i>Parkplatzeffekt</i> : die gesamte Arzneimittelpackung wird kurz nach Erwerb vom Patienten entsorgt
OOO OOO OOO	<i>Drug Holiday</i> : der Patient macht Einnahmepausen, nimmt aber sonst sein Medikament ordnungsgemäß ein
M MMMArzttermin	<i>Weißkittel-Adhärenz</i> : der Patient nimmt die Medikation nur kurz vor dem nächsten Arztbesuch regelmäßig ein
PQQQQQQQQQQ	<i>Falsches Arzneimittel</i> : der Patient nimmt das falsche Arzneimittel ordnungsgemäß ein
LLLLLLLLLLLLLLLL	<i>Überdosierung</i> : der Patient nimmt eine zu hohe Dosis ein
I I I I I	<i>Unterdosierung</i> : der Patient nimmt eine zu geringe Dosis ein
AA A AA A A AA	<i>Erratische Dosierung</i> : der Patient nimmt die Medikation unregelmäßig ein
NN NN NN NN NN	<i>Falsche Einnahmefrequenz</i> : der Patient nimmt sein Medikament z.B. zweimal statt dreimal täglich ein
C C C Cstopp	<i>Falsche Einnahmedauer</i> : der Patient bricht die Therapie zu früh ab
E EX E E Y YE Z	<i>Polymedikation</i> : der Patient nimmt zusätzliche und nicht verordnete Arzneimittel ein (Selbstmedikation und verschriebene Medikation)

Die Entwicklung neuer Arzneistoffe mag eine Herausforderung darstellen, aber der limitierende Faktor bezogen auf die Therapieeffizienz ist die Adhärenz. Bei chronischen Erkrankungen liegt die Adhärenz bezüglich der Arzneimittelleinnahme im Durchschnitt nur bei 50 % und hält nur für ca. sechs Monate an.^{53,58} Non-Adhärenz wirkt sich nachteilig auf die Arzneimitteltherapiesicherheit und die Wirksamkeit der Arzneimittel aus.^{58,61} Vermehrte Arztbesuche, lange Krankenhausaufenthalte und höhere Kosten für das Gesundheitssystem können die Folge sein.⁵⁸ Ein systematisches Review aus dem Jahr 2017 untersuchte in den USA den Zusammenhang der Non-Adhärenz bei 14 verschiedenen Erkrankungsgruppen (u.a. kardiovaskuläre Erkrankungen, Krebs, Osteoporose, Diabetes mellitus) mit den Kosten für das Gesundheitssystem und zeigt, dass die Ausgaben umso höher sind, je niedriger die Adhärenz ist. So betragen die ermittelten Kosten für alle Krankheitsgruppen jährlich zwischen 5271 \$

und 52.341 \$ pro Person.⁶² In Deutschland werden die Folgekosten der mangelnden Arzneimittel-Adhärenz jährlich auf 7,5 – 10 Milliarden Euro geschätzt.⁶³ Die Zahlen belegen die Bedeutung der Adhärenz im Hinblick auf die Vermeidung von Spätfolgen. Eine Studie konnte zeigen, dass in Deutschland eine Verbesserung der Adhärenz bei Patienten mit Hypertonie von 66,9 % auf 70 % bereits 26,7 Millionen Euro in zehn Jahren einspart.⁶⁴

Eine Verbesserung der Adhärenz stellt einen Zugewinn sowohl für den Patienten (Patientensicherheit ↑) als auch für das gesamte Gesundheitssystem (Kostenreduktion) dar. Um adhärenzfördernde Maßnahmen einleiten zu können, ist es von Bedeutung die Ursachen bzw. Einflussfaktoren der Non-Adhärenz zu kennen. Die WHO beschreibt fünf Dimensionen, welche die Arzneimittel-Adhärenz beeinflussen.⁶⁵

- Soziodemographische Faktoren (social/economic factors)
- Gesundheitssystem- und leistungserbringerbezogene Faktoren (Health care team and system-related factors)
- Indikationsbezogene Faktoren (condition-related factors)
- Therapiebezogene Faktoren (therapy-related factors)
- Patientenbezogene Faktoren (patient-related factors)

Soziodemographische Faktoren

Das soziale Umfeld des Patienten und dessen sozioökonomischer Status haben einen nicht zu vernachlässigenden Einfluss auf die Adhärenz. So nennt die WHO einige Faktoren, die sich negativ auf die Therapietreue auswirken: schlechter sozioökonomischer Status, Armut, Analphabetismus, niedriges Bildungsniveau, Arbeitslosigkeit, fehlendes soziales Netzwerk, instabile Lebensbedingungen, große Entfernung zum Behandlungszentrum, hohe Transportkosten, hohe Medikamentenkosten, sich verändernde Umweltsituationen sowie familiäre Probleme.⁶⁵

In einer Studie von G. J. Molloy et al. wird beschrieben, dass Patienten mit praktischer Unterstützung durch Familie oder Freunde eine ca. dreifach höhere Adhärenz aufweisen als Patienten ohne Unterstützung.⁶⁶

Für das Patientenalter als Einflussgröße ergibt sich ein heterogenes Bild. Gemäß der WHO liegt die Spanne der Adhärenz bei Kindern und Erwachsenen in entwickelten Ländern wie den Vereinigten Staaten von Amerika zwischen 43 – 100 %, im Durchschnitt bei 58 %. Minderjährige weisen dabei im Vergleich eine höhere Adhärenz auf, was durch die Kontrolle der Medikation durch die Erziehungsberechtigten bedingt ist. Ältere Patienten weisen aufgrund von funktionellen und kognitiven Einschränkungen meist eine niedrigere Adhärenz auf.⁶⁵ So weisen in Studien jüngere (< 50 Jahre) und ältere Patienten (> 70 Jahre) eine schlechtere Adhärenz-Rate auf, als Patienten zwischen 50 - 69 Jahren.^{67,68}

Gesundheitssystem- und leistungserbringerbezogene Faktoren

Ein wesentlicher Einflussfaktor zur Steigerung der Adhärenz ist das Arzt-Patienten-Verhältnis. Die früher weit verbreitete Strategie der Furchtappelle verunsichert die meisten Patienten und führt wenn überhaupt zu einer kurzfristigen Verbesserung der Adhärenz.^{69,70} Die kommunikativen Fähigkeiten des Arztes spielen eine große Rolle, denn nur wenn der Patient die vermittelten Inhalte versteht und sich über deren Bedeutung im Klaren ist, kann daraus eine optimale Arzneimitteltherapie resultieren. Eine Studie von W. Langewitz et al. hat gezeigt, dass die kommunikativen Fähigkeiten des Behandlers mit dem Faktor 0,71 mit der Patientenzufriedenheit korrelieren.^{71,72}

Das System der Rabattverträge stellt einen weiteren Faktor zur Beeinflussung der Adhärenz dar. Die Substitutionspflicht im Rahmen der aut-idem Arzneimittelsubstitution (Rahmenvertrag über die Arzneimittelversorgung § 129 Absatz 2 SGB V) führt gerade bei älteren Patienten zu häufigen Problemen, wie vermehrten Medikationsfehlern und erhöhtem Beratungsbedarf durch den Arzt.⁷³ Die Immunsuppressiva Tac und CyA sind jedoch Gegenstand des Teil B der Anlage VII zum Abschnitt M der Arzneimittelrichtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) und deshalb von der Substitutionspflicht ausgenommen. Mycophenolat-haltige Arzneimittel und m-TOR Inhibitoren unterliegen der Substitutionspflicht.

Indikations- und therapiebezogene Faktoren

Die Schwere einer Erkrankung hat Einfluss auf die Adhärenz der Patienten. Die Behandlung von Komorbiditäten, wie zum Beispiel einer Depression, stellt eine Möglichkeit zur Verbesserung der Adhärenz dar. Komplexe Einnahmeschemata und Applikationsformen erschweren dem Patienten die korrekte Anwendung ihres Arzneimittels. Durch Änderung des Einnahmeterminvalls von beispielsweise zweimal täglich auf einmal täglich oder die Anwendung von Kombinationspräparaten kann die Adhärenz verbessert werden.⁶³ Weitere indikations- und therapiebezogene Faktoren sind in Tabelle 9 dargestellt.

Patientenbezogene Faktoren

Eine positive, unterstützende und vertrauensvolle Beziehung zwischen Patient und Behandler wirkt sich positiv auf dessen Adhärenz aus.⁵⁹ Willentlicher Non-Adhärenz kann am besten durch Gespräche und Aufklärung des Patienten entgegen gewirkt werden. Der Arzt sollte auf die individuellen Bedürfnisse und Ängste des Patienten eingehen, ihn dort abholen und sein Selbstvertrauen stärken. Unwillentliche Non-Adhärenz kann durch Aufklärung, Erinnerungshilfen (Handy-App, Notizzettel), Pillboxen, Dosetten oder Umstellung der Applikationsform verbessert werden.

Die fünf Einflussfaktoren gemäß WHO mit den wichtigsten Ausprägungen und möglichen Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

Tabelle 9 – Die Adhärenz beeinflussende Faktoren, deren Ausprägung und Maßnahmen zur Verbesserung modifiziert nach WHO 2003. ^{63,65}

Einflussfaktor	Ausprägung	Maßnahmen zur Verbesserung
Soziale, ökonomische Bedingungen	<ul style="list-style-type: none"> • Finanzielle Situation und kultureller Hintergrund • Bildungsstand und Alter • Entfernung von der Arztpraxis/Apotheke 	<ul style="list-style-type: none"> • Gesundheitspolitische Aufklärung der Bevölkerung ausbauen • Ausbau öffentlicher Verkehrsmittel • Einbindung von Familie und Freunden
Gesundheitssystem	<ul style="list-style-type: none"> • Arzt-Patienten-, Apotheker-Patienten-Verhältnis • Ausbildung der Heilberufler • Systemkapazität • Dauer der Beratung • Arzneimitteldistribution • Kostenerstattung 	<ul style="list-style-type: none"> • Schaffung einer Vertrauensbasis und Selbstbewusstsein der Patienten stärken • Weiterbildungsangebote zum Thema Adhärenz-Förderung für Ärzte und Apotheker • Bessere Vergütung der Beratungsleistung für Ärzte und Apotheker • Nachwuchsrekrutierung fördern und Anreize setzen • Arzneimittelsubstitution erleichtern bei Allergien und Unverträglichkeiten der Patienten
Erkrankung	<ul style="list-style-type: none"> • Schweregrad der Symptome • Leidensdruck • Progressionsrate, Komorbidität (Depressionen, Alkohol- oder Drogenabusus) • Verfügbarkeit wirksamer Therapien 	<ul style="list-style-type: none"> • Komorbiditäten behandeln • Patientenschulungen, zu Themen wie Ernährung und Bewegung ausbauen • Arzneimittelforschung vorantreiben

Fortsetzung Tabelle 9 – Die Adhärenz beeinflussende Faktoren, deren Ausprägung und Maßnahmen zur Verbesserung modifiziert nach WHO 2003.^{63,65}

Einflussfaktor	Ausprägung	Maßnahmen zur Verbesserung
Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Komplexität und häufige Anpassungen des Therapieschemas • Behandlungsdauer • UAWs • Früheres Therapieversagen 	<ul style="list-style-type: none"> • Therapieschemata vereinfachen durch Reduktion des Dosierintervalls, Änderung der Applikationsform • Aufklärung des Patienten über UAWs • Information des Patienten über genauen Therapieablauf und Wirksamkeit der Arzneimittel
Patient	<ul style="list-style-type: none"> • Angst vor UAWs • Motivation • Erwartungen • Vergesslichkeit • Wissen über Erkrankung / Arzneimittel 	<ul style="list-style-type: none"> • Pillboxen, Dosetten • Erinnerungshilfen (Handy-Apps, Notizzettel) • Stärkung des Selbstvertrauens und der Motivation • Individuelle Anpassung der Therapie (z.B. Schichtarbeit) • Verbesserung des Patientenwissens • Ausräumen von Missverständnissen

Zur Dichotomie der Patienten in non-adhärenz und adhärenz sind die Grenzen nicht abschließend definiert. Nach Haynes et al. wird die Adhärenz anhand der Anzahl der eingenommenen Dosen im Vergleich zu den verordneten Dosen bewertet (Taking-Adherence). Er definierte den Patienten als adhärenz, wenn die Rate der eingenommenen Dosen $\geq 80\%$ liegt (adhärenz: $\geq 80\%$, nicht-adhärenz: $< 80\%$).⁷⁴ Zur Festlegung von diesem oder anderen Grenzwerten liegen keine Studien vor. In einem Review von Hartman et al. 2018 wurden die Adhärenz-Schwellenwerte von 207 Studien ausgewertet in denen MEMS®-Dosen zur Adhärenz-Bestimmung verwendet worden waren. In 76 der 207 Studien war prospektiv ein Schwellenwert festgelegt worden, dessen Spanne betrug 67 - 95 %. In der Hälfte der Studien war entsprechend Haynes et al. 80 % als Schwellenwert festgelegt worden. In dem Review wird konstatiert, dass in der Literatur kein validierter Schwellenwert für Adhärenz existiert und empfehlen diesen zukünftig im Kontext des spezifischen Arzneimittels und seiner pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften sowie möglicher anderer kontextbezogener Faktoren zu definieren.⁷⁵ In einem

weiteren systematischen Review aus dem Jahr 2018 von Baumgartner et al. werden die Schwellenwerte der Adhärenz aus sechs Arbeiten mit sieben unterschiedlichen Erkrankungen gegenübergestellt. Zur Bestimmung der Adhärenz wurden die Medication Possession Rate (MPR), Proportion of Days Covered (PDC) und Medication Event Monitoring System (MEMS®) verwendet. In nur einer der sechs Studien wurde ein Schwellenwert von 80 % angewendet, in den anderen fünf Studien war ein Schwellenwert zwischen 46 und 92 % definiert. Auch diese Autoren empfehlen die Adhärenz Schwellenwerte an die unterschiedlichen Erkrankungen und die angewendeten Arzneimittel anzupassen und in den Kontext der klinische Relevanz zu setzen.⁷⁶

1.2.3 Messung der Adhärenz

Bei den Messmethoden der Adhärenz kann zwischen direkten und indirekten Methoden unterschieden werden (Tabelle 10).⁷⁷

Tabelle 10 – Direkte und indirekte Messmethoden der Adhärenz mit Beispielen (BAASIS® = Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medication Scale; MMAS-4 bzw. 8 = Morisky Medication Adherence Scales mit 4 bzw. 8 Items; MEMS® = Medication Event Monitoring System).

Messmethode	Beispiele
Direkt	<ul style="list-style-type: none"> • Therapeutisches Drug Monitoring von Blut oder Urin (TDM) • Einnahme unter Aufsicht • Bestimmung von Biomarkern
Indirekt	<ul style="list-style-type: none"> • Selbsteinschätzung des Patienten mittels Fragebogen (z.B. BAASIS®, MMAS-4 bzw. 8) • Kollateralreport (Einschätzung durch Arzt, Apotheker, Pflegepersonal oder Angehörige) • Verordnungsdaten (Pharmacy refill) • Tablettenzählen (pill count) • Elektronische Messsysteme (z.B. MEMS®)

Direkte und indirekte Methoden zur Bestimmung der Adhärenz

Die direkten Messmethoden haben den Vorteil, dass sie meist genauer sind als indirekte Methoden, dafür aber teurer und in der Praxis meist nicht flächendeckend umsetzbar. So ist nicht für alle Wirkstoffe oder Metabolite ein TDM möglich und auch nicht in jedem Labor verfügbar. Zudem handelt es sich dabei um eine invasive Methode, die Messung ist störanfällig bzgl. individueller physiologischer Gegebenheiten und sie gibt keinen genauen Aufschluss über den

Einnahmezeitpunkt. Biomarker werden meist nur im Rahmen von klinischen Studien bestimmt. Die Einnahme unter Aufsicht ist aus zeitlichen und personellen Gründen meist nicht umsetzbar.

Indirekte Messmethoden sind meist einfach umsetzbar, dafür aber ungenauer und leichter manipulierbar durch den Patienten. Am leichtesten anzuwenden sind Fragebögen, bei denen entweder der Patient selbst seine Adhärenz einschätzt oder diese durch den Behandler beurteilt wird. Bewährt hat sich dazu zum Beispiel der Morisky Medication Adherence Scales mit 4 bzw. 8 Items (MMAS-4 bzw. 8) oder der Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medication Scale (BAASIS®).⁷⁸ Beim BAASIS® handelt es sich um einen validierten Fragebogen der Arbeitsgruppe um Prof. de Geest zur Erfassung der Adhärenz der immunsuppressiven Therapie bei transplantierten Patienten.⁷⁹ Von einer Adhärenz-Einschätzung durch den behandelnden Arzt wird in der Literatur eher abgeraten. So zeigt ein Review von Murri et al. (2002), dass die Einschätzungen durch den Arzt im Vergleich mit der Adhärenz-Messung durch MEMS® oder Selbsteinschätzung des Patienten ungefähr so genau ist, als hätte dieser geraten.⁸⁰ Auch in drei weiteren Studien wurde gezeigt, dass der Arzt die Adhärenz seines Patienten meist falsch beurteilt, dabei wird diese sowohl unter- als auch überschätzt.⁸¹⁻⁸³

Beim Pharmacy refill wird ein Zusammenhang zwischen der Gesamtzahl der verordneten Dosen und der Anzahl der Tage zwischen zwei Nachfüllungen hergestellt. Diese Art der Messung eignet sich besonders, um größere Populationen zu untersuchen. Außerhalb von Studien ist die Pharmacy-refill-Methode nur in Zusammenarbeit mit größeren Organisationen, die die Verordnungsdaten zur Verfügung stellen, durchführbar. In einer Studie von Berg und Arnsten aus dem Jahr 2006 wurde gezeigt, dass die mittels Pharmacy refill gemessene Adhärenz, signifikant mit der Viruslast bei HIV-Patienten korreliert.⁸⁴ Eine weitere Methode ist das Tablettenzählen, dabei werden die verbliebenen Tabletten über einen definierten Zeitraum gezählt und als pill count adherence ratio (PCAR) bestimmt.

Elektronische Messsysteme zur Bestimmung der Adhärenz

Die Zukunft der Adhärenz-Messung stellen die elektronischen Messsysteme dar. Einen Überblick der aktuell auf dem Markt befindlichen elektronischen Systeme, mit einer kurzen Funktionsbeschreibung, ist in Tabelle 11 dargestellt. Im Folgenden werden beispielhaft einige Produkte beschrieben.

Tabelle 11 – Übersicht zu elektronischen Adhärenz-Messsystemen mit kurzer Funktionsbeschreibung und jeweiligen Beispielen.

Elektronisches Messsystem	Beschreibung	Beispiele
Elektronische Dosen	<ul style="list-style-type: none"> • Elektronische Medikamentendosen mit Mikrochip im Deckel • Mikrochip speichert Datum und Uhrzeit einer Öffnung • Datenübertragung an Computer mit spezifischem Lesegerät • Datenauswertung mittels spezieller Herstellersoftware 	<ul style="list-style-type: none"> • MEMS[®] (WestRock Company, USA) • eCap[™] (Information Mediary Corp., Kanada)
Elektronische Tabletten-Organizer	<ul style="list-style-type: none"> • Boxen verschiedener Größen mit eingebauten Sensoren und Internetverbindung • Registrierung der Tablettenentnahme bei Öffnung • Integrierte Erinnerungsfunktion • Übermittlung von Berichten per Internet möglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Wisepill (Wisepill Technologies, Südafrika) • Med-eMonitor (InforMedix, Maryland) • GlowCaps[®] (Vitality, Kalifornien)
Elektronische Blister	<ul style="list-style-type: none"> • Elektronische Blister speichern Datum und Uhrzeit einer Entnahme • Je nach System Zusatzoptionen wie Temperaturlaufzeichnung 	<ul style="list-style-type: none"> • Intelligent Drug Administration System (Bang & Olufsen Medicom, Dänemark) • MEMS[®] Helping Hand (WestRock Company, USA) • Smart Blisters (Qolpac BV, Niederlande) • Med-ic ECM[®] (Information Mediary Corporation, Kanada)
Wirelessly observed therapy (WOT)	<p>System bestehend aus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sensorpille (Ingestion Event Marker[™], IEM[™]) • Empfänger (Pflaster) der am Körper getragen wird (Proteus Personal Marker[™], PPM[™]) • Mobilgerät 	<ul style="list-style-type: none"> • Proteus Raisin[™] System (Proteus Digital Health, Kalifornien)

Das erste System dieser Art war das Medication Event Monitoring System (MEMS[®]), welches 1984 von der AARDEX Group entwickelt und auf den Markt gebracht wurde. Es handelt sich dabei genauso wie bei dem Produkt eCap[™] der Firma Medairy Corporation um eine elektronische Pillenbox mit einem Mikrochip im Deckel, welcher Datum und Uhrzeit der Dosenöffnung registriert und speichert. Die Daten können anschließend über eine USB-Verbindung auf den Computer übertragen und ausgewertet werden. Die MEMS[®]-Dosen wurden in der vorliegenden Arbeit zur Bestimmung der Adhärenz verwendet und werden in Kapitel 3.3.1 näher beschrieben.

Zu den elektronischen Blistern werden unter anderem Systeme wie das Intelligent Drug Administration System II (IDAS II) oder die MEMS[®] Helping Hand gezählt. Bei dem IDAS II handelt sich um eine Box mit Blisterstreifen an deren Unterseite eine elektrisch leitfähige Folie angebracht ist. Wird eine Tablette aus dem Blister entnommen, wird die Folie beschädigt und das System speichert Datum und Uhrzeit der Entnahme. Zusätzlich können visuelle oder akustische Erinnerungshinweise aktiviert werden.⁸⁵ Das Produkt Med-ic ECM[®] des Herstellers Information Medairy Corporation hat eine ähnliches Funktionsprinzip mit dem Vorteil, dass optional eine Temperaturüberwachung möglich ist.⁸⁶ Eine Weiterentwicklung der elektronischen Dosen und Blister stellen die elektronischen Tabletten-Organizer dar, wie der Med-eMonitor der Firma InforMedix. Es handelt sich dabei um eine interaktive Medikamentenbox mit Modem, wodurch eine Verbindung zum Internet hergestellt werden kann. Bei einer Entnahme generiert die Box einen Zeitstempel, bestehend aus Datum und Uhrzeit. Die generierten Daten können in definierten Zeitabständen auf eine sichere Website hochgeladen werden. Außerdem emittiert die Box akustische Hinweise bzw. versendet schriftliche Hinweise (z.B. als E-Mail), beim Vergessen einer Dosis. Zudem können Gesundheitsdaten wie Blutdruckwerte oder auch UAWs hinterlegt werden. Die Box verfügt über Platz für fünf verschiedene Arzneimittel, es können aber zwanzig weitere Arzneimittel mit Einnahmeschema hinterlegt werden.⁸⁷ Der Dispenser Wisepill des Herstellers Wisepill Technologies verfügt über eine direkte Internetverbindung und lädt alle Daten direkt auf einen Web-Server. Über dieses Portal können Verschreibungsdaten hinterlegt werden. Wurde eine Einnahme vergessen, wird der Patient per Textnachricht über das Handy daran erinnert. Zudem kann eingestellt werden, dass in regelmäßigen Abständen Adhärenz-Berichte sowohl an den Patienten als auch den behandelnden Arzt gesendet werden. So kann die Therapietreue eng überwacht werden und der Arzt hat die Möglichkeit eine Non-Adhärenz früh zu detektieren und dieser entgegenzuwirken.⁸⁸ Die neueste Entwicklung auf dem Markt der elektronischen Messsysteme stellt die wirelessly observed therapy (WOT) der Firma Proteus Digital Health dar. Das System besteht aus Minipille, Sensor und Mobilgerät. Die ins Arzneimittel integrierte Minipille wird nach dem Verschlucken durch die Magensäure aktiviert und sendet Daten zum Einnahmezeitpunkt an den Empfänger. Dieser schickt die Informationen via Bluetooth auf das Mobilgerät, von wo aus

die Daten auf einen sicheren Server des behandelnden Arztes weitergeleitet werden können.^{89,90}

Noch gibt es keine perfekte Methode, die allen geforderten Kriterien eines optimalen Messsystems entspricht. Jede Methode hat sowohl Vor- als auch Nachteile. Im Vergleich zeigt keine der Messmethoden eine hohe Sensitivität bei gleichzeitig hoher Spezifität auf, weshalb eine Kombination verschiedener Methoden zur Verbesserung der Genauigkeit angewendet werden soll.⁹¹⁻⁹³

1.2.4 Adhärenz bei lebertransplantierten Patienten

Immunsuppressiva haben eine geringe therapeutische Breite und zählen zu den erklärungsbedürftigen Arzneimitteln nach einer Organtransplantation. Die Non-Adhärenz-Raten bei Patienten nach LTx werden in der Literatur mit 15 – 40 % angegeben und liegen damit niedriger als die Non-Adhärenz-Rate bei chronischen Erkrankungen mit durchschnittlich 50 %.^{53,94-96} Die Ursachen der Non-Adhärenz sind multifaktoriell. Es können sowohl patientenbezogene Faktoren (z.B. Vergesslichkeit), häufige Dosisänderungen, Wechsel- und Nebenwirkungen (z.B. starkes Haarwachstum, Tremor) als auch psychiatrische Komorbiditäten eine Rolle spielen.⁹⁷ In früheren Dissertationsprojekten der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz konnte bereits gezeigt werden, dass die Adhärenz der Patienten durch eine klinisch-pharmazeutische Betreuung verbessert werden kann. So konnte in der Studie von Klein et al. die Compliance lebertransplantierten Patienten durch Pharmazeutische Betreuung um 34 % erhöht werden.⁹⁸ Eine Nachfolgestudie von Kaiser et al. konnte diesen Effekt bestätigen.⁹⁹ Um herauszufinden, wie die Adhärenz-Rate vor einer Transplantation ist und ob es Prädiktoren für Non-Adhärenz nach einer Transplantation gibt, wurde eine Adhärenz-Studie bei Patienten mit Leberzirrhose und Dialysepatienten durchgeführt. Die Adhärenz-Rate mit der jeweiligen Indexmedikation war in beiden Patientengruppen sehr niedrig (Leberzirrhosepatienten mit Propranolol-Tabletten: 60,6 %, Dialysepatienten mit Phosphatbindern: 42,7 %) und es konnten keine Prädiktoren identifiziert werden.^{100,101} In Tabelle 12 sind die Kennzahlen von Studien zur Adhärenz-Messung bei lebertransplantierten Patienten absteigend nach Publikationsjahr aufgelistet.

Tabelle 12 – Ausgewählte Adhärenz-Studien bei lebertransplantierten Patienten (DC = Dosing-Compliance, TC = Taking-Compliance, TiC = Timing-Compliance, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe, a = Jahre, n.a. = not available, IS = Immunsuppressiva, y.p.t. = years post transplantation, MMAS-8 = 8-item Morisky Medication Adherence Scale, ITAS = immunosuppressant therapy adherence instrument, MLVI = medication level variability index).

Studie	Messmethode	Patientenzahl [n]	Beobachtungsdauer	Ergebnisse
Ryan J. L. et al. ¹⁰² , 2021, USA	Regelmäßigkeit der Kontrolluntersuchungen	54 (Kinder)	36 Monate	79 % der Patienten adhären 1 y.p.t. 39 % der Patienten adhären 3 y.p.t.
Jain V. et al. ¹⁰³ , 2019, Indien	Interview	67	6 Monate	83,5 % der Patienten adhären
Hartono K. et al. ¹⁰⁴ , 2017, Singapur	Selbsteinschätzung (MMAS-8)	75	n.a.	32 % der Patienten adhären
Leven A. et al. ¹⁰⁵ , 2017, USA	Blutspiegel (MLVI)	248	Retrospektiv (> 1 y.p.t.)	≥ 65a: 65 % der Patienten adhären < 65a: 42 % der Patienten adhären
Promraj D. et al. ¹⁰⁶ , 2016, Thailand	Selbsteinschätzung (ITAS)	50	n.a.	82,6 % der Patienten adhären
Albekairy, A. et al. ¹⁰⁷ , 2016, Saudi-Arabien	Selbsteinschätzung (MMAS-8)	154	n.a.	59,7 % der Patienten adhären
Eberlin, M. et al. ¹⁰⁸ , 2010, Deutschland	MEMS [®]	122	12 Monate	<i>Prograf[®]</i> -Phase 90 % der Patienten compliant <i>Advagraf[®]</i> -Phase 97 % der Patienten compliant
Kaiser, V. et al. ⁹⁹ , 2009, Deutschland	MEMS [®]	29	6 Monate	69 % der Patienten compliant
Klein, A. et al. ⁹⁸ , 2009; Deutschland	MEMS [®]	50	12 Monate	Dosing-Compliance IG: 90 % der Patienten compliant KG: 81 % der Patienten compliant
Fredericks, E.M. et al. ¹⁰⁹ , 2008, USA	Blutspiegel	25 (Kinder)	n.a.	68 % der Patienten compliant

Fortsetzung Tabelle 12 – Ausgewählte Adhärenz-Studien bei lebertransplantierten Patienten (DC = Dosing-Compliance, TC = Taking-Compliance, TiC = Timing-Compliance, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe, a = Jahre, n.a. = not available, IS = Immunsuppressiva, y.p.t. = years post transplantation, MMAS-8 = 8-item Morisky Medication Adherence Scale, ITAS = immunosuppressant therapy adherence instrument, MLVI = medication level variability index).

Studie	Messmethode	Patienten-zahl [n]	Beobachtungs-dauer	Ergebnisse
Shemesh, E. et al. ¹¹⁰ , 2008, USA	Blutspiegel	23 (Kinder)	12 Monate	<i>mit Schulung</i> : 87 % der Patienten compliant <i>ohne Schulung</i> : 61 % der Patienten compliant
Berquist, R.K. et al. ¹¹¹ , 2008, USA	Regelmäßigkeit der Kontrolluntersuchungen + IS-Einnahme	111 (Kinder)	retrospektiv	55 % der Patienten compliant
Maikranz, J.M. et al. ¹¹² , 2007, USA	MEMS [®]	70	3 Monate	TC: 69 % (67 – 100 %)
O'Caroll, R.E. et al. ¹¹³ , 2006, Schottland	Blutspiegel	33	retrospektiv	85 % der Patienten compliant
Berquist, R.K. et al. ¹¹⁴ , 2006, USA	Kollateralreport (Arzt, Eltern, Patient)	97 (Kinder)	retrospektiv	62 % der Patienten compliant
Drent, G. et al. ¹¹⁵ , 2005, Niederlande	MEMS [®]	108	4 Monate	DC: 99 % (58 – 100 %) TC: 100 % (60 – 105 %) TiC: 94 % (42 – 100 %)
Shemesh, E. et al. ¹¹⁶ , 2004, USA	Blutspiegel	81 (Kinder)	12 Monate	70 % der Patienten compliant
Berlakovich, G.A. et al. ¹¹⁷ , 2000, Österreich	Blutspiegel	118	53,7 +/- 38,9 Monate	84 % der Patienten compliant
Berlakovich, G.A. et al. ¹¹⁸ , 1994, Österreich	Blutspiegel	44	33 Monate	92 % der Patienten compliant
Osorio, R.W. et al. ¹¹⁹ , 1994, USA	Selbsteinschätzung	74	7 Monate	97 % der Patienten compliant
Schweizer et al. ¹²⁰ , 1990, USA	Blutspiegel	13	n.a.	77 % der Patienten compliant

1.3 Pharmazeutische Betreuung

1.3.1 Begriffsbestimmung

„Apotheker sollten sich ihrer sozialen Verantwortung stellen und die Morbidität und Mortalität im Zusammenhang mit Medikamenten verringern helfen.“¹²¹ Mit diesem Zitat aus Ihrer Veröffentlichung im American Journal of Hospital Pharmacy haben C. D. Hepler und L. Strand im Jahr 1990 Pionierarbeit im Bereich der Pharmazeutischen Betreuung geleistet. Sie definierten die Pharmazeutische Betreuung („Pharmaceutical Care“) als „die konsequente Wahrnehmung der Mitverantwortung des Apothekers bei der Arzneimitteltherapie mit dem Ziel, bestimmte therapeutische Ergebnisse zu erreichen, die geeignet sind, die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten zu verbessern“ (übersetzt von Schulz et al.).^{121,122} Ausgangspunkt Ihrer Untersuchung waren die hohen Zahlen von Krankenhauseinweisungen und Todesfällen durch Arzneimittelschäden in den USA. Der amerikanischen Arzneimittelzulassungsbehörde FDA (Food and Drug Administration) wurden allein im Jahr 1987 rund 15.000 Krankenhauseinweisungen und ca. 12.000 Todesfälle gemeldet, die auf Arzneimittelschäden zurückzuführen waren und wahrscheinlich hätten verhindert werden können.¹²¹ Auch in Deutschland wurde bereits im Jahr 1987 mit der Einführung des § 20 „Information und Beratung“ in die Apothekenbetriebsordnung (ApoBetrO) die Arzneimittelinformation als fester Bestandteil des Apothekerberufes manifestiert. Hauptziel der Pharmazeutischen Betreuung ist es die Arzneimitteltherapie zu sichern und zu optimieren und damit die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Erreicht werden soll dies, indem der Apotheker stärker in die Arzneimitteltherapie eingebunden wird, arzneimittel- und gesundheitsbezogene Probleme erkennt und gemeinsam mit dem behandelnden Arzt und Patienten Lösungsansätze entwickelt. Der Patient soll längerfristig begleitet werden und so weit möglich zum Selbstmanagement seiner Arzneimitteltherapie geschult werden. Grundvoraussetzung dafür ist eine intensive Kommunikation zwischen Arzt, Apotheker und Patient. Dabei ist es besonders wichtig die zu vermittelnden Informationen individuell auf den Patienten abzustimmen, die aktuelle Lebenssituation zu berücksichtigen und sich Zeit für die Beratung zu nehmen. Neben der Vermittlung von Wissen und Informationen spielt die Motivation des Patienten eine entscheidende Rolle. So muss die Steigerung der Patientenmotivation als ein weiteres Ziel der Pharmazeutischen Betreuung genannt werden, denn gut informierte und motivierte Patienten zeigen in der Regel eine gute Adhärenz.

1.3.2 Pharmazeutische Betreuung lebertransplantierte Patienten

Das Leben nach einer LTx bringt gravierende Veränderungen mit sich, vor allem muss der Patient meist lebenslang Immunsuppressiva einnehmen. Wegen der geringen therapeutischen Breite, häufigen und schwerwiegenden UAWs und hohem Interaktionspotential, ist eine pharmazeutische Betreuung dieses Patientenkollektives erforderlich. Im Jahr 2004 wurde in die US-amerikanische Satzung der Transplantationsorganisation United Network of Organ Sharing (UNOS) der klinische Pharmazeut als festes Mitglied des Transplantationsteams aufgenommen. Folgende spezifische Tätigkeiten und Zuständigkeitsbereiche eines Transplantations-Apothekers wurden im Jahr 2011 von Alloway et al. definiert.¹²³

- Aufklärung der Patienten über die Arzneimitteltherapie sowohl vor als auch nach der Transplantation
- Teilnahme an täglichen Visiten und Bewertung der individuellen Arzneimitteltherapie
- Koordinierung der Entwicklung und Etablierung von Arzneimitteltherapieprotokollen zur immunsuppressiven Therapie
- Beratung der Patienten vor Entlassung
- Schulung und Weiterbildung von Mitgliedern des Transplantationsteams und Ärzten in der Ausbildung
- Erarbeitung und Unterstützung bei der Entwicklung von Strategien zur Kostenreduzierung und Optimierung der Pharmakotherapie
- Leitung und Unterstützung der klinischen und pharmakoökonomischen Forschung
- Dauerhafte Verfügbarkeit (24/7) der pharmazeutischen Expertise und Dokumentation der Tätigkeiten in der Krankenakte des Patienten

Im Vereinigten Königreich wurde 2013 die gemeinnützige Gruppe Solid Organ Transplant Pharmacists Association (SOTPA) gegründet, um Apotheker im Bereich der Transplantationsmedizin besser zu vernetzen. Sie ist mittlerweile auch Mitglied der Britischen Transplantationsgesellschaft (British Transplantation Society) und der Pharmazeutischen Gesellschaft des Vereinten Königreiches (Royal Pharmaceutical Society). Die SOTPA fördert die effektive und patientenzentrierte multiprofessionelle Betreuung transplantierte Patienten durch spezifische Fortbildung. In Deutschland wurde Ende 2020 mit Inkrafttreten des Vor-Ort-Apotheken-Stärkungsgesetzes (VOASG, 14.12.2020 Veröffentlichung im Bundesgesetzblatt) eine gesetzliche Grundlage zur Abrechnung pharmazeutischer Dienstleistungen geschaffen. Gemäß § 129 Abs. 5e SGB V haben GKV-Versicherte Anspruch auf pharmazeutische Dienstleistungen durch Apotheken, die über die Verpflichtung zur Information und Beratung gemäß § 20 der ApoBetrO hinausgehen. Derzeit werden fünf pharmazeutische Dienstleistungen (pDL) angeboten:

- Pharmazeutische Betreuung von Organtransplantierten
- Erweiterte Medikationsberatung bei Polymedikation
- Pharmazeutische Betreuung bei oraler Antitumorthherapie
- Standardisierte Risikoerfassung hoher Blutdruck
- Erweiterte Einweisung in die korrekte Arzneimittelanwendung mit Üben der Inhalationstechnik

Voraussetzung zur Durchführung der pDL für Organtransplantierte durch einen Apotheker ist die Fortbildung „Medikationsanalyse, Medikationsmanagement als Prozess“ der Bundesapothekerkammer oder eine mindestens gleichwertige Qualifikation (z.B. Weiterbildung Geriatrische Pharmazie, Fortbildung ATHINA (Arzneimitteltherapiesicherheit in Apotheken)). Die Dienstleistung umfasst zu Beginn eine erweiterte Medikationsanalyse unter besonderer Berücksichtigung der immunsuppressiven Arzneimittel gefolgt von einem semistrukturierten Folgegespräch ca. zwei bis sechs Monate nach der erweiterten Medikationsberatung. Anspruch haben ambulante Patienten mit verordneten Immunsuppressiva im ersten Halbjahr nach einer Organtransplantation und bei einer Neuverordnung eines immunsuppressiven Arzneimittels. Zum Erwerb themenspezifischer Kenntnisse hat die Bundesapothekerkammer ein Fortbildungscurriculum „Pharmazeutische Betreuung von Organtransplantierten“ entwickelt, welches auf freiwilliger Basis von interessierten Apothekern zur Wissenserweiterung absolviert werden kann. Als Ziel ist unter anderem im Curriculum definiert, dass die Apotheker die Arzneimitteltherapiesicherheitsprüfung durchführen, arzneimittelbezogene Probleme erkennen und lösen sowie Maßnahmen zur Förderung der Adhärenz einleiten können.¹²⁴

1.3.3 Bundeseinheitlicher Medikationsplan (BMP)

Im Jahr 2007 stellte das Bundesministerium für Gesundheit den 1. Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland vor, welcher seitdem fortlaufend weitergeführt wird. Mit dem 2. Aktionsplan (2010 – 2012)¹²⁵ wurde unter anderem die Entwicklung eines Medikationsplanes (MP) und die dazugehörigen inhaltlichen Anforderungen aufgenommen, welche im 3. Aktionsplan (2013 – 2015)¹²⁶ hinsichtlich Akzeptanz und Praktikabilität im Rahmen von Modelprojekten erprobt wurden. Die Spezifikationen des Medikationsplanes wurden von der Arbeitsgruppe BMP (Vertreter der Bundesärztekammer, des Deutschen Apothekerverbandes und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung) festgelegt und perspektivisch weiterentwickelt. Seit Inkrafttreten des Gesetzes für sichere digitale Kommunikation und Anwendungen im Gesundheitswesen (E-Health-Gesetz; § 31a, SGB V) im Jahr 2015 haben Versicherte, die gleichzeitig mindestens drei zulasten der gesetzlichen Krankenkassen verordnete, systemisch wirkende Arzneimittel einnehmen oder anwenden, Anspruch

auf Erstellung und Aushändigung eines Medikationsplans in Papierform.¹²⁷ Der bundeseinheitliche Medikationsplan (BMP) kann seit Oktober 2016 gemäß dem bundesweit gültigen Muster vom zuständigen Hausarzt erstausgestellt und von Ärzten und Apothekern ergänzt bzw. aktualisiert werden. Dem Patienten soll mit dem BMP eine übersichtliche Auflistung aller Arzneimittel (verschreibungspflichtige Arzneimittel, Selbstmedikation, relevante Nahrungsergänzungsmittel) zur Verfügung stehen. Ziel des BMP ist den Patienten bezüglich seiner Arzneimitteltherapie besser zu informieren und die AMTS zu verbessern. Er kann zur Beratung und Schulung des Patienten zur korrekten Arzneimittelanwendung genutzt werden und dient interdisziplinär und intersektoral als Informationsträger. Eine Verbesserung der AMTS durch Nutzung des BMP konnte bereits in mehreren Studien belegt werden. In der Studie von Ulmer I. aus dem Jahr 2017¹²⁸ gaben 69 % der Patienten einen Erkenntnisgewinn durch den BMP an und auch in der Studie von Dormann et al. wird ein Wissenszuwachs der Patienten durch den BMP beschrieben.¹²⁹ Um auch Informations- und Versorgungslücken zwischen stationärer und ambulanter Versorgung zu reduzieren, wurde der Rahmenvertrag Entlassmanagement geschlossen, welcher seit Oktober 2017 in Kraft ist. Dieser sieht die Ausstellung von Entlassrezepten und bei Entlassung aus dem Krankenhaus die Mitgabe eines Medikationsplanes für Patienten mit drei oder mehr Arzneimitteln als Dauermedikation vor. Dadurch soll ein Informationsverlust an den Schnittstellen und damit verbunden das steigende Risiko für Medikationsfehler reduziert werden.^{130,131}

Seit Juli 2020 kann in einer ersten Stufe der MP auch elektronisch (eMP = elektronischer Medikationsplan) auf der elektronischen Gesundheitskarte (eGK) gespeichert werden. Vorteil des eMP ist unter anderem, dass alle gespeicherten Medikationsdaten im Datensatz verbleiben, wodurch auch später noch nachvollzogen werden kann, welche Arzneimittel wann eingenommen wurden. Aus Datenschutzgründen erhält der Patient eine PIN von seiner Krankenkasse, welche beim Arzt oder in der Apotheke genannt werden muss, um auf die Patientendaten zugreifen und Änderungen vornehmen zu können. Der Patient selbst hat über die ePA-App (ePA = elektronische Patientenakte) Zugriff auf alle Gesundheitsdaten. Die Medikationsdaten sind ebenfalls über die App einsehbar, jedoch weniger übersichtlich als im BMP. Aktuell empfiehlt es sich deshalb den Patienten einen BMP ausgedruckt zur Verfügung zu stellen.

Die genaue Spezifikation des BMP ist Grundlage für eine einheitliche Implementierung und wird in der Anlage 3 zur Vereinbarung gemäß § 31a Abs. 4 Satz 1 SGB V über Inhalt, Struktur und Vorgaben zur Erstellung und Aktualisierung eines Medikationsplans sowie über ein Verfahren zur Fortschreibung dieser Vereinbarung geregelt.¹³² Die für die vorliegende Studie relevanten Spezifikationen des BMP und ein Beispiel-BMP werden in Kapitel 3.2.3 dargestellt.

2 Fragestellung und Ziele

Lebertransplantierte (LTx) Patienten müssen in der Regel bis zum Lebensende immunsuppressive Arzneimittel einnehmen, um Abstoßungsreaktionen, Funktionseinschränkungen oder dem Verlust des neuen Organs vorzubeugen. Entsprechend ist die Adhärenz mit der immunsuppressiven Therapie bei LTx Patienten von wesentlicher Bedeutung. In der Literatur werden bei chronisch kranken Patienten Adhärenz-Raten mit der Arzneimitteltherapie von durchschnittlich 50 %, bei LTx Patienten von 60 % bis 85 % beschrieben.^{53,94-96} Die Polymedikation und insbesondere die Immunsuppressiva stellen für den LTx Patienten und die betreuenden Ärzte und Apotheker im Hinblick auf die Adhärenz und AMTS eine besondere Herausforderung dar. Immunsuppressiva haben eine geringe therapeutische Breite und gehören zu den erklärungsbedürftigen Arzneimitteln. Die Pharmazeutische Betreuung der LTx Patienten beinhaltet daher im Wesentlichen die Schulung der korrekten Anwendung der Arzneimittel und die Förderung der Adhärenz. Die Verbesserung der Adhärenz-Rate mit der immunsuppressiven Therapie bei LTx Patienten und damit der aus pharmazeutischer Betreuung resultierende Nutzen wurde in vergleichenden klinischen Studien nachgewiesen.

In der jetzigen klinischen Studie sollte erneut bei LTx Patienten der Einfluss einer definierten pharmazeutischen Betreuung auf die Arzneimittel-Adhärenz mit der immunsuppressiven Therapie untersucht werden. Im Unterschied zu den früheren Studien sollte der bundeseinheitliche Medikationsplan (BMP) als Instrument zur Förderung der Adhärenz eingesetzt werden. Der BMP ist ein innovatives Instrument zur Verbesserung der AMTS, dessen flächendeckende Etablierung sowohl im Krankenhaus als auch im niedergelassenen Bereich trotz regulatorischer Vorgaben noch nicht gelungen ist. Der patientenindividuelle BMP soll als Informations- und Schulungsinstrument für den Patienten und zur Kommunikationsverbesserung zwischen den Gesundheitsberuflern genutzt werden. Im Rahmen der Studie sollten die Ärzte sensibilisiert werden, nicht-adhärenzte LTx Patienten zu identifizieren, um diese in Kooperation mit einem Apotheker intensiver zum Umgang mit der Arzneimitteltherapie zu beraten. Daraus könnte ein Modell für eine längerfristige Pharmazeutische Betreuung für LTx Patienten resultieren, welches die Arzneimittel-Adhärenz langfristig verbessert und damit schwerwiegende Folgen vermeidet.

Die Studie wurde als monozentrische, offene, prospektive, randomisierte, kontrollierte Interventionsstudie in Zusammenarbeit mit der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie an der Universitätsmedizin in Mainz durchgeführt. Die Studiendauer betrug für jeden eingeschlossenen Patienten zwölf Monate nach LTx. Patienten der Interventionsgruppe erhielten eine ärztliche plus pharmazeutische Betreuung unter Nutzung des BMP und Patienten der Kontrollgruppe eine ärztliche Betreuung ohne pharmazeutische Betreuung unter Nutzung des BMP. Die Messung der Adhärenz mit der immunsuppressiven Therapie

erfolgte objektiv mittels elektronischen MEMS[®] Systemen, Pharmacy refill, Selbsteinschätzung des Patienten, Fremdeinschätzung durch den Arzt und Blutspiegelbestimmung der Immunsuppressiva.

Primäre Fragestellung der Studie war der Einfluss einer pharmazeutischen Betreuung unter Nutzung des BMP im Vergleich zur ärztlichen Betreuung unter Nutzung des BMP auf die Adhärenz (gemessen als Dosing-Adherence) mit der immunsuppressiven Therapie bei LTx Patienten. Die Messung und Ermittlung der Dosing-Adherence erfolgte mit elektronischen MEMS[®] Systemen.

Folgende sekundäre Fragestellungen wurden im Rahmen der Studie definiert und untersucht:

- Wie ist die Taking-Adherence, Timing-Adherence, Zahl der Drug Holidays mit der immunsuppressiven Therapie gemessen mit MEMS[®] in der Interventionsgruppe (ärztliche plus pharmazeutische Betreuung und unter Nutzung des BMP) und in der Kontrollgruppe (ärztliche Betreuung ohne pharmazeutische Betreuung und unter Nutzung des BMP)?
- Korreliert die Dosing-Adherence mit den gemessenen Blutspiegeln bei TDM-Immunsuppressiva?
- Zusammenschau und Vergleich der individuellen Adhärenz-Raten gemessen als Dosing-Adherence, Taking-Adherence, Timing-Adherence, Drug Holidays mit MEMS[®], Pharmacy refill, Selbsteinschätzung des Patienten, Fremdeinschätzung durch den Arzt, Blutspiegel der Immunsuppressiva.
- Korrelation zwischen der Dosing-Adherence und akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen innerhalb der ersten zwölf Monate nach Transplantation.
 - Ist Non-Adhärenz ein determinierender Faktor für Abstoßungsreaktionen?
- Besteht ein Zusammenhang zwischen der Dosing-Adherence und Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht, primäre Lebererkrankung und Anzahl der einzunehmenden Arzneimittel? Können daraus Einflussfaktoren der Non-Adhärenz abgeleitet werden?
- Patientenwissen mit der immunsuppressiven Medikation.
 - Kann das Patientenwissen durch Pharmazeutische Betreuung verbessert werden?
- Zufriedenheit mit der Beratungsqualität und dem BMP
 - Empfinden lebertransplantierte Patienten die Pharmazeutische Betreuung als hilfreich?
 - Wurde der BMP von den Patienten als hilfreich in Bezug auf die Arzneimitteltherapie empfunden?

3 Material und Methoden

3.1 Studienprotokoll

3.1.1 Studiendesign

Die Patientenstudie wurde als monozentrische, offene, prospektive, randomisierte Interventionsstudie mit Kontrollgruppendesign durchgeführt. Mitwirkende Abteilungen waren die Klinik für Allgemein,- Viszeral- und Transplantationschirurgie unter der Leitung von [REDACTED]. [REDACTED] und die Apotheke der Universitätsmedizin Mainz unter der Leitung von [REDACTED]. Die Studie wurde bei der Ethikkommission der Ärztekammer Rheinland-Pfalz unter der Antragsnummer 2018-13710-Klinische Forschung eingereicht und zustimmend bewertet. Im Juni 2020 wurde ein Amendment eingereicht, das ebenfalls zustimmend bewertet wurde (Antragsnummer 2018-13710_2-Klinische Forschung). Inhaltlich umfasste das Amendment die Ergänzung der Studienmedikation um das Immunsuppressivum Sandimmun® Optoral mit dem Wirkstoff Ciclosporin. Die Unterlagen der letzten gültigen Versionsnummer 3 sind Gegenstand des Anhang 1 (Ethikvotum), Anhang 2 (Patienteninformation) und Anhang 3 (Einwilligungserklärung). Die Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien (DRKS) unter der DRKS-ID DRKS00028018 registriert. Alle Vorschriften der Datenschutz-Grundverordnung, des Arzneimittelgesetzes und der Deklaration von Helsinki wurden eingehalten bzw. beachtet. Die Patientendaten wurden in pseudonymisierter Form gespeichert und ausgewertet und werden 5 Jahre nach Studienende (Last patient out: 25.05.2022) gelöscht. Die Publikation der Daten erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form.

Patienten, die sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt hatten, wurden nach Einschluss in die Interventionsgruppe (IG) oder Kontrollgruppe (KG) randomisiert und alle zur Durchführung der Studie notwendigen Patientendaten wurden vom Krankenhausapotheker auf dem Erhebungsbogen Patientendaten (Anhang 4) erfasst. Als Informationsquelle dafür dienten die Patientenakte, Arztbriefe, mitgebrachter Medikationsplan oder Arzneimittelblister des Patienten und ein Patientengespräch. Bei Unklarheiten bezüglich der Haupt- und Nebendiagnosen, sowie der Medikamente wurde Rücksprache mit dem behandelnden Arzt gehalten. Die im Verlauf der Studie zu erfassenden Daten wurden für jeden Patienten individuell auf dem Verlaufsbogen (Anhang 5) dokumentiert.

Der Studienablauf ist in Abbildung 4 graphisch dargestellt. Während der zwölfmonatigen Beobachtungsphase wurde die Messung der Arzneimittel-Adhärenz mit der immunsuppressiven Therapie objektiv mittels MEMS®-Dosen durchgeführt.

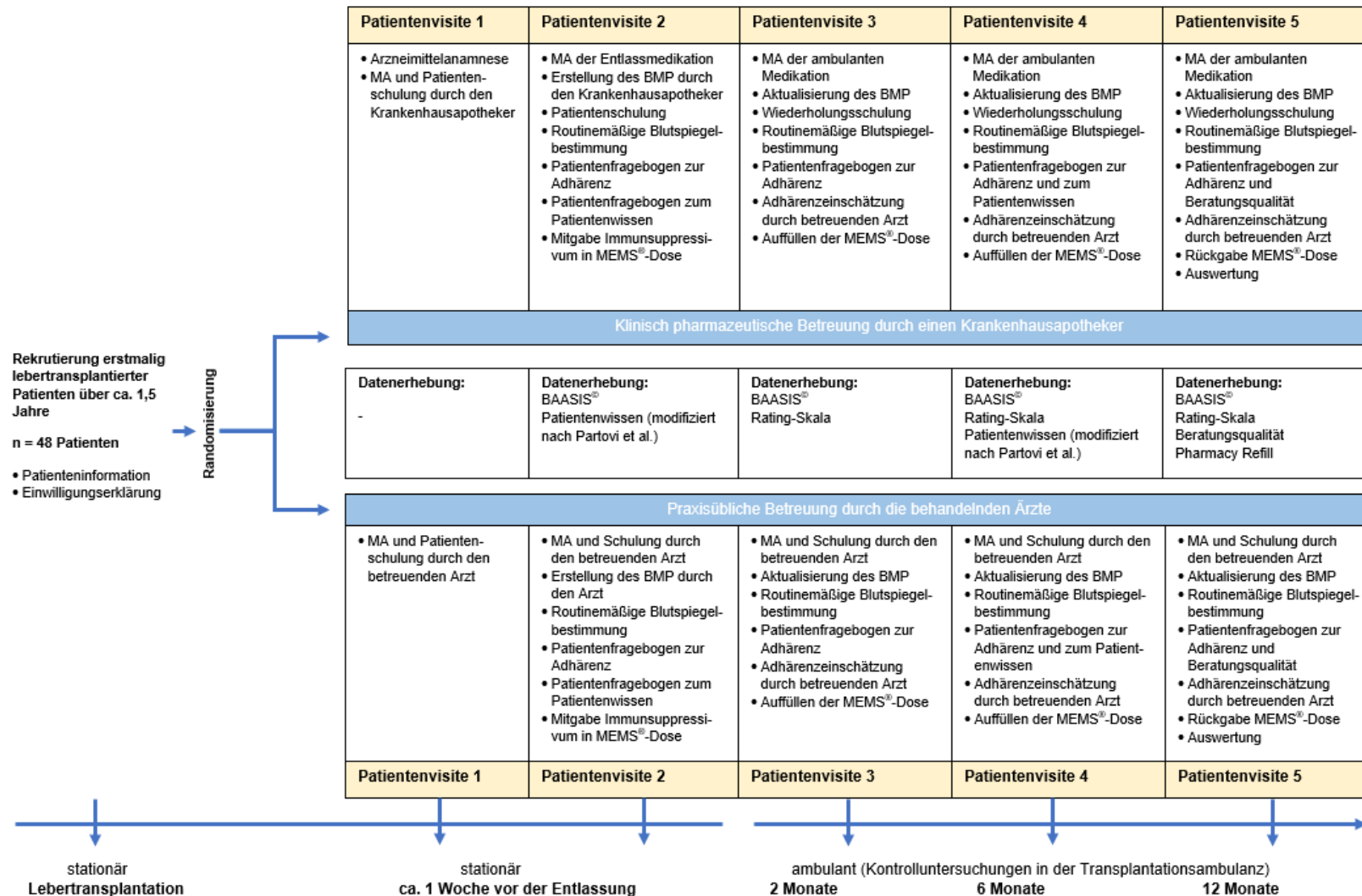


Abbildung 4 - Schematische Darstellung des Studienverlaufs für die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe über die zwölf Monate Beobachtungszeit nach Lebertransplantation (eigene Darstellung).

3.1.2 Patientenrekrutierung, Ein- und Ausschlusskriterien

Die Rekrutierung der Patienten erfolgte in Zusammenarbeit mit der Klinik für Allgemein,- Viszeral- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz. Für die Rekrutierung der Patienten wurde ursprünglich ein Zeitraum von ungefähr eineinhalb Jahren eingeplant. Dieser musste aufgrund der niedrigen Patientenzahlen auf zweieinhalb Jahre ausgedehnt werden. Zur Studienteilnahme wurden Patienten nach erstmaliger LTx rekrutiert. Die zugrunde gelegten Ein- und Ausschlusskriterien können Tabelle 13 entnommen werden.

Tabelle 13 - Ein- und Ausschlusskriterien.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie: schriftliche Einwilligungserklärung zur Teilnahme und Datenerfassung. • Vollendung des 18. Lebensjahres. • Lebertransplantierte Patienten auf der Station für Allgemein,- Viszeral,- Transplantationschirurgie, die kürzlich Empfänger eines Lebertransplantates wurden und als Immunsuppressivum Prograf® (Tacrolimus) oder Sandimmun® Optoral (Ciclosporin) erhalten. • Patienten, die nach ihrer Entlassung die Kontrollbesuche in der Transplantationsambulanz der Universitätsmedizin Mainz in Anspruch nehmen. • Patienten, die Deutsch verstehen. 	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie. • Fehlende Einsichtsfähigkeit oder Einwilligungsfähigkeit. • Patienten mit Retransplantation.

Die Patientenrekrutierung erfolgte ca. eine Woche nach erfolgreicher, erstmaliger LTx durch den Krankenhausapotheker. Die Patienten wurden sowohl mündlich als auch schriftlich mit Hilfe der Patienteninformation (Anhang 2) aufgeklärt. Nach einer angemessenen Bedenkzeit von 24 Stunden wurden die Patienten zu ihrer Bereitschaft zur Teilnahme befragt und gegebenenfalls nochmal über den Ablauf (Abbildung 4) der Studie aufgeklärt. Zudem wurde den Patienten die Möglichkeit gegeben Fragen zur Studie zu stellen, welche umfassend durch den verantwortlichen Krankenhausapotheker beantwortet wurden. Bei Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie, mussten die Patienten die ausgehändigte Einwilligungserklärung unterzeichnen (Anhang 3). In der IG wurde vom Apotheker für jeden Patienten eine umfassende Medikations-

analyse der stationären Medikation gemäß der Leitlinie der Bundesapothekerkammer (Typ 3) durchgeführt, bei der Entlassung ein BMP erstellt und der Patient während zwei Beratungsgesprächen zu seiner Medikation geschult. Während den anschließenden Kontrolluntersuchungen nach zwei, sechs und zwölf Monaten in der Transplantationsambulanz wurde erneut eine Medikationsanalyse durchgeführt, der BMP aktualisiert und der Patient erneut geschult. Zudem erhielten die Patienten der IG im zweiten Beratungsgespräch schriftliches Informationsmaterial in Form einer Patientenbroschüre. Darin waren alle wesentlichen Inhalte für den Patienten anschaulich und verständlich zusammengefasst (Anhang 6). In der KG erfolgten die Beratung zur Medikation im Rahmen des Entlassungsgesprächs sowie der Erstellung des BMP und die Wiederholungsschulungen nach zwei, sechs und zwölf Monaten ausschließlich durch die behandelnden Ärzte. Dabei wurden den Patienten während der Beratungsgespräche identische Inhalte vermittelt.

3.1.3 Randomisierung

Die Randomisierung der Patienten in die IG und KG erfolgte als Blockrandomisierung in 10er-Blöcken. Die Randomisierungsliste wurde vom Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) erstellt. Insgesamt sollten 46 Patienten in die Studie aufgenommen werden, entsprechend jeweils 23 Patienten in die IG und KG. Um gegebenenfalls Patienten nachrekrutieren zu können, wurden zwei zusätzliche Randomisierungsnummern erstellt.

3.2 Pharmazeutische Betreuung

3.2.1 Patientenvisiten

Während der ersten beiden Patientenvisiten wurden ausführliche Beratungsgespräche durchgeführt, in welchen den Patienten vordefinierte Informationen vermittelt wurden. Die Themenübersicht der Patientenberatung war gleichartig für den beratenden Krankenhausapotheker und den beratenden Arzt. Die Inhalte der Patientenberatung sind auch Gegenstand der Patientenbroschüre (Anhang 6). Die Anzahl der Kernthemen sollte pro Beratungsgespräch nicht mehr als vier betragen. Die Inhalte der ersten beiden Beratungsgespräche sind in Tabelle 14 zusammengefasst. In Vorbereitung auf das zweite Patientengespräch wurde vom Krankenhausapotheker eine umfassende Medikationsanalyse gemäß dem Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) durchgeführt und der BMP erstellt.

Tabelle 14 - Zeitpunkt und Inhalte der ersten und zweiten Patientenvisite.

Patientenvisite	Zeitpunkt	Inhalte
1	Kurz nach Studieneinschluss	<p>1. Beratungsgespräch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aufgaben und Funktionen des Immunsystems und Bedeutung im Zusammenhang mit der Lebertransplantation/Immuntoleranz • Immunsuppressiva (Stärken, Dosierungen, Darreichungsform, korrekte Anwendung) • Patientenindividuelle (Vorerkrankungen) und transplantationsbezogene (Prophylaxe nach LTx) Begleitmedikation • Blutspiegelbestimmung der Immunsuppressiva und Zielspiegel im Serum • Verhalten bei vergessener Dosis oder Doppeldosierungen • Individuelle Adhärenz Probleme und Tipps zur regelmäßigen Einnahme <p>Aushändigung der Patientenbroschüre Zeit für Fragen und Anmerkungen</p>
2	1 Tag vor Entlassung oder am Entlassungstag	<p>Detaillierte Erklärung des BMP</p> <p>2. Beratungsgespräch:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenrelevante Labor- und Vitalparameter • Relevante UAWs und Wechselwirkungen • Notwendigkeit regelmäßiger Kontrolluntersuchungen (Transplantationsambulanz, Augenarzt, Hautarzt, Gynäkologe/Urologe) • Alltag nach Transplantation: Ernährung, Hygiene, Gartenarbeit, Haustiere, Reisen • Abklärungsrelevante Symptome <p>Zeit für Fragen und Anmerkungen</p>

Die Patientenvisiten drei bis fünf wurden im Rahmen der Kontrolluntersuchungen in der Transplantationsambulanz nach Entlassung der Patienten durchgeführt. In Vorbereitung auf die Gespräche wurde ebenfalls durch den Krankenhausapotheker eine umfassende Medikationsanalyse der aktuellen Medikation des Patienten durchgeführt. Die Inhalte sind im Folgenden tabellarisch dargestellt (Tabelle 15).

Tabelle 15 – Zeitpunkt und Inhalte der Patientenvisiten drei, vier und fünf.

Patientenvisite	Zeitpunkt	Inhalte
3	2 Monate nach Entlassung	<ul style="list-style-type: none"> • Erste Erfahrungen mit der neuen Medikation • Integration und Probleme im Alltag • Einnahmeverhalten • Aufgetretene UAWs • Aktuelle Laborwerte • Bedeutsamkeit der Adhärenz im Hinblick auf Abstoßungsreaktionen • Aktualisierung des BMP • Patientenschulung zur aktuellen Medikation • Nachfüllung der MEMS®-Dosen • Klärung von Fragen des Patienten
4	6 Monate nach Entlassung	<ul style="list-style-type: none"> • Probleme mit der Medikation und ggf. neu angesetzten Arzneimitteln • Aktuelle Laborwerte • Aktualisierung des BMP • Patientenschulung zur aktuellen Medikation • Nachfüllung der MEMS®-Dosen • Klärung von Fragen des Patienten
5	12 Monate nach Entlassung	<ul style="list-style-type: none"> • Rückblick über das erste Jahr: positive und negative Erfahrungen • Probleme mit der Medikation • Aktuelle Laborwerte • Empfehlungen für die Zukunft • Aktualisierung des BMP • Patientenschulung zur aktuellen Medikation • Abgabe der MEMS®-Dosen • Klärung von Fragen des Patienten

3.2.2 Medikationsanalyse

Zu vier definierten Zeitpunkten wurde eine Medikationsanalyse (MA) der aktuellen Gesamtmedikation des Patienten gemäß dem Grundsatzpapier der ABDA (Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände e. V.) zur MA und zum Medikationsmanagement durchgeführt. Grundlage dessen waren die Definitionen und Systematik des Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE), sowie die Bestimmungen des § 1a der ApoBetrO zum Medikationsmanagement. Für Patienten der IG wurde die MA durch den Krankenhausapotheker, für Patienten der KG durch den behandelnden Arzt durchgeführt. Unter einer MA ist die strukturierte Analyse der aktuellen Gesamtmedikation, einschließlich Bedarfs- und Selbstmedikation, eines Patienten zu verstehen mit dem Ziel die AMTS zu verbessern.

Im Rahmen der MA werden anhand verschiedener Datenquellen Informationen zur Medikation zusammengetragen, evaluiert, manifeste und potenzielle arzneimittelbezogene Probleme detektiert, dokumentiert und gemeinsam mit dem Patienten und ggf. dem behandelnden Arzt Maßnahmen und Lösungsansätze erarbeitet und vereinbart. Ziel ist eine Erhöhung der AMTS. Im Rahmen der Studie wurden entsprechend dem PCNE-Schema vorrangig zwei Typen der MA angewendet, die erweiterte- und die umfassende MA.¹³³ Die verwendeten Datenquellen beider Typen sind Tabelle 16 zu entnehmen.

Tabelle 16 - Die in der vorliegenden Studie verwendeten Typen der Medikationsanalyse nach der PCNE-Systematik (PCNE = Pharmaceutical Care Network Europe). Dargestellt ist der jeweilige Typ der Medikationsanalyse und die zugrundeliegenden Informationsquellen (MA = Medikationsanalyse; MD = Medikationsdatei; AM = Arzneimittel).

Typ der MA nach PCNE	MD	AM	Patientengespräch	Klinische Daten (Labor/Diagnose)
Erweiterte MA (Typ 2a)	Ja	Ja	Ja	Nein
Umfassende MA (Typ 3)	Ja	Ja	Ja	Ja

Die erweiterte MA kam vor allem im Rahmen der Kontrolluntersuchungen nach zwei, sechs und zwölf Monaten zur Anwendung, da dort nicht immer aktuelle Labordaten zur Verfügung standen. Bei Entlassung wurde eine umfassende MA durchgeführt, da zu diesem Zeitpunkt sowohl Medikationsdaten als auch Labordaten vorlagen und ein Patientengespräch möglich war. Die Medikationsdaten für beide Typen der Analyse wurden aus Arztbriefen, dem Verlaufsbericht in SAP i.s.h.med[®] (PDMS System der Universitätsmedizin) oder dem Medikationsplan entnommen. Auf die Labordaten der Patienten wurde mit dem Laborprogramm Lauris[®] zugegriffen. Zum Teil lagen auch Laborergebnisse externer Labore vor, die die Patienten zum Ambulanzbesuch mitgebracht hatten.

3.2.3 Erstellung des bundeseinheitlichen Medikationsplans (BMP)

Der personalisierte BMP wurde den Studienteilnehmern bei der Entlassung, sowie nach zwei, sechs und zwölf Monaten im Rahmen der Kontrolluntersuchungen als Druckversion durch den Krankenhausapotheker (IG) oder durch den behandelnden Arzt (KG) ausgehändigt. Dabei sollten alle Arzneimittel des Patienten (Dauermedikation, Bedarfsmedikation, Selbstmedikation) unter Angabe von relevanten Einnahmehinweisen und Einnahmegründen angegeben werden. Erstellt und gespeichert wurde der BMP mit der CE-zertifizierten Software AiD-Klinik® (AiD = Arzneimittel-Informationssystem) der Dosing GmbH Heidelberg, welche klinikintern ins Krankenhausinformationssystem i.s.h.med® integriert ist. Die Datenbank in AiD-Klinik® umfasst alle Arzneimittel des deutschen Arzneimittelmarkts und ermöglicht neben der phonetischen Suche eines Arzneimittels die Prüfung auf klinisch relevante Arzneimittelwechselwirkungen, UAWs, Überprüfung auf Doppelverordnungen und eine Allergieprüfung. Mit dem zusätzlich integrierten Niereninsuffizienz-Modul „Dosing“ kann auf Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz geprüft werden. In AiD-Klinik® kann die Anamnese-, Klinik- und Entlassmedikation gemäß Arztbrief des Patienten elektronisch dokumentiert werden. Die Anamnesemedikation kann dabei durch Scannen eines mitgebrachten BMP oder händisch erfasst werden. Mit dem in AiD-Klinik® integrierten Medikationsplan-Modul kann aus der Arztbriefmedikation des Patienten der BMP erstellt werden. Der Medikationsplan enthält verschiedene Felder, welche zum Teil händisch, zum Teil automatisch aus AiD-Klinik® und SAP i.s.h.med® befüllt werden. In Tabelle 17 sind die wesentlichen Felder gemäß der BMP-Spezifikation § 31a SGB V beschrieben.¹³²

Tabelle 17 - Tabellarische Übersicht zum Aufbau des BMP. Dargestellt sind die für die vorliegende Studie relevanten Felder, sowie deren Inhalt und die Art der Eintragung.

Feld	Inhalt	Art der Eintragung
Header	<ul style="list-style-type: none"> • Identifikationsblock: Angaben zum Patienten und zum Aussteller des BMP • 2D-Barcode 	Automatisch aus i.s.h.med®
Medikations-tabelle	<ul style="list-style-type: none"> • Wirkstoff • Handelsname • Stärke (Wirkstärke) • Form (Darreichungsform) • Einnahmezeitpunkt (Format W-X-Y-Z) • Einheit (passend zum Dosierschema) 	Automatisch aus der in AiD-Klinik® angelegten Arztbrief-medikation
	<ul style="list-style-type: none"> • Hinweise • Grund (Behandlungsgrund) 	Händisch durch den Ausstellenden

Mit dem 2D-Barcode auf der Druckversion des BMP, kann dieser von anderen Beteiligten des Gesundheitssystems (Ärzte, Apotheken) mittels Scanner eingelesen, bearbeitet und dem Patienten in aktualisierter Form wieder ausgehändigt werden. Zu jedem Medikationseintrag kann eine Zusatzzeile mit ergänzenden Hinweisen oder Informationen eingefügt werden. Weiterhin kann die Medikation mittels Zwischenüberschriften unterteilt werden, zum Beispiel in Dauermedikation, Bedarfsmedikation und Selbstmedikation. Ein Beispielplan ist in Abbildung 5 dargestellt.

Medikationsplan

Seite 1 von 1

Medikationstabelle

für: Michael Leber

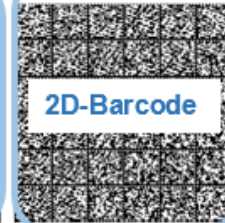
geb. am: 09.09.1900

ausgedruckt von:
Universitätsmedizin Mainz

Identifikationsblock

Geschl.: m

ausgedruckt: 28.05.2023 12:25



Wirkstoff	Handelsname	Stärke	Form	morgens	mit-tags	abends	zur Nacht	Einheit	Hinweise	Grund
Dauermedikation										
Tacrolimus	Prograf 1mg Hartkapseln	1 mg	Kaps	2	0	2	0	Stück	Einnahme alle 12h; 30 min. vor oder 2h nach dem Essen; kein Grapefruitsaft	Hemmung des Immunsystems
Everolimus	Certican 1mg Tabletten	1 mg	Tabl	1	0	1	0	Stück	Einnahme zeitgleich mit Prograf Kapseln	Hemmung des Immunsystems
Dosierung der Immunsuppressiva gemäß angestrebten Zielspiegel										
Candesartan cilexetil	Candesartan - 1 A Pharma 8mg Tabletten	8 mg	Tabl	1	0	0	0	Stück		Bluthochdruck
Levothyroxin natrium	L THYROXIN 75 HENNING	75 µg	Tabl	1	0	0	0	Stück	Einnahme morgens 30 min. vor dem Frühstück	Schilddrüsenunterfunktion
zeitlich befristet anzuwendende Medikamente										
Methylprednisolon	URBASON 4MG	4 mg	Tabl	1	0	0	0	Stück	Einnahme zum oder nach dem Essen	Hemmung des Immunsystems
Wird im Verlauf reduziert bzw. ausgeschlichen										
Co-trimoxazol	Cotrim 960 1A Pharma	960 mg	Tabl	1	0	0	0	Stück	Mo/Mi/Fr	Infektionsprophylaxe (Viren)
Amphotericin B	AMPHO MORONAL	500 mg/5 ml	Susp	1	1	1	1	ml	vor Gebrauch schütteln, nach dem Essen anwenden	Infektionsprophylaxe (Pilze)
Bedarfsmedikation										
Metamizol natrium-1-Wasser	Novaminsulfon Lichtenstein 500mg	500 mg	Tabl	2	2	2	2	Stück	Bei Bedarf bis zu 4 x tgl. 2 Tabletten	postoperative Schmerzen
Selbstmedikation										
Magnesiumoxid, schweres	Magno Sanol Kapseln	250 mg	Kaps	0	0	0	1	Stück		nächtliche Wadenkrämpfe

Für Vollständigkeit und Aktualität des Medikationsplans wird keine Gewähr übernommen.
de-DE Version 2.6

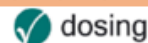


Abbildung 5 - Beispielhafter bundeseinheitlicher Medikationsplan für einen lebertransplantierten Patienten. Blau umrahmt Feld des Headers (Identifikationsblock und 2D-Barcode), orange umrahmt Medikationstabelle unterteilt mit Zwischenüberschriften.

Für Patienten der IG wurde der Medikationsplan vom Krankenhausapotheker erstellt, ausgedruckt und dem Patienten ausführlich erläutert. Von jedem Plan wurde eine Kopie zwecks Auswertung aufbewahrt. Ausgewertet wurde die Anzahl der erstellten Medikationspläne, sowie die darin gemachten Angaben zu Einnahmehinweisen und Behandlungsgründen. Für die KG wurden die Informationen aus SAP i.s.h.med[®], AiD-Klinik[®] und ggf. Patientenbefragung gesammelt.

3.3 Messung der Arzneimittel-Adhärenz mittels MEMS[®]

3.3.1 Medication Event Monitoring System (MEMS[®])

Zur objektiven Bestimmung der Arzneimittel-Adhärenz wurde das Medication Event Monitoring System (MEMS[®]) der AARDEX Group mit Hauptsitz in Belgien verwendet. Das verwendete System besteht aus:

- Deckel: 38 mm MEMS[®] 8 TrackCap
- Behältnisse: Dosen aus HDPE (High Density Polyethylen) der Größen 120 cm³ und 325 cm³
- medAmigo Software (Lizenz für 36 Monate) und ein MEMS[®]-Reader

Bei MEMS[®] handelt es sich um ein elektronisches System zur Adhärenz-Bestimmung welches 1984 von der AARDEX Group entwickelt wurde. Es besteht aus einem Behälter aus Kunststoff und einem Deckel mit Schraubverschluss, in welchem ein Mikrochip integriert ist. Dieser speichert einen Zeitstempel, sobald die Dose länger als drei Sekunden geöffnet ist. Die MEMS[®]-Dosen sind wasserdicht und haben nach Auslieferung eine Batterielaufzeit von 36 Monaten. Sie werden aktiviert geliefert, das bedeutet sie sind direkt einsatzbereit und ein Patient kann auch nachträglich über die MEMS[®] Adherence Software initialisiert werden. Zur Datenübertragung dient der MEMS[®]-Reader, welcher über einen USB-Port mit einem Computer verbunden werden kann. Die MEMS[®] Adherence Software ist über die Benutzeroberfläche medAmigo von jedem Webbrowser kennwortgeschützt aufrufbar und dient der Patienteninitialisierung und Auswertung der Daten. Weitere Informationen zur Funktionalität des MEMS[®] sind in der Produktinformation beschrieben (Anhang 7).

Allen teilnehmenden Patienten wurde für den Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten ihr Basisimmunsuppressivum Prograf[®] (Tacrolimus) oder Sandimmun[®] Optoral (Ciclosporin) in MEMS[®]-Dosen bereitgestellt. Falls ein Patient mehrere Stärken seines Immunsuppressivums benötigte, wurde jede Stärke in einer eigenen MEMS[®]-Dose bereitgestellt. Die Dosen wurden entsprechend § 14 der ApoBetrO gekennzeichnet. Um Verwechslungen zu vermeiden, wurden für die beiden Immunsuppressiva unterschiedlich farbige Etiketten genutzt (rote Etiketten

für Prograf[®], grüne Etiketten für Sandimmun[®] Optoral). Zusätzlich wurde jeder MEMS[®] Deckel mit einem farbigen Aufkleber versehen, auf welchem die Stärke des immunsuppressiven Arzneimittels angegeben war. Da es sich um eine offene Studie handelte, wurden den Patienten die Funktion und Handhabung der MEMS[®]-Dose bei der Übergabe erläutert. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Kapseln nur in dem Behältnis aufbewahrt werden sollen und dass die MEMS[®]-Dose zu jedem Ambulanzbesuch mitzubringen sei, um sie gegebenenfalls nachzufüllen. War ein Patient länger nicht in der Ambulanz, so wurde dem Patienten eine Nachfüllpackung zugesendet. Diese enthielt die Kapseln eingeschweißt in einem Folienbeutel, der wiederum in einen grünen Lichtschutzbeutel zusammen mit einem Beutel Trockenpulver eingeschweißt wurde. Die Umverpackungen wurde gemäß § 14 ApoBetrO gekennzeichnet. Zu dem erhielten die Patienten ein Formblatt zur Dokumentation, indem sie eventuelle Fehlöffnungen der Dosen dokumentieren sollten (Anhang 8 + 9). Die Patienten wurden gebeten Datum, Uhrzeit und den Grund der Fehlöffnung anzugeben. Die Dokumentation wurde bei der Auswertung der elektronisch gespeicherten Öffnungen berücksichtigt.

Die MEMS[®]-Dosen wurden in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz gepackt. Die praxisrelevanten Informationen zu den verwendeten Immunsuppressiva sind in Tabelle 18 angegeben.

Tabelle 18 – Praxisrelevante Informationen der in der vorliegenden Studie genutzten Immunsuppressiva in MEMS[®]-Dosen (FAM = Fertigarzneimittel).

	Tacrolimus	Ciclosporin
Fertigarzneimittelname	Prograf [®]	Sandimmun [®] Optoral
Dosis pro abgeteilter Arzneiform	0,5/1/5 mg	10/25/50/100 mg
Verpackung in MEMS [®]	unverblistert	verblistert
Haltbarkeit	3 Monate	entsprechend FAM
Größe MEMS [®] -Dose	120 cm ³	325 cm ³
Stückzahl pro MEMS [®] -Dose	50 - 300	25 – 50

Die Prograf[®]-Kapseln wurden unverblistert in die MEMS[®]-Dosen gefüllt, da eine ausreichend lange Haltbarkeit von 3 Monaten gewährleistet ist.¹³⁴ Die Sandimmun[®] Optoral Weichgelatine-kapseln konnten wegen mangelnder Stabilität der Weichgelatine-kapseln nicht ausgeblistert werden. Die Blister wurden stattdessen zerschnitten, wobei darauf geachtet wurde, dass die Kavitäten dicht geschlossen blieben.

Wegen der unterschiedlichen Stärken die zu unterschiedlichen Dosierungszeitpunkten einzunehmen waren, hatte jeder Patient ein, zwei oder drei Dosen.

Am Ende der Beobachtungszeit wurden die elektronisch im Dosendeckel aufgezeichneten Daten ausgewertet. Dabei wurde eine Öffnung der MEMS[®]-Dose mit einer zeitgleichen Einnahme

des Immunsuppressivums gleichgesetzt. Pro Patient wurde eine MEMS[®]-Dose zur Auswertung ausgewählt. Mit erster Priorität wurde die MEMS[®]-Dose mit der längsten Beobachtungszeit, mit zweiter Priorität die MEMS[®]-Dose mit der geringsten Stärke des Immunsuppressivums ausgewertet.

3.3.2 Dosing-, Taking-, Timing-Adherence und Drug Holidays mittels MEMS[®]

Anhand der ausgelesenen Daten wurden Dosing-, Taking-, Timing-Adherence und Drug Holidays berechnet.

Die *Dosing-Adherence (DA)* gibt die Rate der Tage in Prozent an, an denen das Arzneimittel gemäß Therapieplan (zweimal täglich) eingenommen wurde. Sie gibt allerdings keinen Aufschluss über die Korrektheit der Einnahmezeiten. Die Patienten werden als adhärent eingestuft, wenn die DA ≥ 80 % beträgt.

$$DA [\%] = \frac{\text{Anzahl Tage mit korrekter Einnahme}}{\text{Anzahl Tage Beobachtungszeitraum}} * 100$$

Die *Taking-Adherence (TA)* beschreibt die Gesamtheit aller eingenommenen Dosen in Bezug auf die verschriebenen Dosen. Aus der TA ist nicht ableitbar, ob der Patient seine Medikation zum richtigen Zeitpunkt oder in der korrekten Tagesdosis eingenommen hat. Mit der Taking-Adherence können sowohl Überdosierungen (TA > 100 %), als auch Unterdosierungen oder Einnahmepause (< 100 %) aufgezeigt werden. Die Patienten werden als adhärent eingestuft, wenn die TA zwischen ≥ 90 % und ≤ 110 % liegt.

$$TA [\%] = \frac{\text{Anzahl eingenommener Dosen}}{\text{Anzahl verordneter Dosen}} * 100$$

Die *Timing-Adherence (TiA)* gibt den Prozentteil der Dosen an, die zum richtigen Zeitpunkt (± 2 Stunden) eingenommen wurden. Sie beschreibt die Korrektheit der Einnahmezeitpunkte. Sowohl Prograf[®], als auch Sandimmun[®] Optoral müssen zweimal täglich eingenommen werden, woraus sich ein Einnahmeintervall von zwölf Stunden ergibt. Als tolerable Zeitabweichung wird in Anlehnung an den BAASIS[®] Fragebogen ein Zeitintervall von ± 2 Stunden akzeptiert. Die Patienten werden als adhärent eingestuft, wenn TiA ≥ 80 % beträgt.

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

Als *Drug Holidays (DH)* bezeichnet man die Anzahl der Ereignisse an denen der Patient für mehr als 48 Stunden seine immunsuppressive Medikation nicht eingenommen hat. Das Auftreten von DH wird als absolute Häufigkeit angegeben. Der Patient wird als adhärent eingestuft, wenn $DH = 0$.

Um den Bias bei fehlender Verblindung zu reduzieren, werden die ersten sechs Wochen der Arzneimitteleinnahme aus den MEMS[®]-Dosen bei der Auswertung nicht berücksichtigt.^{135,136}

3.4 Pharmacy refill

Unter dem Begriff Pharmacy refill versteht man die Menge der bereitgestellten Tabletten im Verhältnis zu den verordneten Tabletten im beobachteten Zeitintervall. Der Beobachtungszeitraum betrug für jeden Patienten zwölf Monate. Die Patienten gelten als adhärent, wenn die Pharmacy-refill-Rate zwischen 90 % und 110 % liegt.

$$\text{Pharmacy – refill – Rate [\%]} = \frac{\text{Anzahl der abgegebenen Kapseln in 12 Monaten}}{\text{Anzahl der verordneten Kapseln in 12 Monaten}} * 100$$

Die berechneten Pharmacy-refill-Raten werden auf Korrelation mit den Taking-Adherence-Raten untersucht.

3.5 Evaluation der Arzneimittel-Adhärenz mittels Fragebögen

3.5.1 Selbsteinschätzung der Patienten mittels BAASIS[®] Fragebogen

Bei dem Basel Assessment of Adherence to Immunossuppressive Medication Scale (BAASIS[®]) handelt es sich um einen validierten Fragebogen der Leuven-Basel Research Group (LBARG) zur Selbsteinschätzung der Adhärenz bei erwachsenen transplantierten Patienten.¹³⁷ Der BAASIS[®] wird sowohl in der Forschung als auch in der Praxis verwendet und ist in Interviewform oder schriftlich als Selbstreport verfügbar. Der Fragebogen enthält vier bzw. fünf Fragen (seit 2020), wobei Frage eins jeweils zweiteilig ist. Der Fragebogen beruht auf der ABC-Taxonomie der Medikamenten-Adhärenz nach Vrijens et al., welche Adhärenz als "den Prozess, bei dem Patienten ihre Medikamente wie vorgeschrieben einnehmen" definiert.⁵⁰ Die Fragen sind den Phasen gemäß ABC-Taxonomie wie folgt zugeordnet:

- Implementierung: Fragen 1A, 1B, 2, 3
- Persistenz: Frage 4
- Neu seit 2020: Initiierung: Frage 5

Da die Studie im Jahr 2018 startete, wurde die damals gültige Version (Version vom 06.03.2017) des BAASIS® Fragebogens eingesetzt (Anhang 10 + 11). Der Fragebogen wurde den Patienten bei der Krankenhausentlassung nach stattgefundener LTx sowie nach zwei, sechs und zwölf Monaten zur Beantwortung vorgelegt bzw. zugeschickt.

Die einzelnen Fragen und deren Bedeutung bzw. ableitbare Rückschlüsse hinsichtlich der Adhärenz mit der Immunsuppressivtherapie sind in Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 19 - Fragen des BAASIS® (Version vom 06.03.2017) und ableitbare Rückschlüsse hinsichtlich der Adhärenz mit der immunsuppressiven Therapie.

Fragen im BAASIS®	Bedeutung/Rückschlüsse
Phase der Adhärenz: Implementierung	
<p>1.1: Haben Sie Ihrer Erinnerung nach in den letzten vier Wochen die Einnahme Ihres immunsuppressiven Medikamentes Prograf® bzw. Sandimmun® optoral einmal ausgelassen?</p> <p>Falls ja: Wie oft ist das in den letzten vier Wochen geschehen?</p>	<p>Der Patient hat eine oder mehrere Einzeldosen vergessen einzunehmen, allerdings nicht direkt aufeinanderfolgend.</p> <p>Rückschluss auf Taking-Adherence.</p>
<p>1.2: Haben Sie Ihrer Erinnerung nach in den letzten vier Wochen die Einnahme Ihres immunsuppressiven Medikamentes Prograf® bzw. Sandimmun® optoral zweimal oder mehrmals in Folge ausgelassen?</p> <p>Falls ja: Könnten Sie sagen, wie oft das in den letzten vier Wochen geschehen ist?</p>	<p>Der Patient hat mindestens zwei Einzeldosen hintereinander vergessen einzunehmen. Zwei vergessene Einzeldosen hintereinander entsprechen einem Tag Einnahmepause.</p> <p>Rückschluss auf Drug Holidays.</p>
<p>2: Haben Sie Ihrer Erinnerung nach in den letzten vier Wochen Ihr immunsuppressives Medikament Prograf® bzw. Sandimmun® optoral mehr als zwei Stunden früher oder später als zum festgelegten Zeitpunkt eingenommen?</p> <p>Falls ja: Könnten Sie sagen, wie oft das in den letzten vier Wochen geschehen ist?</p>	<p>Gibt an, ob der Patient seine immunsuppressiven Medikamente zum richtigen Zeitpunkt eingenommen hat.</p> <p>Rückschluss auf Timing-Adherence.</p>

Fortsetzung Tabelle 19 - Fragen des BAASIS® (Version vom 06.03.2017) und ableitbare Rückschlüsse hinsichtlich der Adhärenz mit der immunsuppressiven Therapie.

Fragen im BAASIS®	Bedeutung/Rückschlüsse
Phase der Adhärenz: Implementierung	
3: Haben Sie in den letzten vier Wochen die Ihnen verschriebene Menge Ihres immunsuppressiven Medikamentes Prograf® bzw. Sandimmun® optoral abgeändert (zum Beispiel mehr oder weniger Tabletten genommen oder deren Dosierung verändert), ohne dass Ihr Arzt Ihnen gesagt hätte, dass Sie das tun sollen?	Detektion von Dosisänderungen durch den Patienten ohne ärztliche Rücksprache.
Phase der Adhärenz: Persistenz/Abbruch	
4: Haben Sie im letzten Jahr mit der Einnahme Ihres immunsuppressiven Medikamentes (Prograf® bzw. Sandimmun® optoral) komplett aufgehört, ohne dass Ihr Arzt Ihnen gesagt hätte, dass Sie es tun sollen?	Detektion von Therapieabbrüchen.

Die Auswertung des Fragebogens erfolgte gemäß den Herausgebervorgaben (Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medication Scale (BAASIS®) – EXPLANATION, Version vom 06.03.2017).¹³⁸ Wurde eine der Fragen 1.1, 1.2, 2 oder 3 mit „Ja“ beantwortet, kann auf Adhärenz-Probleme in der Implementierungsphase geschlossen werden. Wurde die Frage 4 mit „Ja“ beantwortet, liegt eine Non-Persistenz bzw. ein Therapieabbruch vor. Wenn eine der Fragen mit „Ja“ beantwortet wurde, wurde der Patient als nicht-adhärenz eingestuft. Für den Zeitpunkt sechs Monate nach LTx wird auf Korrelation mit der Dosing-Adherence untersucht.

3.5.2 Fremdeinschätzung der Adhärenz durch den behandelnden Arzt

Zur Einschätzung der Patienten-Adhärenz aus Sicht des behandelnden Arztes wurde eine eigene Rating-Skala verwendet (Anhang 12). Zur Bewertung wurde eine gerade 4-Punkte-Likert-Skala gewählt (Abbildung 6).

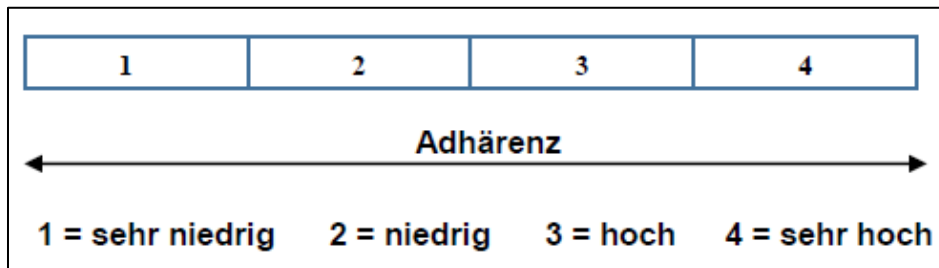


Abbildung 6 – Frage 1 der Rating-Skala: 4-Punkte-Likert-Skala zur Einschätzung der Adhärenz durch den behandelnden Arzt.

Die Fremdeinschätzung mittels Rating-Skala erfolgte nach zwei, sechs und zwölf Monaten im Rahmen der Kontrolluntersuchungen. Wurde die Adhärenz mit ein bis drei Punkten eingeschätzt, sollte der Arzt zusätzlich mögliche Gründe für die geringe Adhärenz ankreuzen (Abbildung 7).

Falls die Adhärenz des Patienten Ihrer Einschätzung nach eher gering ist (1-3 Punkte), kreuzen Sie bitte mögliche Begründungen an.

Niedrige Adhärenz wegen

- falschem Einnahmezeitpunkt
- Absetzen der Arzneimitteltherapie
- Einnahmepausen (Drug Holidays)

Abbildung 7 - Frage 2 der Rating-Skala: Angabe möglicher Gründe für die geringe Adhärenz der Patienten durch den behandelnden Arzt.

Die Patienten wurden anhand der Fremdeinschätzung nur als adhärenz eingestuft, wenn der behandelnde Arzt die Adhärenz mit vier Punkten bewertet hatte.

3.6 Evaluation der Adhärenz mittels Blutspiegel der Immunsuppressiva

Die Talspiegel der Immunsuppressiva Tacrolimus und Ciclosporin im Vollblut werden routinemäßig während des stationären Aufenthaltes und im Rahmen der Ambulanzbesuche gemessen. Die Befunde zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung und nach zwei, sechs und

zwölf Monaten wurden dem Laborprogramm Lauris® entnommen. Durch Vergleich der gemessenen Blutspiegel mit den Sollwerten gemäß hausinterner SOP (Immunsuppression nach LTX (AVTC), Stand 05.08.2022⁴⁵) wurden die gemessenen Blutspiegel drei Kategorien zugeordnet:

- Subtherapeutisch: der Blutspiegel liegt unterhalb des Zielspiegelbereiches
- Therapeutisch: der Blutspiegel liegt innerhalb des Zielspiegelbereiches
- Supratherapeutisch: der Blutspiegel liegt oberhalb des Zielspiegelbereiches

Die geltenden Zielspiegelbereiche der Basisimmunsuppressiva Tac und CyA und relevanten Kombinationspartnern (EVR und MMF) sind in Tabelle 20 dargestellt. Für die Kombinationstherapie Tac und MMF wird in der SOP kein Zielbereich definiert, zur Auswertung wurden hierfür die ärztlicherseits angegebene, individuellen Zielbereiche aus den Arztbriefen verwendet.

Tabelle 20 - Therapeutische Zielspiegel der Basisimmunsuppressiva gemäß SOP Immunsuppression nach LTX (AVTC) an der Universitätsmedizin Mainz (Stand 05.08.2022)⁴⁵.

Basisimmunsuppression	Therapeutischer Zielspiegelbereich [ng/ml]
Tacrolimus Monotherapie	3 – 8
Tacrolimus + Everolimus	3 – 5
Tacrolimus + Mycophenolat-Mofetil*	individuelle Zielspiegel
Ciclosporin Monotherapie	80 – 150
Ciclosporin + Everolimus	80 – 120
Everolimus Monotherapie	3 – 8
Mycophenolat-Mofetil Monotherapie	Keine Spiegelbestimmung

* Individuelle Zielspiegel, da Kombinationstherapie nicht in SOP Immunsuppression nach LTX (AVTC) an der Universitätsmedizin Mainz (Stand 05.08.2022)⁴⁵ beschrieben.

Die verschiedenen Zielspiegelbereiche beruhen auf unterschiedlichen Einflussfaktoren wie zum Beispiel der Dauer der immunsuppressiven Therapie, Grund- und Begleiterkrankungen, dem immunologischen Risiko sowie dem klinischen Verlauf des Patienten. Weiterhin werden Kombinationstherapien bei der Festlegung des Zielspiegelbereichs berücksichtigt, da in Kombination zumeist niedrigere Spiegel der einzelnen Immunsuppressiva angestrebt werden als bei einer Monotherapie. In der Initialphase (1 – 3 Monate) nach einer LTx werden zunächst etwas höhere Zielspiegel der Immunsuppressiva angestrebt, um eine Abstoßung des neuen Organs zu vermeiden. Zudem wird zu Beginn die Basisimmunsuppression entsprechend dem immunologischen Risiko durch eine zusätzliche Glucocorticoidgabe (z.B. Methylprednisolon) ergänzt.

In der Initiierungsphase eignen sich die gemessenen Blutspiegel nicht zur Adhärenz-Bewertung. In die Evaluation gingen daher nur die Blutspiegel zu den Zeitpunkten sechs und zwölf

Monate nach Entlassung ein. Die Patienten werden als nicht-adhärenz eingestuft, sofern ein Blutspiegel im subtherapeutischen Bereich liegt. Geprüft wird auf Korrelation zwischen der Arzneimittel-Adhärenz gemessen als Dosing-Adherence und der Adhärenz gemäß Blutspiegel sechs Monate nach LTx.

3.7 Auftreten von Abstoßungsreaktionen und Korrelation mit Non-Adhärenz

Akute Abstoßungen treten meist in den ersten drei Monaten nach der Transplantation auf, während chronische Abstoßungen Monate oder Jahre nach der LTx auftreten und meist durch eine Non-Adhärenz der Patienten bedingt sind. Das Auftreten von Abstoßungsreaktionen wurde aus den Patientenakten und dem Krankenhausinformationssystem SAP i.s.h.med[®] über den Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten erhoben. Dokumentiert wurde der histologische Befund einer Leberbiopsie. Ermittelt wurde die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Abstoßungsreaktionen in den ersten zwölf Monaten nach einer LTx bei adhärenz und nicht-adhärenz Patienten entsprechend der Dosing-Adherence.

3.8 Determinanten der Adhärenz

Nachfolgende Parameter (Tabelle 21) wurden auf einen Zusammenhang mit der Dosing-Adherence der Patienten untersucht.

Tabelle 21 - Tabellarische Darstellung der Parameter mit Datenquelle und Zeitpunkt der Datenerhebung, welche auf einen Zusammenhang mit der Dosing-Adherence untersucht wurden.

Determinante	Datenquelle	Zeitpunkt
Anzahl der regelmäßig eingenommenen Arzneimittel	Medikationsplan, Arztbrief, Patientengespräch	6 Monate nach LTx
Alter der Patienten	Patientenakte	Beginn der Studie
Geschlecht		
Primäre Lebererkrankung	Arztbriefe	

3.9 Fragebogen zum Patientenwissen

Zum Zeitpunkt der Entlassung und nach sechs Monaten wurde das Patientenwissen mittels eines modifizierten Fragebogens nach Partovi et al. erhoben (Anhang 13).¹³⁹ Der Wissensfragebogen besteht aus 20 Items, die Fragen sind Tabelle 22 zu entnehmen.

Tabelle 22 - Tabellarische Auflistung der Fragen des Fragebogens zum Patientenwissen.

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

Zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung nach der LTx stellte der Krankenhausapotheker den Patienten die Fragen gemäß Tabelle 22 und dokumentierte deren Antworten. Zum Zeitpunkt sechs Monate nach LTx wurde den Patienten der Wissensfragebogen mit der Bitte um Beantwortung zugeschickt. Die Fragen beziehen sich auf die Anwendung der Immunsuppressiva, auf UAWs und notwendige Arztbesuche. Für jede richtig beantwortete Frage wird ein Punkt vergeben, teilweise korrekte Antworten werden mit einem halben Punkt bewertet. Bei

Frage 19. „Welche anderen Arzneimittel werden eingenommen?“ wurde der Hinweis des Patienten auf den Medikationsplan beispielweise mit einem halben Punkt bewertet. Die maximale Punktzahl lag bei 20 Punkten.

3.10 Fragebogen zur Beratungsqualität

Nach zwölf Monaten Beobachtungszeit wurde die Zufriedenheit der Patienten mit der Beratungsqualität mittels einer modifizierten Version des Fragebogens der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz ermittelt (Anhang 14).^{98,99} Der Fragebogen besteht aus 17 Items und enthält Fragen zu Inhalten, Verständlichkeit und Umfang der Beratungsgespräche und des ausgehändigten schriftlichen Informationsmaterials. Weiterhin wurde der Patient zum Nutzen des BMP befragt. Die Antwortmöglichkeiten waren im Sinne einer 4-Punkte-Likert-Skala konstruiert („Trifft auf keinen Fall zu“ bis „Trifft voll zu“). Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv.

3.11 Statistik und Auswertung

Die biostatistische Beratung fand am Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz statt. Die Auswertung der Daten erfolgte nach Abschluss des Beobachtungszeitraums von zwölf Monaten in anonymisierter Form. Die Hauptfragestellung wurde nach dem intention-to-treat-Prinzip (ITT) ausgewertet. Das bedeutet, dass alle Patientendaten in die Auswertung eingeschlossen wurden, unabhängig davon, ob der Patient die Studie beendet hat oder frühzeitig ausgeschieden ist. Patienten die vor der Ausgabe der MEMS[®]-Dose aus der Studie ausgeschieden sind, wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Die Rohdaten der MEMS[®]-Dosen wurden mit der browserbasierten Studienoberfläche medAmigo[®] ausgelesen. Die Dateneingabe und deskriptive Auswertung erfolgte mit Microsoft[®] Excel[®] für Microsoft 365 MSO Version 2307, Tabellen wurden mit Microsoft[®] Word für Microsoft 365 MSO Version 2307 erstellt. Zur Erstellung von Abbildungen wurde Microsoft[®] Excel[®] für Microsoft 365 MSO Version 2307 und Microsoft[®] PowerPoint[®] für Microsoft 365 MSO Version 2307 verwendet. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS[®] Statistics 27.

3.11.1 Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung wurde durch Frau Carina Lieb, Mitarbeiterin am IMBEI, durchgeführt. Als Grundlage zur Berechnung diente vorhandene Literatur⁹⁸, welche für die Dosing-Adherence für die IG einen Wert von $90,2 \pm 6,2$ % und für die KG einen Wert von $80,8 \pm 12,4$ % annahm. Zum Testen des Unterschieds der Dosing-Adherence zwischen beiden Gruppen ergab sich

bei einer Power von 80 % und einem Signifikanzniveau von 5 % mittels Mann-Whitney-U-Test eine Fallzahl von 38 Patienten. Unter der Annahme, dass eine Drop-out Rate von 20 % eintreten wird, ergab das insgesamt eine Fallzahl von 46 Patienten, das heißt 23 Patienten pro Gruppe.

3.11.2 Primäre Fragestellung

Als primäre Fragestellung wurde untersucht, ob sich die Adhärenz von lebertransplantierten Patienten durch eine Pharmazeutische Betreuung und unter Nutzung des BMP im Vergleich zur Standardbehandlung durch den behandelnden Arzt und unter Nutzung des BMP verbessert. Als primäre Zielgröße wurde dafür die Dosing-Adherence [%] mittels MEMS®-Dosen ermittelt. Zur Auswertung wurde der exakte zweiseitige Mann-Whitney-U-Test mit einem Signifikanzniveau von 5 % verwendet. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen bezüglich des Anteils adhärenter und nicht-adhärenter Patienten bezogen auf die Dosing-Adherence wurde mit dem Exakten Test nach Fisher berechnet. Eine Zwischenauswertung wurde nicht durchgeführt.

3.11.3 Sekundäre Fragestellungen

Die Fragestellungen zu den sekundären Zielgrößen wurden rein explorativ ausgewertet, die berechneten p-Werte werden deskriptiv angegeben. Für kategoriale Merkmale wurden absolute und relative Häufigkeiten ermittelt und die Unabhängigkeit der Merkmale mittels zweiseitigem exaktem Test nach Fisher berechnet. Für ordinale Merkmale wurde analog zur primären Fragestellung der Mann-Whitney-U-Test angewendet. Die sekundären Zielgrößen und das angewendete statistische Testverfahren sind in Tabelle 23 dargestellt.

Tabelle 23 - Sekundäre Zielgrößen der Studie, kurze Beschreibung und angewendete statistische Testverfahren (IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; DA = Dosing-Adherence; LTx = Lebertransplantation).

Sekundäre Zielgrößen zum Vergleich von IG und KG	Beschreibung	Test
Taking-Adherence (TA)	TA in % Anteil adhärenter und nicht-adhärenter Patienten	Mann-Whitney-U-Test Fisher Exact Test
Timing-Adherence (TiA)	TiA in % Anteil adhärenter und nicht-adhärenter Patienten	Mann-Whitney-U-Test Fisher Exact Test

Fortsetzung Tabelle. 23 - Sekundäre Zielgrößen der Studie, kurze Beschreibung und angewendete statistische Testverfahren (IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; DA = Dosing-Adherence; LTx = Lebertransplantation).

Sekundäre Zielgrößen zum Vergleich von IG und KG	Beschreibung	Test
Drug Holidays (DH)	DH in % Anteil adhärenter und nicht-adhärenter Patienten	Mann-Whitney-U-Test Fisher Exact Test
Pharmacy refill	Anteil adhärenter und nicht-adhärenter Patienten Korrelation mit der TA	Fisher Exact Test Deskriptiv
BAASIS®- Fragebogen	Anteil adhärenter und nicht-adhärenter Patienten zu allen vier Zeitpunkten Anteil adhärenter und nicht-adhärenter Patienten 6 Monate nach LTx	Deskriptiv Fisher Exact Test
Rating-Skala	Anteil adhärenter und nicht-adhärenter Patienten 6 Monate nach LTx	Fisher Exact Test
Blutspiegelbestimmung	Anteil adhärenter und nicht-adhärenter Patienten 6 Monate nach LTx	Fisher Exact Test
Vergleich aller Methoden zur Adhärenz-Bestimmung	Anteil adhärenter Patienten	Deskriptiv
Akute und chronische Abstoßungsreaktionen zwölf Monate nach Lebertransplantation	Anzahl und Art der Abstoßungsreaktionen in beiden Gruppen	Deskriptiv
Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie	Gesamtpunktzahl	Deskriptiv
Zufriedenheit mit der Beratungsqualität	Auswertung der Einzelfragen	Deskriptiv
Zufriedenheit mit dem BMP	Auswertung der Einzelfragen	Deskriptiv

Fortsetzung Tabelle 23 - Sekundäre Zielgrößen der Studie, kurze Beschreibung und angewendete statistische Testverfahren (IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; DA = Dosing-Adherence; LTx = Lebertransplantation).

Sekundäre Zielgrößen zur Korrelation mit der DA im Gesamtkollektiv	Beschreibung	Test
BAASIS®- Fragebogen	Korrelation der Adhärenz-Daten 6 Monate nach LTx mit der DA	Fisher Exact Test
Rating-Skala	Korrelation der Adhärenz-Daten 6 Monate nach LTx mit der DA	Fisher Exact Test
Korrelation von Non-Adhärenz und ermittelten Blutspiegeln	Korrelation der Adhärenz-Daten 6 Monate nach LTx mit der DA	Fisher Exact Test
Determinanten der DA	Alter der Patienten Geschlecht Primäre Lebererkrankung Anzahl der regelmäßig eingenommen Arzneimittel sechs Monate nach LTx	Mann-Whitney-U-Test Fisher Exact Test Fisher Exact Test Mann-Whitney-U-Test
Korrelation von Non-Adhärenz und Abstoßungsreaktionen	Anteil adhärenter und nicht-adhärenter Patienten gemäß DA und Auftreten von Abstoßungsreaktionen	Fisher Exact Test

4 Ergebnisse

4.1 Studiendaten

Im Zeitraum von November 2018 bis Mai 2021 wurden 110 Patienten an der Universitätsmedizin Mainz lebertransplantiert. Davon stimmten 48 Patienten der Teilnahme an der Studie zu. Zu Beginn der Studie wurden nur Patienten mit Tacrolimus als immunsuppressivem Medikament eingeschlossen, da dieses das Immunsuppressivum der ersten Wahl in der Klinik für Allgemein- Viszeral- und Transplantationschirurgie in Mainz darstellt. Aufgrund der zwischenzeitlich langsam verlaufenden Rekrutierung wurden ab Juni 2020 mit Zustimmung der Ethikkommission auch Patienten mit Ciclosporin (Sandimmun® Optoral) als Basisimmunsuppressivum rekrutiert. Die Patienten wurden ungefähr eine Woche nach Transplantation oder sobald es ihr klinischer Zustand zuließ vom Krankenhausapotheker auf eine mögliche Teilnahme an der Studie angesprochen. Allen Studienteilnehmern wurde bei Entlassung ihr immunsuppressives Arzneimittel in einer MEMS®-Dose mitgegeben. Die Versorgung der Teilnehmer mit dem Basisimmunsuppressivum wurde über die gesamte Studiendauer von der Krankenhausapotheke gewährleistet.

4.2 Demographische Daten und Charakteristika des Patientenkollektives

Es wurden insgesamt 48 Patienten rekrutiert und je 24 Patienten in die IG und KG randomisiert. Das Studienkollektiv setzte sich aus 14 Frauen und 34 Männern zusammen. Zu Studienbeginn lag das Durchschnittsalter bei 55 Jahren, wobei der jüngste Patient 27 und der älteste 71 Jahre alt war. Bei Entlassung aus dem Krankenhaus nahmen die Patienten im Durchschnitt neun Arzneimittel ein, darunter Tacrolimus oder Ciclosporin als Basisimmunsuppressivum. Erkrankungen, welche überwiegend die LTx bedingten, waren die ethyltoxische LCI, die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) oder die primär biliäre Cholangitis (PBC). Weitere zugrundeliegende Erkrankungen waren die Virushepatitis Typ B oder C, das Budd-Chiari-Syndrom oder genetische Erkrankungen wie die Zystenleber. Eine Übersicht über die demographischen Daten des Patientenkollektives zeigt Tabelle 24.

Tabelle 24 - Soziodemographische und klinische Daten des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt Studieneinschluss sowie der Dropout-Patienten.

	Gesamt (n = 48)	Interventionsgruppe (n = 24)	Kontrollgruppe (n = 24)
Alter			
Ø [Jahre]	55	56	53
Spanne [Jahre]	27 – 71	35 – 69	27 – 71
16 – 55 Jahre [n]	24 (50 %)	11 (46 %)	13 (54 %)
56 – 64 Jahre [n]	14 (29 %)	9 (38 %)	5 (21 %)
≥ 65 Jahre [n]	10 (21 %)	4 (17 %)	6 (25 %)
Geschlecht [n]			
Weiblich	14 (29 %)	5 (21 %)	9 (38 %)
Männlich	34 (71 %)	19 (79 %)	15 (63 %)
Anzahl Patienten mit Hauptdiagnose Leberzirrhose [n]			
Metabolisch-toxisch bedingt	22 (46 %)	12 (50 %)	10 (42 %)
Viral bedingt (z.B. Hep B/C)	8 (17 %)	5 (21 %)	3 (13 %)
Autoimmun bedingt (z.B. PSC)	12 (25 %)	4 (17 %)	8 (33 %)
Kardio-vaskulär bedingt	1 (2 %)	1 (4 %)	0
Sonstige (z.B. genetisch bedingt)	5 (10 %)	2 (8 %)	3 (13 %)
Anzahl Arzneimittel bei Entlassung [n]			
Ø	9	10	9
Spanne	5 - 16	6 – 16	5 – 14
Anzahl Patienten mit Basisimmunsuppressivum [n]			
Prograf® (Tacrolimus)	47 (98 %)	23 (96 %)	24 (100 %)
Sandimmun Optoral® (Ciclosporin)	1 (2 %)	1 (4 %)	0
Patienten mit verkürzter Beobachtungszeit [n]			
Medikationsumstellung	4 (8 %)	3 (13 %)	1 (4 %)
Persönliche Gründe	1 (2 %)	0	1 (4 %)
Anzahl Dropouts [n]			
Wg. Medikationsumstellung	1 (2 %)	1 (4 %)	0
Wg. chron. Transplantatschaden, Tod	2 (4 %)	1 (4 %)	1 (4 %)

Drei Studienteilnehmer wurden als Dropout eingestuft. Zwei Patienten verstarben (ein Patient mit schwerer Transplantatdysfunktion), bei einer Patientin wurde unmittelbar nach Einschluss die immunsuppressive Medikation umgestellt.

Bei weiteren fünf war die Beobachtungszeit verkürzt. Eine Patientin fühlte sich nach kurzer Zeit überfordert und bat die Studie zu beenden. Bei vier Patienten wurde das Basisimmunsuppressivum im Verlauf umgestellt. Drei Patienten wurden auf ein retardiertes Tacrolimus-Präparat (z.B. Advagraf®, Envarsus®) und ein Patient im März 2020 auf Ciclosporin umgestellt, welches zu diesem Zeitpunkt noch nicht als Studienmedikation deklariert war. Hierdurch verkürzten sich die Beobachtungszeiten einmal auf sechs Wochen, zweimal auf drei Monate, einmal auf sechs Monate und einmal auf acht Monate.

40 der 48 rekrutierten Patienten erhielten ihr Immunsuppressivum mittels MEMS®-Dosen wie vorgesehen für den Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten von der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz. In Abbildung 8 ist die Entwicklung des Patientenkollektives inklusive der Dropouts graphisch dargestellt.

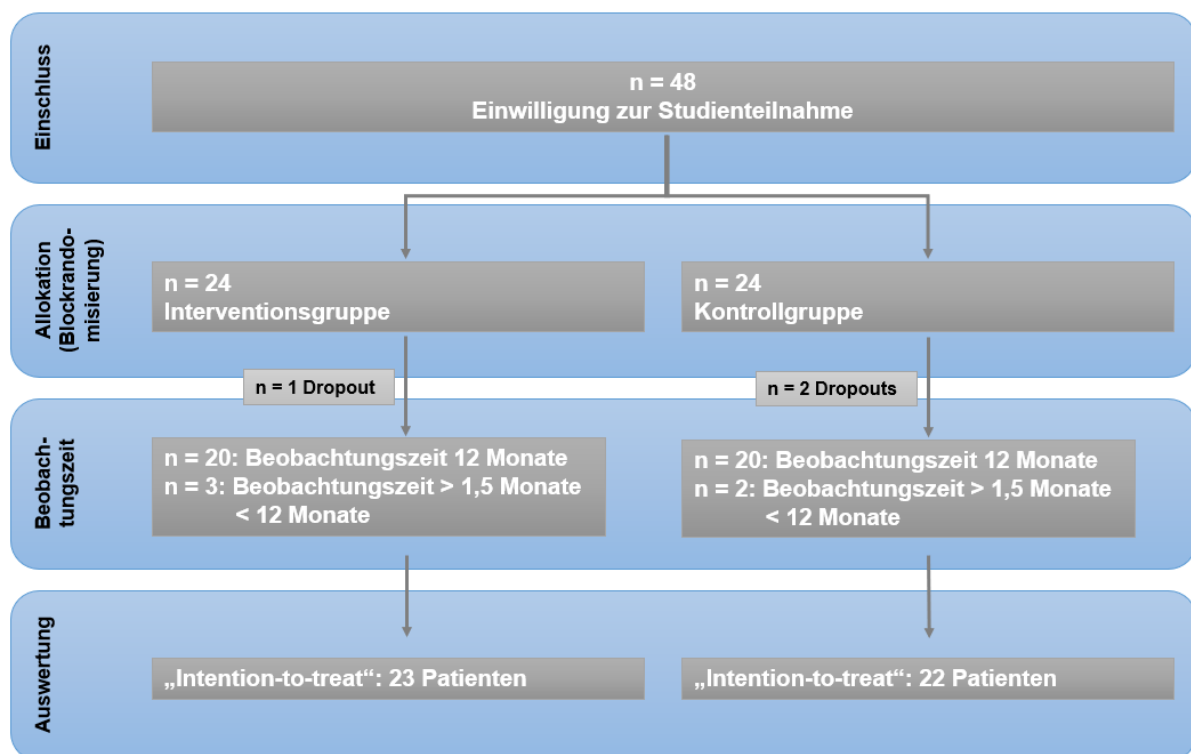


Abbildung 8 - Flussdiagramm zur Entwicklung des Patientenkollektives vom Einschluss bis zur Auswertung inklusive der Dropouts.

4.3 Pharmazeutische Betreuung

4.3.1 Patientenvisiten

Der Krankenhausapotheker führte mit den Patienten der IG zu fünf Zeitpunkten Beratungsgespräche durch. Der Zeitaufwand der einzelnen Gespräche ist in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25 - Dauer der Beratungsgespräche durch den Krankenhausapotheker in Minuten für die Patienten der Interventionsgruppe.

	Mittelwert [min]	Minimum [min]	Maximum [min]
Gespräch 1 (stationär)	29	15	60
Gespräch 2 (stationär)	25	10	60
Gespräch 3 (ambulant nach 2 Monaten)	13	5	60
Gespräch 4 (ambulant nach 6 Monaten)	10	5	15
Gespräch 5 (ambulant nach 12 Monaten)	10	5	20

Die durchschnittliche Beratungszeit betrug 29 Minuten für das erste stationäre und 25 Minuten für das zweite stationäre Gespräch. Die drei ambulant durchgeführten Gespräche im Rahmen der Kontrolluntersuchungen in der Transplantationsambulanz verliefen kürzer, im Durchschnitt zwischen zehn und dreizehn Minuten. Bei drei Patienten konnten nur zwei beziehungsweise drei Gespräche geführt werden, bevor die Studie frühzeitig beendet wurde. Ein Patient lehnte das vierte Beratungsgespräch ab, er fühlte sich gut genug informiert. Fünf Patienten nahmen häufiger Kontakt zu dem Krankenhausapotheker auf, entweder telefonisch oder per E-Mail. Die Beratungsintensität zeigte auch in Abhängigkeit vom Patientenalter Unterschiede, so lag die durchschnittliche Beratungszeit bei Patienten zwischen 16 und 55 Jahren bei 25 Minuten und bei Patienten über 65 Jahren bei 29 Minuten.

Zusätzlich zu den in den Beratungsgesprächen vermittelten Inhalten wurden folgende Themen durch die Patienten angesprochen oder erforderten erweiterte Erklärungen:

- Ernährung nach Transplantation, z.B. Genuss von Coca-Cola
- Lebenslange Therapiedauer der Immunsuppressiva
- Wechselwirkungen mit Arzneimittel der Selbstmedikation z.B. bei Husten, Heuschnupfen, Schmerzmedikation
- Integration der neuen Lebensumstände in den Alltag
- Einfluss der Medikation auf Reaktionsvermögen

- Arzneimittelversorgung in der Reha und im Urlaub
- Covid-Impfung nach Transplantation
- Häufigkeit der Blutabnahmen beim Hausarzt
- Anwendung von Thromboosespritzen (s.c. Applikation)
- Post-Transplant Diabetes Mellitus, Therapieoptionen, Blutzuckermessung

Zusätzlich zu den Beratungsgesprächen nahmen fünf Patienten der IG per Telefon oder E-Mail-Kontakt zum Krankenhausapotheker auf, um Fragen zu klären. Dokumentiert wurden 21 Konsultationen mit einer durchschnittlichen Beratungsdauer von acht Minuten. Aus der KG kontaktieren sieben Patienten den Krankenhausapotheker, diese wurden an den behandelnden Arzt verwiesen.

4.3.2 Bundeseinheitlicher Medikationsplan (BMP)

An die 23 Patienten der IG wurde vom Krankenhausapotheker regelmäßig ein BMP überreicht. Für 20 dieser Patienten konnte der BMP zu allen vier vorgesehenen Zeitpunkten ausgestellt werden. Drei Patienten erhielten wegen vorzeitigen Ausscheidens den BMP zu den entsprechend möglichen Zeitpunkten (Tabelle 26).

Tabelle 26 – Auflistung der durch den Krankenhausapotheker erstellten BMPs für Patienten der Interventionsgruppe zu vier Zeitpunkten und Angaben zu Einnahmehinweisen und Einnahmegründen (x = BMP erstellt für Patienten; n.a. = not available).

Anzahl Patienten [n]	Entlassung	2 Monate	6 Monate	12 Monate	Einnahmehinweise angegeben	Einnahmegründe angegeben
20	x	x	x	x	Ja	Ja
1	x	x	x	n.a.	Ja	Ja
1	x	x	n.a.	n.a.	Ja	Ja
1	x	n.a.	n.a.	n.a.	Ja	Ja

Für die 22 Patienten der KG sollte der BMP durch den betreuenden Arzt ausgestellt werden. Eine Auflistung der erstellten BMPs und Angaben zur Vollständigkeit der Medikationspläne in Bezug auf Einnahmehinweise und Einnahmegründe sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27 - Auflistung der durch den behandelnden Arzt erstellten BMPs für Patienten der Kontrollgruppe zu vier Zeitpunkten und Angaben zu Einnahmehinweisen und Einnahmegründen (x = BMP erstellt für Patienten; Ø = kein BMP erstellt für Patienten; n.a. = not available; * = ausgestellt von Hausapotheke).

Anzahl Patienten [n]	Entlassung	2 Monate	6 Monate	12 Monate	Einnahmehinweise angegeben	Einnahmegründe angegeben
16	Ø	Ø	Ø	Ø	n.a.	n.a.
2	Ø	Ø	Ø	x	Nein	Nein
1	Ø	Ø	x	Ø	Nein	Nein
1	Ø	x*	x*	Ø	Teilweise	Teilweise
1	Ø	Ø	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.
1	Ø	Ø	Ø	n.a.	n.a.	n.a.

An 16 der 22 Patienten der KG wurde von dem behandelnden Arzt zu keinem Zeitpunkt ein BMP ausgehändigt. Drei Patienten erhielten zu einem Zeitpunkt einen BMP, aber ohne Angaben zu Einnahmehinweisen oder Einnahmegründen. Ein Patient erhielt den BMP von seiner Hausapotheke. Einnahmehinweise und Einnahmegründe waren teilweise angegeben. Den zwei Patienten mit verkürzter Beobachtungszeit wurde zu keinem der möglichen Zeitpunkte ein BMP vom behandelnden Arzt ausgestellt.

4.4 Arzneimittel-Adhärenz mittels MEMS®

Im Rahmen der Studie wurden insgesamt 116 MEMS®-Dosen zur Versorgung mit Immunsuppressiva an die Patienten ausgegeben, 102 Dosen wurden am Studienende zurückgegeben. In die Auswertung ging für jeden Patienten nur eine MEMS®-Dose ein. Primär wurde die MEMS®-Dose mit der längsten Beobachtungszeit ausgewählt. War anhand dieses Kriteriums eine Auswahl nicht möglich, wurde die Dose mit der geringeren Stärke des Basisimmunsuppressivums ausgewertet. Da das Dosierungsschema für Prograf® und Sandimmun Optoral® identisch ist, wurden die Patienten gemeinsam ausgewertet. Für je 21 Patienten beider Gruppen konnte eine MEMS®-Dose ausgewertet werden, insgesamt 42 MEMS®-Dosen (drei Dropouts vor MEMS®-Ausgabe, ein Dropout vor Beginn des Beobachtungszeitraumes, zwei Patienten keine Rückgabe der MEMS®-Dosen). Die Rücklaufquote der Dokumentationsbögen für die Nutzung der MEMS®-Dosen betrug 51 % (IG: 53 %, KG: 50 %). Die Angaben der Patienten in den Dokumentationsbögen wurden bei der Auswertung der MEMS®-Dosen berücksichtigt. Die ersten sechs Wochen der Beobachtungszeit wurden von der Auswertung ausgeschlossen, um den anfänglichen Bias eines offenen Studiendesigns zu minimieren. Die maximal auswertbare Beobachtungszeit betrug somit 323 Tage und wurde für jeden Patienten

individuell ermittelt. Die Spanne reichte dabei in der IG von 22 bis 323 Tagen und in der KG von 33 bis 322 Tagen (Tabelle 28). Krankenhausaufenthalte während der Beobachtungszeit wurden grundsätzlich von der Auswertung ausgenommen.

Tabelle 28 - Beobachtungszeitraum der Interventions-/Kontrollgruppe mit MEMS®-Dosen in Tagen angegeben als Median und Spannweite.

	Kontrollgruppe (n = 21)	Interventionsgruppe (n = 21)		Gesamtkollektiv (n = 42)
	Tacrolimus	Tacrolimus (n = 20)	Ciclosporin (n = 1)	
Median [Tage] (Spannweite)	301 (33 – 323)	286 (22 – 323)	257	289 (22 – 323)

Aus Abbildung 9 ist zu ersehen, dass fünf der 42 Patienten durch eine besonders kurze Beobachtungszeit (< 150 Tage) auffallen. Diese Patienten hatten nur eine MEMS®-Dose mit kurzer Benutzungsdauer zurückgegeben. Die zwei Patienten mit einer Beobachtungszeit unter 42 Tagen mussten protokollgemäß aus der MEMS®-Auswertung ausgeschlossen werden.

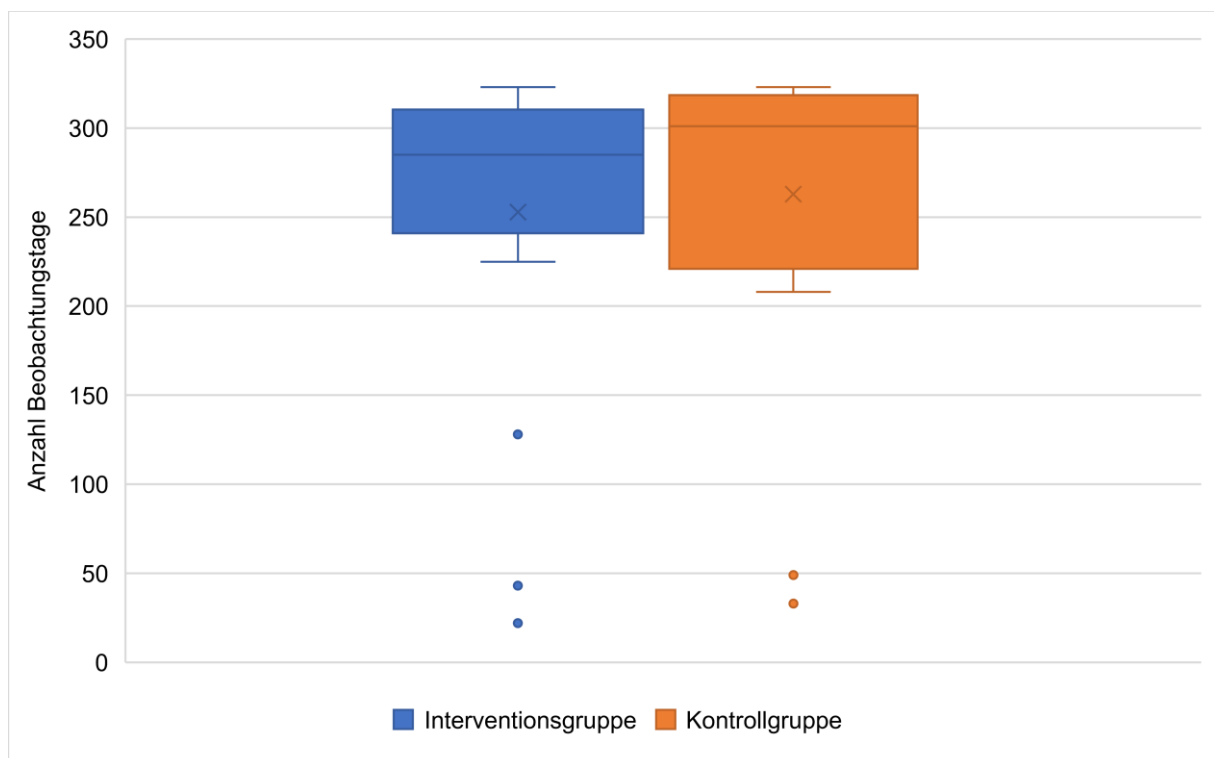


Abbildung 9 - Anzahl Beobachtungstage mit einer MEMS®-Dose für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe als Boxplot ([Median; 25., 75. Quartil]; Ende des Whiskers = Minimum, Maximum; ° = Ausreißer (Wert liegt außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstandes)).

Die MEMS®-Datenaufzeichnungen lassen erkennen, dass zwölf Patienten die MEMS®-Dosen nicht wie vorgeschrieben verwendet haben, sondern zum Beispiel Tages- oder Wochen-Dosetten zum Vorrichten der Medikation benutzt haben. Bei neun dieser Patienten wurden die

mittels MEMS[®] gemessenen Daten für die Dosing- und Taking-Adherence bearbeitet und angepasst, da anhand der Adhärenz-Muster eindeutig zu erkennen war, dass die Patienten ihre Arzneimittel vorgerichtet hatten. Die Timing-Adherence und Drug Holidays konnten mangels Datenpunkten für diese Patienten nicht ausgewertet werden. Für drei Patienten ergab die MEMS[®]-Auswertung unklare Daten. Diese wurden aus der Auswertung ausgeschlossen, da nicht eindeutig ersichtlich war, ob die Patienten ihre Arzneimittel in einem besonderen Schema vorgerichtet oder diese nicht regelmäßig eingenommen hatten.

Per-Protokoll konnte somit für 17 Patienten der IG und 20 Patienten der KG die DA und TA ausgewertet werden und für zehn Patienten der IG und 18 Patienten der KG die TiA und DH.

4.4.1 Dosing-Adherence

Die Dosing-Adherence (DA) gibt die Rate der Tage in Prozent an, an denen das Arzneimittel korrekt, also gemäß Therapieplan eingenommen wurde. Die Ergebnisse sind für 17 Patienten der IG und 20 Patienten der KG in Tabelle 29 dargestellt.

Tabelle 29 – Mittels MEMS[®] ermittelte DA-Raten der Interventions- und Kontrollgruppe für den Beobachtungszeitraum von ca. zwölf Monaten, angegeben als Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum sowie 25- und 75 % Quartil.

Dosing-Adherence-Raten		
	Interventionsgruppe (n = 17)	Kontrollgruppe (n = 20)
Mittelwert [%]	91,6	77,3
Standardabweichung [%]	8,6	32,7
Median [%]	95,0	93,5
Minimum [%]	68,8	0,3
Maximum [%]	98,7	100,0
25 % Quartil [%]	89,2	70,6
75 % Quartil [%]	97,3	98,3

In Abbildung 10 sind die DA-Raten für beide Gruppen als Boxplot dargestellt. In der IG liegen sowohl der Median als auch das 25 % und 75 % Quartil über 85 %, der Interquartilsabstand beträgt 8 %. Im Vergleich dazu liegt das 25 % Quartil der KG bei 71 % und das 75 % Quartil bei 98 %, was einen größeren Interquartilsabstand von 28 % ergibt. Der Median liegt ebenfalls über 85 %, bei 94 %. Die als Kreise gekennzeichneten Punkte im Boxplot stellen Ausreißer (Wert liegt außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstandes) dar.

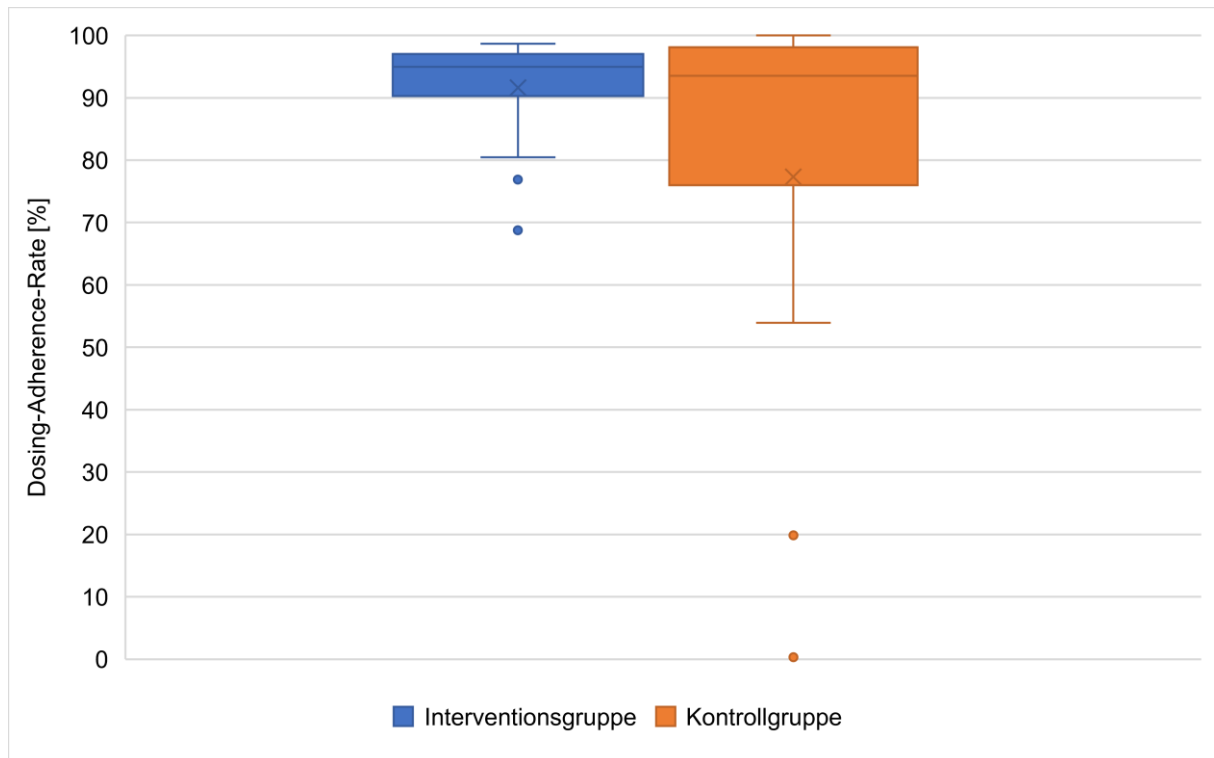


Abbildung 10 – Boxplot-Darstellung der mittels MEMS® ermittelten prozentualen DA-Raten der Interventions- und Kontrollgruppe (Median; 25., 75. Quartil; Ende des Whiskers = Minimum, Maximum; ° = Ausreißer (Wert liegt außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstandes)).

Bezüglich der DA besteht kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p = 0,679$; Mann-Whitney-U-Test). In der IG liegt die mittlere DA bei 92 ± 9 %, in der KG bei 77 ± 33 %.

Die Patienten werden als adhären eingestuft, wenn die DA ≥ 80 % beträgt. In Tabelle 30 sind die Adhärenz-Daten der beiden Gruppen unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten dargestellt.

Tabelle 30 - Dichotomisierung der Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe anhand der DA-Raten in adhären und nicht-adhären unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit und Signifikanz.

	Adhären [n]	Nicht-adhären [n]
Interventionsgruppe (n = 17)	15 (88 %)	2 (12 %)
Kontrollgruppe (n = 20)	14 (70 %)	6 (30 %)
Gesamtkollektiv (n = 37)	29 (78 %)	8 (22 %)
Signifikanz (Fisher Exact Test)	p = 0,246	

88 % der Patienten der IG und 70 % der KG wurden als adhären eingestuft. Der Unterschied bezüglich der Adhärenz, berechnet mittels zweiseitigem exaktem Test nach Fisher ist mit einem Wert von 0,246 nicht signifikant. Das Gesamtkollektiv betrachtet waren 29 der 37

Patienten (78 %) adhären bezüglich der korrekten Einnahme der immunsuppressiven Medikation. Zwei Patienten der IG und sechs Patienten der KG wiesen eine DA unter 80 % auf und wurden als nicht-adhären eingestuft.

4.4.2 Taking-Adherence

Die Taking-Adherence (TA) beschreibt die Rate eingenommener Medikation bezogen auf die verordnete Medikation. Werden vom Patienten mehr Dosierungen als verordnet eingenommen, können TA-Werte über 100 % erreicht werden. Weiterhin können sowohl Underdosierungen als auch Einnahmepause (< 100 %) identifiziert werden. Die Patienten der IG weisen im Mittel eine TA-Rate von 94 ± 6 %, die Patienten der KG eine von 86 ± 23 % auf. Für die IG wurde ein TA-Median von 96 % für die KG von 97 % berechnet (Tabelle 31).

Tabelle 31 - Mittels MEMS® ermittelte TA-Raten der Interventions- und Kontrollgruppe für den Beobachtungszeitraum von ca. zwölf Monaten unter Angabe des Mittelwertes, Standardabweichung, Medians, Minimum und Maximum sowie des 25- und 75 % Quartils.

Taking-Adherence-Raten		
	Interventionsgruppe (n = 17)	Kontrollgruppe (n = 20)
Mittelwert [%]	94,3	85,7
Standardabweichung [%]	5,8	22,9
Median [%]	96,0	96,7
Minimum [%]	80,9	9,1
Maximum [%]	99,7	101,3
25 % Quartil [%]	91,4	79,3
75 % Quartil [%]	99,1	99,3

In Abbildung 11 sind die TA-Raten beider Gruppen als Boxplot dargestellt. In der IG liegen sowohl der Mittelwert als auch das 25- und 75 % Quartil über 90 %, mit einer Interquartilspanne von 8 %. In der KG beträgt der Interquartilsabstand 20 % (25 % Quartil: 79 %, 75 % Quartil: 99 %).

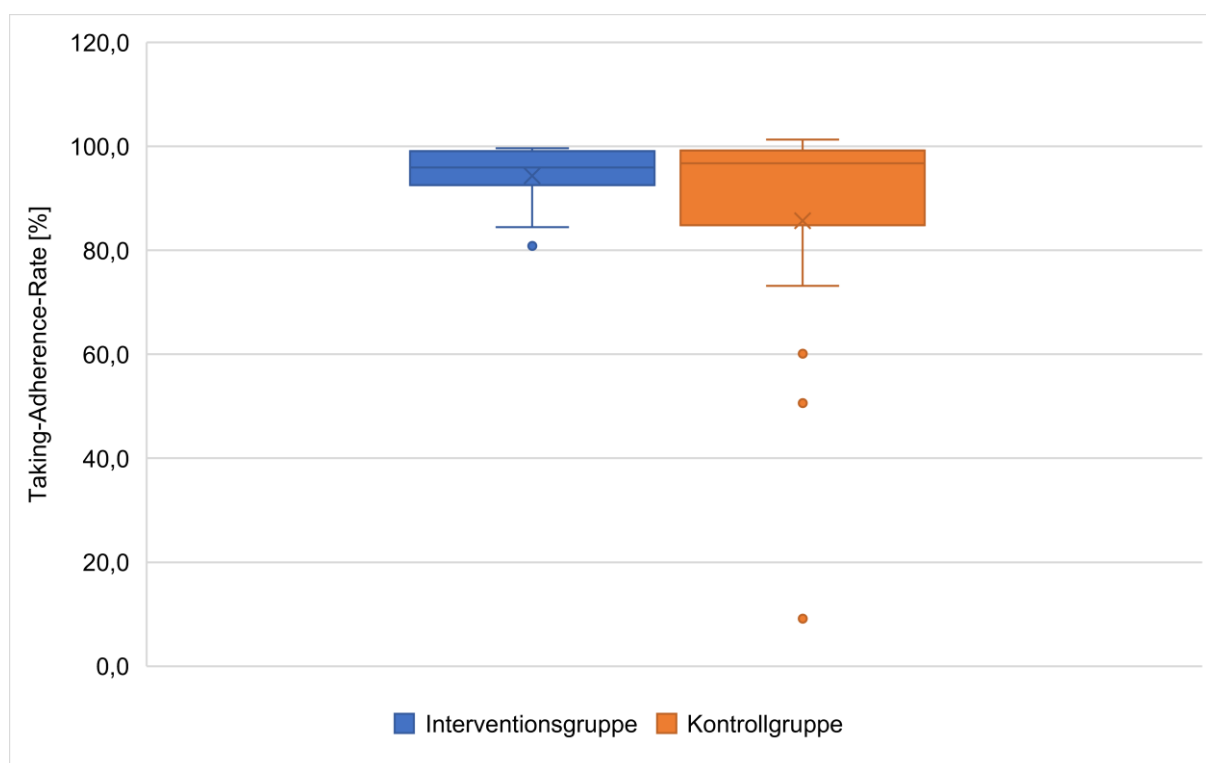


Abbildung 11 – Boxplot-Darstellung der mittels MEMS[®] ermittelten prozentualen TA-Raten der Interventions- und Kontrollgruppe (Median; 25., 75. Quartil; Ende des Whiskers = Minimum, Maximum; ° = Ausreißer (Wert liegt außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstandes)).

Mittels Mann-Whitney-U-Test wurde auf einem Signifikanzniveau von 5 % ein p-Wert von 0,781 ermittelt. Damit besteht hinsichtlich der TA kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Die Dichotomisierung der TA-Raten in adhären und nicht-adhären ergibt für die Patienten der IG eine Adhärenz-Rate von 82 %, für die Patienten der KG von 60 %. Der Unterschied bezüglich der Taking-Adherence zwischen beiden Gruppen, ermittelt mit dem zweiseitigen exakten Test nach Fisher ist nicht signifikant ($p = 0,169$) (siehe Tabelle 32).

Tabelle 32 - Dichotomisierung der Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe anhand der TA-Raten in adhären und nicht-adhären unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit und Signifikanz.

	Adhären [n]	Nicht-adhären [n]
Interventionsgruppe (n = 17)	14 (82 %)	3 (18 %)
Kontrollgruppe (n = 20)	12 (60 %)	8 (40 %)
Gesamtkollektiv (n = 37)	26 (70 %)	11 (30 %)
Signifikanz (Fisher Exact Test)	p = 0,169	

4.4.3 Timing-Adherence

Die Timing-Adherence (TiA) beschreibt das Einhalten der korrekten Zeitintervalle zwischen zwei Einnahmen (12 ± 2 Stunden). Die mittlere TiA betrug in der IG (zehn Patienten) 93 ± 6 % und in der KG (18 Patienten) 82 ± 25 %. Der Median liegt in beiden Gruppen über 90 % (IG 96 %, KG 95 %), mit einer Spannweite von 17 % (IG) bzw. 95 % (KG) (siehe Tabelle 33).

Tabelle 33 - Mittels MEMS® ermittelte TiA-Raten der Interventions- und Kontrollgruppe für den Beobachtungszeitraum von ca. zwölf Monaten unter Angabe des Mittelwertes, Standardabweichung, Medians, Minimum und Maximum sowie des 25- und 75 % Quartils.

Timing-Adherence-Raten		
	Interventionsgruppe (n = 10)	Kontrollgruppe (n = 18)
Mittelwert [%]	93,0	81,7
Standardabweichung [%]	5,9	24,7
Median [%]	95,7	94,7
Minimum [%]	82,0	6,0
Maximum [%]	98,7	101,3
25 % Quartil [%]	86,8	68,1
75 % Quartil [%]	97,9	99,0

In Abbildung 12 sind die TiA-Raten beider Gruppen als Boxplot dargestellt. In der IG liegen sowohl der Mittelwert als auch das 25- und 75 % Quartil über 85 %, mit einer Interquartilsspanne von 11 %. In der KG beträgt der Interquartilsabstand 31 % (25 % Quartil: 68 %; 75 % Quartil: 99 %).

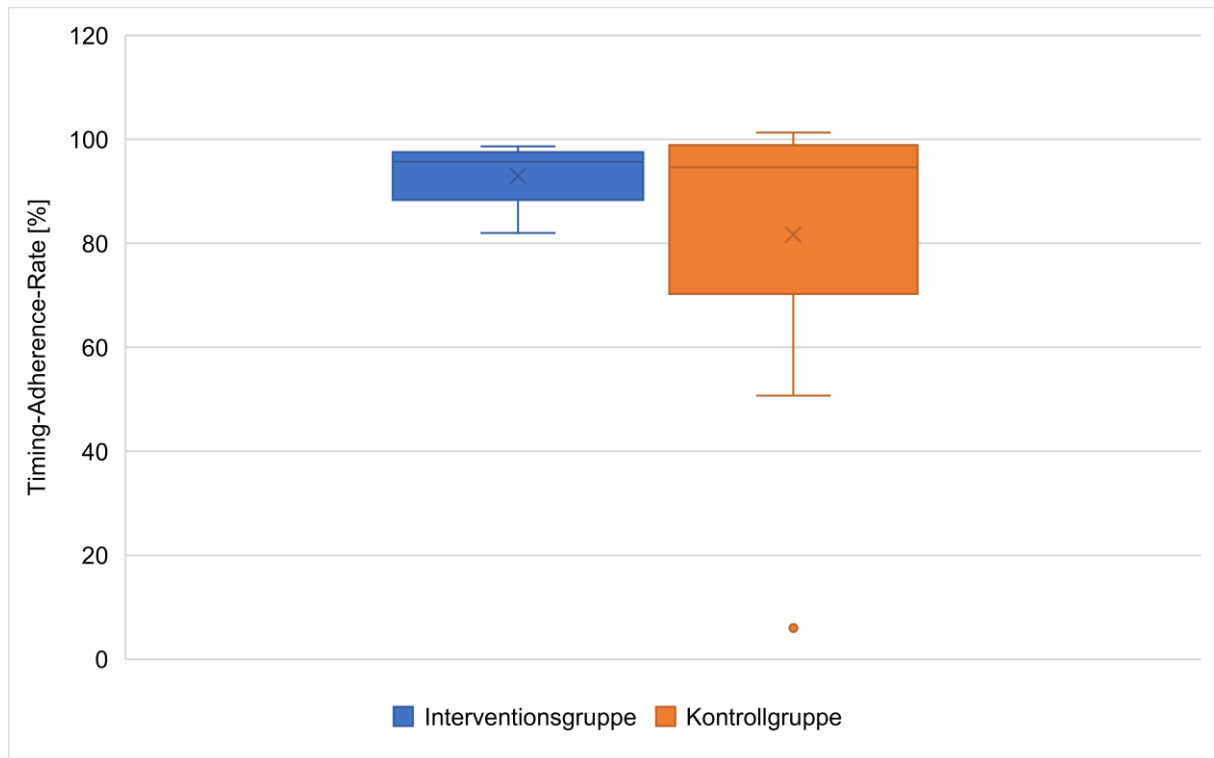


Abbildung 12 - Boxplot-Darstellung der mittels MEMS® ermittelten prozentualen TiA-Raten der Interventions- und Kontrollgruppe (Median; 25., 75. Quantil; Ende des Whiskers = Minimum, Maximum; ° = Ausreißer (Wert liegt außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstandes))

In Bezug auf die TiA besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der IG und der KG ($p = 0,796$; Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau 5 %).

Die Dichotomisierung der Patienten beider Gruppen in adhären und nicht-adhären bezüglich der TiA ergibt keinen signifikanten Unterschied ($p = 0,062$; exakter Test nach Fisher). Alle Patienten der IG und zwölf Patienten der KG (67 %) konnten als adhären in Bezug auf die TiA kategorisiert werden. In der Gesamtgruppe waren 22 Patienten (79 %) adhären und sechs Patienten (21 %) nicht adhären (siehe Tabelle 34).

Tabelle 34 - Dichotomisierung der Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe anhand der TiA-Raten in adhären und nicht-adhären unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit und Signifikanz.

	Adhären [n]	Nicht-adhären [n]
Interventionsgruppe (n = 10)	10 (100 %)	0
Kontrollgruppe (n = 18)	12 (67 %)	6 (33 %)
Gesamtkollektiv (n = 28)	22 (79 %)	6 (21 %)
Signifikanz (Fisher Exact Test)	p = 0,062	

4.4.4 Drug Holidays

Drug Holidays (DH) sind Einnahmepausen von mehr als 48 Stunden. Kein Patient der IG aber ein Patient der KG hat gemäß der MEMS[®]-Auswertung dreimal oder öfter eine Einnahmepause von mehr als 48 Stunden gemacht (siehe Tabelle 35).

Tabelle 35 - Darstellung der Drug Holidays (DH) als absolute und relative Häufigkeiten der Interventions-(IG) und Kontrollgruppe (KG) über ca. zwölf Monate.

Anzahl [n]	Keine DH [n]	1 DH [n]	2 DH [n]	≥ 3 DH [n]
IG (n = 10)	6 (60 %)	3 (30 %)	1 (10 %)	0
KG (n = 18)	14 (78 %)	2 (11 %)	1 (6 %)	1 (6 %)
Gesamt (n = 28)	20 (71 %)	5 (18 %)	2 (7 %)	1 (4 %)

Als adhärenz bezüglich der Drug Holidays wurden sechs von zehn Patienten in der IG und 14 von 18 Patienten in der KG eingestuft (siehe Tabelle 36).

Tabelle 36 - Dichotomisierung der Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe anhand der DH-Raten in adhärenz und nicht-adhärenz unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit und Signifikanz.

	Adhärenz [n]	Nicht-adhärenz [n]
Interventionsgruppe (n = 10)	6 (60 %)	4 (40 %)
Kontrollgruppe (n = 18)	14 (78 %)	4 (22 %)
Gesamtkollektiv (n = 28)	20 (71 %)	8 (29 %)
Signifikanz (Fisher Exact Test)	p = 0,400	

4.5 Pharmacy refill

Die Pharmacy-refill-Rate wurde für 45 Patienten ermittelt von denen fünf nicht über die gesamten zwölf Monate teilnahmen und das Pharmacy refill zum Zeitpunkt des Ausscheidens betrachtet wurde. Insgesamt wurden 38 Patienten (19 in der IG, 19 in der KG) als adhärenz bezüglich des Pharmacy refills eingestuft. Sieben Patienten waren nicht-adhärenz (vier aus der IG, drei aus der KG). Zwei der nicht-adhärenz Patienten der KG und drei der nicht-adhärenz Patienten der IG wiesen Pharmacy-refill-Raten von über 110 % auf. Die höchste Adhärenz-Rate wies ein Patient der IG mit 125 % auf, die niedrigste Rate lag in der KG bei 85 %. Mittels exaktem Test nach Fisher konnte kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ermittelt werden (Tabelle 37).

Tabelle 37 - Dichotomisierung der Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe in adhären und nicht-adhären bezüglich des Pharmacy refills unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten und der Signifikanz.

	Adhären [n]	Nicht-adhären [n]
Interventionsgruppe (n = 23)	19 (83 %)	4 (17 %)
Kontrollgruppe (n = 22)	19 (86 %)	3 (14 %)
Gesamt (n = 45)	38 (84 %)	7 (16 %)
Signifikanz (Fisher Exact Test)	p = 1,000	

4.5.1 Korrelation von Taking-Adherence und der Pharmacy-refill-Rate

Die Pharmacy-refill-Raten von 17 Patienten der IG und 20 der KG wurden auf Korrelation mit der TA untersucht. In beiden Gruppen liegen die Mediane der TA und des Pharmacy refill (Pr) über 90 % (IG: TA = 96 %, Pr = 100 %; KG: TA = 97 %, Pr = 100 %) und weichen nur um 4 % bzw. 3 % voneinander ab. In der IG weisen drei Patienten eine TA kleiner 90 % auf, die jeweiligen Pharmacy-refill-Raten liegen in allen Fällen über 100 % (siehe Abbildung 13). Ein Patient fällt durch eine hohe Pharmacy-refill-Rate von 113 % auf. Das Bestimmtheitsmaß wurde mit einem Wert von 0,119 ermittelt. Es muss daher angenommen werden, dass keine Korrelation zwischen den beiden Variablen TA und Pharmacy-refill-Rate besteht.

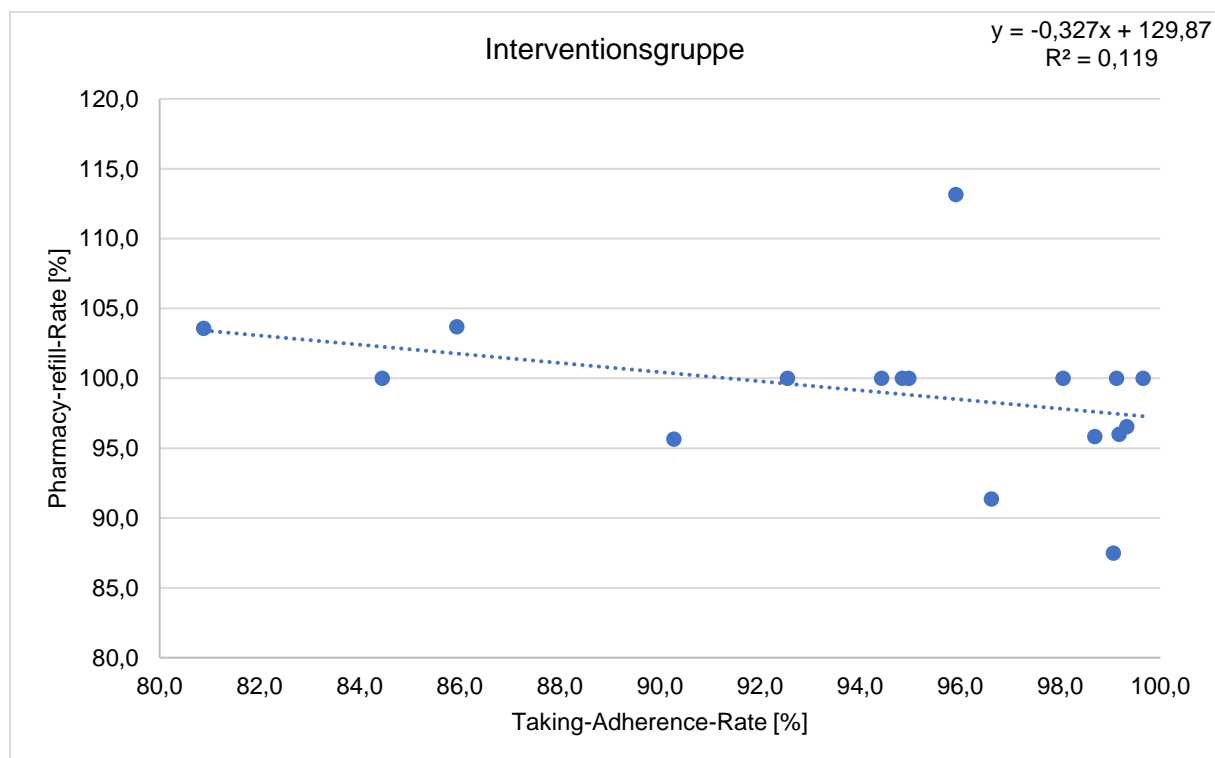


Abbildung 13 - Darstellung der Pharmacy-refill-Rate in Abhängigkeit von der Taking-Adherence als Streudiagramm mit linearer Regressionsgeraden und Bestimmtheitsmaß für Patienten der Interventionsgruppe (n = 17).

In der KG fallen acht Patienten auf, deren TA unter 90 % liegt, bei fünf davon unter 80 %. Die entsprechenden Pharmacy-refill-Raten liegen jedoch alle über 95 %. Im Streudiagramm (Abbildung 14) sind die fünf Patienten durch die rote Markierung graphisch hervorgehoben. Zwei Patienten fallen durch eine niedrige (85 %) und hohe (116 %) Pharmacy-refill-Rate auf. Bei beiden liegt die TA-Rate bei 100 %. Das Bestimmtheitsmaß liegt mit einem Wert von 0,022 nahe Null. Ein Zusammenhang zwischen den beiden Variablen TA und Pharmacy-refill-Rate kann damit nicht angenommen werden.

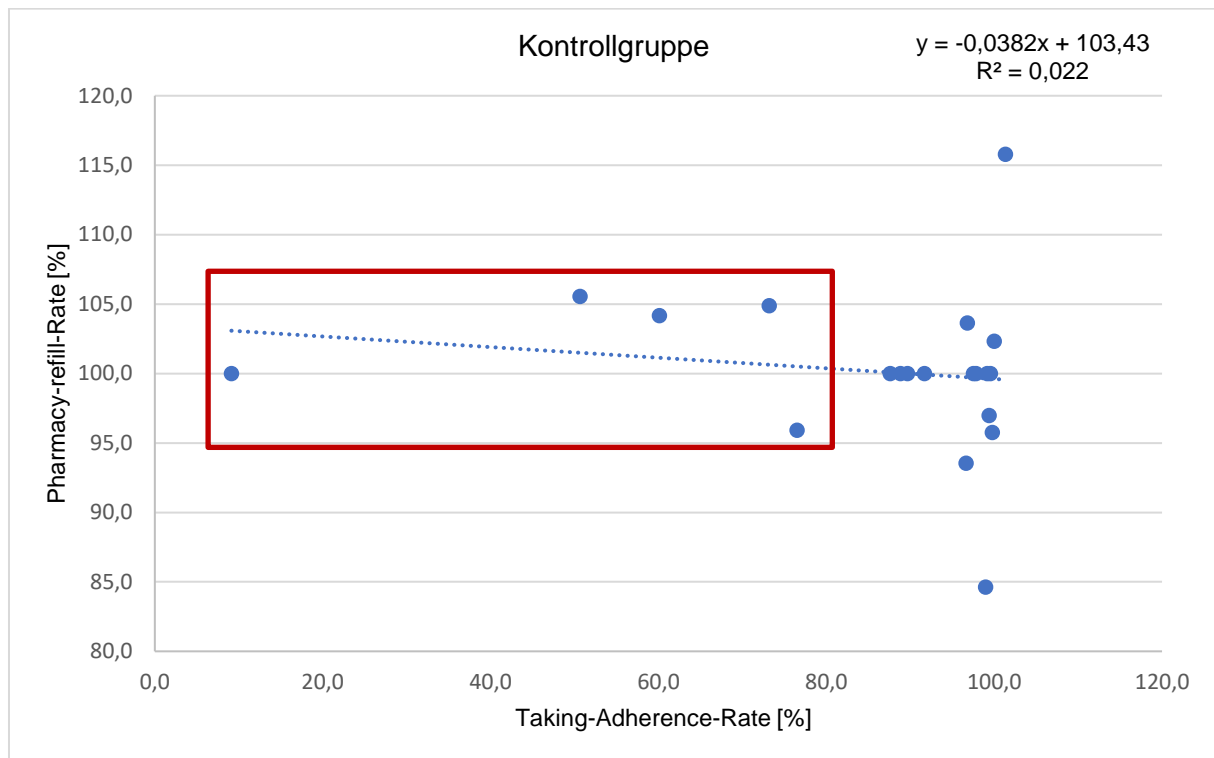


Abbildung 14 - Darstellung der Pharmacy-refill-Rate in Abhängigkeit von der Taking-Adherence als Streudiagramm mit linearer Regressionsgeraden und Bestimmtheitsmaß für Patienten der Kontrollgruppe (n = 20).

4.6 Arzneimittel-Adhärenz mittels Fragebögen

4.6.1 Adhärenz mittels BAASIS[®]-Selbsteinschätzung

Der BAASIS[®] Fragebogen wurde den Patienten zu vier verschiedenen Zeitpunkten entweder persönlich ausgehändigt oder per Post mit einem erklärenden Anschreiben zugesandt. Von insgesamt 171 ausgegebenen Fragebögen betrug der Rücklauf 138 (75 Fragebögen IG, 63 KG). Insgesamt konnten die Fragebögen für 23 Patienten der IG und 22 Patienten der KG ausgewertet werden. In IG und KG füllten 24 Patienten alle vier Fragebögen, neun Patienten

drei von vier, sechs Patienten zwei von vier, drei Patienten einen von vier und drei Patienten keinen der vier Fragebögen aus.

In beiden Gruppen ergab sich Non-Adhärenz überwiegend durch die Angabe ‚einmalig vergessene Einnahmen‘ (Frage 1.1) und ‚Probleme der Timing-Adherence‘ (Frage 2). Zwei Patienten der KG haben angegeben im Beobachtungszeitraum einmalig die Dosis ihres immunsuppressiven Medikamentes ohne ärztliche Rücksprache geändert zu haben. Zu keinem Zeitpunkt wurde von einem Patienten das Immunsuppressivum eigenständig abgesetzt. Die detaillierten Angaben sind Tabelle 38 zu entnehmen.

In Tabelle 39 sind die Ergebnisse der Dichotomisierung (adhärent, nicht-adhärent) gemäß Selbsteinschätzung pro Gruppe und Zeitpunkt dargestellt. War eine oder mehrere Fragen mit „Ja“ beantwortet, aber eine plausible Begründung angegeben (z.B. fehlende oder verschobene Einnahme aufgrund einer Blutabnahme oder Leberbiopsie), wurde diese Antwort als adhärent gewertet.

Tabelle 39 - Adhärenz-Einstufung gemäß BAASIS® Fragebogen zu den Zeitpunkten Entlassung, zwei, sechs und zwölf Monate nach Lebertransplantation als absolute und relative Häufigkeit (IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe).

Zeitpunkt	Adhärenz-Einstufung					
	Adhärent [n]		Nicht-adhärent [n]		Kein Fragebogen verfügbar [n]	
	IG (n = 23)	KG (n = 22)	IG (n = 23)	KG (n = 22)	IG (n = 23)	KG (n = 22)
Entlassung	16 (69,6 %)	11 (50,0 %)	4 (17,4%)	5 (22,7 %)	3 (13,0 %)	6 (27,3 %)
Monat 2	14 (60,9 %)	13 (59,1 %)	6 (26,1 %)	6 (27,3 %)	3 (13,0 %)	3 (13,6 %)
Monat 6	11 (47,8 %)	10 (45,5 %)	6 (26,1 %)	5 (22,7 %)	6 (26,1 %)	7 (31,8 %)
Monat 12	11 (47,8 %)	5 (22,7 %)	7 (30,4 %)	8 (36,4 %)	5 (21,7 %)	9 (40,9 %)

Für den Zeitpunkt sechs Monate nach LTx wurde zum Vergleich mit den anderen Adhärenz-Messmethoden ein Gruppenvergleich mittels exaktem Test nach Fisher durchgeführt. Mit einem p-Wert von 1,000 zeigte sich kein statistischer Unterschied zwischen der IG und KG. In Abbildung 15 sind die prozentualen Adhärenz-/Non-Adhärenz-Raten zu den vier Befragungszeitpunkten für beide Gruppen als Balkendiagramm dargestellt. Die Rücklaufquote und die Adhärenz-Rate nahm mit zunehmender Beobachtungszeit ab. Ein deutlicher Unterschied in der Adhärenz gemäß Selbsteinschätzung zeigte sich zu den Befragungszeitpunkten Entlassung und zwölf Monate nach Entlassung.

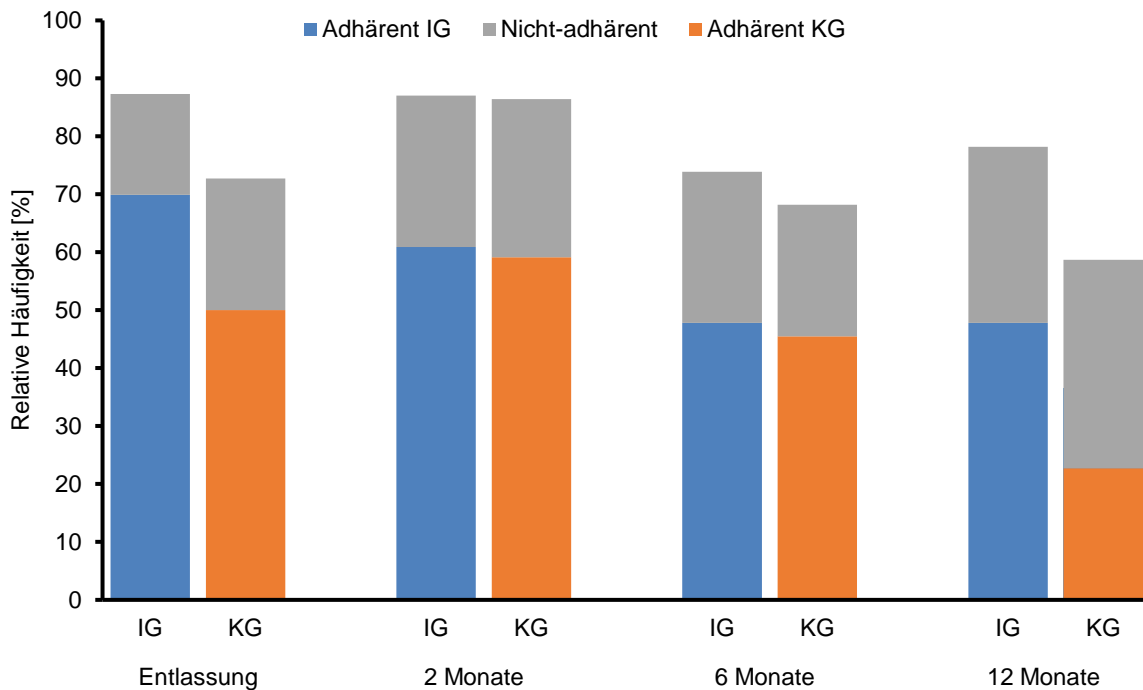


Abbildung 15 - Darstellung der Adhärenz mittels BAASIS® als Balkendiagramm unter Angabe der relativen Häufigkeiten zu den Zeitpunkten Entlassung, sowie zwei, sechs und zwölf Monate nach Lebertransplantation (IG = Interventionsgruppe (n = 23); KG = Kontrollgruppe (n = 22)).

4.6.2 Korrelation von Dosing-Adherence und Adhärenz mittels BAASIS®

Eine Korrelation mit der Dosing-Adherence wurde für den Zeitpunkt sechs Monate nach LTx untersucht (Tabelle 40). Zur Auswertung konnten die Daten von 28 Patienten herangezogen werden. Da kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen bezüglich der DA ermittelt werden konnte, erfolgte eine gemeinsame Auswertung.

Tabelle 40 - Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Dosing-Adherence mittels MEMS®-Auswertung und der Arzneimittel-Adhärenz mittels BAASIS®-Fragebogens zum Zeitpunkt sechs Monate nach Lebertransplantation, angegeben als absolute und relative Häufigkeiten und Angabe der Signifikanz.

n = 28		Dosing-Adherence	
		Adhärenz [n]	Nicht-adhärenz [n]
BAASIS®- Fragebogen	Adhärenz [n]	14 (50 %)	3 (11 %)
	Nicht-adhärenz [n]	10 (36 %)	1 (4 %)
Signifikanz (Fisher Exact Test)		p = 1,000	

Die Hälfte der Patienten (50 %) konnten sowohl als Dosing-adhärenz, als auch adhärenz bzgl. des BAASIS®-Fragebogens eingestuft werden. Nur ein Patient (4 %) wurde durch beide Methoden der Adhärenz-Bestimmung als nicht-adhärenz gewertet. Zehn Patienten (36 %) zeigten

sich Dosing-adhärenz gemäß MEMS®-Auswertung, jedoch als nicht-adhärenz mittels Selbsteinschätzung. Zum Zeitpunkt sechs Monate nach LTx konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen der beiden Adhärenz-Messungen festgestellt werden.

4.6.3 Adhärenz mittels Rating-Skala

Die Einschätzung der Adhärenz sollte von den behandelnden Ärzten im Rahmen der Ambulanzbesuche (Zeitpunkte 2, 6 und 12 Monate) mittels Rating-Skala erfolgen. Von insgesamt 126 geplanten Erfassungen wurden 76 ausgeführt. Der Fragebogen beinhaltet zwei Fragen, von denen in allen 76 Fällen nur die erste Frage beantwortet wurde. Die zweite Frage, welche der ursächlichen Ermittlung einer Non-Adhärenz dienen sollte, wurde zu keinem Zeitpunkt beantwortet. Für zwei Patienten der IG und drei Patienten der KG lag keine ärztliche Einschätzung vor. In Tabelle 41 und Tabelle 42 sind die Daten aller IG und KG Patienten und die mittels Rating-Skala ermittelten Punktzahlen zur Patienten-Adhärenz tabellarisch dargestellt. Die Patienten wurden als adhärenz eingestuft, wenn der Arzt die Adhärenz mit vier Punkten bewertet hat.

Tabelle 41 – Auflistung der mittels Rating-Skala durch die behandelnden Ärzte gegebenen Punktzahlen zur Patienten-Adhärenz für Patienten der Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten zwei, sechs und zwölf Monate (Adhärenz: 4 = sehr hoch, 3 = hoch, 2 = niedrig, 1 = sehr niedrig; n.a. = not available).

Anzahl Patienten [n]	2 Monate [Punkte]	6 Monate [Punkte]	12 Monate [Punkte]
Interventionsgruppe (n = 23)			
6	4	4	4
1	4	3	4
1	3	4	4
2	4	4	n.a.
1	3	4	n.a.
1	n.a.	3	4
1	4	n.a.	1
5	4	n.a.	n.a.
1	n.a.	n.a.	4
1	3	n.a.	n.a.
1	n.a.	4	n.a.
2	n.a.	n.a.	n.a.

Tabelle 42 - Auflistung der mittels Rating-Skala durch die behandelnden Ärzte gegebenen Punktzahlen zur Patienten-Adhärenz für Patienten der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten zwei, sechs und zwölf Monate (Adhärenz: 4 = sehr hoch, 3 = hoch, 2 = n

Anzahl Patienten [n]	2 Monate [Punkte]	6 Monate [Punkte]	12 Monate [Punkte]
Kontrollgruppe (n = 22)			
1	4	4	4
1	4	4	3
1	3	4	4
6	4	4	n.a.
2	4	n.a.	4
1	n.a.	4	2,5
4	4	n.a.	n.a.
1	n.a.	n.a.	4
1	3	n.a.	n.a.
1	n.a.	1	n.a.
3	n.a.	n.a.	n.a.

Insgesamt wurde die Adhärenz ärztlicherseits bei nur zwei Patienten (IG: 1 Patient Monat 12; KG: 1 Patient Monat 6) als sehr niedrig (1 Punkt) eingeschätzt. Unter Berücksichtigung aller Zeitpunkte bescheinigten die Ärzte den Patienten überwiegend eine hohe (3 Punkte: IG = 5 von 69 Fällen; KG = 3 von 66 Fällen) oder sehr hohe (4 Punkte: IG = 36 von 69 Fällen; KG = 29 von 66 Fällen) Adhärenz. Sechs Monate nach LTx lagen für 13 Patienten der IG und elf Patienten der KG auswertbare Fragebögen vor. 85 % der IG-Patienten und 91 % der KG-Patienten wurden als adhärenz bewertet ($p = 1,000$; Fisher Exact Test). Nach zwölf Monaten lagen die Adhärenz-Raten bei 91 % für die IG ($n = 11$) und 71 % für die KG ($n = 7$).

4.6.4 Korrelation von Dosing-Adherence und Adhärenz mittels Rating-Skala

Für den Zeitpunkt sechs Monate nach LTx sollte auf Korrelation der Adhärenz mittels Arzteinschätzung mit der Dosing-Adherence nach MEMS®-Auswertung geprüft (Tabelle 43) werden. Die Adhärenz-Daten beider Messmethoden lagen für neun Patienten der IG und zehn Patienten der KG vor. Da bezüglich der DA kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vorlag, erfolgte eine Auswertung für das Gesamtkollektiv.

Tabelle 43 - Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Dosing-Adherence gemäß MEMS®-Auswertung und der Arzneimittel-Adhärenz mittels Rating-Skala zum Zeitpunkt sechs Monate nach LTx, angegeben als absolute und relative Häufigkeiten und der Signifikanz.

		Dosing-Adherence	
		Adhärenz [n]	Nicht-adhärenz [n]
Rating-Skala	Adhärenz [n]	15 (79 %)	3 (16 %)
	Nicht-adhärenz [n]	1 (5 %)	0
Signifikanz (Exakter Fisher Test)		1,000	

79 % der Patienten wurden durch beide Adhärenz-Bestimmungsmethoden als adhärenz, kein Patient als nicht-adhärenz bewertet. Es besteht kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Adhärenz-Einordnung der Studienteilnehmer mittels Arzt-Rating-Skala und der Dosing-Adherence gemäß MEMS®-Auswertung.

4.7 Blutspiegel der Immunsuppressiva

Zur Adhärenz-Bewertung wurden die Blutspiegel der Basisimmunsuppressiva zu den Zeitpunkten sechs und zwölf Monate nach der LTx herangezogen. Die gemessenen Blutspiegel wurden dem Laborprogramm Lauris® entnommen. Von den 45 Patienten lagen von 40 Patienten die Blutspiegel der Basisimmunsuppressiva zu beiden Zeitpunkten vor. Von 80 Blutspiegeln lagen fünf der 40 Blutspiegel der KG (12,5 %) und nur einer der 40 Blutspiegel der IG (2,5 %) im subtherapeutischen Bereich. Während in der IG zum Zeitpunkt sechs und zwölf Monate nach LTx die Blutspiegel der Immunsuppressiva gleichermaßen (6 Monate 60 %, 12 Monate 70 %) im therapeutischen Bereich lagen, war es in der KG zum Zeitpunkt sechs Monate nur bei 35 % der Patienten zum Zeitpunkt zwölf Monate auch bei 70 % der Fall. Die Verbesserung ging mit einer Abnahme der suprathérapeutischen Blutspiegel einher (6 Monate 50 %, 12 Monate 20 %). Tabelle 44 zeigt die Ergebnisse in der Zusammenschau.

Tabelle 44 – Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten der Immunsuppressiva-Blutspiegel, unterteilt in subtherapeutisch, therapeutisch und suprathérapeutisch, zu den Zeitpunkten sechs und zwölf Monate nach LTx für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe.

	Monat 6 [n]	Monat 12 [n]
Interventionsgruppe (n = 20)		
subtherapeutisch	1 (5 %)	0
Therapeutisch	12 (60 %)	14 (70 %)
suprathérapeutisch	7 (35 %)	6 (30 %)
Kontrollgruppe (n = 20)		
subtherapeutisch	3 (15 %)	2 (10 %)
Therapeutisch	7 (35 %)	14 (70 %)
suprathérapeutisch	10 (50 %)	4 (20 %)

Für Patienten der IG mit subtherapeutischen Blutspiegeln sechs Monate nach LTx betrug die Adhärenz 95 % (19 von 20 Patienten) und für Patienten der KG 85 % (17 von 20 Patienten). Der mittels Fisher Exact Test ermittelte Unterschied zwischen beiden Gruppen war mit einem p-Wert von 0,605 nicht signifikant. Die ausführlichen Ergebnisse sind in Tabelle 45 dargestellt.

Tabelle 45 - Dichotomisierung der Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe in adhären und nicht-adhären anhand der subtherapeutischen Blutspiegel sechs Monate nach LTx. Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten, sowie der Signifikanz.

	Adhären [n]	Nicht-adhären [n]
Interventionsgruppe (n = 20)	19 (95 %)	1 (5 %)
Kontrollgruppe (n = 20)	17 (85 %)	3 (15 %)
Gesamtkollektiv (n = 40)	36 (90 %)	4 (10 %)
Signifikanz (Exakter Fisher Test)	p = 0,605	

4.9 Korrelation von Dosing-Adherence und den ermittelten Blutspiegeln

Für insgesamt 34 Patienten lagen die Daten zur Dosing-Adherence und Adhärenz bezüglich der Immunsuppressiva-Blutspiegel sechs Monate nach LTx vor (Tabelle 46). Da kein signifikanter Unterschied bezüglich der DA-Raten zwischen der IG und der KG besteht, wurde die Korrelation mit der Blutspiegel-Adhärenz für das Gesamtkollektiv ermittelt.

Tabelle 46 - Darstellung des Zusammenhangs zwischen Dosing-Adherence gemäß MEMS®-Auswertung und Adhärenz gemäß supratherapeutischen Blutspiegeln der Immunsuppressiva sechs Monate nach LTx, angegeben als absolute und relative Häufigkeiten sowie der Signifikanz.

n = 34		Dosing-Adherence	
		Adhärenz [n]	Nicht-adhärenz [n]
Adhärenz gemäß Blut- spiegel	Adhärenz [n]	24 (71 %)	5 (15 %)
	Nicht-adhärenz [n]	3 (9 %)	2 (6 %)
Signifikanz (Exakter Fisher Test)		p = 0,268	

Mehr als Zweidrittel der Patienten (71 %) wurden anhand beider Adhärenz-Messmethoden als adhärenz bewertet, nur zwei Patienten (6 %) als nicht-adhärenz. Sieben Patienten wurden gemäß DA als nicht-adhärenz eingestuft. Von den sieben nicht-adhärenz Patienten zeigten zwei Patienten subtherapeutische und fünf therapeutische oder supratherapeutische Blutspiegel. Ein Zusammenhang zwischen Dosing-Non-Adhärenz und subtherapeutischen Blutspiegel konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,268$; Fisher Exact Test).

4.10 Vergleich der verschiedenen Methoden zur Adhärenz-Messung

Die Messergebnisse zur Adhärenz der LTx Patienten mit der immunsuppressiven Medikation und verschiedenen Messmethoden sind in Tabelle 47 dargestellt. Mit keiner der Messmethoden wurde ein signifikanter Unterschied der Adhärenz-Rate zwischen der IG und KG ermittelt.

Tabelle 47 - Zusammenschau der Messergebnisse zur Adhärenz der LTx-Patienten mit der immunsuppressiven Therapie. Angegeben sind die Messmethoden und der jeweils als adhärenz eingestufte Anteil der Patienten unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten und der Gruppenvergleich (LTx = Lebertransplantation).

	Interventions- gruppe [n]	Kontrollgruppe [n]	Gruppenver- gleich
Dosing-Adherent (n = 17/20)	15 (88 %)	14 (70 %)	p = 0,246
Taking-Adherent (n = 17/20)	14 (82 %)	12 (60 %)	p = 0,169
Timing-Adherent (n = 10/18)	10 (100 %)	12 (67 %)	p = 0,062
Drug Holidays (n = 10/18)	6 (60 %)	14 (78 %)	p = 0,400
Adhärenz gemäß Pharmacy refill (n = 23/22)	19 (83 %)	19 (86 %)	p = 1,000
Adhärenz gemäß BAASIS® Frage- bogen 6 Monate nach LTx (n = 23/22)	11 (48 %)	10 (46 %)	p = 1,000
Adhärenz gemäß Arzt-Rating- Skala 6 Monate nach LTx (n = 13/11)	11 (85 %)	10 (91 %)	p = 1,000
Subtherapeutische Blutspiegel 6 Monate nach LTx (n = 20/20)	19 (95 %)	17 (85 %)	p = 0,605

Bei fünf der acht angewendeten Messmethoden zur Adhärenz-Bestimmung wiesen die Patienten der IG eine höhere Adhärenzrate auf als die Patienten der KG. Umgekehrt war es bei den Drug Holidays, Pharmacy refill und der ärztlichen Einschätzung gemäß Rating-Skala. In Abbildung 16 sind die Ergebnisse graphisch dargestellt.

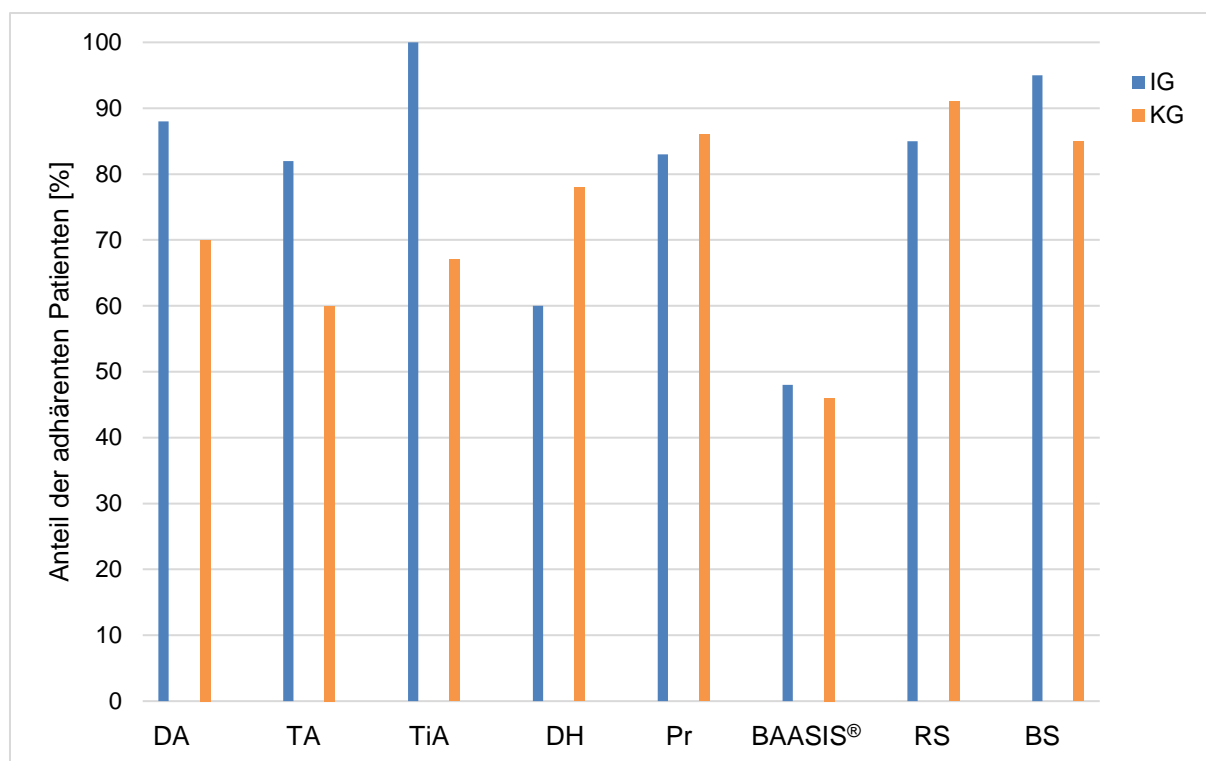


Abbildung 16 - Balkendiagramm der Adhärenz-Raten für die Interventions- und Kontrollgruppe geordnet nach Messmethode (IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; DA = Dosing-Adherence; TA = Taking-Adherence; TiA = Timing-Adherence; DH = Drug Holidays; Pr = Pharmacy refill; BAASIS® = BAASIS® Fragebogen; RS = Rating-Skala; BS = Blutspiegelbestimmung).

4.11 Auftreten von Abstoßungsreaktionen

Das Auftreten von Abstoßungsreaktionen innerhalb der ersten zwölf Monate nach LTx wurde für 45 Patienten geprüft. Fünf dieser Patienten wiesen eine verkürzte Beobachtungszeit auf. Insgesamt traten bei sechs Patienten Abstoßungsreaktionen innerhalb der ersten zwölf Monate nach LTx auf, davon bei drei Patienten der IG und drei Patienten der KG (Tabelle 48).

Tabelle 48 – Akute und chronische Abstoßungsreaktionen innerhalb der Interventions- und Kontrollgruppe sowie des Gesamtkollektivs während der zwölfmonatigen Beobachtungszeit der Studie, dargestellt als absolute und relative Häufigkeiten

	Keine Abstoßung	Abstoßungsreaktion	
	[n]	Akut [n]	Chronisch [n]
Interventionsgruppe	20 (87 %)	3 (13 %)	0
Kontrollgruppe	19 (86 %)	3 (14 %)	0
Gesamt	39 (87 %)	6 (13 %)	0

Bei vier Patienten handelte es sich um eine akute Abstoßung nach etwa einem Monat, bei einem Patienten sechs Monate nach der LTx. Ein Patient entwickelte unmittelbar nach Studienende eine Abstoßungsreaktion, die durch primäre Non-Adhärenz verursacht war. Der Patient hatte sich nicht rechtzeitig um den Nachschub mit seinem Immunsuppressivum gekümmert und so drei Tage lang kein Prograf® eingenommen. Alle Abstoßungsreaktionen konnten erfolgreich mit einer Glucocorticoid-Stoßtherapie behandelt werden.

4.12 Korrelation von Non-Adhärenz und Abstoßungsreaktionen

Die Auswertung des Zusammenhangs zwischen der Dosing-Adherence und Abstoßungsreaktionen innerhalb der ersten zwölf Monate nach LTx konnte für 37 Patienten erfolgen, drei davon weisen eine verkürzte Beobachtungszeit auf (1 x 3 Monate, 1 x 6 Monate, 1 x 8 Monate). Von den 29 adhärennten Patienten gemäß DA, ermittelt mit MEMS®, traten bei fünf (14 %) und von den acht nicht-adhärennten Patienten bei nur einem (3 %) eine akute Abstoßung auf (Tabelle 49). Damit konnte kein Zusammenhang zwischen Non-Adhärenz gemäß DA (primärer Endpunkt) und akuten Abstoßungsreaktionen innerhalb der ersten zwölf Monate nach LTx festgestellt werden ($p = 1,000$; Fisher Exact Test).

Tabelle 49 - Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Dosing-Adherence und akuten Abstoßungsreaktionen des Gesamtkollektives innerhalb der ersten zwölf Monate nach Lebertransplantation, angegeben als absolute und relative Häufigkeiten und Angabe der Signifikanz.

(n = 37)	Dosing-Adherence	
	Adhärennt [n]	Nicht-adhärennt [n]
Abstoßung	5 (14 %)	1 (3 %)
Keine Abstoßung	24 (65 %)	7 (19 %)
Signifikanz (Exakter Fisher Test)	p = 1,000	

4.13 Soziodemographische und klinische Determinanten der Adhärenz

Da kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Dosing-Adherence zwischen der IG und KG vorlag, wurden die soziodemographischen und klinischen Einflussfaktoren für das Gesamtkollektiv (n = 37) ausgewertet. Zur Berechnung der Anzahl an Arzneimitteln sechs Monate nach LTx konnten nur Daten von 36 Patienten ausgewertet werden, da ein Patient nach drei Monaten ausgeschieden war. In Tabelle 50 sind die Ergebnisse für die ausgewählten Determinanten dargestellt. Bei keiner der untersuchten Determinanten konnte ein statistisch signifikanter Einfluss auf die DA festgestellt werden.

Tabelle 50 - Soziodemographische und therapiebezogene Determinanten der Dosing-Adherence des Gesamtkollektives, dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung bzw. absolute und relative Häufigkeiten, mit Angabe der Signifikanz, ermittelt mit Mann-Whitney-U-Test oder exaktem Fisher Test (LTx = Lebertransplantation, DA = Dosing-Adherence).

Determinante		DA adhärent	DA nicht-adhärent	Gruppenvergleich
		(n = 29)	(n = 8)	
Alter in Jahren [M ± SD]		$\bar{X} = 55 \pm 11$	$\bar{X} = 53 \pm 10$	p = 0,496*
		[n]	[n]	
Geschlecht	Weiblich	9 (75 %)	3 (25 %)	p = 1,000**
	Männlich	20 (80 %)	5 (20 %)	
Primäre Lebererkrankung	Metabolisch-toxisch	14 (38 %)	4 (11 %)	p = 0,584**
	Viral bedingt	3 (8 %)	1 (3 %)	
	Autoimmun bedingt	9 (24 %)	1 (3 %)	
	Sonstige	3 (8 %)	2 (5 %)	
		(n = 28)	(n = 8)	
Anzahl Arzneimittel 6 Monate nach LTx [M ± SD]		$\bar{X} = 7 \pm 2$	$\bar{X} = 5 \pm 3$	p = 0,064*

* Mann-Whitney-U-Test

** Exakter Fisher Test

4.14 Fragebogen zum Patientenwissen

Das Patientenwissen zur immunsuppressiven Therapie wurde bei Entlassung und nochmals nach sechs Monaten erhoben. Den ersten Fragebogen beantworteten aus beiden Gruppen jeweils 18 Teilnehmer (IG 78 %, KG 81 %). In der IG, die zusätzlich durch einen Apotheker betreut wurde, wurden maximal 17,5 von 20 Punkten und in der KG maximal 16 Punkte erreicht. Der Mittelwert in der IG lag bei 13,3 Punkten, der Median bei 13,5 Punkten (Spanne 8,5 bis 17,5). In der KG lag der Mittelwert bei 12,5 und der Median bei 12,3 Punkten (Spanne 9 bis 16). Mittels Mann-Whitney-U-Test konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ermittelt werden (p = 0,311). Die prozentualen Häufigkeiten korrekter Antworten beider Gruppen zum Zeitpunkt Entlassung aus dem Krankenhaus sind in Abbildung 17 dargestellt. Zur übersichtlicheren Darstellung wurden die Fragen in der Abbildung stichpunktartig gekürzt, die ausformulierten Fragen sind in Kapitel 3.9 aufgelistet.

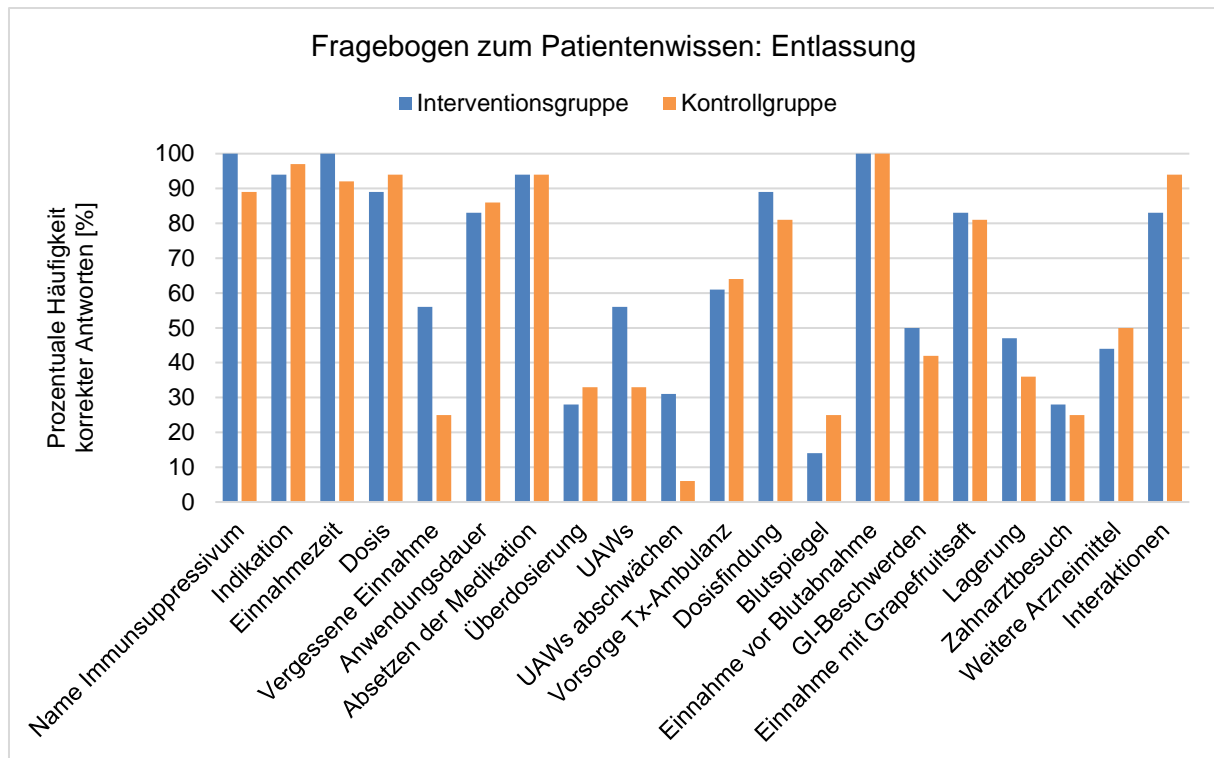


Abbildung 17 - Darstellung der prozentualen Häufigkeit korrekter Antworten zum Patientenwissen zur immunsuppressiven Therapie zum Zeitpunkt der Entlassung. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Fragen stichpunktartig dargestellt, die ausformulierten Fragen sind in Kapitel 3.9 beschrieben (Interventionsgruppe N = 18, Kontrollgruppe N = 18).

Die meisten Fragen wurden von Patienten der IG und KG in den gleichen Größenordnungen richtig beantwortet. So wussten über 90 % der Patienten beider Gruppen, wie ihr immunsuppressives Arzneimittel heißt, wann sie es einzunehmen haben und dass vor einer Blutabnahme keine Einnahme des Immunsuppressivums zu erfolgen hat. Die niedrigsten Raten an korrekten Antworten wurden für Fragen bezüglich der UAWs erreicht. Weniger als 50 % kannten die Folgen einer Überdosierung oder vergessener Einnahmen, die Art der UAWs und die Zielblutspiegel.

Nach sechs Monaten war bei identischer Rücklaufquote (IG 18 und KG 18) der Fragebögen in beiden Gruppen eine nicht-signifikant unterschiedliche Verbesserung des Patientenwissens zu verzeichnen ($p = 0,119$; Mann-Whitney-U-Test). So lag die höchste erreichte Punktzahl in der IG bei 18,5 Punkten und in der KG bei 18 Punkten. Die Mittelwerte lagen bei 15,1 Punkten (IG) und 14,0 Punkten (KG) und der Median jeweils bei 15,5 (Spanne 11 bis 18,5) und 14,0 Punkten (Spanne 11 bis 18). Die Ergebnisse zu den einzelnen Fragen sind Abbildung 18 zu entnehmen.

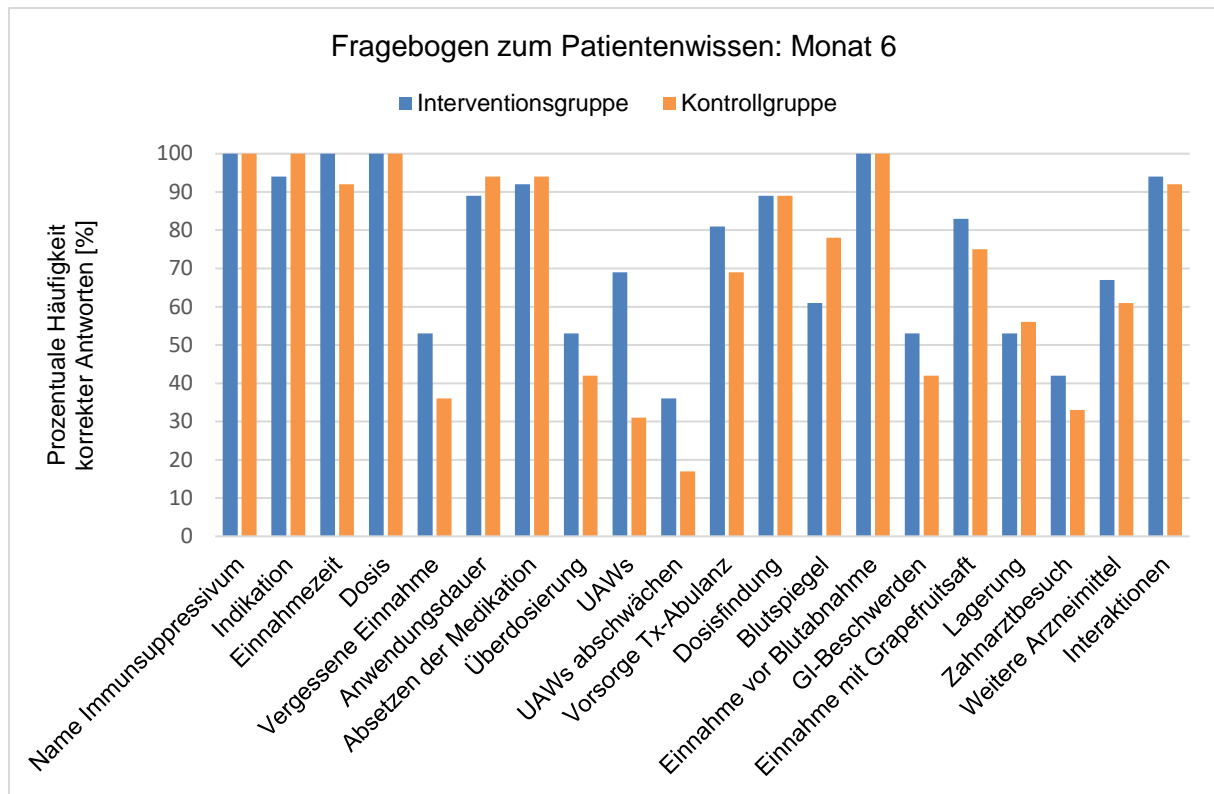


Abbildung 18 - Darstellung der prozentualen Häufigkeit korrekter Antworten zum Patientenwissen zur immunsuppressiven Therapie nach sechs Monaten. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Fragen stichpunktartig dargestellt, die ausformulierten Fragen sind in Kapitel 3.9 beschrieben (Interventionsgruppe N = 18, Kontrollgruppe N = 18).

Tabelle 51 zeigt die Punktzahlen der beiden Gruppen als Gesamtauswertung. Patienten der IG erreichten insgesamt eine höhere Punktzahl als Patienten der KG, die jedoch nicht statistisch signifikant unterschiedlich war.

Tabelle 51 - Darstellung der Punktzahlen zum Patientenwissen für beide Gruppen als Gesamtauswertung, angegeben als Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, sowie der Signifikanz.

	Interventionsgruppe (n = 18)	Kontrollgruppe (n = 18)
Gesamt [Punkte]		
Mittelwert ± SD	14,2 ± 2,4	13,3 ± 2,4
Median	14,8	13,3
Signifikanz (Mann-Whitney-U-Test)	p = 0,085	

4.16 Fragebogen zur Beratungsqualität

18 Patienten der IG und zwölf Patienten der KG beantworteten den Fragebogen zur Beratungsqualität, welcher den Patienten zu Studienende zugeschickt wurde. Das entspricht einer Rücklaufquote von 90 % in der Gruppe mit pharmazeutischer Betreuung und 60 % in der Gruppe ohne zusätzliche Betreuung durch einen Apotheker. Drei Teilnehmer der IG- und ein Teilnehmer der KG hatten nicht alle Fragen beantwortet, weshalb diese nicht in die Auswertung einbezogen wurden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 52 dargestellt. Patienten der IG zeigten sich insgesamt sehr zufrieden mit der pharmazeutischen Betreuung. Alle Patienten gaben an durch die Beratungsgespräche mit dem Apotheker neue und nützliche Informationen erhalten zu haben, welche verständlich vermittelt wurden. Zudem wurde der zeitliche Umfang der Beratung durchweg positiv bewertet. Auch das schriftliche Informationsmaterial und der regelmäßig ausgehändigte Medikationsplan wurde vom Großteil der Patienten als hilfreich empfunden. Nur ein Teilnehmer empfand die zusätzlichen Hinweise und Informationen zu den Arzneimitteln durch den BMP als weniger nützlich. Die Patienten der KG, welche ausschließlich durch den behandelnden Arzt betreut wurden, bewerteten die Beratung auch überwiegend als nützlich und informativ. Einzelne Teilnehmer empfanden jedoch die Informationsvermittlung als nicht ausreichend und hätten sich mehr Zeit für Fragen (18 %), sowie mehr Zeit vom Beratenden gewünscht (18 %). Die mitgegebenen schriftlichen Unterlagen empfanden die Patienten als hilfreich, für drei der elf Teilnehmer (27 %) waren sie nicht ausführlich genug. Bis auf einem Patienten empfanden alle einen Medikationsplan als hilfreich.

Tabelle 52 – Zustimmungsraten zur Beratungsqualität von Patienten der Interventionsgruppe und Kontrollgruppe unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten (IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe).

	Trifft auf keinen Fall zu [n]		Trifft eher nicht zu [n]		Trifft zu [n]		Trifft voll zu [n]	
	KG	IG	KG	IG	KG	IG	KG	IG
Die Informationen zum Umgang mit den Arzneimitteln und zur Lebensführung habe ich als nützlich empfunden	1 (9 %)	0	0	0	8 (73 %)	2 (13 %)	2 (18 %)	13 (87 %)
Bei den Beratungsgesprächen habe ich neue Informationen erhalten	1 (9 %)	0	2 (18 %)	0	6 (55 %)	8 (53 %)	2 (18 %)	7 (47 %)
Die Informationen waren für mich verständlich	0	0	1 (9 %)	0	4 (36 %)	5 (33 %)	6 (55 %)	10 (67 %)
Der Beratende hat sich genügend Zeit für die Beratung genommen	1 (9 %)	0	1 (9 %)	0	3 (27 %)	2 (13 %)	6 (55 %)	13 (87 %)
Die Beratung war zu knapp	7 (64 %)	15 (100 %)	3 (27 %)	0	1 (9 %)	0	0	0
Die Beratung war zu ausführlich	7 (64 %)	8 (53 %)	2 (18 %)	4 (27 %)	2 (18 %)	2 (13 %)	0	1 (7 %)
Fragen konnten gestellt werden und wurden verständlich beantwortet	1 (9 %)	0	1 (9 %)	0	3 (27 %)	4 (27 %)	6 (55 %)	11 (73 %)
Die mitgegebenen schriftlichen Unterlagen waren für mich hilfreich	1 (9 %)	0	0	0	8 (73 %)	3 (20 %)	2 (18 %)	12 (80 %)
Die schriftlichen Unterlagen habe ich mir nicht mehr durchgelesen	10 (91 %)	12 (80 %)	0	2 (13 %)	1 (9 %)	1 (7 %)	0	0
Die schriftlichen Unterlagen waren mir nicht ausführlich genug	5 (46 %)	14 (93 %)	3 (27 %)	1 (7 %)	2 (18 %)	0	1 (9 %)	0

Fortsetzung Tabelle 52 - Zustimmungsraten zur Beratungsqualität von Patienten der Interventionsgruppe und Kontrollgruppe unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten (IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe).

	Trifft auf keinen Fall zu [n]		Trifft eher nicht zu [n]		Trifft zu [n]		Trifft voll zu [n]	
	KG	IG	KG	IG	KG	IG	KG	IG
Der durch die Apotheke ausgehändigte Medikationsplan war für mich hilfreich	1 (9 %)	0	0	0	5 (46 %)	6 (40 %)	5 (46 %)	9 (60 %)
Durch den Medikationsplan habe ich neue Informationen über meine Medikamente erhalten	0	0	3 (27 %)	1 (7 %)	4 (36 %)	5 (33 %)	4 (36 %)	9 (60 %)
Durch den Medikationsplan habe ich Hinweise zur richtigen Einnahme meiner Medikamente erhalten	0	0	1 (9 %)	1 (7 %)	5 (46 %)	3 (20 %)	5 (46 %)	11 (73 %)
Die zeitlichen Abstände der Aktualisierung des Medikationsplans waren für mich passend	0	0	1 (9 %)	0	5 (46 %)	6 (40 %)	5 (46 %)	9 (60 %)
Folgende Themen haben in den schriftlichen Unterlagen gefehlt, bzw. hätten ausführlicher behandelt werden sollen	<ul style="list-style-type: none"> Mehr Informationen zum Thema Ernährung nach der Transplantation (Teilnehmer IG) 							

Insgesamt 14 Teilnehmer (54 %; IG: 8; KG: 6) haben persönliche Anmerkungen wie Lob oder Kritik auf dem Fragebogen vermerkt, eine Auswahl der Kommentare ist in Tabelle 53 dargestellt.

Tabelle 53 - Ausgewählte Kommentare der Teilnehmer zur Beratungsqualität.

-
- Herzlichen Dank für die umfassende Unterstützung durch Ärzte und Apothekerin.
-
- Ich persönlich fand und finde für mich die Betreuung und Beratung sehr gut und hilfreich. Ganz herzlichen Dank an alle Beteiligten!
-
- Ein riesiges Lob für die professionelle Hilfe, sowie ständige Ansprechbarkeit von Frau Walter (Kompliment)!
-
- Super Infos von Frau Alina Walter, sehr zuverlässig.
-
- Ich bin vor und nach der Transplantation sehr gut von den Ärzten aufgeklärt, beraten und betreut worden. Die fürsorgende und mitdenkende Betreuung durch die Apothekerin Frau Walter war sehr hilfreich und hat mir, wenn notwendig beratend zur Seite gestanden. Insbesondere Ihr Kümmern um die Medikamentenversorgung war sehr hilfreich und erleichternd.
-
- Ich bin sehr zufrieden, vielen Dank für die sehr gute Betreuung.
-
- Meine Fragen wurden mir immer sehr verständlich erklärt, ich war sehr zufrieden. Vielen Dank!
-
- Ich war mit der Uni Mainz sehr, sehr zufrieden (begeistert). Ob Ärzte, Apotheke, Pflegepersonal, alle waren sehr bemüht. Sie haben mir ein zweites Leben geschenkt. Dafür bedanke ich mich noch einmal (Danke).
-
- Zu viele Ärzte, zu viele Meinungen: Dr. Mittler ist die Ausnahme, ich halte mich an seine Angaben.
-
- Mir wurde mit Rat und Tat immer geholfen. Apotheke und Arzt haben mich sogar telefonisch kontaktiert. Prima!
-
- Der Kontakt zur beratenden Person war jederzeit gegeben und immer sehr gut.
-

5 Diskussion

5.1 Studiendesign

Obwohl das Konzept der Pharmazeutischen Betreuung vermehrt Einzug in den klinischen Alltag erhalten hat, gibt es noch immer wenige klinische Studien zum Einfluss der Pharmazeutischen Betreuung von organtransplantierten Patienten, insbesondere Patienten nach Lebertransplantation.¹⁴⁰ Die vorliegende Studie zur pharmazeutischen Betreuung von lebertransplantierten Patienten leistet einen Beitrag, um diese Wissenslücke zu schließen. Es handelt es sich um eine monozentrische, offene, prospektive, randomisierte Interventionsstudie mit Kontrollgruppendesign, die damit die Anforderungen an eine klinisch-wissenschaftliche Studie erfüllt. Das offene Studiendesign erweist sich bei allen Studien zur Pharmazeutischen Betreuung als schwierig, ist aber wegen ethischer Fragestellungen zu bevorzugen. Die Randomisierung der Patienten in die Interventions- oder Kontrollgruppe gewährleistet eine zufällige Verteilung der Patienten auf beide Gruppen, was ein Bias durch die Zuteilung von motivierteren Patienten in die IG verhinderte. Dennoch könnte ein Selektions-Bias für das Gesamtkollektiv der Teilnehmer vorliegen. Da die Patienten zur Studienteilnahme angefragt werden und der Teilnahme freiwillig zustimmen, könnten engagierte und interessierte Patienten eine höhere Bereitschaft zur Teilnahme haben. Diese Patienten weisen generell ein zuverlässigeres Einnahmeverhalten für ihre Arzneimittel auf, so dass eine geringere Effektstärke der Pharmazeutischen Betreuung auf das Einnahmeverhalten zu erwarten ist. Ein Rekrutierungs-Bias ist in der vorliegenden Studie jedoch unwahrscheinlich, da nur ca. 5 % der angesprochenen Patienten eine Teilnahme ablehnten. Die Hauptgründe für die Ablehnung waren, generell kein Interesse an einer Studienteilnahme oder Überforderung mit der Situation. Die Zahl von 62 nicht-teilnehmenden Patienten im Rekrutierungszeitraum von November 2018 bis Mai 2021 ist hauptsächlich darauf zurückzuführen, dass zu Beginn der Studie bei vielen Patienten Ciclosporin als Basisimmunsuppressivum eingesetzt wurde, die Patienten keine ausreichenden Deutschkenntnisse besaßen oder eine Re-Transplantation vorlag. Der verlängerte Rekrutierungszeitraum lässt sich mit einer reduzierten Anzahl an LTxs am Zentrum Mainz erklären. So wurden zur Berechnung des Rekrutierungszeitraumes die Transplantationszahlen aus den Jahren 2017 und 2018 herangezogen, in welchen 52 bzw. 55 LTxs stattfanden. In den darauffolgenden Jahren reduzierte sich die Zahl der LTxs auf 43 (2019) bzw. 44 (2020, 2021).¹⁴¹ Weiterhin zu beachten ist der Hawthorne-Effekt, der bei klinischen Studien einen Einfluss auf die Studienergebnisse und die externe Validität haben kann. Darunter ist der Effekt zu verstehen, dass Patienten bei Teilnahme an einer Studie, ab dem Zeitpunkt des Einschlusses ihr normales Verhalten ändern. Als Grund dafür wird das Wissen

unter Beobachtung zu stehen und eine erhöhte Aufmerksamkeit zu erhalten, angenommen.¹⁴² Dieses Phänomen erschwert den Nachweis eines Nutzens der Pharmazeutischen Betreuung, weil Patienten der KG ebenfalls vorteilhaft beeinflusst werden. Dieser Effekt hält nachgewiesenermaßen nur für ca. sechs Wochen an, weshalb die MEMS[®]-Daten der ersten sechs Wochen nicht in die Auswertung eingingen.^{135,136} Zudem wurde der Hawthorne-Effekt durch eine lange Beobachtungszeit von zwölf Monaten minimiert. Als Ergebnis verwässernd ist jedoch einzuordnen, dass auch die Teilnehmer der KG ihre Medikation von der Krankenhausapotheke erhielten und mit dem Krankenhausapotheker in Kontakt standen. Zudem war ein Informationsaustausch der teilnehmenden Patienten beider Gruppen im Rahmen des stationären Aufenthaltes oder auch im Rahmen der Kontrolluntersuchungen in der Ambulanz möglich, sodass mündliche Informationen sowie schriftliche Informationsmaterialien weitergegeben werden konnten. Das war auch durch die Blockrandomisierung nicht ausgeschlossen.

5.2 Patientenkollektiv

Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmer lag bei 55 Jahren mit einer Spanne von 27 bis 71 Jahren. Der Alterspanne von 16 - 55 Jahren waren 50 % der Patienten zuzuordnen. Damit vergleichbar wurden bundesweit von 2018 - 2021 43 % der LTx Patienten im Alter von 16 – 55 Jahren transplantiert.¹⁴¹ Auch die Geschlechterverteilung entspricht, berichtet von der Deutschen Stiftung Organspende (DSO), weitestgehend den bundesweiten Zahlen. In den Jahren 2018 – 2021 wurden zu 64 % Männer und zu 36 % Frauen lebertransplantiert.¹⁴¹ In der vorliegenden Studie lag der Anteil der Männer bei 71 % und der Frauen bei 29 %. Als primäre Lebererkrankung lagen mit 46 % metabolisch-toxische und mit 25 % autoimmunbedingte Lebererkrankungen vor. Auch von der DSO werden für 2022 als Hauptgründe für die LTx die alkoholische Leberzirrhose und die autoimmunbedingte Fibrose und Zirrhose der Leber genannt.¹⁴³ Im letzten Jahrzehnt hat durch die Verfügbarkeit wirksamer Virostatika die Anzahl Hepatitis C bedingter LTxs deutlich abgenommen.

Die Patienten nahmen bei Entlassung im Mittel neun Arzneimittel ein und damit mehr als in der Studie von Klein et al. aus 2009, in welcher der Mittelwert bei sieben Arzneimitteln pro Patient lag.⁹⁸ Die Entwicklungen im Bereich der LTx der letzten Jahre, hin zu älteren Patienten mit mehr Komorbiditäten und dadurch bedingt mehr Arzneimitteln in der Dauermedikation, wird auch in der Studie „Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges“ von Terrault et al. beschrieben.^{98,144} Das in der vorliegenden Studie untersuchte Patientenkollektiv ist daher als repräsentativ anzusehen.

5.3 Pharmazeutische Betreuung

Die Darstellung des Nutzens der Pharmazeutischen Betreuung erweist sich nach wie vor als schwierig. Das von Hepler und Strand 1990¹²¹ postulierte Ziel der Pharmazeutischen Betreuung, die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten zu verbessern, ist schwer messbar. So wurden in dieser Studie, wie auch in der Studie von Klein et al. aus 2009 klinische, humanistische und Surrogatparameter zur Nutzenbewertung herangezogen.⁹⁸ Als primäre Zielgröße wurde die Dosing-Adherence gewählt, da diese einen harten Endpunkt darstellt, der objektiv messbar ist. Zur Bestimmung der Dosing-Adherence wurde die elektronische Überwachung mittels MEMS[®]-Dosen verwendet. Als weitere mögliche Zielparameter werden die Talspiegel der Immunsuppressiva im Vollblut, Fragebögen zur Selbsteinschätzung des Patienten oder die Einschätzung durch den behandelnden Arzt und die Anzahl an Rejektionen adressiert. Das Therapeutische Drug Monitoring der Immunsuppressiva stellt zwar eine direkte Methode zur Adhärenz-Messung dar, erwies sich aber als wenig geeignet, da die Blutspiegel im ersten Jahr nach LTx großen interindividuellen Schwankungen unterliegen. Die Selbsteinschätzung des Patienten mittels Fragebogen und die Einschätzung durch den behandelnden Arzt gehören zu den indirekten Methoden der Adhärenz-Bestimmung, mit dem Vorteil der einfachen Anwendung in der klinischen Praxis. Fragebögen zur Selbsteinschätzung sind jedoch durch den Patienten leicht manipulierbar und die Adhärenz-Einschätzung durch den Arzt wird in der Literatur als ungenau beschrieben.⁸⁰ Die Bestimmung der Anzahl an Rejektionen als Marker für Non-Adhärenz erwies sich wegen des unregelmäßigen und eher seltenen Auftretens als ungeeignet. Diese Messmethoden wurden deshalb im Rahmen der vorliegenden Studie nur als sekundäre Zielgrößen zur Bestimmung der Adhärenz verwendet.

5.3.1 Patientenvisiten

Als Instrumente der Pharmazeutischen Betreuung wurden in der vorliegenden Studie fünf Patientenvisiten inklusive Beratungsgespräche und Medikationsanalyse, sowie der BMP genutzt. Da die Speicherkapazität des menschlichen Kurzzeitgedächtnisses auf wenige Informationen begrenzt ist, wurden die Inhalte der Beratung zum Umgang mit der immunsuppressiven Therapie auf mehrere Patientenvisiten aufgeteilt. Die Kernthemen wurden über die beiden Beratungsgespräche während des stationären Aufenthalts verteilt, da sich ein durchschnittlicher Mensch nur 7 ± 2 Informationen im Kurzzeitgedächtnis behalten kann.¹⁴⁵ Sobald mit Hilfe dieser Informationen eine Entscheidung getroffen werden muss, reduziert sich die Zahl weiter, sodass der Mensch zur Entscheidungsfindung lediglich zwei bis vier Informationen gleichzeitig erfassen und bewerten kann.^{146,147} Die beiden im stationären Rahmen durchgeführten Gespräche nahmen die meiste Zeit in Anspruch. Die Beratungszeit pro Patient unterlag großen

Schwankungen (Min: 10 min; Max: 60 min.), sodass keine allgemeingültige Zeit für ein Beratungsgespräch festgelegt werden kann. Vor allem jüngere Patienten recherchieren viele Informationen im Internet und hatten durchschnittlich einen geringeren Beratungsbedarf als ältere Patienten. Dieser Zusammenhang spiegelt sich in einem kürzeren Zeitaufwand wider. Ein weiterer Vorteil der beiden dicht beieinanderliegenden Gespräche war, dass die Patienten aufkommende Fragen zeitnah stellen konnten. Im Rahmen des Entlassgesprächs wurde zusätzlich der BMP ausgehändigt und erläutert (vgl. Kapitel 5.3.2). Die Beratungsgespräche im ambulanten Setting gestalteten sich mit durchschnittlich zehn Minuten deutlich kürzer. Grund dafür könnte sein, dass einige Patienten zwischenzeitlich schon Kontakt per E-Mail oder Telefon zum Krankenhausapotheker aufgenommen hatten und Fragen klärten. 21 zusätzliche Konsultationen mit einer durchschnittlichen Beratungsdauer von acht Minuten wurden dokumentiert. Einige Patienten riefen auch in der Apotheke an, wenn in der Lebertransplantationsambulanz niemand zu erreichen war und ein akutes Problem bestand. Generell empfanden die Patienten die leichte Kontaktaufnahme und schnelle Hilfe durch den Krankenhausapotheker als hilfreich, was sich auch in den Ergebnissen des Fragebogens zur Beratungsqualität widerspiegelt. Die Barriere zur Kontaktaufnahme sollte für Patienten möglichst geringgehalten werden, so lassen sich Fragen und Probleme schnell, umfassend und sicher klären.

Das im Rahmen des ersten Beratungsgesprächs ausgehändigte Informationsmaterial (eigen erstellte Patientenbroschüre) erwies sich als nützlich für die Patienten und wurde gut angenommen. Es ist hinreichend bekannt, dass Informationen besser verarbeitet und gespeichert werden können, wenn verschiedenen Medien zur Informationsvermittlung genutzt werden.¹⁴⁸ Auch von ärztlicher Seite wurde die Patientenbroschüre als sehr hilfreich bewertet und wird auch nach Studienende weiterhin für Patienten nach LTx genutzt.

5.3.2 Bundeseinheitlicher Medikationsplan (BMP)

Seit dem 01. Oktober 2016 (E-Health-Gesetz; § 31a, SGB V) haben Versicherte, die mindestens drei verordnete, systemisch wirkende Arzneimittel dauerhaft einnehmen oder anwenden einen Anspruch auf Ausstellung eines BMP. In der vorliegenden Studie wurden die BMPs für Patienten der IG vom Krankenhausapotheker erstellt und beinhalteten die vollständige Medikation, inklusive Selbstmedikation, Bedarfsmedikation, Einnahmegründe- und hinweise. Für Patienten der KG sollte der Plan vom behandelnden Arzt ausgestellt werden. 73 % der Patienten der KG erhielten zu keinem Zeitpunkt einen BMP von ihrem behandelnden Arzt. Lediglich für drei Patienten wurde zu einem späten Zeitpunkt ein BMP ausgestellt. Dies spiegelt die geringe Akzeptanz der Medikationsplanerstellung (inkl. BMP) bei den Ärzten im Krankenhaus wider. Nur jeder siebte Patient wird in der Klinik ausreichend über neue Arzneimittel aufgeklärt und nur jeder dritte Patient erhält trotz Medikationsänderung einen

aktualisierten Medikationsplan bei Entlassung. Bei Aufnahme in die Klinik besitzen nur 29 % der Patienten mit Polypharmazie einen BMP, 17 % der Patienten haben überhaupt keinen Medikationsplan, bei jedem Dritten ist der Medikationsplan unvollständig.¹⁴⁹ Vergleichbare Zahlen liefert die Studie von Amelung et al. aus dem Jahr 2020, welche die Aktualität des BMP bei stationärer Aufnahme untersuchte. Nur 21,5 % der Patienten mit mindestens drei systemisch wirkenden Arzneimitteln hatten einen BMP. Von 100 genauer untersuchten BMP wiesen 78 % Abweichungen im Vergleich zur Arzneimittelanamnese auf.¹⁵⁰ Ähnliche Ergebnisse wurden auch in der Studie von I. Ulmer 2020 ermittelt. Sechs Monate nach Krankenhausentlassung hatten nur 37 % der Patienten einen aktuellen BMP, für Patienten die von Hausarzt und Stammapotheke betreut wurden zeigte sich dabei der höchste Aktualisierungsgrad (47 %).¹⁵¹

Ein fehlender oder unvollständiger Medikationsplan (MP) bei Entlassung aus dem Krankenhaus stellt jedoch ein großes Problem für die Arzneimitteltherapiesicherheit dar. In der vorliegenden Studie sollte der BMP als Informationsmaterial zum Umgang mit der Arzneimitteltherapie eingesetzt werden. Von den behandelnden Ärzten wurden jedoch nur wenige MP ausgestellt, wovon keiner Angaben zu Einnahmegründen- oder hinweisen beinhaltete. Diese werden von den Patienten als besonders wichtig und hilfreich empfunden. Send et al. untersuchten einen positiven Zusammenhang zwischen der Angabe von Einnahmegründen- und hinweisen auf dem MP und dem Patientenwissen.¹⁵² Die Angaben sind aber keine Pflichtfelder im BMP und es gibt dafür keinen Thesaurus.¹⁵³ Die geringe Anzahl an erstellten BMPs steht im Widerspruch zu den gesetzlichen Vorgaben entsprechend des Gesetzes für sichere digitale Kommunikation und Anwendungen im Gesundheitswesen (E-Health-Gesetz; § 31a, SGB V). Einer der Hauptgründe für die geringe Anzahl an ausgestellten BMPs könnte der Zeit-Nutzen-Effekt sein. Ärzte nehmen den BMP als eine vom Gesetzgeber aufgezwungene Pflichtübung wahr, die zusätzliche Bürokratie bringt und schlecht vergütet wird. Zudem hat der zeitliche Mehraufwand bei der Erstellung des BMP einen entscheidenden Einfluss. Im stationären Umfeld herrscht starker Personalmangel und Zeitdruck. Die Ärzte müssen die Medikation des Patienten im Entlassbrief auflisten, eine zusätzliche Erstellung des BMP kostet Zeit und erfordert eine entsprechende IT-Infrastruktur, Softwareausstattung und Schulung im Umgang mit der Medikationssoftware. Als weiterer Grund könnte die zielorientierte Arbeitsweise der Ärzte, im Sinne der Auflistung der verordneten Arzneimittel, sein. Das Bewusstsein der Ärzte zur Wichtigkeit des BMP als Informations- und Kommunikationsmittel sollte deshalb geschärft werden. Die Tauglichkeit des BMP als Kommunikationsmittel wurde in der Studie von Ulmer et al. untersucht. 86 % der Ärzte empfanden die Informationen über die Selbstmedikation der Patienten und 85 % die Informationen über Verordnungen mitbehandelnder Ärzte als vorteilhaft.¹⁵¹ Schulungen durch den Krankenhausapotheker könnten zur Bewusstseinsbildung der Ärzte beitragen und den Umgang mit der Medikationssoftware verbessern.

Zur Zufriedenheit der Patienten mit dem BMP waren im Fragebogen zur Beratungsqualität vier Fragen enthalten. Hier gaben alle Patienten der IG an, dass der BMP hilfreich für sie war. 93 % der Patienten hatten durch den BMP neue Informationen über ihre Arzneimittel und Hinweise zur richtigen Einnahme erhalten. 27 % der Patienten der KG gaben an, aus dem BMP eher keine neuen Informationen über ihre Arzneimittel erhalten zu haben. Dies könnte sich daraus ergeben, dass keine BMP ausgestellt wurden oder dass es sich um eine Verwechslung mit der Arzneimittelaufzählung im Arztbrief handelte.

In der vorliegenden Studie sollte der Einfluss einer zusätzlichen pharmazeutischen Betreuung unter Nutzung des BMP auf die Adhärenz von Patienten nach LTx untersucht werden. Obwohl von den behandelnden Ärzten nur sehr wenige BMPs ausgestellt wurden, konnte hinsichtlich der primären Zielgröße, der Dosing-Adherence kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der IG und der KG ermittelt werden. Durch dieses Ergebnis kann indirekt angenommen werden, dass das Vorhandensein eines BMP keinen entscheidenden Einfluss auf die Adhärenz hat.

Insgesamt zeigt sich, dass noch Optimierungsbedarf im Hinblick auf die Ausstellung, Vollständigkeit und Aktualität des BMP besteht. Die Qualität im Hinblick auf Vollständigkeit und Aktualität kann durch interprofessionelle Zusammenarbeit durch Ärzte und Apotheker jedoch weiter verbessert werden, unter anderem durch pharmazeutische Medikationsanalysen.¹⁵⁴

5.4 Arzneimittel-Adhärenz mittels MEMS®

In der vorliegenden Studie wurde als objektive Methode der Adhärenz-Messung das Medication Event Monitoring System (MEMS®) der AARDEX Group verwendet. Das elektronische Messsystem gehört aufgrund seiner Robustheit, Zuverlässigkeit, der kontinuierlichen Datenaufzeichnung und hohen Datenqualität nach wie vor zum Goldstandard der Adhärenz-Messung. Es handelt sich allerdings um eine indirekte Methode mit der Annahme, dass jede Öffnung der Dose eine Entnahme darstellt. Es wird jedoch berichtet, dass 36 % der Patienten die MEMS®-Dose nicht richtig anwenden und 26 % der Patienten die Dose manchmal öffnen ohne eine Dosis zu entnehmen.¹⁵⁵ Ein großes Problem stellt in diesem Zusammenhang auch die Nutzung von Tages- oder Wochen-Dosetten dar. Bereits in anderen Studien mit offenem Studiendesign wurde berichtet, dass 26 bzw. 37 % der Patienten trotz Aufklärung ihre HIV-Medikation vorgerichtet haben.^{155,156} In der vorliegenden Studie wurden die Patienten bezüglich der Funktionsweise der MEMS®-Dose aufgeklärt und gebeten diese über den kompletten Beobachtungszeitraum regelhaft zu verwenden. Aus den Öffnungsmustern ergab sich jedoch, dass 44 % der Patienten der IG und 9 % der Patienten der KG ihre Medikamente vorrichteten. In der Studie von Klein et al. mit lebertransplantierten Patienten an der UM Mainz, aber verdeckter Compliance-Messung, verwendeten auch 12 % der Patienten Wochen-Dosetten.⁹⁸

Daraus lässt sich schließen, dass die Entnahmemuster eher unabhängig vom Patientenwissen zur Funktion der MEMS[®]-Dosen sind. Zudem darf unter ethischen Aspekten eine verdeckte Messung der Adhärenz nur unter definierten Voraussetzungen stattfinden. Ein weiteres Argument für die offene Messung stellt die heutige umfangreiche Nutzung des Internets, vor allem durch jüngere Patienten, dar. Hätten einige Studienteilnehmer die Funktionsweise der MEMS[®]-Dosen recherchiert, hätte das auch zu einer Verhaltensbeeinflussung führen können. Andererseits befürworten einige Anwender von MEMS[®]-Dosen den verdeckten Einsatz, weil ein offenes Studiendesign das normale Einnahmeverhalten der Patienten beeinflusst und damit die Studienergebnisse falsch positiv verändert.¹⁵⁷⁻¹⁶⁰ Diese Ergebnisse werden jedoch durch Untersuchungen relativiert, die zeigen dass die Patienten nach kurzer Zeit in das ihnen eigene Einnahmeverhalten zurückkehren. So fanden Denhaerynck et al. heraus, dass sich im ersten Monat einer offenen Adhärenz-Messung die Taking-Adherence um 30 % und die Timing-Adherence um 25 % verbessert, dieser Zustand jedoch nur fünf Wochen anhält. Ungefähr 35 Tage nach Studienbeginn egalisierten sich die Adhärenzraten wieder.¹³⁵ In einer Studie von Deschamps et al. normalisierte sich das Einnahmeverhalten der Patienten nach 40 Tagen wieder auf das Ursprungsverhalten.¹³⁶ Um den anfänglichen Bias auszuschließen, erfolgte in der vorliegenden Studie die Auswertung der MEMS[®]-Aufzeichnungen erst ab Woche sieben der Beobachtungszeit. Durch die lange Beobachtungszeit von zwölf Monaten lagen trotzdem ausreichend auswertbare Daten zur Adhärenz-Bestimmung vor.

Die MEMS[®]-Dosen wurden den Studienteilnehmer für einen Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten ausgehändigt. Die hohe Variabilität der auswertbaren Beobachtungstage liegt unter anderem darin begründet, dass häufig Dosisanpassungen vorgenommen wurden oder der Patient stationär behandelt werden musste. Die häufigen Dosisanpassungen sind auch Grund dafür, dass manche MEMS[®]-Dosen nur für kurze Zeit in Verwendung waren.

Als primäre Zielgröße wurde in der vorliegenden Studie die Dosing-Adherence mittels MEMS[®] ermittelt. Für jeden Patienten wurde exemplarisch eine MEMS[®]-Dose ausgewertet. Dabei wurde bei Patienten mit mehreren MEMS[®]-Dosen zunächst die Dose mit der längsten Beobachtungszeit zur Auswertung gewählt, da eine lange Beobachtungszeit mit einer höheren Anzahl an auswertbaren Daten einhergeht. War anhand dieses Kriteriums keine Unterscheidung möglich, wurde die Dose mit der geringsten Immunsuppressiva-Stärke zur Auswertung herangezogen. Konnte anhand der Adhärenz-Muster eindeutig festgestellt werden, dass der Patient eine Dosette zum Vorrichten der Medikation genutzt hat, wurden die Daten entsprechend angepasst (Vgl. siehe Kapitel 4.4). Über die Anpassung der mittels MEMS[®] erhaltenen Daten existiert in der Literatur bisher kein Konsens. Manche Autoren geben an, die Daten niemals anzupassen, um keinen Bias zu erzeugen, andere nehmen in bestimmten Fällen Anpassungen vor. In vorangegangenen Studien der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz zur

Adhärenz lebertransplantierten Patienten wurden Anpassungen vorgenommen, wenn offensichtlich war, dass die Medikation vorgerichtet wurde.^{99,108}

5.4.1 Adhärenz-Raten (DA, TA, TiA, Drug Holidays)

Gemäß MEMS[®]-Auswertung waren sowohl, die als primärer Endpunkt gewählte mittlere DA-Rate, als auch die TA- und TiA-Rate in der IG höher als in der KG. Allerdings war der Unterschied nicht statistisch signifikant ($p = 0,679$; Mann-Whitney-U-Test). Eine Erklärung für die fehlende Signifikanz könnten die stark variierenden DA-Raten der einzelnen Patienten und die im Median vergleichbaren DA-Raten von 95,0 % (IG) und 93,5 % (KG) sein. In der vergleichbaren Studie von Klein et al. (2009) betragen die DA-Raten gemäß MEMS[®]-Auswertung in der IG 90 % und der KG 81 % und der Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,015$).⁹⁸ Der jetzt nicht signifikante Unterschied zwischen der zusätzlich pharmazeutisch betreuten Gruppe und der KG könnte auf die Sensibilisierung der behandelten Ärzte für non-adhärentes Einnahmeverhalten der Patienten und ihre intensivere Beratung zurückzuführen sein. Seit der ersten Adhärenzstudie im Jahr 2009 wurden weitere Studien zur Adhärenz von lebertransplantierten Patienten im hiesigen Transplantationszentrum durchgeführt. Von 2015 bis 2018 hat ein Krankenhausapotheker einmal wöchentlich die Transplantationsvisite begleitet. Die Präsenz eines spezialisierten Apothekers auf Station und die kontinuierliche Möglichkeit Fragen zu klären sowie die Erfahrungen aus den vorhergehenden Studien, haben die Beratungsintensität und -qualität der ärztlichen Kollegen sicherlich positiv beeinflusst. Zudem sind die Adhärenz-Raten von lebertransplantierten Patienten mit der immunsuppressiven Medikation auch ohne Pharmazeutische Betreuung im Vergleich zu anderen Patientengruppen hoch (vgl. Tabelle 54)

Tabelle 54 - Vergleich der in Adhärenz-Studien der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz mittels MEMS[®] erhobenen DA- und TA-Raten bei lebertransplantierten Patienten (IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe).

	Vorliegende Studie		Eberlin M. 2010 ¹⁰⁸		Kaiser V. 2009 ⁹⁹	Klein et al. 2009 ⁹⁸	
	IG (n = 17)	KG (n = 20)	Prograf [®] (n = 60)	Advagraf [®] (n = 62)	(n = 29)	IG (n = 20)	KG (n = 21)
Dosing-Adherence	92 %	77 %	98 %	98 %	81 %	90 %	81 %
Taking-Adherence	94 %	86 %	99 %	100 %	92 %	100 %	97 %

Ein Vergleich mit den Ergebnissen sonstiger Studiengruppen ist nicht möglich da keine Studien zur Arzneimittel-Adhärenz bei LTx-Patienten mit Pharmazeutischer Betreuung und Kontrollgruppendesign bekannt sind. In einer Studie ohne Pharmazeutische Betreuung aus

dem Jahr 2005 wurde mittels MEMS® eine Dosing-Compliance-Rate von 100 % ermittelt. Diese, im Vergleich ungewöhnlich hohe Rate, könnte methodische Ursachen haben. Zum einen wurde Prednisolon als Studienmedikation gewählt, welches nur einmal täglich eingenommen wird, zum anderen handelte es sich um ein offenes Studiendesign mit einer kurzen Beobachtungsdauer von vier Monaten. Auch in der Studie von Eberlin war die Compliance-Rate bei zweimal täglicher Einnahme des Immunsuppressivums Prograf® (schnell freisetzendes Tacrolimus) niedriger als bei einmal täglicher Einnahme von Advagraf® (retardiertes Tacrolimus). In der Advagraf®-Gruppe wurden 97 % und in der Prograf®-Gruppe 90 % der Patienten als compliant basierend auf der Dosing-Compliance eingestuft.¹⁰⁸ Eine randomisierte Interventionsstudie mit Kontrollgruppendesign aus 2017 untersuchte den Einfluss intensiver Schulungsmaßnahmen im Umgang mit den Immunsuppressiva und MEMS®-Device auf die Adhärenz von Herz-, Leber- und Lungentransplantierten Patienten über einen Zeitraum von 15 Monaten mittels MEMS® Helping Hand und BAASIS® Fragebogen. Patienten der IG wurden durch speziell ausgebildete Krankenschwestern bezüglich der Arzneimitteleinnahme geschult und mit schriftlichem Informationsmaterial versorgt. Die DA-Rate betrug drei Monate nach LTx in der IG 83 % und in der KG 78 %. Nach der sechsmonatigen Interventionsphase betrug die DA-Rate in der IG 95 % und 79 % in der KG ($p < 0,001$). Auch die TiA-Rate der Patienten hatte sich signifikant verbessert. Nach der anschließenden sechsmonatigen Nachbeobachtungszeit ohne weitere intensive Betreuung konnten die Zahlen bestätigt werden (DA-Raten: IG = 98 %, KG = 79 %).¹⁶¹ Diese Ergebnisse entsprechen denen unserer Arbeitsgruppe und lassen darauf schließen, dass die elektronische Messmethode valide Ergebnisse über verschiedene Zentren ergibt. Interessant wäre eine multizentrische Studie über Transplantationszentren und verschiedene Organentitäten hinweg.

In der vorliegenden Studie lagen die TA-Raten in beiden Gruppen (IG 94 %, KG 86 %) erwartungsgemäß über den DA-Raten, da sich bei der Berechnung der TA-Rate Über- oder Unterdosierungen ausgleichen konnten. Dies war auch in der Studie von Klein et al. der Fall (IG 100 %, KG 97 %).⁹⁸ In zwei Studien aus 2020 und 2021 von Lieb et al. und Krause et al. bei NTx-Patienten wurden mittels elektronischer Adhärenz-Messung (MEMS®, SimpleMed+) TA-Raten von 99 % und 98 % ermittelt.^{162,163} Die TA-Raten sind demnach bei beiden Organentitäten vergleichbar hoch. Allerdings stehen diese Ergebnisse im Widerspruch zu den hohen Non-Adhärenz-Raten von 36 – 55 %, die ansonsten für NTx-Patienten im Umgang mit den Immunsuppressiva beschrieben werden (vgl. LTx-Patienten: 15 – 40 %).^{93,105} Die unterschiedlichen Ergebnisse könnten auf eine kurze Beobachtungszeit von acht Wochen bzw. drei Monaten und das offene Studiendesign zurückzuführen sein.

Aufgrund der ungleichen Gruppenverteilung (Nutzung einer Wochendosette: 7 Patienten der IG und 2 Patienten der KG) sind die Ergebnisse zur TiA-Rate mit Vorsicht zu interpretieren.

Allerdings sind die gefundenen TiA-Raten der IG und KG vergleichbar mit den TiA-Raten der IG und KG aus der Studie von Klein et al. (siehe Tabelle 55). Die besseren TiA-Raten der IGs im Vergleich zu den KGs sind mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Pharmazeutische Betreuung der Patienten zurückzuführen.

Tabelle 55 - Vergleich der in Adhärenz-Studien der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz mittels MEMS® erhobenen TiA und DH-Raten bei lebertransplantierten Patienten (IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe).

	Vorliegende Studie		Kaiser V. 2009 ⁹⁹	Klein et al. 2009 ⁹⁸	
	IG (n = 10)	KG (n = 18)	(n = 29)	IG (n = 20)	KG (n = 21)
Timing-Adherence	93 %	82 %	74 %	88 %	81 %
Keine Drug Holidays	60 %	78 %	73 %	80 %	52 %

Ähnliche TiA-Raten wurden auch in der Studie von Dobbels et al. ermittelt. Hier lag die TiA zu Studienbeginn in der IG bei 76 % und in der KG bei 72 %. Durch Interventionen im Sinne einer Beratung zur korrekten Arzneimittelanwendung durch geschultes Pflegepersonal konnte die TiA-Rate der IG auf 95 % verbessert werden, in der KG blieb die Rate mit 73 % fast unverändert.¹⁶¹ Niedrige TiA-Raten sind insofern bedenklich, als dass die Einhaltung des Einnahmeintervalls von zwölf Stunden essenziell für ausreichend hohe Blutspiegel der Immunsuppressiva ist. Im Rahmen der Zulassungsstudien wird anhand der pharmakokinetischen Eigenschaften der Wirkstoffe das optimale Einnahmeintervall sowie nahrungsmittelabhängige Einnahmehinweise untersucht und beschrieben. Abweichungen im Sinne von zu später Einnahme können zu subtherapeutischen Blutspiegeln führen, welche wiederum ein Risiko für Abstoßungsreaktionen darstellen. Zu frühe Einnahmen können zu Überdosierungen und damit verbunden zu vermehrten UAWs führen. Wissenschaftliche Untersuchungen zur Auswirkung einer niedrigen TiA auf das Transplantatüberleben bei lebertransplantierten Patienten sind bisher nicht bekannt. Belegt ist hingegen der Zusammenhang einer hohen intra-patient variability (IPV; siehe Kapitel 5.8) der Blutspiegel und Abstoßungsreaktionen.^{93,164} Eine niedrige TiA-Rate könnte ein Risikofaktor für eine hohe IPV sein und dadurch das Risiko für Abstoßungsreaktionen erhöhen. Eine variable TiA scheint aber bei lebertransplantierten Patienten geringere Auswirkungen zu haben als zum Beispiel bei herztransplantierten Patienten. In der Studie von de Geest et al. an herztransplantierten Patienten zeigte sich, dass eine Variabilität des Einnahmeintervalls von drei Stunden mit einem erhöhten Risiko für spätakute Abstoßungen einhergeht.¹⁶⁵ Auch wenn die Literatur noch keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen niedrigen TiA-Raten und Abstoßungsreaktionen beschreibt, sollten Patienten hinsichtlich des korrekten Einnahmeintervalls besonders geschult werden.

Als Drug Holidays (DH) werden Einnahmepausen von mehr 48 Stunden bezeichnet. Durch Vorrichten der Medikation in Dosetten wurde eine reduzierte Fallzahl von 10 IG-Patienten und 18 KG-Patienten zur Auswertung herangezogen. Für 60 % der Patienten der IG und 78 % der Patienten der KG hat die MEMS[®]-Auswertung keine DH ergeben. Die DH-Rate der KG ist ähnlich zu der Kontrollgruppe (73 %) bei Klein et al.⁹⁹ Die DH-Rate der IG ist mit Vorsicht zu interpretieren, da durch die Dosettenbenutzung eine kleine Fallzahl vorliegt. Die Patienten der IG haben laut Auswertung einmalig oder zweimalig Einnahmepausen von mehr als 48 Stunden gemacht. Bei einem dieser Patienten liegt zudem eine niedrige DA-Rate von 77 % vor, sodass dieser Patient die Einnahme vermutlich einmalig pausiert hat. Für die anderen drei Patienten liegen jedoch hohe DA-Raten vor. Grund für die Diskrepanz könnte sein, dass diese Patienten den MEMS[®]-Dokumentationsbogen nicht immer genutzt haben und zum Beispiel an diesen Tagen Medikation vorgerichtet haben.

5.5 Pharmacy refill

Die in der Studie mittels Pharmacy refill ermittelten Adhärenz-Raten lagen mit 83 % in der IG- und 86 % in der KG erwartungsgemäß hoch (84 % im Gesamtkollektiv). In der Studie von Klein et al.⁹⁸ lag die Adhärenz-Rate für das Gesamtkollektiv bei 86 %, in der Studie von Kaiser⁹⁹ bei 76 % und damit vergleichbar hoch. Für die Auswertung wurde davon ausgegangen, dass die Patienten ihre Medikation ausschließlich vom Studienzentrum in Mainz beziehen. Gemäß den Aufzeichnungen in den Dokumentationsbögen ist auch kein Patient von diesem Vorgehen abgewichen. Fünf der sieben als nicht-adhärenz eingestuften Patienten (11 %) wiesen eine Pharmacy-refill-Rate von über 110 % auf. Die hohen Raten dieser Patienten sind nicht unbedingt auf eine Überadhärenz zurückzuführen, sondern könnten mit dem Phänomen des „Pill dumping“ erklärt werden. Dabei handelt es sich um den Effekt, dass Patienten in dem Wissen, dass ihre Arzneimittel gezählt bzw. aufgefüllt werden, den Behälter vorher leeren. In einer Studie mit Hypertonie-Patienten wurden diese mit einem Vorrat an Tabletten für 150 Tage versorgt, aber schon nach 100 Tagen zur Kontrolle einbestellt. Beim Zählen der Tabletten fiel auf, dass 10 % der Patienten leere Behälter mitgebracht hatten.¹⁶⁶

Bei der Untersuchung auf einen Zusammenhang zwischen den Pharmacy-refill-Raten und den TA-Raten konnte keine Korrelation ermittelt werden. Bei keinem Patienten der IG, jedoch bei fünf Patienten der KG lagen die TA-Raten unter 80 %. Die Pharmacy-refill-Raten lagen aber für alle fünf Patienten über 95 %. Grund dafür könnte sein, dass sich die Patienten ihre Medikation zeitweise vorgerichtet haben. Andererseits erwiesen sich die häufigen Dosisänderungen vor allem zu Beginn der Beobachtungszeit als Problem bei der Auswertung. Da sich viele Patienten erst meldeten, wenn die MEMS[®]-Dose leer war, fehlten nachvollziehbare Informationen zur Berechnung des Pharmacy refills. Ein weiteres Problem der

Berechnung stellen nicht dokumentierte Krankenhausaufenthalte dar, bei welchen die Patienten mit Arzneimitteln aus dem Stationsvorrat versorgt werden. Die Methode eignet sich jedoch gut, wenn große Mengen an Patientendaten wie z.B. lange Beobachtungszeiträume mit vielen Dosierungen verarbeitet werden sollen.

5.6 Arzneimittel-Adhärenz mittels BAASIS[®]-Fragebogen

Die Selbsteinschätzung der Patienten wurde mit dem Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medication Scale (BAASIS[®]) zu vier verschiedenen Zeitpunkten erfragt. Dabei handelt es sich um einen validierten Fragebogen der Leuven-Basel Research Group (LBARG) zur Selbsteinschätzung der Adhärenz bei erwachsenen transplantierten Patienten.¹³⁷ Dieser spezifische Fragebogen ist neu und war in den früheren Studien unserer Arbeitsgruppe nicht eingesetzt worden.^{98,99,108} Der Fragebogen kann von den Patienten eigenständig, ohne vorherige Aufklärung ausgefüllt werden. Von insgesamt 171 postalisch zugestellten Fragebögen wurden 138 ausgefüllt retourniert, was einer sehr guten Rücklaufquote von 81 % entspricht. Im Mittel lagen pro Patient drei von vier Fragebögen zur Auswertung vor. Die Korrelation von DA und Selbsteinschätzung wurden für den Zeitpunkt sechs Monate nach LTx berechnet, weil zu diesem Zeitpunkt die umfangreichsten Daten vorlagen (einschließlich MEMS[®], Rating-Skala, Blutspiegel) und von einem stabilen Zustand der Patienten ausgegangen werden kann. Nur bei 14 Patienten (50 %) stimmten die Einordnung in adhärenz/nicht-adhärenz gemäß DA-Rate und Selbsteinschätzung überein. Ein Patient, der sich selbst als nicht-adhärenz bewertet hatte, war auch laut DA-Rate als nicht-adhärenz einzustufen. Bei 13 Patienten stimmte die Kategorisierung gemäß den beiden Methoden nicht überein (3 Patienten lt. DA-Rate nicht-adhärenz, lt. BAASIS[®]-adhärenz; 10 Patienten lt. DA-Rate adhärenz, lt. BAASIS[®]-nicht-adhärenz). Während der vier Erhebungszeitpunkte variierten die Non-Adhärenz-Raten gemäß BAASIS[®] zwischen 17 und 36 %. Dies entspricht der mit anderen Selbsteinschätzungsinstrumenten gefundenen Non-Adhärenz-Rate von 15 – 40 %.¹⁰⁵ Die ermittelten Non-Adhärenz-Raten sind jedoch niedriger als in anderen Studienkollektiven bei denen der BAASIS[®] Fragebogen als Messinstrument eingesetzt wurde (Vgl. Tabelle 56). In den Studien von Shafiekhani et al. und Oliveira et al. wurden bei LTx-Patienten Non-Adhärenz-Raten von 41 % bzw. 49 % ermittelt.^{167,168} Die beiden Studien nutzten den BAASIS[®] als alleinige Adhärenz-Messmethode, wodurch die Ergebnisse nicht auf Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Messmethoden geprüft werden können. Bei NTx-Patienten wurden mittels BAASIS[®] Non-Adhärenz-Raten von 50 % und 21 % gefunden.^{162,163} Die Fragen 1.1 und 2 des BAASIS[®] wurden so konzipiert, dass bei Frage 1.1 Rückschlüsse auf die Taking- und bei Frage 2 Rückschlüsse auf die Timing-Adherence des Patienten möglich sind. Dies ermöglicht einen besseren Vergleich mit den durch elektronische Adhärenz-Messmethoden ermittelten

Adhärenz-Raten. Als Rate an Tagen mit einmalig ausgelassenen Dosen wurde für die IG 9 % und für die KG 14 % ermittelt und stimmt damit mit den MEMS® Daten überein (IG: 6 %; KG: 14 %). In der Studie von de Oliveira et al. wurden durch Auswertung der Einzelfragen ebenfalls detailliertere Rückschlüsse auf das Einnahmeverhalten der Patienten gezogen. Die Rate der Patienten die in den letzten vier Wochen einmalig die Einnahme ihres immunsuppressiven Arzneimittels ausgelassen hatten, lag bei 23 %.¹⁶⁷ Die in der vorliegenden Studie niedrigeren Raten sind vermutlich auf die Pharmazeutische Betreuung der Patienten zurückzuführen ist.

Tabelle 56 –Ergebnisübersicht zu Arzneimittel-Adhärenz-Studien gemäß Selbsteinschätzung mittels BAASIS®-Fragebogens und gemäß elektronischer Messung (IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; LTx = Lebertransplantation; NTx = Nierentransplantation; DA = Dosing-Adherence; TA = Taking-Adherence; TiA = Timing-Adherence).

	Vorliegende Studie	Shafiekhani et al.¹⁶⁸ 2023	Krause et al.¹⁶² 2021	De Oliveira et al.¹⁶⁷ 2019
Patientenkollektiv	LTx-Patienten (n = 45)	LTx (n = 122)	NTx (n = 55)	LTx (n = 49)
Gesamtbeobachtungsdauer	12 Monate		8 Wochen	
Messzeitpunkt	Monat 6	1-malige Erfassung	Woche 5 - 8	1-malige Erfassung
Non-Adhärenz gemäß Selbsteinschätzung mittels BAASIS®-Fragebogen	Rate non-adhärenter Patienten: IG: 26 %; KG: 23 % Rate Patienten einmalig ausgelassene Dosis IG: 9 %; KG: 14 % Rate Patienten mit zeitversetzter Einnahme (± 2 h): IG: 17 %; KG: 18 %	Rate non-adhärenter Patienten: 41 %	Rate non-adhärenter Patienten: 50 %	Rate non-adhärenter Patienten: 49 % Rate Patienten einmalig ausgelassene Dosis: 23 % Rate Patienten mit zeitversetzter Einnahme (± 2 h): 41 %
Non-Adhärenz gemäß elektronischer Messung zur Adhärenz-Messung	MEMS®: TA-Non-Adhärenz-Rate: IG: 6 %; KG: 14 % TiA-Non-Adhärenz-Rate: IG: 7 %; KG: 18 %	/	SimpleMed+®: TA-Non-Adhärenz-Rate: 2 ± 2 % TiA-Non-Adhärenz-Rate: 5 ± 8 %	/

Inwieweit die Selbsteinschätzung mittels BAASIS® als alleinige Adhärenz-Bestimmungsmethode bei Patienten nach LTx geeignet ist, muss durch weitere vergleichende Studien geprüft werden. Auch die S3-Leitlinie „Psychosoziale Diagnostik und Behandlung von Patientinnen und Patienten vor und nach Organtransplantation“ empfiehlt die Verwendung validierter Selbstbeobachtungsinstrumente zur Erfassung der Adhärenz im klinischen Alltag und zur Erhöhung der Zuverlässigkeit eine Kombination von verschiedenen Messmethoden.¹⁶⁹

5.7 Arzneimittel-Adhärenz mittels Rating-Skala

Zur Einschätzung der Arzneimittel-Adhärenz der Patienten durch den behandelnden Arzt wurde in Anlehnung an publizierte Skalen eine visuelle Analogskala gewählt.^{81-83,170-173} Diese wurde zusammen mit einer Frage zur Kategorisierung der Non-Adhärenz den Ärzten in einem Fragebogen zur Verfügung gestellt. Die Einschätzung sollte zu definierten Zeitpunkten wiederholt werden, was sich als schwierig erwies. Von 126 geplanten Einschätzungen wurden 76 durchgeführt, wobei die zusätzliche Frage in keinem Fall beantwortet wurde. Der unvollständige Rücklauf ist auf zeitliche Engpässe und das Übersehen der Frage zurückzuführen. Die geschätzten Raten adhärenter Patienten waren hoch, variierten aber zwischen der IG und KG und zu den Zeitpunkten sechs Monate und zwölf Monate nach LTx. Für 19 Patienten konnte auf Korrelation mit der DA geprüft werden, wobei sich kein statistisch signifikanter Zusammenhang zeigte. In der Literatur wird beschrieben, dass die Adhärenz von Ärzten zumeist falsch eingeschätzt wird. Als Grund dafür wird unter anderem angegeben, dass die Ärzte insgesamt zu wenig Zeit mit ihren Patienten verbringen und auch im Patientengespräch die Thematik der Adhärenz vernachlässigen.¹⁷³ In Tabelle 57 sind Studien gegenübergestellt, in denen sowohl eine Adhärenz-Einschätzung durch den Arzt als auch elektronische Messungen mittels MEMS® erfolgten.

Tabelle 57 – Ausgewählte Arzneimittel-Adhärenz-Studien und Adhärenz-Messung mittels MEMS® und Fremdeinschätzung durch den behandelnden Arzt (DA = Dosing-Adherence; TA = Taking-Adherence; TiA = Timing-Adherence; LTx = Lebertransplantation; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe).

	Vorliegende Studie	Zeller et al.⁸² 2008	Schäfer-Keller et al.⁹² 2007	Gross et al.^{174,175} 2001/2002
Patientenkollektiv	LTx-Patienten (n = 45)	Hypertonie-Patienten (n = 42)	NTx-Patienten (n = 249)	HIV-Patienten (n = 40)
Gesamtbeobachtungsdauer	12 Monate	6 Wochen	3 Monate	4 Monate
Adhärenzraten mittels MEMS®	DA: IG: 92 % KG: 77 %	DA: 87 ± 24 %	TA: 83 %	DA: 81 % TA: 93 %
Adhärenz-Einschätzung durch den Arzt	Adhärenzrate Monat 6: IG: 85 % KG: 91 % Adhärenzrate Monat 12: IG: 91 % KG: 71 %	Adhärenzrate: 92 ± 15 %	Adhärenzrate: 75 %	Korrelation mit DA: Überschätzung: 38 % Unterschätzung: 55 % Korrekt: 8 %

Alle Studien zeigen eine Diskrepanz zwischen der Adhärenz-Einschätzung durch den Arzt und den Adhärenz-Raten gemäß MEMS®. In den Studien von Zeller und Schäfer-Keller wird die Adhärenz durch die Ärzte eher überschätzt.^{82,92} In der Studie von Gross wurde eher eine Unterschätzung der Adhärenz festgestellt.^{174,175} Auch in der vorliegenden Studie zeigen sich diese Diskrepanzen als eine Überschätzung in der IG als auch eine Unterschätzung in der KG. Wegen der unsicheren Ergebnisse sollte die Methode der Fremdeinschätzung der Adhärenz durch den behandelnden Arzt nicht als alleinige Methode zur Adhärenz-Bestimmung eingesetzt werden. Zusammen mit dem Zusatzaufwand für alle Beteiligten ist auch ein Verzicht auf diese Methode zu erwägen.

5.8 Blutspiegel der Immunsuppressiva

Ausgewertet wurden die Blutspiegel der Immunsuppressiva sechs und zwölf Monate nach LTx, da in der Initialphase (1 – 3 Monate) viele Dosisanpassungen vorgenommen werden und es dadurch zu starken Schwankungen der Immunsuppressivaspiegel kommt. Auch in der Literatur wird empfohlen die Immunsuppressiva-Blutspiegel erst ab dem dritten Monat nach Transplantation als Marker für Non-Adhärenz zu verwenden.^{97,176} Der Großteil an ausgewerteten Blutspiegeln wurde durch das Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz mittels chromatographischer Messmethode ermittelt. Vereinzelt lagen Blutspiegel externer Labore vor. Diese wurden ebenfalls chromatographisch ermittelt, was eine Vergleichbarkeit der Messergebnisse ermöglicht. In der IG wurde nur ein (1 von 40 (2,5 %)) subtherapeutischer Talspiegel gemessen in der KG fünf (5 von 40 (12,5 %)). Entsprechend der Immunsuppressivaspiegel wurden sechs Monate nach LTx ein Patient der IG und drei Patienten der KG sowie zwölf Monate nach LTx kein Patient der IG und zwei Patienten der KG als nicht-adhärenz eingestuft. Auffällig war, dass bei Patienten der KG zum Zeitpunkt sechs Monate nach LTx 50 % der Blutspiegel im supratherapeutischen Bereich lagen. Möglicherweise waren notwendige Dosisreduzierungen durch den Arzt bzw. durch die medizinische Fachangestellte nicht ausreichend an die Patienten der KG kommuniziert worden. Ein weiterer Grund könnte die fehlerhafte Einnahme durch den Patienten, im Sinne von Interaktionen mit gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln oder Nahrungsbestandteilen, sein. Bei Patienten der IG gehörte die Information zu notwendigen Dosisanpassungen zur Pharmazeutischen Betreuung und wurde konsequent umgesetzt.

Die sechs Monate nach LTx durchgeführte Testung auf Korrelation der therapeutischen Blutspiegel mit der DA gemäß MEMS®-Messung zeigte zwar keinen statistisch signifikanten Zusammenhang, jedoch eine ähnliche Tendenz. In der IG wurden 88 % der Patienten als adhärenz gemäß der DA und 95 % als adhärenz gemäß der Immunsuppressiva-Blutspiegel eingestuft. In der KG lag der Anteil an adhärenz Patienten entsprechend bei 70 % und 85 %.

In der Studie von Serper et al. aus 2015 wurde mit der Berechnung der Standardabweichung (SD) aus sechs gemessenen Blutspiegeln bereits eine neuere Auswertemethode angewandt. 32 % der Patienten wiesen eine SD > 2,5 µg/dl auf und wurden anhand dieses Grenzwertes als nicht-adhärenz gemäß der Immunsuppressiva-Blutspiegel eingestuft. Der Cut-off-Wert von 2,5 µg/dl wird in der Literatur mit Non-Adhärenz und Abstoßungsreaktionen assoziiert.¹⁷⁷

In neueren Studien wird zunehmend anstelle einzelner Immunsuppressiva-Talspiegel die intra-patient variability (IPV) als Biomarker zur Messung der Non-Adhärenz untersucht. Unter der IPV versteht man die Fluktuation der Blutspiegel über einen bestimmten Zeitraum bei gleichbleibender Dosierung des Immunsuppressivums. In der Literatur werden verschiedene Methoden zur Bestimmung der IPV beschrieben. Die am häufigsten verwendete Methode ist die Bestimmung eines Variationskoeffizienten (CV) der Immunsuppressiva-Talspiegel. Die Berechnung wird in Abbildung 19 veranschaulicht.

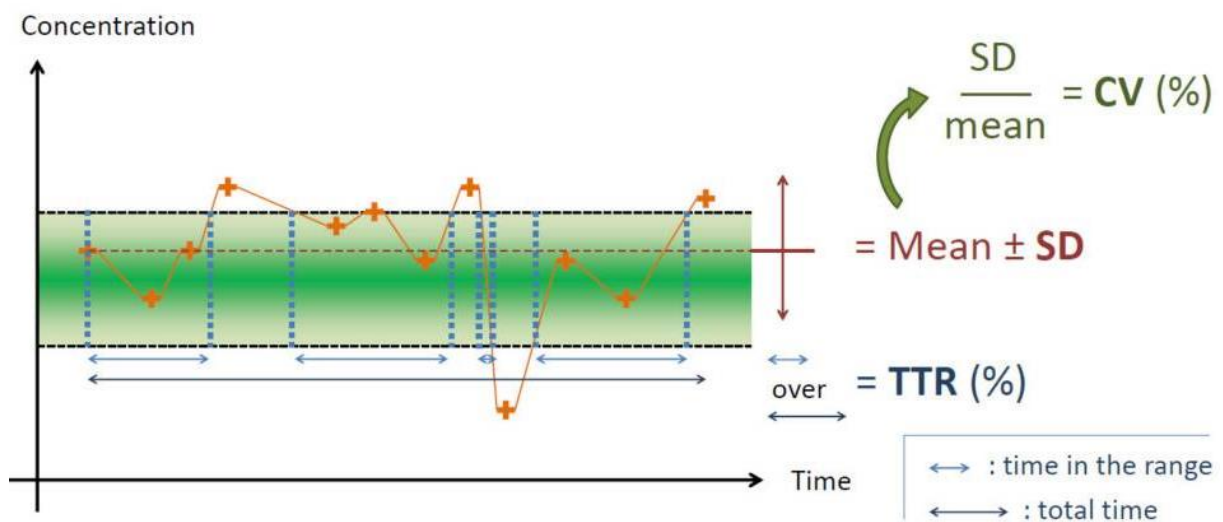


Abbildung 19 – Graphische Darstellung der IPV von Tacrolimus. In orange sind die Tacrolimus-Blutspiegel dargestellt, schwarz der therapeutische Bereich. Die blau gestrichelten Linien stellen die Phasen dar, in denen die Blutspiegel innerhalb des therapeutischen Bereiches liegen (SD = Standardabweichung; mean = Mittelwert der Blutspiegel; CV = coefficient of variation; TTR = time in therapeutic range) [Quelle: The Role of Intra-Patient Variability of Tacrolimus Drug Concentrations in Solid Organ Transplantation: A Focus on Liver, Heart, Lung and Pancreas; Coste G. und Lemaitre F.; 2022¹⁷⁸].

Dass die Pharmakokinetik von Tacrolimus hohen interindividuellen Schwankungen unterliegt, ist hinreichend bekannt. Gründe dafür sind unter anderem Polymorphismen der Cytochrom-P4503A-Enzyme, Komedikation, der Einfluss durch die Nahrungsaufnahme (fettreiche Mahlzeiten reduzieren die Resorption) oder Verdauungsunregelmäßigkeiten. Für Tacrolimus wurde untersucht, dass Patienten mit persistierender Diarrhö signifikant höhere Blutspiegel aufweisen und meist eine Dosisreduktion um 30 % erforderlich ist. Als Ursache wird eine Veränderung der intestinalen Permeabilität und des Metabolismus (reduzierte P-gp-Aktivität in der Darmmukosa) angenommen.¹⁷⁹ An erster Stelle wird eine hohe IPV jedoch durch Non-

Adhärenz bedingt.^{179,180} Auch für lebertransplantierte Patienten wurden bereits einige Studien mit der IPV als Marker durchgeführt. Dabei wurde sowohl für pädiatrische, also auch für erwachsene Patienten mit einer erhöhten IPV der Blutspiegel ein erhöhtes Risiko für eine Transplantatabstoßung nachgewiesen.¹⁷⁸ Durch die starken Schwankungen der Immunsuppressivaspiegel kommt es zu häufigen Phasen mit sub- und supratherapeutischen Spiegeln. Folgen davon sind zum einen eine Aktivierung des Immunsystems und Auslösung einer Immunreaktion und zum anderen verstärkte UAWs und Organtoxizitäten.¹⁷⁸ Es ist beschrieben, dass eine hohe Tacrolimus IPV mit einem reduzierten Langzeitüberleben bei nierentransplantierten Patienten assoziiert wird.¹⁸¹

Einen einheitlichen Grenzwert für die CV gibt es in der Literatur noch nicht. Sapir et al. beschreiben, dass die Erhöhung der Standardabweichung der Tacrolimus-Talspiegel um eine Einheit zu einem um 27 % erhöhten Risiko für Transplantatschäden führt.¹⁸² In dem Review von Gonzales et al. aus dem Jahr 2020 wird beschrieben, dass NTx-Patienten mit einer Tac IPV größer 30 % ein erhöhtes Risiko für ein schlechtes Langzeit-Outcome haben.¹⁸⁰ Die genaue Relevanz und Bewertung der intraindividuellen Immunsuppressiva-Schwankungen müssen in Folgestudien noch geklärt werden. Sicher ist jedoch, dass die Ursachen für hohe intraindividuelle Variabilität von entscheidender Bedeutung sind und deren Kenntnis erforderlich ist, um eine adäquate Prophylaxe und Therapie, mit dem Ziel die Langzeitprognose zu verbessern, durchzuführen.¹⁷⁹ Auch bei optimierter Dosierung der Immunsuppressiva anhand der IPV bleibt die Arzneimittel-Adhärenz der Patienten ein entscheidender Faktor und muss gefördert werden.

5.9 Vergleich der Methoden zur Adhärenz-Messung

Da es bisher keine perfekte Methode zur Bestimmung der Arzneimittel-Adhärenz gibt, wurden in der vorliegenden Arbeit die Empfehlungen der Literatur umgesetzt und verschiedene direkte und indirekte Methoden der Adhärenz-Messung von LTx-Patienten mit der immunsuppressiven Therapie kombiniert. Die verschiedenen Methoden lieferten dabei unterschiedliche Ergebnisse und unterschieden sich stark in ihrem Aufwand, den anfallenden Kosten, der Validität der Methode und der Praktikabilität. Durch keine der Methoden konnte ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Mittels elektronischer Adhärenz-Messung mit den MEMS[®]-Dosen konnten die umfangreichsten und detailliertesten Daten erhoben werden. Erwartungsgemäß lieferte dabei die TA die höchsten Adhärenz-Raten, da sich bei dieser Art der Berechnung Tage mit Über- und Underdosierung ausgleichen können. Gleiches gilt auch für die Bestimmung mittels Pharmacy refill. Beide Methoden überschätzen in der Regel die Adhärenz der Patienten, da die Qualität der Einnahme unberücksichtigt bleibt. Patienten die zum Beispiel phasenweise keine und dann

übermäßige viele Kapseln einnehmen, würden bei dieser Art der Berechnung nicht auffallen, obwohl sie sich in doppelter Hinsicht nicht-adhärenz verhalten. Genauer wird die Adhärenz der Patienten mit der DA und TiA beschrieben. Die DA-Raten sind in der Regel niedriger als TA-Raten und die TiA-Raten niedriger als die DA-Raten. Ein Nachteil der MEMS[®]-Methode ist die indirekte Bestimmung. Bei jeder Öffnung der Dose wird auf eine Entnahme geschlossen, ohne genau zu wissen ob und wie viele Kapseln entnommen wurden. Ein weiterer Nachteil ist der hohe Ressourcenaufwand für die MEMS[®]-Dosen und deren Befüllung. Als gut umsetzbar und kostengünstig erwies sich die Selbsteinschätzung der Adhärenz mittels BAASIS[®]-Fragebogen. Mit der subjektiven Methode schätzten sich die Patienten erstaunlicherweise als weniger adhärenz ein (IG 48 % adhärenz; KG 46 % adhärenz 6 Monate nach LTx) als mit objektiven Methoden gemessen. Wegen der kleinen Fallzahl sind die Daten mit Vorsicht zu interpretieren. Als direkte Methode zur Adhärenz-Bestimmung wurden die Talspiegel der Immunsuppressiva herangezogen. Allerdings muss die Bewertung einzelner Talspiegel als Determinante für Non-Adhärenz aufgrund hoher Variabilität kritisch hinterfragt werden. Die in der vorliegenden Studie ausgewerteten Immunsuppressiva-Talspiegel stimmen jedoch gut mit den DA-Raten überein. Keine der aktuellen Adhärenz-Messmethoden verfügt über eine hohe Sensitivität und Spezifität, weshalb in der Literatur die Kombination verschiedener Methoden empfohlen wird.^{93,183} Als Goldstandard gilt derzeit die elektronische Adhärenz-Bestimmung, zum Beispiel mittels MEMS[®]. Der Hersteller gibt die Genauigkeit der Methode mit 97 % an.¹⁸⁴ Die Genauigkeit der MEMS[®]-Dosen ist jedoch stark von der Batterielaufzeit abhängig. Bei einer Batterielaufzeit von 18 bzw. 24 Monaten zu Studienbeginn zeigen 20 % bzw. 100 % der MEMS[®]-Dosen alle Öffnungen korrekt an.¹⁸⁵ Auch Bedienungsfehler durch die Patienten (bis zu 42 %) können zu falsch niedrigen Adhärenz-Raten führen.^{93,186} Im Vergleich zu anderen Messmethoden der Adhärenz zeigen die elektronischen Messmethoden jedoch die höchsten Werte für Genauigkeit. Eine vergleichende Übersicht ist in Tabelle 58 aufgezeigt.

Tabelle 58 - Sensitivität und Spezifität verschiedener Messmethoden der Adhärenz zusammengefasst und modifiziert nach Gokoel et al.⁹³ (EM = elektronisches Messsystem).

Messmethode	Anzahl Studien	Referenzstandard	Sensitivität ¹	Spezifität ²
Blutspiegelbestimmung der Immunsuppressiva	3	EM	30 – 83 %	17 – 80 %
Kollateralreport (Arzt)	2	EM	15 – 100 %	33 – 93 %
Selbsteinschätzung	4	EM	23 – 57 %	68 – 90 %
Composite adherence score (Selbsteinschätzung, Blutspiegelbestimmung, Kollateralreport (Arzt))	1	EM	72 %	45 %

¹ Sensitivität: Fähigkeit der Methode, Compliance als solche zu messen

² Spezifität: Empfindlichkeit der Methode, Non-Compliance zu messen

Im „Nonadherence Consensus Conference Summary Report“ aus dem Jahr 2009 wird die Verwendung eines „Composite adherence score“, bestehend aus Selbsteinschätzung des Patienten, Blutspiegelbestimmung und Einschätzung durch den behandelnden Arzt, als Alternative zur elektronischen Adhärenz-Bestimmung, wegen der im Vergleich höchsten Werte für Sensitivität und Spezifität, empfohlen.¹⁸³ Aufgrund der einfachen und kostengünstigen Umsetzung könnte dieser Score im klinischen Alltag als schnelle und zuverlässige Methode zur Detektion von nicht-adhärenenten Patienten verwendet werden.⁹³ Aus unserer Sicht ist allerdings die Adhärenz-Einschätzung durch den behandelnden Arzt wenig zuverlässig und die Dosierung der Immunsuppressiva nach Talspiegel mittels der IPV zu optimieren. Zur weiteren Optimierung der Dosierung und Adhärenz-Messung könnte die MEMS®-Methode durch die wireless observed therapy (WOT) abgelöst werden. Die Methode bietet den Vorteil, dass die Einnahme und der Zeitpunkt der Einnahme genau bestimmt werden können. Nachteilig ist, dass die Methode sehr kostenintensiv ist, Haut- und/oder gastrointestinale Beschwerden durch die Sensorpille und das Sensorpflaster hervorgerufen werden können, die Sensorpille nur für orale Arzneiformen zur Verfügung steht und die Tatsache das manche Patienten diese Art der Überwachung als befremdlich empfinden könnten.^{93,187}

5.10 Korrelation von Non-Adhärenz und Abstoßungsreaktionen

Ein Zusammenhang zwischen nicht-adhärentem Verhalten mit der Immunsuppressiva-Einnahme und Auftreten von Abstoßungsreaktionen innerhalb der ersten zwölf Monate nach LTx konnte in der vorliegenden Studie nicht gezeigt werden. Gründe dafür sind die insgesamt geringe Zahl von aufgetretenen Abstoßungsreaktionen und die zu kleine Fallzahl für diese

Fragestellung. Von den sechs aufgetretenen Abstoßungsreaktionen war jedoch eine auf Non-Adhärenz zurückzuführen. Die Abstoßung trat unmittelbar am Studienende auf und war nach Angaben des Patienten auf Drug Holidays von drei Tagen zurückzuführen. Bei den fünf anderen Abstoßungen handelte es sich um T-Zell-vermittelte Abstoßungen (früher: akute zelluläre Abstoßung), die mit einer Glucocorticoid-Stoßtherapie erfolgreich behandelt werden konnten und keinen Zusammenhang mit nicht-adhärentem Verhalten aufwiesen. Dass auch bei Patienten mit DA-Raten unter 80 % keine Abstoßungsreaktionen aufgetreten sind, kann mit dem Phänomen der Immuntoleranz der Leber erklärt werden. So ist lange bekannt, dass nach LTx niedrigere Immunsuppressiva-Blutspiegel notwendig sind, als nach Transplantation anderer solider Organe und auch das Risiko für Abstoßungen geringer ist. Weiterhin wird für 20 – 30 % der Patienten die Ausbildung einer spontanen Immuntoleranz nach LTx beschrieben.¹⁴⁴ Die zugrundeliegenden Mechanismen sind bisher nicht vollständig geklärt, jedoch spielen regulatorische T-Zellen (T_{regs}) eine Rolle bei der Entstehung der Immuntoleranz. Aktuelle Studien untersuchen Biomarker, um eine Immuntoleranz vorherzusagen zu können und forschen an pharmakologischen Strategien zur gezielten Toleranzinduktion. Vor allem für Patienten mit starken UAWs durch die immunsuppressive Therapie und onkologischen Komorbiditäten wäre die Möglichkeit einer Langzeittherapie mit reduzierter Immunsuppressiva-Dosis oder gar das Absetzen der Immunsuppression von Vorteil.¹⁸⁸

5.11 Soziodemographische und klinische Determinanten der Adhärenz

Zwei soziodemographische und zwei klinische Determinanten der Adhärenz wurden in der vorliegenden Studie untersucht. Ausgewertet wurden die Daten des Gesamtkollektives, wobei sich für keinen der Einflussfaktoren ein statistischer Zusammenhang mit der DA ergab. Für die Determinanten Geschlecht und primäre Lebererkrankung konnten keine Auffälligkeiten und kein Zusammenhang mit der DA festgestellt werden.

Das durchschnittliche Alter für DA-adhärenente Patienten lag bei 55 Jahren, dass der DA-nicht-adhärenenten bei 53 Jahren. Der Einfluss des Alters auf die Adhärenz ist sehr heterogen und wird in der Literatur überwiegend für pädiatrische und geriatrische Patienten beschrieben. Die WHO beschreibt für Kinder und Adoleszente eine Adhärenz-Rate von durchschnittlich 58 %, wobei Adoleszente meist eine geringere Adhärenz aufweisen. Bei diesem Patientenkollektiv hat der Einfluss der Erziehungsberechtigten eine große Bedeutung für die Adhärenz. Die zweite Risikogruppe sind Personen über 60 Jahre. Die hier niedrigeren Adhärenz-Raten sind jedoch nicht durch willentliche Non-Adhärenz bedingt, sondern durch z.B. die Komplexität der Arzneimitteltherapie, kognitive Einbußen und Komorbiditäten.^{65,189} In der Zukunft ist eine weitere Zunahme der Patienten über 60 Jahre zu erwarten. Im Eurotransplantraum ist der Anteil

an LTx-Patienten im Zeitraum von 2009 bis 2016 in einer Altersspanne von 50 - 64 Jahren um ca. 3 % gestiegen, für die Altersgruppe der über 65-Jährigen beträgt der Zuwachs ca. 35 %.¹⁹⁰ Bei Entlassung aus der Klinik nahmen die Patienten im Mittel neun Arzneimittel ein, nach sechs Monate waren es im Mittel sechs Arzneimittel. Zwischen DA-adhärenenten und DA-nicht-adhärenenten Patienten konnte kein statistisch signifikanter Unterschied ermittelt werden (adhärent: $\bar{X} = 7$; nicht-adhärent: $\bar{X} = 5$). Auffällig dabei ist, dass die DA-adhärenenten Patienten im Mittel mehr Arzneimittel einnahmen. In der Literatur wird zumeist beschrieben, dass mit zunehmender Anzahl an einzunehmenden Arzneimitteln die Adhärenz abnimmt.^{65,191} Auch in der Studie von Heeb, die die Adhärenz von Patienten vor Leber- und Nierentransplantation untersuchte, konnte dieses Phänomen gezeigt werden (DA bei 1,5 – 3 Tabletten/Tag: 55 %; DA bei ≥ 7 Tabletten/Tag: 21 %).¹⁰¹ Wahrscheinlich ist nicht nur die Anzahl der Arzneimittel, sondern auch die Einnahmefrequenz pro Tag entscheidend. In einem Review von 76 Studien wurde der Zusammenhang zwischen der Einnahmefrequenz und der Therapietreue untersucht. Die Adhärenz war bei Patienten mit einmal täglicher Einnahme signifikant höher als bei Patienten mit dreimal täglicher Applikation ($p = 0,008$; dose-taking compliance 1 Dosis: 79 %, 4 Dosen 50 %).¹⁹² Eine Reduktion der Einnahmehäufigkeit stellt eine Option zur Verbesserung der Adhärenz dar.¹⁹³ Ein systematisches Review aus 2021 beschreibt, dass multimorbide Patienten in Bezug auf die einzelnen Indikationen unterschiedliche Adhärenz-Raten aufweisen. So wird zum Beispiel beschrieben, dass Patienten mit Diabetes mellitus und Hypertonie zwar zu 39,8 % nicht-adhärenent bzgl. der Diabetes-Medikation, aber nur zu 23,8 % nicht-adhärenent bzgl. der Hypertonie-Medikation sind.¹⁹⁴ Da in der vorliegenden Studie nur Immunsuppressiva mit zweimal täglicher Einnahme untersucht wurden und die DA nur für die Immunsuppressiva ermittelt wurde, ist der Einfluss der Gesamtzahl der eingenommenen Arzneimittel mit Vorsicht zu interpretieren. Die Adhärenz in Bezug auf die Einnahmehäufigkeit verschiedener Immunsuppressiva (Prograf[®] und Advagraf[®]) wurde in der Studie von Eberlin untersucht. Hierbei zeigte sich eine höhere DA (97 %) für Patienten mit einmal täglicher Einnahme von Advagraf[®] im Vergleich zur zweimal täglichen Einnahme von Prograf[®] (90 %).¹⁰⁸

5.12 Fragebogen zum Patientenwissen

Die Erfassung des Patientenwissens ist ein wichtiges Element der Pharmazeutischen Betreuung, denn ein gut informierter Patient nimmt seine Arzneimittel zuverlässiger ein. Das Patientenwissen wurde in der vorliegenden Studie mit einem modifizierten Fragebogen nach Partovi et al. erhoben.¹³⁹ Der Wissensfragebogen mit 20 Items wurde bei Entlassung in Interview-Form durch den Krankenhausapotheker durchgeführt und sechs Monate nach LTx von den Patienten selbst ausgefüllt. Zu beiden Zeitpunkten hatten die Patienten der IG ein besseres Wissen zur Immunsuppressiva-Therapie als die Patienten der KG. Wenn auch der

Unterschied zwischen beiden Gruppen nicht statistisch signifikant war, lassen die im Mittel höheren Punktzahlen der IG vermuten, dass durch Pharmazeutische Betreuung das Patientenwissen verbessert werden kann. Dies war auch in der Studie von Klein et al. am hiesigen Transplantationszentrum der Fall.⁹⁸ In einer auswärtigen Studie bei LTx-Patienten verbesserte sich der Wissensscore der Patienten durch Pharmazeutische Betreuung um mehr als 20 %. Das Wissen über die Begleitmedikation, wie beispielsweise Antibiotikaprophylaxen lag vor der Beratung bei 15 % und nach der Beratung zwischen 50 – 60 %.¹⁹⁵

Bereits in der Studie von Partovi et al. 1995 wurde beschrieben, dass organtransplantierte Patienten gut informiert sind in Bezug auf Namen, Indikation und Dosierung ihrer Arzneimittel, allerdings schlecht bezüglich UAWs.¹³⁹ Dies war auch in vergangenen und der jetzigen Studie am hiesigen Transplantationszentrum der Fall. Bei Entlassung wussten 100 % bzw. 89 % der Patienten der IG bzw. KG wie ihr immunsuppressives Arzneimittel heißt und 94 % bzw. 100 % konnten die Indikation korrekt nennen. Die Frage bzgl. der UAWs konnten jedoch nur 56 % der IG- und 33 % der KG-Patienten richtig beantworten.⁹⁸ Ein Grund dafür könnte sein, dass sich Patienten ungern mit der Thematik der UAWs auseinandersetzen.

5.13 Fragebogen zur Beratungsqualität

Zur Erfassung der Beratungsqualität und Patientenzufriedenheit wurde allen Patienten am Ende der Studie ein Fragebogen zugeschickt, der von 18 Patienten der IG und zwölf der KG beantwortet wurde. Der Fragebogen war im Sinne einer 4-Punkte-Likert-Skala konzipiert, um den Patienten keine Ausweichmöglichkeit bei der Beantwortung zu bieten. Um einen „Ja-Sage-Bias“ zu verhindern, wurden die Fragen fünf, sechs und zehn negativ formuliert.

Alle Patienten der IG zeigten eine hohe oder sehr hohe Zufriedenheit mit den in den Beratungsgesprächen vermittelten Informationen zum Umgang mit Arzneimitteln und der Lebensführung und gaben an neue Informationen erhalten zu haben. In der KG waren 17 % der Patienten diesbezüglich nicht oder gar nicht zufrieden. Weiterhin gab ein Patient der KG an, dass die Beratung zu knapp gewesen sei und weitere zwei Patienten, dass nicht ausreichend Zeit war, um Fragen zu stellen bzw. die Fragen nicht verständlich beantwortet wurden. Auch in der Literatur wird beschrieben, dass die Ärzte insgesamt zu wenig Zeit mit ihren Patienten verbringen und nicht ausreichend über die korrekte Anwendung von Arzneimittel und UAWs informieren.⁸¹ Dabei ist erwiesen, dass ein guter Informationsgrad des Patienten über seine Medikation positiv mit der Adhärenz verknüpft ist.¹⁹⁶ Das schriftliche Informationsmaterial empfanden 80 % der IG-Patienten als sehr hilfreich. Dieser Bewertung ist zu entnehmen, dass die im Rahmen der Studie erstellte Patientenbroschüre eine geeignetere Informationsquelle für die Patienten nach LTx darstellt als die Standardbroschüre der AVTC. Unterstützt wird

diese Annahme durch die Tatsache, dass die Ärzte der AVTC nach Ende der Studie die Broschüre allen transplantierten Patienten zur Verfügung stellen möchten. Da der eingesetzte Fragebogen nicht validiert ist, sind die Ergebnisse von rein informellem Charakter.

6 Ausblick

Die Messung der Adhärenz organtransplantierte Patienten ist von besonderer Bedeutung, da die Folgen einer Non-Adhärenz sowohl zu großem gesundheitlichem Schaden für den Patienten als auch zu einer enormen Belastung des Gesundheitssystems führen. Um nicht-adhärenzte Patienten frühzeitig zu erkennen, sollten auch im klinischen Alltag im Rahmen der Kontrolluntersuchungen regelmäßig Adhärenz-Messungen durchgeführt werden. Als Mittel der Wahl empfehlen sich dafür validierte Fragebögen zur Selbsteinschätzung (z.B. BAASIS®). Im Rahmen von Studien ist die objektive Methode der elektronischen Adhärenz-Messung z.B. mittels MEMS® noch immer der Goldstandard. In Zukunft könnten jedoch Systeme wie die *wirelessly observed therapy* (WOT) vermehrt genutzt werden, da es sich dabei um eine direkte Methode der Adhärenz-Messung handelt, mit dem Vorteil sehr detaillierte Daten zum Einnahmezeitpunkt zu liefern. Anstelle der singulären Betrachtung von Immunsuppressiva-Talspiegel könnte zukünftig die *intra-patient variability* (IPV) der Immunsuppressiva-Spiegel als neuer Biomarker genutzt werden. Die IPV gibt Auskunft über die Fluktuation der Immunsuppressiva-Spiegel über einen bestimmten Zeitraum bei gleichbleibender Dosierung der Immunsuppression. Zu niedrige oder zu hohe Spiegel sind u.a. Folge von non-adhärentem Einnahmeverhalten und könnten damit detektiert werden. Es ist nachgewiesen, dass starke Schwankungen der Blutspiegel zu klinischen Nachteilen für die Patienten führen. Genaue Grenzwerte für die IPV müssen durch größere Studien noch untersucht und beschrieben werden.

Limitierend für das Langzeitüberleben transplantierte Patienten ist derzeit nicht die Wirksamkeit der Immunsuppression, sondern deren UAWs. Durch Induktionstherapien mit z.B. hochdosierten Glucocorticoiden, Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten oder Antithymozytenglobulin (ATG) wird versucht die postoperative CNI-Therapie verzögert oder in reduzierter Dosis zu starten. Aktuelle Forschungen widmen sich deshalb dem Phänomen der Immuntoleranz, welche bei lebertransplantierte Patienten beobachtet wird. Durch gezielte Induktion einer Immuntoleranz könnte teilweise oder vollständig auf immunsuppressive Arzneimittel verzichtet werden, was vor allem für Patienten mit starken UAWs der Immunsuppressiva und/oder onkologischen Komorbiditäten von großer Bedeutung wäre. Ein vielversprechender Forschungsansatz in diesem Bereich wurde im Rahmen des EU-finanzierten Projekts „The ONE Study“ untersucht, bei welchem nierentransplantierte Patienten eine Zelltherapie erhielten und dadurch die Dosis der Immunsuppressiva stark reduziert oder von einer Kombinations- auf eine Monotherapie umgestellt werden konnte.²⁰

Der positive Einfluss einer Pharmazeutischen Betreuung auf die Adhärenz lebertransplantierte Patienten konnte in einer Vorgängerstudie bereits gezeigt werden. Da Immunsuppressiva zu den erklärungsbedürftigen Arzneimitteln zählen und deren korrekte Anwendung essenziell

für das Langzeitoutcome der Patienten ist, sollte die Pharmazeutische Betreuung organtransplanterter Patienten zukünftig weiter ausgebaut werden. Ein Grundstein zur Umsetzung im ambulanten Bereich wurde durch die Einführung der pharmazeutischen Dienstleistung „Pharmazeutische Betreuung von Organtransplantierten“ gelegt. Wünschenswert wäre die Durchführung dieser Dienstleistung auch im stationären Bereich, da dort zum einen die fachliche Kompetenz im Sinne von speziell geschulten Krankenhausapothekern und Fachärzten vermehrt gegeben ist und zum anderen alle Quellen zur Durchführung einer umfassenden Medikationsanalyse zur Verfügung stehen und auf kurzem Weg mit den behandelnden Fachärzten Rücksprache gehalten werden kann. Als Tool zur Förderung der Adhärenz sollte der BMP flächendeckend eingesetzt werden. Die vorliegende Studie hat gezeigt, dass der BMP von Patienten als hilfreich erachtet wird, jedoch von den Ärzten überwiegend noch nicht ausgestellt wird. Hier kann der Krankenhausapotheker durch die Erstellung des BMP unterstützend eingreifen und die AMTS für Patienten nach LTx verbessern.

7 Zusammenfassung

Bei der immunsuppressiven Therapie nach Lebertransplantation (LTx) ist die Adhärenz entscheidend für das Langzeitüberleben, denn Non-Adhärenz kann zu Abstoßungsreaktionen, Organverlust oder sogar Tod führen. In der vorliegenden Studie wurde der Einfluss der pharmazeutischen Betreuung unter Nutzung des bundeseinheitlichen Medikationsplans (BMP) als Tool zur Adhärenz-Förderung bei Patienten nach LTx untersucht. Bei der Studie handelte es sich um eine monozentrische, offene, prospektive, randomisierte Interventionsstudie mit Kontrollgruppendesign. Im Zeitraum von November 2018 bis Mai 2021 konnten 48 Patienten in die Studie eingeschlossen werden. Jeweils 24 Patienten wurden in die Interventions- und Kontrollgruppe (IG und KG) randomisiert und über einen Zeitraum von zwölf Monaten beobachtet. Patienten der IG erhielten eine ärztliche plus eine pharmazeutische Betreuung unter Nutzung des BMP. Patienten der KG erhielten nur eine ärztliche Betreuung unter Nutzung des BMP.

Die primäre Fragestellung der Studie untersuchte, ob sich die Adhärenz von LTx Patienten durch eine zusätzliche pharmazeutische Betreuung unter Nutzung des BMP im Vergleich zur alleinigen ärztlichen Betreuung unter Nutzung des BMP verbessert. Als primäre Zielgröße wurde dafür die Dosing-Adherence (DA) mittels MEMS[®]-Dosen bestimmt. Als sekundäre Zielgrößen wurden die Taking (TA)- und Timing-Adherence (TiA), sowie Drug Holidays (DH) mittels MEMS[®] erfasst. Weitere angewandte Adhärenz-Bestimmungsmethoden waren der Pharmacy refill, der BAASIS[®]-Fragebogen, eine Rating-Skala zur Einschätzung der Adhärenz durch den behandelnden Arzt und die Blutspiegelbestimmung der Immunsuppressiva. Als Determinanten mit Einfluss auf die Adhärenz wurden Geschlecht, Alter, die primäre Lebererkrankung und die Anzahl an Arzneimitteln sechs Monate nach LTx analysiert. Weiterhin wurde das Patientenwissen, die Zufriedenheit mit der Beratungsqualität und die Korrelation zwischen der DA und Abstoßungsreaktionen untersucht.

Von den 48 rekrutierten Patienten schieden drei Patienten noch vor Entlassung aus der Klinik aus der Studie aus. Nach der Per-Protokoll-Analyse konnten die MEMS[®]-Daten von 17 Patienten der IG und 20 Patienten der KG für die DA und TA, sowie die Daten von 10 Patienten der IG und 18 Patienten der KG für die TiA und DH ausgewertet werden. Für Patienten der IG konnte eine mittlere DA-Rate von $92 \pm 9 \%$ und für Patienten der KG von $77 \pm 33 \%$ ermittelt werden. Auch die Raten der TA und TiA lagen für Patienten der IG höher als für Patienten der KG. Für keine der mittels MEMS[®] gemessenen Adhärenz-Raten war der Unterschied zwischen IG und KG statistisch signifikant. Anhand der DA-Rate konnten 88 % der IG-Patienten und 70 % der KG-Patienten als adhärenz eingestuft werden ($p = 0,246$). Die gleiche Tendenz, jedoch mit niedrigeren Raten zeigte sich bei der Adhärenz-Messung mittels BAASIS[®] sechs Monate nach LTx. Hier wurden 48 % der IG-Patienten und 46 % der KG-Patienten als adhärenz

eingestuft. Eine Korrelation zwischen dem BAASIS[®] und der DA-Rate mittels MEMS[®] lag nicht vor. Auch bei der Talspiegelbestimmung der Immunsuppressiva wurden im Mittel mehr Patienten der IG (95 %) als adhären eingestuft als Patienten der KG (85 %). Auch hier war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant und es konnte keine Korrelation zur DA-Rate mittels MEMS[®] nachgewiesen werden. Umgekehrt erwiesen sich bei den DH 78 % der KG-Patienten und 60 % der IG-Patienten als adhären. Ebenso waren gemäß Pharmacy-refill-Auswertung mehr Patienten der KG adhären (KG = 86 %, IG = 83 %).

Im Beobachtungszeitraum wurden sechs Abstoßungsreaktionen dokumentiert. Es ergab sich keine Korrelation der DA-Rate mittels MEMS[®] und den beobachteten Abstoßungsreaktionen, wobei zu beachten ist, dass das Studienkollektiv klein war.

Keine der untersuchten Determinanten konnte als Einflussfaktor für Non-Adhärenz identifiziert werden. Am auffälligsten war, dass adhären Patienten sechs Monate nach LTx im Mittel mehr Arzneimittel einnahmen (\bar{x} = 7 Arzneimittel) als nicht-adhären Patienten (\bar{x} = 5 Arzneimittel). Die Auswertung des Patientenwissens ergab für Patienten der IG zu beiden Zeitpunkten im Mittel höhere Punktzahlen (6 Monate: IG = 13,3 Punkte; KG = 12,5 Punkte; 12 Monate: IG = 15,1 Punkte; KG = 14,0 Punkte). Den Fragebogen zur Beratungsqualität am Studienende beantworteten 18 Patienten der IG und 12 der KG. Hier zeigte sich für IG-Patienten durchweg eine hohe Zufriedenheit mit den Beratungsgesprächen und auch dem schriftlichen Informationsmaterial. Patienten der KG zeigten auch eine hohe Zufriedenheit, jedoch wurde von einzelnen Patienten bemängelt, dass sich der Beratende zu wenig Zeit genommen hat, Fragen nicht ausreichend gestellt werden konnten und auch die Antworten nicht immer verständlich formuliert waren.

Im Hinblick auf die Nutzung des BMP als Tool zur Adhärenz-Förderung kann zusammenfassend gesagt werden, dass Patienten der IG den BMP als hilfreiche und sinnvolle Unterstützung empfanden. In der KG wurde von den Ärzten überwiegend kein BMP ausgestellt, sodass sich dessen Einfluss auf die Adhärenz nicht bewerten lässt.

Insgesamt zeigten die ermittelten Adhärenz-Raten, dass Patienten nach LTx von einer Pharmazeutischen Betreuung profitieren. Das Konzept der Pharmazeutischen Betreuung von organtransplantierten Patienten sollte deshalb ausgeweitet und in eine regelhafte Betreuung überführt werden. Mit der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass die Zielsetzung einer Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) und Förderung der Verbreitung eines AMTS-geprüften Medikationsplans mit Hilfe der neu etablierten pharmazeutischen Dienstleistung (pDL) „Pharmazeutische Betreuung von Organtransplantierten“ realisierbar ist.

8 Summary

Adherence to the immunosuppressive medication is crucial for longterm survival after liver transplantation (LT), as non-adherence can lead to organ rejection, organ loss or even to death. Pharmaceutical care, including patient education regarding their individual medication, may increase medication adherence. In this single-center, randomized, controlled, interventional study, the impact of patient education and training including the use of the German standardized medication plan (“Bundeseinheitlicher Medikationsplan”, BMP) on medication adherence of liver transplant patients was investigated.

From November 2018 to May 2021, a total of 48 liver transplant patients were recruited at the University Medical Center Mainz according to the predefined inclusion and exclusion criteria and randomized equally in two groups (interventional (IG) and control group (CG)). For each participant, the study period lasted 12 months. Patients in the interventional group received additional education by a clinical pharmacist while patients in the control group received standard medical care, including the use of the BMP in both groups.

The primary endpoint of the study was the dosing adherence (DA) rate with immunosuppressant tacrolimus or cyclosporine measured by electronic event measurement systems MEMS[®]. Secondary endpoints, also determined via MEMS[®], were the rates of taking adherence (TA), timing adherence (TiA), and drug holidays (DH). Medication adherence of the participants was further assessed by calculating the pharmacy refill rate, measurement of tacrolimus and cyclosporine serum concentrations, evaluating patients’ answers to the BAASIS[®] questionnaire, and an adherence rating by the treating physicians. Gender, age, type of underlying liver disease, and the number of medicinal products used six months after LT (exact date) were recorded, since they all can influence medication adherence. In addition, patients’ knowledge about immunosuppressive therapy, satisfaction with the educational service, and the correlation between dosing adherence and organ rejection were assessed.

According to the per-protocol analysis (45 liver transplant patients) and the MEMS[®] data retrieved for 17 IG patients and 20 CG patients, the mean DA rate amounted to 92 ± 9 % for IG Patients and 77 ± 33 % for CG patients. Based on the individual DA rate, 88 % of IG patients and 70 % of CG patients were dichotomized as adherent ($p = 0.246$). The TA and TiA rates (TA: 17 IG patients, 20 CG patients; TiA: 10 IG patients, 18 CG patients) were also higher for IG patients than for CG patients, but without significant differences.

According to the filled BAASIS[®] questionnaires at six months after LT, 48 % of the IG patients and 46 % of CG patients were dichotomized as adherent. There was no correlation between

the BAASIS[®] self-assessment and the DA rate assessed by MEMS[®]. According to the tacrolimus/cyclosporine trough serum levels, more IG patients (95 %) than CG patients (85 %) were categorized as adherent. The difference between the groups was not significant and no correlation was found between the DA rate assessed by MEMS[®] and the trough serum levels. On the other hand, 78 % and 86 % of CG patients and 60 % and 83 % of IG patients were categorized as adherent according to the number of DH and pharmacy refill, respectively.

There was no correlation between the DA rate assessed by MEMS[®] and the incidence of organ rejection (six in total), in which it should be noted that the study population was small.

None of the investigated parameters was identified as an influencing factor for non-adherence. Most strikingly, six months after LT, patients classified as adherent used a higher number of medicinal products ($\bar{X} = 7$) than non-adherent patients ($\bar{X} = 5$). Average patient knowledge scores regarding immunosuppressive therapy were higher for IG patients compared to CG patients at both time points of evaluation (6 months: IG = 13.3 points, CG = 12.5 points; 12 months: IG = 15.1 points, CG = 14.0 points). IG patients ($n = 18$) stated a higher level of satisfaction with the counselling service and the written information material than CG patients ($n = 12$). Some patients of the CG group mentioned that physicians took too little time for counselling.

The usage of the BMP turned out to be a useful tool to improve adherence of patients in the IG. In the CG, the influence of the BMP on adherence was not evaluable since most physicians did not create and use a patient-individual BMP as counselling tool. Consequently, the BMP and its information were rated worse by CG patients than by IG patients.

The present study showed that establishing pharmaceutical care for organ transplant patients by using the BMP as counselling tool is feasible and does increase medication adherence and medication safety. Therefore, pharmaceutical care for organ transplant patients should be implemented regularly and care givers are encouraged to use the BMP as a regular tool.

9 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 – 3-Monats-Mortalität in Abhängigkeit vom MELD-Score (Eigene Darstellung nach „Richtlinie zur Organtransplantation gem. § 16 TPG der Bundesärztekammer“ ⁹).....	2
Abbildung 2 - Zelluläre Wirkmechanismen auf Ebene der T-Zellen und antigenpräsentierenden Zellen der häufig angewendeten Immunsuppressiva (Quelle: Meneghini et al.; Immunosuppressive drugs modes of action ²⁶).	8
Abbildung 3 – Darstellung des Prozesses der Adhärenz mit der Arzneimittelanwendung eingeteilt in die Phasen Initiierung, Implementierung und Abbruch. Nachbildung von I. Arnet et al. mit Genehmigung von B. Vrijens ^{50,57}	15
Abbildung 4 - Schematische Darstellung des Studienverlaufs für die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe über die zwölf Monate Beobachtungszeit nach Lebertransplantation (eigene Darstellung).	36
Abbildung 5 - Beispielhafter bundeseinheitlicher Medikationsplan für einen lebertransplantierten Patienten. Blau umrahmt Feld des Headers (Identifikationsblock und 2D-Barcode), orange umrahmt Medikationstabelle unterteilt mit Zwischenüberschriften.	44
Abbildung 6 – Frage 1 der Rating-Skala: 4-Punkte-Likert-Skala zur Einschätzung der Adhärenz durch den behandelnden Arzt.....	51
Abbildung 7 - Frage 2 der Rating-Skala: Angabe möglicher Gründe für die geringe Adhärenz der Patienten durch den behandelnden Arzt.....	51
Abbildung 8 - Flussdiagramm zur Entwicklung des Patientenkollektives vom Einschluss bis zur Auswertung inklusive der Dropouts.	61
Abbildung 9 - Anzahl Beobachtungstage mit einer MEMS [®] -Dose für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe als Boxplot ([Median; 25., 75. Quartil]; Ende des Whiskers = Minimum, Maximum; ° = Ausreißer (Wert liegt außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstandes).	65
Abbildung 10 – Boxplot-Darstellung der mittels MEMS [®] ermittelten prozentualen DA-Raten der Interventions- und Kontrollgruppe (Median; 25., 75. Quartil; Ende des Whiskers = Minimum, Maximum; ° = Ausreißer (Wert liegt außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstandes)).	67

Abbildung 11 – Boxplot-Darstellung der mittels MEMS® ermittelten prozentualen TA-Raten der Interventions- und Kontrollgruppe (Median; 25., 75. Quartil; Ende des Whiskers = Minimum, Maximum; ° = Ausreißer (Wert liegt außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstandes)).....	69
Abbildung 12 - Boxplot-Darstellung der mittels MEMS® ermittelten prozentualen TiA-Raten der Interventions- und Kontrollgruppe (Median; 25., 75. Quartil; Ende des Whiskers = Minimum, Maximum; ° = Ausreißer (Wert liegt außerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstandes)).....	71
Abbildung 13 - Darstellung der Pharmacy-refill-Rate in Abhängigkeit von der Taking-Adherence als Streudiagramm mit linearer Regressionsgeraden und Bestimmtheitsmaß für Patienten der Interventionsgruppe (n = 17).	73
Abbildung 14 - Darstellung der Pharmacy-refill-Rate in Abhängigkeit von der Taking-Adherence als Streudiagramm mit linearer Regressionsgeraden und Bestimmtheitsmaß für Patienten der Kontrollgruppe (n = 20).....	74
Abbildung 15 - Darstellung der Adhärenz mittels BAASIS® als Balkendiagramm unter Angabe der relativen Häufigkeiten zu den Zeitpunkten Entlassung, sowie zwei, sechs und zwölf Monate nach Lebertransplantation (IG = Interventionsgruppe (n = 23); KG = Kontrollgruppe (n = 22)).	78
Abbildung 16 - Balkendiagramm der Adhärenz-Raten für die Interventions- und Kontrollgruppe geordnet nach Messmethode (IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; DA = Dosing-Adherence; TA = Taking-Adherence; TiA = Timing-Adherence; DH = Drug Holidays; Pr = Pharmacy refill; BAASIS® = BAASIS® Fragebogen; RS = Rating-Skala; BS = Blutspiegelbestimmung).....	85
Abbildung 17 - Darstellung der prozentualen Häufigkeit korrekter Antworten zum Patientenwissen zur immunsuppressiven Therapie zum Zeitpunkt der Entlassung. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Fragen stichpunktartig dargestellt, die ausformulierten Fragen sind in Kapitel 3.9 beschrieben (Interventionsgruppe N = 18, Kontrollgruppe N = 18).	88
Abbildung 18 - Darstellung der prozentualen Häufigkeit korrekter Antworten zum Patientenwissen zur immunsuppressiven Therapie nach sechs Monaten. Aus Gründen der Übersichtlichkeit sind die Fragen stichpunktartig dargestellt, die ausformulierten Fragen sind in Kapitel 3.9 beschrieben (Interventionsgruppe N = 18, Kontrollgruppe N = 18).....	89

Abbildung 19 – Graphische Darstellung der IPV von Tacrolimus. In orange sind die Tacrolimus-Blutspiegel dargestellt, schwarz der therapeutische Bereich. Die blau gestrichelten Linien stellen die Phasen dar, in denen die Blutspiegel innerhalb des therapeutischen Bereiches liegen (SD = Standardabweichung; mean = Mittelwert der Blutspiegel; CV = coefficient of variation; TTR = time in therapeutic range) [Quelle: The Role of Intra-Patient Variability of Tacrolimus Drug Concentrations in Solid Organ Transplantation: A Focus on Liver, Heart, Lung and Pancreas; Coste G. und Lemaitre F.; 2022¹⁷⁸].111

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – Ätiologie der Leberzirrhose ^{1,2}	3
Tabelle 2 – Auflistung der gängigen immunsuppressiven Arzneimittel mit Wirkstoffbezeichnung, zugehöriger pharmakotherapeutischer Gruppe und Zulassungsstatus (LTx = Lebertransplantation; HTx = Herztransplantation; NTx = Nierentransplantation; PTx = Pankreastransplantation; LuTx = Lungentransplantation).....	6
Tabelle 3 – Beschreibung, pharmakologische Wirkung und Wirkmechanismus der vier am häufigsten eingesetzten Immunsuppressiva nach LTx (FKBP-12 = FK-binding-protein 12; IMPDH = Inosinmonophosphat-Dehydrogenase; MPA = Mycophenolsäure; IL = Interleukin; mTOR = mechanistic Target of Rapamycin). ²⁶⁻²⁸	7
Tabelle 4 – Auflistung der wichtigsten pharmakokinetische Eigenschaften der vier relevanten Immunsuppressiva (BV = Bioverfügbarkeit; HWZ = Halbwertszeit; MPAG = Mycophenolsäure-Glucuronid (inaktiver Metabolit)).....	8
Tabelle 5 – Auflistung der wichtigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen der für die Studie relevanten Immunsuppressiva (MPA = Mycophenolsäure; CMV = Cytomegalievirus). 9	
Tabelle 6 – Vergleich der Zielspiegel (gemessen als Talspiegel im Vollblut) der Basisimmunsuppressiva Tacrolimus und Ciclosporin A gemäß Fachinformation, klinikinterner SOP Immunsuppression nach LTX (AVTC; Stand 05.08.2022) und der International Liver Transplantation Society.....	12
Tabelle 7 - Klinisch relevante pharmakokinetische Interaktionen gemäß LADME-Schema der beiden Immunsuppressiva Tacrolimus und Ciclosporin A (LADME = Liberation, Absorption, Metabolisierung, Distribution, Exkretion).....	13
Tabelle 8 – Zehn Gründe für Non-Adhärenz, modifiziert nach I. Arnet und W. Haefeli (Grundlagen der Arzneimitteltherapie) ⁶⁰ , dargestellt als schematische Erscheinungsbilder der Non-Adhärenz und dazugehörigen Beschreibungen.	17
Tabelle 9 – Die Adhärenz beeinflussende Faktoren, deren Ausprägung und Maßnahmen zur Verbesserung modifiziert nach WHO 2003. ^{63,65}	20
Tabelle 10 – Direkte und indirekte Messmethoden der Adhärenz mit Beispielen (BAASIS [®] = Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medication Scale; MMAS-4 bzw. 8 =	

Morisky Medication Adherence Scales mit 4 bzw. 8 Items; MEMS® = Medication Event Monitoring System).	22
Tabelle 11 – Übersicht zu elektronischen Adhärenz-Messsystemen mit kurzer Funktionsbeschreibung und jeweiligen Beispielen.....	24
Tabelle 12 – Ausgewählte Adhärenz-Studien bei lebertransplantierten Patienten (DC = Dosing-Compliance, TC = Taking-Compliance, TiC = Timing-Compliance, IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe, a = Jahre, n.a. = not available, IS = Immunsuppressiva, y.p.t. = years post transplantation, MMAS-8 = 8-item Morisky Medication Adherence Scale, ITAS = immunosuppressant therapy adherence instrument, MLVI = medication level variability index).	27
Tabelle 13 - Ein- und Ausschlusskriterien.....	37
Tabelle 14 - Zeitpunkt und Inhalte der ersten und zweiten Patientenvisite.....	39
Tabelle 15 – Zeitpunkt und Inhalte der Patientenvisiten drei, vier und fünf.	40
Tabelle 16 - Die in der vorliegenden Studie verwendeten Typen der Medikationsanalyse nach der PCNE-Systematik (PCNE = Pharmaceutical Care Network Europe). Dargestellt ist der jeweilige Typ der Medikationsanalyse und die zugrundeliegenden Informationsquellen (MA = Medikationsanalyse; MD = Medikationsdatei; AM = Arzneimittel).....	41
Tabelle 17 - Tabellarische Übersicht zum Aufbau des BMP. Dargestellt sind die für die vorliegende Studie relevanten Felder, sowie deren Inhalt und die Art der Eintragung.	42
Tabelle 18 – Praxisrelevante Informationen der in der vorliegenden Studie genutzten Immunsuppressiva in MEMS®-Dosen (FAM = Fertigarzneimittel).	46
Tabelle 19 - Fragen des BAASIS® (Version vom 06.03.2017) und ableitbare Rückschlüsse hinsichtlich der Adhärenz mit der immunsuppressiven Therapie.	49
Tabelle 20 - Therapeutische Zielspiegel der Basisimmunsuppressiva gemäß SOP Immunsuppression nach LTX (AVTC) an der Universitätsmedizin Mainz (Stand 05.08.2022) ⁴⁵	52
Tabelle 21 - Tabellarische Darstellung der Parameter mit Datenquelle und Zeitpunkt der Datenerhebung, welche auf einen Zusammenhang mit der Dosing-Adherence untersucht wurden.	53

Tabelle 22 - Tabellarische Auflistung der Fragen des Fragebogens zum Patientenwissen. ...	54
Tabelle 23 - Sekundäre Zielgrößen der Studie, kurze Beschreibung und angewendete statistische Testverfahren (IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; DA = Dosing-Adherence; LTx = Lebertransplantation).....	56
Tabelle 24 - Soziodemographische und klinische Daten des Patientenkollektivs zum Zeitpunkt Studieneinschluss sowie der Dropout-Patienten.	60
Tabelle 25 - Dauer der Beratungsgespräche durch den Krankenhausapotheker in Minuten für die Patienten der Interventionsgruppe.	62
Tabelle 26 – Auflistung der durch den Krankenhausapotheker erstellten BMPs für Patienten der Interventionsgruppe zu vier Zeitpunkten und Angaben zu Einnahmehinweisen und Einnahmegründen (x = BMP erstellt für Patienten; n.a. = not available).	63
Tabelle 27 - Auflistung der durch den behandelnden Arzt erstellten BMPs für Patienten der Kontrollgruppe zu vier Zeitpunkten und Angaben zu Einnahmehinweisen und Einnahmegründen (x = BMP erstellt für Patienten; Ø = kein BMP erstellt für Patienten; n.a. = not available; * = ausgestellt von Hausapotheke).....	64
Tabelle 28 - Beobachtungszeitraum der Interventions-/Kontrollgruppe mit MEMS®-Dosen in Tagen angegeben als Median und Spannweite.....	65
Tabelle 29 – Mittels MEMS® ermittelte DA-Raten der Interventions- und Kontrollgruppe für den Beobachtungszeitraum von ca. zwölf Monaten, angegeben als Mittelwert, Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum sowie 25- und 75 % Quartil.....	66
Tabelle 30 - Dichotomisierung der Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe anhand der DA-Raten in adhärent und nicht-adhärent unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit und Signifikanz.	67
Tabelle 31 - Mittels MEMS® ermittelte TA-Raten der Interventions- und Kontrollgruppe für den Beobachtungszeitraum von ca. zwölf Monaten unter Angabe des Mittelwertes, Standardabweichung, Medians, Minimum und Maximum sowie des 25- und 75 % Quartils.	68
Tabelle 32 - Dichotomisierung der Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe anhand der TA-Raten in adhärent und nicht-adhärent unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit und Signifikanz.	69

Tabelle 33 - Mittels MEMS® ermittelte TiA-Raten der Interventions- und Kontrollgruppe für den Beobachtungszeitraum von ca. zwölf Monaten unter Angabe des Mittelwertes, Standardabweichung, Medians, Minimum und Maximum sowie des 25- und 75 % Quartils.	70
Tabelle 34 - Dichotomisierung der Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe anhand der TiA-Raten in adhären und nicht-adhären unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit und Signifikanz.	71
Tabelle 35 - Darstellung der Drug Holidays (DH) als absolute und relative Häufigkeiten der Interventions-(IG) und Kontrollgruppe (KG) über ca. zwölf Monate.....	72
Tabelle 36 - Dichotomisierung der Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe anhand der DH-Raten in adhären und nicht-adhären unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeit und Signifikanz.	72
Tabelle 37 - Dichotomisierung der Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe in adhären und nicht-adhären bezüglich des Pharmacy refills unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten und der Signifikanz.	73
Tabelle 38 - Auflistung der Fragen des BAASIS®-Fragebogens und Angabe der Non-Adhärenz als absolute und relative Häufigkeit ermittelt mit dem BAASIS® Fragebogen für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten Entlassung, zwei, sechs und zwölf Monate nach Lebertransplantation (IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe).....	76
Tabelle 39 - Adhärenz-Einstufung gemäß BAASIS® Fragebogen zu den Zeitpunkten Entlassung, zwei, sechs und zwölf Monate nach Lebertransplantation als absolute und relative Häufigkeit (IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe).....	77
Tabelle 40 - Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Dosing-Adherence mittels MEMS®-Auswertung und der Arzneimittel-Adhärenz mittels BAASIS®-Fragebogens zum Zeitpunkt sechs Monate nach Lebertransplantation, angegeben als absolute und relative Häufigkeiten und Angabe der Signifikanz.	78
Tabelle 41 – Auflistung der mittels Rating-Skala durch die behandelnden Ärzte gegebenen Punktzahlen zur Patienten-Adhärenz für Patienten der Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten zwei, sechs und zwölf Monate (Adhärenz: 4 = sehr hoch, 3 = hoch, 2 = niedrig, 1 = sehr niedrig; n.a. = not available).....	79

Tabelle 42 - Auflistung der mittels Rating-Skala durch die behandelnden Ärzte gegebenen Punktzahlen zur Patienten-Adhärenz für Patienten der Kontrollgruppe zu den Zeitpunkten zwei, sechs und zwölf Monate (Adhärenz: 4 = sehr hoch, 3 = hoch, 2 = n.....)	80
Tabelle 43 - Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Dosing-Adherence gemäß MEMS®-Auswertung und der Arzneimittel-Adhärenz mittels Rating-Skala zum Zeitpunkt sechs Monate nach LTx, angegeben als absolute und relative Häufigkeiten und der Signifikanz.....	81
Tabelle 44 – Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten der Immunsuppressiva-Blutspiegel, unterteilt in subtherapeutisch, therapeutisch und supratherapeutisch, zu den Zeitpunkten sechs und zwölf Monate nach LTx für Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe.....	82
Tabelle 45 - Dichotomisierung der Patienten der Interventions- und Kontrollgruppe in adhären und nicht-adhären anhand der subtherapeutischen Blutspiegel sechs Monate nach LTx. Darstellung der absoluten und relativen Häufigkeiten, sowie der Signifikanz.....	82
Tabelle 46 - Darstellung des Zusammenhangs zwischen Dosing-Adherence gemäß MEMS®-Auswertung und Adhärenz gemäß supratherapeutischen Blutspiegeln der Immunsuppressiva sechs Monate nach LTx, angegeben als absolute und relative Häufigkeiten sowie der Signifikanz.....	83
Tabelle 47 - Zusammenschau der Messergebnisse zur Adhärenz der LTx-Patienten mit der immunsuppressiven Therapie. Angegeben sind die Messmethoden und der jeweils als adhären eingestufte Anteil der Patienten unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten und der Gruppenvergleich (LTx = Lebertransplantation).....	84
Tabelle 48 – Akute und chronische Abstoßungsreaktionen innerhalb der Interventions- und Kontrollgruppe sowie des Gesamtkollektivs während der zwölfmonatigen Beobachtungszeit der Studie, dargestellt als absolute und relative Häufigkeiten.....	85
Tabelle 49 - Darstellung des Zusammenhangs zwischen der Dosing-Adherence und akuten Abstoßungsreaktionen des Gesamtkollektivs innerhalb der ersten zwölf Monate nach Lebertransplantation, angegeben als absolute und relative Häufigkeiten und Angabe der Signifikanz.....	86
Tabelle 50 - Soziodemographische und therapiebezogene Determinanten der Dosing-Adherence des Gesamtkollektivs, dargestellt als Mittelwert und Standardabweichung bzw.	

absolute und relative Häufigkeiten, mit Angabe der Signifikanz, ermittelt mit Mann-Whitney-U-Test oder exaktem Fisher Test (LTx = Lebertransplantation, DA = Dosing-Adherence)....87

Tabelle 51 - Darstellung der Punktzahlen zum Patientenwissen für beide Gruppen als Gesamtauswertung, angegeben als Mittelwert, Standardabweichung (SD), Median, sowie der Signifikanz.....89

Tabelle 52 – Zustimmungsraten zur Beratungsqualität von Patienten der Interventionsgruppe und Kontrollgruppe unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten (IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe).....91

Tabelle 53 - Ausgewählte Kommentare der Teilnehmer zur Beratungsqualität.93

Tabelle 54 - Vergleich der in Adhärenz-Studien der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz mittels MEMS® erhobenen DA- und TA-Raten bei lebertransplantierten Patienten (IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe).....101

Tabelle 55 - Vergleich der in Adhärenz-Studien der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz mittels MEMS® erhobenen TiA und DH-Raten bei lebertransplantierten Patienten (IG = Interventionsgruppe, KG = Kontrollgruppe).....103

Tabelle 56 –Ergebnisübersicht zu Arzneimittel-Adhärenz-Studien gemäß Selbsteinschätzung mittels BAASIS®-Fragebogens und gemäß elektronischer Messung (IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe; LTx = Lebertransplantation; NTx = Nierentransplantation; DA = Dosing-Adherence; TA = Taking-Adherence; TiA = Timing-Adherence).....107

Tabelle 57 – Ausgewählte Arzneimittel-Adhärenz-Studien und Adhärenz-Messung mittels MEMS® und Fremdeinschätzung durch den behandelnden Arzt (DA = Dosing-Adherence; TA = Taking-Adherence; TiA = Timing-Adherence; LTx = Lebertransplantation; IG = Interventionsgruppe; KG = Kontrollgruppe).....109

Tabelle 58 - Sensitivität und Spezifität verschiedener Messmethoden der Adhärenz zusammengefasst und modifiziert nach Gokoel et al.⁹³ (EM = elektronisches Messsystem).114

11 Literaturverzeichnis

1. Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK. Liver cirrhosis. *The Lancet*. 2014;383(9930):1749-1761. doi:10.1016/S0140-6736(14)60121-5.
2. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2013;110(6):85-91. doi:10.3238/arztebl.2013.0085.
3. Tannapfel A, Klöppel G. *Pathologie: Leber, Gallenwege und Pankreas*. 3. Auflage. Berlin: Springer; 2020. Pathologie.
4. Bernsmeier C, Gottardi A de. Hepatologie: Die Leberzirrhose ist nicht mehr die Leberzirrhose! *Swiss Med Forum*. 2018. doi:10.4414/smf.2018.08015.
5. Labenz C, Toenges G, Schattenberg JM, et al. Health-related quality of life in patients with compensated and decompensated liver cirrhosis. *Eur J Intern Med*. 2019;70:54-59. doi:10.1016/j.ejim.2019.09.004.
6. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *Journal of Hepatology*. 2006;44(1):217-231. doi:10.1016/j.jhep.2005.10.013.
7. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Borg PC ter. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-871. doi:10.1053/he.2000.5852.
8. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-470. doi:10.1053/jhep.2001.22172.
9. *Richtlinien zur Organtransplantation Leber gemäß § 16 TPG*; 2019. [https://www.bun-
desaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-
Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx20190924.pdf](https://www.bun-
desaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-
Ordner/RL/RiliOrgaWIOvLeberTx20190924.pdf). Accessed December 20, 2020.
10. Strassburg CP, Trautwein C. Immunologisch vermittelte Lebererkrankungen. *Gastroenterologie*. 2018;13(3):170. doi:10.1007/s11377-018-0248-7.
11. European Liver Transplant Registry. Specific results by disease. <http://www.eltr.org/Specific-results-by-disease.html>. Updated December 20, 2020. Accessed December 20, 2020.

12. Kwong AJ, Ebel NH, Kim WR, et al. OPTN/SRTR 2020 Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant.* 2022;22 Suppl 2:204-309. doi:10.1111/ajt.16978.
13. Lazo M, Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease: a global perspective. *Semin Liver Dis.* 2008;28(4):339-350. doi:10.1055/s-0028-1091978.
14. Tacke F, Koch A, Trautwein C. Aktuelle Therapieoptionen für die dekompensierte Leberzirrhose auf der Intensivstation. *Gastroenterologe.* 2014;9(6):548-554. doi:10.1007/s11377-014-0916-1.
15. Eurotransplant International Foundation. Annual Report 2019. <https://www.eurotransplant.org/wp-content/uploads/2020/06/Annual-Report-2019.pdf>. Accessed February 19, 2024.
16. Rana A, Ackah RL, Webb GJ, et al. No Gains in Long-term Survival After Liver Transplantation Over the Past Three Decades. *Ann Surg.* 2019;269(1):20-27. doi:10.1097/SLA.0000000000002650.
17. Bundesgesundheitsministerium. Fragen und Antworten zum Thema Organspende. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/praevention/organspende/faqs.html#c15465>. Updated December 28, 2020. Accessed December 28, 2020.
18. Welker M-W, Schnitzbauer AA. Aktuelle Aspekte der Immunsuppression nach Transplantation solider Organe. *Gastroenterologe.* 2019;14(4):289-295. doi:10.1007/s11377-019-0357-y.
19. Herzer K, Strassburg CP, Braun F, et al. Selection and use of immunosuppressive therapies after liver transplantation: current German practice. *Clinical transplantation.* 2016;30(5):487-501. doi:10.1111/ctr.12708.
20. Sawitzki B, Harden PN, Reinke P, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (The ONE Study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials. *The Lancet.* 2020;395(10237):1627-1639. doi:10.1016/S0140-6736(20)30167-7.
21. Charlton M, Levitsky J, Aqel B, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation.* 2018;102(5):727-743. doi:10.1097/TP.0000000000002147.

22. Kroy D, Trautwein C. Immunsuppression nach Lebertransplantation. *Gastroenterologe*. 2018;13(3):195-198. doi:10.1007/s11377-018-0252-y.
23. Turner AP, Knechtle SJ. Induction immunosuppression in liver transplantation: a review. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2013;26(7):673-683. doi:10.1111/tri.12100.
24. Muduma G, Saunders R, Odeyemi I, Pollock RF. Systematic Review and Meta-Analysis of Tacrolimus versus Ciclosporin as Primary Immunosuppression After Liver Transplant. *PLoS One*. 2016;11(11):e0160421. doi:10.1371/journal.pone.0160421.
25. Hartono C, Muthukumar T, Suthanthiran M. Immunosuppressive drug therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(9):a015487. doi:10.1101/cshperspect.a015487.
26. Meneghini M, Bestard O, Grinyo JM. Immunosuppressive drugs modes of action. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2021;54-55:101757. doi:10.1016/j.bpg.2021.101757.
27. Di Maira T, Little EC, Berenguer M. Immunosuppression in liver transplant. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020;46-47:101681. doi:10.1016/j.bpg.2020.101681.
28. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus*. 2005;14(3_suppl):2-8. doi:10.1191/0961203305lu2109oa.
29. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Sandimmun Optoral Kapseln. https://www.gelbe-liste.de/produkte/Sandimmun-Optoral-10-mg-Weichkapseln_126762/fachinformation. Updated 05.2023.
30. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Certican Tabletten. <https://klinischeforschung.novartis.de/dokumente/fachinformationen-certican-tabletten/>. Updated 05.2022.
31. Novartis Pharma GmbH. Fachinformation Myfortic magensaftresistente Tabletten. <https://www.fachinfo.de/pdf/008338>. Updated January 31, 2023.
32. Roche Registration GmbH. Fachinformation CellCept Filmtabletten. <file:///C:/Users/Alina/Downloads/Fachinformation-CellCept-Filmtabletten-022020.pdf>. Updated February 29, 2020.
33. Astellas Pharma GmbH. Fachinformation Prograf Hartkapseln. https://www.astellas.com/de/system/files/FI_Prograf%28TM%29_Hartkapseln.pdf. Updated May 31, 2018.

34. Crowe A, Bruelisauer A, Duerr L, Guntz P, Lemaire M. Absorption and intestinal metabolism of SDZ-RAD and rapamycin in rats. *Drug Metab Dispos.* 1999;27(5):627-632.
35. European Medicines Agency. European Public Assessment Report zu Advagraf® der EMA, 2007.
36. Garnock-Jones KP. Tacrolimus prolonged release (Envarsus®): a review of its use in kidney and liver transplant recipients. *Drugs.* 2015;75(3):309-320. doi:10.1007/s40265-015-0349-2.
37. Salawi A. Self-emulsifying drug delivery systems: a novel approach to deliver drugs. *Drug Deliv.* 2022;29(1):1811-1823. doi:10.1080/10717544.2022.2083724.
38. Friman S, Bäckman L. A new microemulsion formulation of cyclosporin: pharmacokinetic and clinical features. *Clin Pharmacokinet.* 1996;30(3):181-193. doi:10.2165/00003088-199630030-00001.
39. Shipkova M, Hesselink DA, Holt DW, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Everolimus: A Consensus Report. *Ther Drug Monit.* 2016;38(2):143-169. doi:10.1097/FTD.0000000000000260.
40. Kuypers DRJ, Le Meur Y, Cantarovich M, et al. Consensus report on therapeutic drug monitoring of mycophenolic acid in solid organ transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):341-358. doi:10.2215/CJN.07111009.
41. van Gelder T, Le Meur Y, Shaw LM, et al. Therapeutic drug monitoring of mycophenolate mofetil in transplantation. *Ther Drug Monit.* 2006;28(2):145-154. doi:10.1097/01.ftd.0000199358.80013.bd.
42. Seger C, Vogeser M. Immunsuppressiva-Medikamentenspiegelmessung – reine Routine? / Immunosuppressant drug monitoring: a routine undertaking? *LaboratoriumsMedizin.* 2010;34(3):117-128. doi:10.1515/JLM.2010.027.
43. Becker A, Backman JT, Itkonen O. Comparison of LC-MS/MS and chemiluminescent immunoassays for immunosuppressive drugs reveals organ dependent variation in blood cyclosporine concentrations. *Clin Chim Acta.* 2020;508:22-27. doi:10.1016/j.cca.2020.05.007.
44. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: a systematic

- review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2012;12(10):2797-2814. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04140.x.
45. Narttek A, Bodenstein M. *Immunsuppression nach LTX (AVTC): Initiale Immunsuppression (IS) nach Lebertransplantation.* [SOP]. Version 1. Mainz; 2022.
46. Berufsverband Deutscher Nervenärzte e.V. Interaktionen. *NeuroTransmitter.* 2009;(11):53-55. https://www.bvdn.de/images/neurotransmitter/2009/112009_NeuroTransmitter.pdf. Accessed January 3, 2021.
47. Halling F. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Interaktionen wichtiger zahnärztlicher Wirkstoffe. *Zahnmedizin up2date.* 2022;16(05):441-455. doi:10.1055/a-1961-5828.
48. Jones WHS. *On decorum and the physician: Hippokrates and an English translation Vol II.* London: Heinemann William; 1923.
49. Reiser SJ. What modern physicians can learn from Hippocrates. *Cancer.* 2003;98(8):1555-1558. doi:10.1002/cncr.11565.
50. Vrijens B, Geest S de, Hughes DA, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 2012;73(5):691-705. doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x.
51. Sackett D.L., Haynes R.B. (Eds.), Ulmer RA. Compliance with Therapeutic Regimens // Book review. *The Johns Hopkins University Press.* 1977;8(8 // 5):1017-1019. doi:10.1016/S0005-7894(77)80177-9.
52. Haynes RB. Determinants of compliance the disease and the mechanics of treatment. *Haynes, R B, D W Taylor And D L Sackett (Ed) Compliance in Health Care Xvi+516p The Johns Hopkins University Press.* 1979:49-62. <https://eurekamag.com/research/028/069/028069034.php>.
53. Burkhart PV, Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. *J Nurs Scholarsh.* 2003;35(3):207.
54. las Cuevas C de. Towards a clarification of terminology in medicine taking behavior: compliance, adherence and concordance are related although different terms with different uses. *Curr Clin Pharmacol.* 2011;6(2):74-77. doi:10.2174/157488411796151110.

55. Seemann U, Kissling W. Volkskrankheit „Noncompliance“-Ursachen, Folgen, Therapiemöglichkeiten. *Psychoneuro*. 2008;34:405-409.
56. The ABC Project team. Ascertaining Barriers for Compliance: Ascertaining Barriers for Compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicines in Europe: Final Report of the ABC Project (Deliverable 7.1). <http://abcproject.eu/img/ABC%20data%20release%20application%20form.doc>.
57. Arnet I, Haag M, Hersberger KE. Initiierung, Implementierung, Abbruch: Die neue Taxonomie der Adhärenz und ihre Bedeutung für die Betreuung von Epilepsiepatienten. *Epileptologie*. 2017;(34):52-59.
58. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-497. doi:10.1056/NEJMra050100.
59. Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Medication adherence and persistence: a comprehensive review. *Adv Ther*. 2005;22(4):313-356. doi:10.1007/BF02850081.
60. Arnet I, Haefeli W. Grundlagen der Arzneimitteltherapie: Gründe für fehlende Arzneimittelwirkung.
61. Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation*. 2009;119(23):3028-3035. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.768986.
62. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: a systematic review. *BMJ Open*. 2018;8(1):e016982. doi:10.1136/bmjopen-2017-016982.
63. Laufs U, Böhm M, Kroemer HK, Schüssel K, Griese N, Schulz M. Strategien zur Verbesserung der Einnahmetreue von Medikamenten. *Dtsch Med Wochenschr*. 2011;136(31-32):1616-1621. doi:10.1055/s-0031-1281566.
64. Mennini FS, Marcellusi A, Schulenburg JMG von der, et al. Cost of poor adherence to anti-hypertensive therapy in five European countries. *Eur J Health Econ*. 2015;16(1):65-72. doi:10.1007/s10198-013-0554-4.
65. Organization WH. *Adherence to Long-term Therapies: Evidence for Action*. Geneva: World Health Organization; 2003. <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=284583>.

66. Molloy GJ, Perkins-Porras L, Bhattacharyya MR, Strike PC, Steptoe A. Practical support predicts medication adherence and attendance at cardiac rehabilitation following acute coronary syndrome. *J Psychosom Res.* 2008;65(6):581-586. doi:10.1016/j.jpsychores.2008.07.002.
67. Doggrell SA. Adherence to medicines in the older-aged with chronic conditions: does intervention by an allied health professional help? *Drugs Aging.* 2010;27(3):239-254. doi:10.2165/11532870-000000000-00000.
68. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2010;44(9):1410-1421. doi:10.1345/aph.1P150.
69. M. Seehausen PH. Adhärenz im Praxisalltag effektiv fördern. *Deutsches Ärzteblatt.* 2011;108(43):A 2276–80.
70. Renneberg B, Hammelstein P. *Gesundheitspsychologie.* Heidelberg: Springer; 2006. <https://ebookcentral.proquest.com/lib/kxp/detail.action?docID=968521>.
71. Langewitz W, Denz M, Keller A, Kiss A, Rüttimann S, Wössmer B. Spontaneous talking time at start of consultation in outpatient clinic: cohort study. *BMJ.* 2002;325(7366):682-683. doi:10.1136/bmj.325.7366.682.
72. L. Burggraf. Kommunikation ist der Schlüssel zur Adhärenz. *DERMATOLOGIE PRAXIS.* 2021;31(3). https://www.medizinonline.ch/system/files/dp3-21_web.pdf#page=6.
73. D. Gröber-Grätz MG. Auswirkungen der Medikamenten- Rabattverträge auf die Arzneitherapie im hausärztlichen Setting. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin.* 2010;86(7/8):305-311. doi:10.3238/zfa.2010.0305.
74. Haynes RB, Taylor DW, Sackett DL, Gibson ES, Bernholz CD, Mukherjee J. Can simple clinical measurements detect patient noncompliance? *Hypertension.* 1980;2(6):757-764. doi:10.1161/01.hyp.2.6.757.
75. Hartman L, Lems WF, Boers M. Outcome measures for adherence data from a medication event monitoring system: A literature review. *J Clin Pharm Ther.* 2019;44(1):1-5. doi:10.1111/jcpt.12757.

76. Baumgartner PC, Haynes RB, Hersberger KE, Arnet I. A Systematic Review of Medication Adherence Thresholds Dependent of Clinical Outcomes. *Front Pharmacol.* 2018;9:1290. doi:10.3389/fphar.2018.01290.
77. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int.* 2015;2015:217047. doi:10.1155/2015/217047.
78. Tan X, Patel I, Chang J. Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8). *Innov Pharm.* 2014;5(3). doi:10.24926/iip.v5i3.347.
79. Dobbels F, Berben L, Geest S de, et al. The psychometric properties and practicability of self-report instruments to identify medication nonadherence in adult transplant patients: a systematic review. *Transplantation.* 2010;90(2):205-219. doi:10.1097/TP.0b013e3181e346cd.
80. Murri R, Antinori A, Ammassari A, et al. Physician estimates of adherence and the patient-physician relationship as a setting to improve adherence to antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;31 Suppl 3:S158-62. doi:10.1097/00126334-200212153-00015.
81. Loayza N, Crettol S, Riquier F, Eap CB. Adherence to antidepressant treatment: what the doctor thinks and what the patient says. *Pharmacopsychiatry.* 2012;45(5):204-207. doi:10.1055/s-0032-1306311.
82. Zeller A, Taegtmeyer A, Martina B, Battegay E, Tschudi P. Physicians' ability to predict patients' adherence to antihypertensive medication in primary care. *Hypertens Res.* 2008;31(9):1765-1771. doi:10.1291/hypres.31.1765.
83. Meddings J, Kerr EA, Heisler M, Hofer TP. Physician assessments of medication adherence and decisions to intensify medications for patients with uncontrolled blood pressure: still no better than a coin toss. *BMC Health Serv Res.* 2012;12:270. doi:10.1186/1472-6963-12-270.
84. Berg KM, Arnsten JH. Practical and conceptual challenges in measuring antiretroviral adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;43 Suppl 1:S79-87. doi:10.1097/01.qai.0000248337.97814.66.

85. Santschi V, Wuerzner G, Schneider M-P, Bugnon O, Burnier M. Clinical evaluation of IDAS II, a new electronic device enabling drug adherence monitoring. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(12):1179-1184. doi:10.1007/s00228-007-0364-7.
86. Information Mediary Corp. Med-ic-Brochure.png. <https://www.informationmediary.com/wp-content/uploads/2019/08/Med-ic-Brochure.png>. Updated August 12, 2019. Accessed January 30, 2022.
87. Haberer JE, Robbins GK, Ybarra M, et al. Real-time electronic adherence monitoring is feasible, comparable to unannounced pill counts, and acceptable. *AIDS Behav.* 2012;16(2):375-382. doi:10.1007/s10461-011-9933-y.
88. Haberer JE, Kahane J, Kigozi I, et al. Real-time adherence monitoring for HIV antiretroviral therapy. *AIDS Behav.* 2010;14(6):1340-1346. doi:10.1007/s10461-010-9799-4.
89. DiCarlo LA. Role for direct electronic verification of pharmaceutical ingestion in pharmaceutical development. *Contemp Clin Trials.* 2012;33(4):593-600. doi:10.1016/j.cct.2012.03.008.
90. Browne SH, Umlauf A, Tucker AJ, et al. Wirelessly observed therapy compared to directly observed therapy to confirm and support tuberculosis treatment adherence: A randomized controlled trial. *PLoS Med.* 2019;16(10):e1002891. doi:10.1371/journal.pmed.1002891.
91. Aldeer M, Javanmard M, Martin R. A Review of Medication Adherence Monitoring Technologies. *ASI.* 2018;1(2):14. doi:10.3390/asi1020014.
92. Schäfer-Keller P, Steiger J, Bock A, Denhaerynck K, Geest S de. Diagnostic accuracy of measurement methods to assess non-adherence to immunosuppressive drugs in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2008;8(3):616-626. doi:10.1111/j.1600-6143.2007.02127.x.
93. Gokoel SRM, Gombert-Handoko KB, Zwart TC, van der Boog PJM, Moes DJAR, Fijter JW de. Medication non-adherence after kidney transplantation: A critical appraisal and systematic review. *Transplant Rev (Orlando).* 2020;34(1):100511. doi:10.1016/j.trre.2019.100511.
94. Morrissey PE, Flynn ML, Lin S. Medication noncompliance and its implications in transplant recipients. *Drugs.* 2007;67(10):1463-1481. doi:10.2165/00003495-200767100-00007.

95. Millson C, Considine A, Cramp ME, et al. Adult liver transplantation: UK clinical guideline - part 2: surgery and post-operation. *Frontline Gastroenterol.* 2020;11(5):385-396. doi:10.1136/flgastro-2019-101216.
96. Hoegy D, Bleyzac N, Robinson P, Bertrand Y, Dussart C, Janoly-Dumenil A. Medication adherence in pediatric transplantation and assessment methods: a systematic review. *Patient Prefer Adherence.* 2019;13:705-719. doi:10.2147/PPA.S200209.
97. Jones LS, Serper M. Medication non-adherence among liver transplant recipients. *Curr Hepatol Rep.* 2020;19(4):327-336. doi:10.1007/s11901-020-00545-7.
98. Klein A, Otto G, Krämer I. Impact of a pharmaceutical care program on liver transplant patients' compliance with immunosuppressive medication: a prospective, randomized, controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation.* 2009;87(6):839-847. doi:10.1097/TP.0b013e318199d122.
99. Kaiser V. *Evaluation der Langzeitcompliance lebertransplantierter Patienten mit der immunsuppressiven Therapie und eines Betreuungsmodells zur intersektoralen kooperativen Pharmazeutischen Betreuung durch eine Krankenhausapotheke und öffentliche Apotheken.* [Dissertation]. Mainz: Johannes Gutenberg Universitäts Mainz; 2009.
100. Heeb RM, Greif Higer G, Lutz J, et al. A Comparative, Multicenter, Observational Study of Medication Adherence in Liver Cirrhosis Patients and Dialysis Patients Using Electronic Event Measurement. *J Pharma Care Health Sys.* 2017;04(04). doi:10.4172/2376-0419.1000186.
101. Heeb RM. *Compliance- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten vor einer Nieren- oder Lebertransplantation.* [Dissertation]. Johannes Gutenberg-Universität Mainz; 2015.
102. Ryan JL, Dandridge LM, Fischer RT. Adherence to laboratory testing in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2021;25(3):e13899. doi:10.1111/petr.13899.
103. Jain M, Venkataraman J, Reddy MS, Rela M. Determinants of Medication Adherence in Liver Transplant Recipients. *J Clin Exp Hepatol.* 2019;9(6):676-683. doi:10.1016/j.jceh.2019.03.003.
104. Hartono JL, Koh T, Lee GH, et al. Predictors of Non-adherence to Immunosuppressive Therapy in Asian Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc.* 2017;49(6):1419-1424. doi:10.1016/j.transproceed.2017.02.049.

105. Leven EA, Annunziato R, Helcer J, et al. Medication adherence and rejection rates in older vs younger adult liver transplant recipients. *Clinical transplantation*. 2017;31(6). doi:10.1111/ctr.12981.
106. Promraj R, Dumronggittigule W, Sirivatanauksorn Y, et al. Immunosuppressive Medication Adherence in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2016;48(4):1198-1201. doi:10.1016/j.transproceed.2015.12.097.
107. Albekairy AM, Alkatheri AM, Jarab A, et al. Adherence and treatment satisfaction in liver transplant recipients. *Saudi J Gastroenterol*. 2016;22(2):127-132. doi:10.4103/1319-3767.164209.
108. Eberlin M. *Compliance lebertransplantiertes Patienten mit dem Immunsuppressivum Tacrolimus bei 2x täglicher im Vergleich zu 1x täglicher Einnahme*. [Dissertation]. Mainz: Johannes Gutenberg Universität Mainz; 2010.
109. Fredericks EM, Magee JC, Opari-Arrigan L, Shieck V, Well A, Lopez MJ. Adherence and health-related quality of life in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2008;12(3):289-299. doi:10.1111/j.1399-3046.2008.00901.x.
110. Shemesh E, Annunziato RA, Shneider BL, et al. Improving adherence to medications in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2008;12(3):316-323. doi:10.1111/j.1399-3046.2007.00791.x.
111. Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO, Cox KL, Wayman KI, Litt IF. Non-adherence to post-transplant care: prevalence, risk factors and outcomes in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2008;12(2):194-200. doi:10.1111/j.1399-3046.2007.00809.x.
112. Maikranz JM, Steele RG, Dreyer ML, Stratman AC, Bovaird JA. The relationship of hope and illness-related uncertainty to emotional adjustment and adherence among pediatric renal and liver transplant recipients. *Journal of pediatric psychology*. 2007;32(5):571-581. doi:10.1093/jpepsy/jsl046.
113. O'Carroll RE, McGregor LM, Swanson V, Masterton G, Hayes PC. Adherence to medication after liver transplantation in Scotland: a pilot study. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2006;12(12):1862-1868. doi:10.1002/lt.20828.

114. Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO, Cox KL, Wayman KI, Litt IF. Adolescent non-adherence: prevalence and consequences in liver transplant recipients. *Pediatr Transplant*. 2006;10(3):304-310. doi:10.1111/j.1399-3046.2005.00451.x.
115. Drent G, Haagsma EB, Geest S de, et al. Prevalence of prednisolone (non)compliance in adult liver transplant recipients. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2005;18(8):960-966. doi:10.1111/j.1432-2277.2005.00170.x.
116. Shemesh E, Shneider BL, Savitzky JK, et al. Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients. *Pediatrics*. 2004;113(4):825-832. doi:10.1542/peds.113.4.825.
117. Berlakovich GA, Langer F, Freundorfer E, et al. General compliance after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplant international : official journal of the European Society for Organ Transplantation*. 2000;13(2):129-135. doi:10.1007/s001470050298.
118. Berlakovich GA, Steininger R, Herbst F, Barlan M, Mittlböck M, Mühlbacher F. Efficacy of liver transplantation for alcoholic cirrhosis with respect to recidivism and compliance. *Transplantation*. 1994;58(5):560-565. doi:10.1097/00007890-199409150-00006.
119. OSORIO R. Predicting recidivism after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology*. 1994;20(1):105-110. doi:10.1016/0270-9139(94)90141-4.
120. Schweizer RT, Rovelli M, Palmeri D, Vossler E, Hull D, Bartus S. Noncompliance in organ transplant recipients. *Transplantation*. 1990;49(2):374-377. doi:10.1097/00007890-199002000-00029.
121. Hepler, C., Strand, L. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *American Journal of Hospital Pharmacy*. 1990;(47):533-543. https://www.cff.org.br/userfiles/file/Prescri%C3%A7%C3%A3o/68%20-%20HEP-LER,%20C%20D%20Opportunities%20and%20responsabilities%20in%20pharmaceutica l%20care_1990.pdf. Accessed April 13, 2022.
122. Schulz M., Morck H., Braun R. Neues Apothekenprofil: Good Pharmacy Practice and Pharmaceutical Care. *Pharmazeutische Zeitung*. 1993;(138(41)):3191-3197.
123. Alloway RR, Dupuis R, Gabardi S, et al. Evolution of the role of the transplant pharmacist on the multidisciplinary transplant team. *Am J Transplant*. 2011;11(8):1576-1583. doi:10.1111/j.1600-6143.2011.03601.x.

124. Bundesapothekerkammer. Curriculum „Pharmazeutische Betreuung von Organtransplantierten“.
125. Bundesministerium für Gesundheit. Aktionsplan 2010 – 2012 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland.
126. Bundesministerium für Gesundheit. Aktionsplan 2013 - 2015 des Bundesministeriums für Gesundheit zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland: Aktionsplan AMTS 2013 - 2015.
127. Gesetz für sichere digitale Kommunikation und Anwendungen im Gesundheitswesen SGB V § 31a. In: *Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung §31a*. Vol. 2015; 2015.
128. Ulmer IL. *Multizentrische, nicht-vergleichende Interventionsstudie zur Machbarkeit, Praxistauglichkeit und Akzeptanz des bundeseinheitlichen Medikationsplans bei Patienten, Apothekern und Ärzten in Rheinland-Pfalz*. [Dissertation]. Mainz: Johannes Gutenberg Universität Mainz; 2017.
129. Dormann H, Maas R, Eickhoff C, et al. Der bundeseinheitliche Medikationsplan in der Praxis : Die Pilotprojekte MetropolMediplan 2016, Modellregion Erfurt und PRIMA. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2018;61(9):1093-1102. doi:10.1007/s00103-018-2789-9.
130. Glintborg B, Andersen SE, Dalhoff K. Insufficient communication about medication use at the interface between hospital and primary care. *Qual Saf Health Care*. 2007;16(1):34-39. doi:10.1136/qshc.2006.019828.
131. Karapinar-Carkit F, Borgsteede SD, Zoer J, et al. The effect of the COACH program (Continuity Of Appropriate pharmacotherapy, patient Counselling and information transfer in Healthcare) on readmission rates in a multicultural population of internal medicine patients. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:39. doi:10.1186/1472-6963-10-39.
132. Koordinierungsgruppe des Aktionsplans AMTS. Spezifikation für einen bundeseinheitlichen Medikationsplan (BMP) gemäß § 31a SGB V: Anlage 3 – Spezifikation BMP Version 2.7 vom 15.07.2022.
133. Griese-Mammen N, Hersberger KE, Messerli M, et al. PCNE definition of medication review: reaching agreement. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):1199-1208. doi:10.1007/s11096-018-0696-7.

134. Churchand C, Smith J. How stable are medicines moved from original packs into compliance aids? *The Pharmaceutical Journal*. 2006;276:75-81. Accessed October 18, 2020.
135. Denhaerynck K, Schäfer-Keller P, Young J, Steiger J, Bock A, Geest S de. Examining assumptions regarding valid electronic monitoring of medication therapy: development of a validation framework and its application on a European sample of kidney transplant patients. *BMC Med Res Methodol*. 2008;8:5. doi:10.1186/1471-2288-8-5.
136. Deschamps AE, van Wijngaerden E, Denhaerynck K, Geest S de, Vandamme A-M. Use of electronic monitoring induces a 40-day intervention effect in HIV patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(2):247-248. doi:10.1097/01.qai.0000246034.86135.89.
137. Denhaerynck K, Dobbels F, Košťálová B, Geest S de. Psychometric Properties of the BAASIS: A Meta-analysis of Individual Participant Data. *Transplantation*. 2023. doi:10.1097/TP.0000000000004574.
138. University of Basel, Leuven-Basel Research Group. Basel Assessment of Adherence to Immunosuppressive Medications Scale (BAASIS®) – EXPLANATION.
139. Partovi N, Chan W, Nimmo CR. Evaluation of a patient education program for solid organ transplant patients. *Can J Hosp Pharm*. 1995;48(2):72-78.
140. Sam S, Guérin A, Rieutord A, Belaiche S, Bussièrès J-F. Roles and Impacts of the Transplant Pharmacist: A Systematic Review. *Can J Hosp Pharm*. 2018;71(5):324-337. Published October 31, 2018.
141. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Lebertransplantation: Grafiken zum Tätigkeitsbericht 2022 nach § 11 Abs. 5 TPG.
142. Kleist P. Vier Effekte, Phänomene und Paradoxe in der Medizin: Ihre Relevanz und ihre historischen Wurzeln. 2006;(6):1023-1027.
143. Deutsche Stiftung Organtransplantation. Jahresbericht: Organspende und Transplantation in Deutschland 2022.
144. Terrault NA, Francoz C, Berenguer M, Charlton M, Heimbach J. Liver Transplantation 2023: Status Report, Current and Future Challenges. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21(8):2150-2166. doi:10.1016/j.cgh.2023.04.005.

145. Miller GA. The magical number seven, plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychological Review*. 1956;63(2):81-97. doi:10.1037/h0043158.
146. van Merriënboer JJG, Sweller J. Cognitive Load Theory and Complex Learning: Recent Developments and Future Directions. *Educ Psychol Rev*. 2005;17(2):147-177. doi:10.1007/s10648-005-3951-0.
147. Sweller J. Implications of Cognitive Load Theory for Multimedia Learning. In: *The Cambridge handbook of multimedia learning*:19-30.
148. Astleitner H, Wiesner C. An Integrated Model of Multimedia Learning and Motivation. *Journal of Educational Multimedia and Hypermedia*. 2004;13(1):3-21.
149. Grandt D, Lappe V, Schubert I. *BARMER Arzneimittelreport 2020: Sektorenübergreifende Arzneimitteltherapie*. 1. Auflage. Wuppertal: Barmer; 2020. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse; 23.
150. Amelung S, Bender B, Meid A, et al. Wie vollständig ist der Bundeseinheitliche Medikationsplan? Eine Analyse bei Krankenhausaufnahme. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020;145(21):e116-e122. doi:10.1055/a-1212-2836.
151. Ulmer I, Mildner C, Krämer I. Intersektorale Nutzung des bundeseinheitlichen Medikationsplans. *MVF*. 2020;13(01/2020):55-60. doi:10.24945/MVF.01.20.1866-0533.2203.
152. Send AFJ, Peters-Klimm F, Bruckner T, Haefeli WE, Seidling HM. A randomized controlled trial to assess the effect of a medication plan containing drug administration recommendations on patients' drug knowledge after 2 months. *J Clin Pharm Ther*. 2017;42(1):69-74. doi:10.1111/jcpt.12476.
153. Mildner C, Krämer I. Das Dilemma der Entlassungsmedikation. *MMW-Fortschritte der Medizin Originalien III*. 2012;(154):59-67.
154. Waltering I, Schwalbe O, Hempel G. Quo vadis „Bundeseinheitlicher Medikationsplan“? *Arzneiverordnung in der Praxis*. 2018;45(4):71.
155. Bova CA, Fennie KP, Knafelz GJ, Dieckhaus D, Watrous E, Williams AB. Use of electronic monitoring devices to measure antiretroviral adherence: practical considerations. *AIDS Behav*. 2005;9(1):103-110. doi:10.1007/s10461-005-1685-0.

156. Wendel CS, Mohler MJ, Kroesen K, Ampel NM, Gifford AL, Coons SJ. Barriers to use of electronic adherence monitoring in an HIV clinic. *Ann Pharmacother.* 2001;35(9):1010-1015. doi:10.1345/aph.10349.
157. Bergmann K-Ch., Mühlig S., Petermann F. Ethische Probleme der elektronischen Compliance- Messung bei Asthmapatienten. *Pneumologie.* 2001;(55):190-194.
158. Nides MA, Tashkin DP, Simmons MS, Wise RA, Li VC, Rand CS. Improving inhaler adherence in a clinical trial through the use of the nebulizer chronolog. *Chest.* 1993;104(2):501-507. doi:10.1378/chest.104.2.501.
159. Tashkin DP, Rand C, Nides M, et al. A nebulizer chronolog to monitor compliance with inhaler use. *Am J Med.* 1991;91(4):S33-S36. doi:10.1016/0002-9343(91)90260-5.
160. Yeung M, O'Connor SA, Parry DT, Cochrane GM. Compliance with prescribed drug therapy in asthma. *Respir Med.* 1994;88(1):31-35. doi:10.1016/0954-6111(94)90171-6.
161. Dobbels F, Bleser L de, Berben L, et al. Efficacy of a medication adherence enhancing intervention in transplantation: The MAESTRO-Tx trial. *J Heart Lung Transplant.* 2017;36(5):499-508. doi:10.1016/j.healun.2017.01.007.
162. Krause AV, Bertram A, Nöhre M, Bauer-Hohmann M, Schiffer M, Zwaan M de. Use of an electronic medication monitoring device to estimate medication adherence in kidney transplant patients. *Transl Behav Med.* 2021;11(3):842-851. doi:10.1093/tbm/ibaa122.
163. Lieb M, Hepp T, Schiffer M, Opgenoorth M, Erim Y. Accuracy and concordance of measurement methods to assess non-adherence after renal transplantation - a prospective study. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):114. doi:10.1186/s12882-020-01781-1.
164. Scheel J, Reber S, Stoessel L, et al. Patient-reported non-adherence and immunosuppressant trough levels are associated with rejection after renal transplantation. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):107. doi:10.1186/s12882-017-0517-6.
165. Geest S de, Abraham I, Moons P, et al. Late acute rejection and subclinical noncompliance with cyclosporine therapy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant.* 1998;17(9):854-863.
166. Rudd P, Byyny RL, Zachary V, et al. The natural history of medication compliance in a drug trial: limitations of pill counts. *Clin Pharmacol Ther.* 1989;46(2):169-176. doi:10.1038/clpt.1989.122.

167. Oliveira PC de, Paglione HB, Silva VSe, Schirmer J, Roza BdA. Measurement of non-adherence to immunosuppressive medication in liver transplantation recipients. *Acta paul enferm.* 2019;32(3):319-326. doi:10.1590/1982-0194201900044.
168. Shafiekhani M, Shahabinezhad F, Tavakoli Z, et al. Quality of life associated with immunosuppressant treatment adherence in liver transplant recipients: A cross-sectional study. *Front Pharmacol.* 2023;14:1051350. doi:10.3389/fphar.2023.1051350.
169. Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie e.V. (DGPM), Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin e.V. *Psychosoziale Diagnostik und Behandlung von Patientinnen und Patienten vor und nach Organtransplantation*; 1. Version 2022. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/051-031>. Accessed November 12, 2023.
170. Vincke J, Bolton R. Therapy adherence and highly active antiretroviral therapy: comparison of three sources of information. *AIDS Patient Care STDS.* 2002;16(10):487-495. doi:10.1089/10872910260351267.
171. Tucker CM, Petersen S, Herman KC, et al. Self-regulation predictors of medication adherence among ethnically different pediatric patients with renal transplants. *Journal of pediatric psychology.* 2001;26(8):455-464. doi:10.1093/jpepsy/26.8.455.
172. Macintyre CR, Goebel K, Brown GV. Patient knows best: blinded assessment of non-adherence with antituberculous therapy by physicians, nurses, and patients compared with urine drug levels. *Prev Med.* 2005;40(1):41-45. doi:10.1016/j.ypmed.2004.04.045.
173. Heeb RM, Kreuzberg V, Grossmann V. Physicians' Assessment of Medication Adherence: A Systematic Review. *Journal of Pharmaceutical Care & Health Systems.* 2019;06(01). doi:10.4172/2376-0419.1000202.
174. Gross R, Bilker WB, Friedman HM, Coyne JC, Strom BL. Provider inaccuracy in assessing adherence and outcomes with newly initiated antiretroviral therapy. *AIDS.* 2002;16(13):1835-1837. doi:10.1097/00002030-200209060-00021.
175. Gross R, Bilker WB, Friedman HM, Strom BL. Effect of adherence to newly initiated antiretroviral therapy on plasma viral load. *AIDS.* 2001;15(16):2109-2117. doi:10.1097/00002030-200111090-00006.

176. Schumacher L, Leino AD, Park JM. Tacrolimus inpatient variability in solid organ transplantation: A multiorgan perspective. *Pharmacotherapy*. 2021;41(1):103-118. doi:10.1002/phar.2480.
177. Serper M, Patzer RE, Reese PP, et al. Medication misuse, nonadherence, and clinical outcomes among liver transplant recipients. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2015;21(1):22-28. doi:10.1002/lt.24023.
178. Coste G, Lemaitre F. The Role of Intra-Patient Variability of Tacrolimus Drug Concentrations in Solid Organ Transplantation: A Focus on Liver, Heart, Lung and Pancreas. *Pharmaceutics*. 2022;14(2). doi:10.3390/pharmaceutics14020379.
179. Huber M, Wen M, Moog P, Kuchle C, Schmaderer C, Renders L. Immunosuppression: Warum Blutspiegel schwanken und was wir dagegen unternehmen können. *Dialyse aktuell*. 2017;21(08):392-397. doi:10.1055/s-0043-119590.
180. Gonzales HM, McGillicuddy JW, Rohan V, et al. A comprehensive review of the impact of tacrolimus inpatient variability on clinical outcomes in kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2020;20(8):1969-1983. doi:10.1111/ajt.16002.
181. Borra LCP, Roodnat JI, Kal JA, Mathot RAA, Weimar W, van Gelder T. High within-patient variability in the clearance of tacrolimus is a risk factor for poor long-term outcome after kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2757-2763. doi:10.1093/ndt/gfq096.
182. Sapir-Pichhadze R, Wang Y, Famure O, Li Y, Kim SJ. Time-dependent variability in tacrolimus trough blood levels is a risk factor for late kidney transplant failure. *Kidney Int*. 2014;85(6):1404-1411. doi:10.1038/ki.2013.465.
183. Fine RN, Becker Y, Geest S de, et al. Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant*. 2009;9(1):35-41. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02495.x.
184. AARDEX Group. Homepage: Smart Pill Bottle - Elevated Patient Safety. <https://aardexgroup.com/smart-pill-bottle/>. Updated April 15, 2023. Accessed December 8, 2023.
185. Bleser L de, Geest S de, Vandenbroeck S, Vanhaecke J, Dobbels F. How accurate are electronic monitoring devices? A laboratory study testing two devices to measure medication adherence. *Sensors (Basel)*. 2010;10(3):1652-1660. doi:10.3390/s100301652.

186. Low JK, Manias E, Crawford K, et al. Improving medication adherence in adult kidney transplantation (IMAKT): A pilot randomised controlled trial. *Sci Rep.* 2019;9(1):7734. doi:10.1038/s41598-019-44002-y.
187. Vrijens B, Urquhart J. Methods for measuring, enhancing, and accounting for medication adherence in clinical trials. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(6):617-626. doi:10.1038/clpt.2014.59.
188. Pérez-Escobar J, Jimenez JV, Rodríguez-Aguilar EF, et al. Immunotolerance in liver transplantation: a primer for the clinician. *Ann Hepatol.* 2023;28(1):100760. doi:10.1016/j.aohep.2022.100760.
189. Reback A. Medication Adherence After Renal Transplantation-a Review of the Literature. *J Ren Care.* 2016;42(4):239-256. doi:10.1111/jorc.12181.
190. Durand F, Levitsky J, Cauchy F, Gilgenkrantz H, Soubrane O, Francoz C. Age and liver transplantation. *Journal of Hepatology.* 2019;70(4):745-758. doi:10.1016/j.jhep.2018.12.009.
191. Dew MA, Posluszny DM, DiMartini AF, Myaskovsky L, Steel JL, DeVito Dabbs AJ. Posttransplant Medical Adherence: What Have We Learned and Can We Do Better? *Curr Transplant Rep.* 2018;5(2):174-188. doi:10.1007/s40472-018-0195-8.
192. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 2001;23(8):1296-1310. doi:10.1016/s0149-2918(01)80109-0.
193. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, et al. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm.* 2012;18(7):527-539. doi:10.18553/jmcp.2012.18.7.527.
194. Foley L, Larkin J, Lombard-Vance R, et al. Prevalence and predictors of medication non-adherence among people living with multimorbidity: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2021;11(9):e044987. doi:10.1136/bmjopen-2020-044987.
195. Monnier G, Charpiat B, Serratrice F, Bossaert S, Fourcade N, Ducerf C. Evaluation de l'apport d'une consultation de pharmacie sur les connaissances des patients transplantés hépatiques. *Thérapie.* 2003;58(4):305-311. doi:10.2515/therapie:2003047.

196. Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol.* 2001;51(6):615-622. doi:10.1046/j.0306-5251.2001.01401.x.

12 Anhang

Anhang 1	Ethikvotum	155
Anhang 2	Patienteninformation	157
Anhang 3	Einwilligungserklärung.....	162
Anhang 4	Erhebungsbogen Patientendaten (Anamnese)	163
Anhang 5	Verlaufsbogen.....	166
Anhang 6	Patientenbroschüre zur immunsuppressiven Therapie	171
Anhang 7	MEMS [®] Produktinformation.....	181
Anhang 8	Dokumentationsbogen für die Nutzung der MEMS [®] -Dose (Prograf [®])	184
Anhang 9	Dokumentationsbogen für die Nutzung der MEMS [®] -Dose (Sandimmun [®] optoral)	185
Anhang 10	BAASIS [®] - Immunsuppressive Medikamente (Prograf [®]).....	186
Anhang 11	BAASIS [®] - Immunsuppressive Medikamente (Sandimmun [®] optoral).....	188
Anhang 12	Einschätzung der Patienten-Zuverlässigkeit bezüglich der Einnahme der immunsuppressiven Arzneimittel (Rating-Skala).....	190
Anhang 13	Fragebogen zum Patientenwissen	191
Anhang 14	Fragebogen zur Beratungsqualität	193

Anhang 1 Ethikvotum

- Ethik-Kommission -

**Landesärztekammer
Rheinland-Pfalz**

Körperschaft des öffentlichen Rechts
Deutschhausplatz 3 · 55116 Mainz
Telefon (06131) 28822-63 /-64 /-65 /-67
Telefax (06131) 28822-66

Landesärztekammer Rhld.-Pfl. · Deutschhausplatz 3 · 55116 Mainz

Universitätsmedizin Mainz
Apotheke
Frau Alina Walter
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Ansprechpartner:
Frau Pierzina, Frau Lermen,
Frau Rademacher, Frau Escudero

Telefon:
-63 (Pie), -64 (Ler), -65 (Rd), -67 (Es)

E-Mail: ethik-kommission@laek-rlp.de

Mainz, den 23.07.2020 / Rd

Antragstitel: Beeinflussung der Arzneimitteladhärenz von lebertransplantierten Patienten durch klinisch-pharmazeutische Betreuung und Nutzung des bundeseinheitlichen Medikationsplans

Ehemalige Bearbeitungsnummer:

Antragsnummer: 2018-13710_2-Klinische Forschung / erstberatend

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Ethik-Kommission hat in ihrer Sitzung am 15.07.2020 Ihr o. g. Amendment beraten.

Hierbei haben sich keine grundsätzlichen Bedenken gegenüber den beabsichtigten Prüfplanänderungen ergeben.

Die Ethik-Kommission erteilt ein zustimmendes Votum.

Die Ethik-Kommission geht jedoch davon aus, dass Sie folgende Hinweise berücksichtigen:

1. Zum neuen Fragebogen:
 - a. Es geht um die Erfassung der Qualität des Beratungsservices für die Medikamenteneinnahme und nicht um den Beratungsservice der Universitätsmedizin insgesamt.
 - b. Die Angabe, dass die Auswertung nur in anonymisierter Form stattfindet, sollte überprüft werden. Da der Fragebogen einen Code enthält, handelt es sich vermutlich um pseudonymisierte Daten.
2. In der Patienteninformation sollte aus aktuellem Anlass in der Tabelle mit den Nebenwirkungen unter "Infektionsgefahr" neben Grippe und Erkältungskrankheiten insbesondere auch auf SARS-Covid 19 hingewiesen werden.



LÄK RLP - Schreiben vom 23.07.2020
Seite 2 von 2

Die Ethik-Kommission bittet um Vorlage der entsprechend geänderten Dokumente mit aktueller Versionsnummer und Datum.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Stephan Letzel
Vorsitzender der Ethik-Kommission



Folgende Unterlagen wurden eingereicht:

- sonstiges Patientenmaterial - Patienteninformation zu Einnahme von Sandimmun.pdf (hinzugefügt 26.06.2020)
- Fragebogen - Patientenzufriedenheit mit der Beratungsqualität.pdf (hinzugefügt 26.06.2020)
- Studienprotokoll - Amendment Studienprotokoll AWalter Version 3 Änderungen gekennzeichnet.pdf (hinzugefügt 26.06.2020)
- Studienprotokoll - Amendment Studienprotokoll AWalter Version 3 Änderungen angenommen.pdf (hinzugefügt 26.06.2020)
- Informationsschrift/Einwilligungserklärung - Amendment Patienteninformation AWalter Version 3 Änderungen gekennzeichnet.pdf (hinzugefügt 26.06.2020)
- Informationsschrift/Einwilligungserklärung - Amendment Patienteninformation AWalter Version 3 Änderungen angenommen.pdf (hinzugefügt 26.06.2020)
- Anschreiben/Inhaltsverzeichnis - Amendment Anschreiben AWalter Version 3.pdf (hinzugefügt 26.06.2020)
- Antragsformular - Amendment Antragsformular AWalter Version 3 Änderungen gekennzeichnet.pdf (hinzugefügt 26.06.2020)
- Antragsformular - Amendment Antragsformular AWalter Version 3 Änderungen angenommen.pdf (hinzugefügt 26.06.2020)

Anhang 2 Patienteninformation

Alina Walter
Langenbeckstraße 1,
55131 Mainz
Tel.: 06131 - 174573



Apotheke

Patienteninformation

Randomisierte Interventionsstudie zur Beeinflussung der Arzneimitteladhärenz von lebertransplantierten Patienten durch klinisch-pharmazeutische Betreuung und Nutzung des bundeseinheitlichen Medikationsplans

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie einladen an der nachfolgend beschriebenen Studie teilzunehmen.

An der Universitätsmedizin Mainz wird in einem Modellprojekt, die Auswirkung einer klinisch-pharmazeutischen Betreuung auf das Einnahmeverhalten von lebertransplantierten Patienten bezüglich ihrer immunsuppressiven Arzneimittel untersucht. Beteiligt ist die Apotheke der Universitätsmedizin unter der Leitung von Frau Prof. Dr. I. Krämer und die Klinik für Allgemein,- Viszeral,- und Transplantationschirurgie unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. H. Lang. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz zustimmend bewertet.

Ziel der Studie

Nach einer Organtransplantation ist eine meist lebenslange Einnahme immunsuppressiver Arzneimittel notwendig, um Abstoßungsreaktionen gegenüber dem neuen Organ vorzubeugen. Da bei diesen Arzneimitteln eine regelmäßige Einnahme von großer Bedeutung ist, sind Sie als Patient besonders gefordert. Wir, die Apotheker und Ärzte des Klinikums, möchten Sie dabei unterstützen und Ihnen auf verschiedenen Wegen Hilfsmittel an die Hand geben, um die Arzneimittelaufnahme für Sie leichter zu gestalten bzw. Ihr Wissen über die Medikation zu verbessern. Dazu soll in der Studie untersucht werden, ob sich eine spezielle pharmazeutische Betreuung durch den Krankenhausapotheker auf die Arzneimitteladhärenz auswirkt. Unter der Arzneimitteladhärenz ist zu verstehen, dass Sie als Patient, das mit dem Arzt besprochene und gemeinsam vereinbarte Arzneimitteltherapieschema umsetzen und Ihre Arzneimittel entsprechend einnehmen.

Die Studie dient nicht der Erprobung neuer Arzneimittel!

Ablauf der Studie

Die Studienteilnehmer werden in zwei Gruppen eingeteilt, die Interventions- und die Kontrollgruppe. Die Zuordnung erfolgt zufällig im Verhältnis 1:1.

Interventionsgruppe

Patienten der Interventionsgruppe werden über die gesamte Studiendauer durch die Ärzte und zusätzlich durch einen Krankenhausapotheker betreut.

Kurz vor der Entlassung aus der Klinik berät ein Krankenhausapotheker in zwei ausführlichen Patientengesprächen zur Arzneimitteltherapie, insbesondere zur immunsuppressiven Medikation. Bei Entlassung wird ein bundeseinheitlicher Medikationsplan ausgestellt und erklärt. Bei den Kontrollbesuchen in der Transplantationsambulanz nach 2, 6 und 12 Monaten finden weitere Beratungs- und Schulungsgespräche mit dem Krankenhausapotheker statt und der Medikationsplan wird aktualisiert.

Alina Walter
Langenbeckstraße 1,
55131 Mainz
Tel.: 06131 - 174573



Apotheke

Während der gesamten Studienzeit erhalten die Patienten der Interventionsgruppe das immunsuppressive Arzneimittel Prograf® oder Sandimmun® durch die Krankenhausapotheke der Universitätsmedizin Mainz in MEMS™-Dosen.

Kontrollgruppe

Patienten der Kontrollgruppe werden über die gesamte Studienzeit intensiv durch das ärztliche Personal betreut, ohne eine zusätzliche Betreuung durch einen Krankenhausapotheker. Während der stationären Behandlung erfolgt die Schulung und Beratung durch die Stationsärzte der Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie und während der ambulanten Behandlung durch die Ärzte der Transplantationsambulanz. Inhalte und Umfang der Beratung entsprechen denen der Interventionsgruppe.

Auch Patienten der Kontrollgruppe erhalten über die Studiendauer von 12 Monaten das Immunsuppressivum Prograf® oder Sandimmun® durch die Krankenhausapotheke der Universitätsmedizin Mainz in MEMS™-Dosen.

Bundeseinheitlicher Medikationsplan

Seit Oktober 2016 haben Patienten, die regelhaft drei oder mehr Arzneimittel einnehmen, Anspruch auf Erstellung und Aktualisierung eines Medikationsplans. Der Medikationsplan ist ein standardisiertes, patientenindividuelles Dokument, welches die korrekte Einnahme bzw. Anwendung der Arzneimittel verbessern soll. Er enthält die Namen der Arzneimittel und Informationen, welche Arzneimittel in welcher Menge zu welchem Zeitpunkt angewendet werden. Der Medikationsplan wird den Patienten in ausgedruckter Form überreicht.

MEMS™-Dose

Bei der MEMS™-Dose handelt es sich um eine Arzneimitteldose mit einem speziellen Deckel zur Erfassung des Arzneimitteleinnahmeverhaltens. In dem Deckel ist ein Mikrochip eingebaut, der Datum und Uhrzeit jeder Öffnung der Dose registriert und speichert. Das immunsuppressive Arzneimittel wird von der Krankenhausapotheke in die MEMS™-Dose verpackt.

Fragebögen

Im Rahmen der Studie werden Ihnen zu verschiedenen Zeitpunkten kurze Fragebögen (siehe Tabelle 1) ausgehändigt. Wir möchten Sie bitten, sich die Zeit zu nehmen diese sorgfältig auszufüllen.

Tabelle 1 Überblick über die zu bearbeitenden Fragebögen

Fragebogen		Dauer der Bearbeitung	Häufigkeit der Bearbeitung
1	Zum Arzneimitteleinnahmeverhalten	5 Minuten	viermal
2	Zum Wissen über die Arzneimittel	10-15 Minuten	zweimal
3	Zur Zufriedenheit mit der Beratungsqualität	10 Minuten	einmal

Alina Walter
Langenbeckstraße 1,
55131 Mainz
Tel.: 06131 - 174573



Apotheke

Risiken und Nutzen durch Ihre Teilnahme am Projekt

Ihre Teilnahme an der Studie ist freiwillig und kann ohne Angabe von Gründen jederzeit widerrufen werden.

Durch Ihre Teilnahme fallen keine zusätzlichen Untersuchungen an, die ärztliche Behandlung wird nicht beeinflusst und es entstehen keine zusätzlichen Risiken.

Sie werden während der Studie durch die Krankenhausapotheke der Universitätsmedizin Mainz mit Ihrem Immunsuppressivum versorgt, es ist deshalb nicht notwendig, dass Ihr Hausarzt Rezepte ausstellt.

Dauer der Teilnahme am Projekt

Die Studiendauer beläuft sich pro Patient auf 12 Monate (Einschluss bis Ende).

Datenschutzrechtliche Informationen

Wir garantieren die Einhaltung datenschutzrechtlicher Bestimmungen gemäß der EU-Datenschutz-Grundverordnung (EU-DS-GVO).

Bei den Daten die wir im Rahmen der Studie über Sie erheben, handelt es sich um personenbezogene Daten bzw. um Gesundheitsdaten gemäß Art. 9 Abs. 1 DS-GVO. Dazu gehören Daten zu Ihrer Medikation und deren Anwendung, zu Fragebögen, zu Inhalten der Beratungsgespräche sowie Labordaten. Ohne Ihre Einwilligung dürfen wir Ihre personenbezogenen Daten nicht im Rahmen dieser Studie verarbeiten. Alle Informationen, die im Laufe der Studie über Sie erhoben werden, werden streng vertraulich behandelt. Die von Ihnen zur Verfügung gestellten Informationen werden ausschließlich im Einklang mit dem oben genannten Studienzweck verwendet.

Ihre Daten werden nicht an Dritte weitergegeben, nur in pseudonymisierter Form gespeichert und in anonymisierter Form ausgewertet und veröffentlicht. Pseudonym bedeutet, dass sämtliche Informationen, die wir von Ihnen verarbeiten von den Daten mit denen man Sie identifizieren kann (z.B. Name, Adresse, Geburtsdatum etc.) getrennt werden und mit einem Kode versehen werden. Ohne die Kodierungsliste können diese Informationen Ihrer Person daher nicht zugeordnet werden. Die Kodierungsliste ist nur einem eng beschränkten Kreis zugänglich und Ihre separat erfassten und gespeicherten personenbezogenen Daten (Name, Kontaktdaten, Einwilligungserklärung) können nur von der Studienleitung und Mitarbeitern der Studie eingesehen werden und werden vor fremden Zugriff geschützt aufbewahrt. Nach Beendigung der Studie wird die Kodierungsliste gelöscht, wodurch eine Zuordnung Ihrer Daten nicht mehr möglich ist. Die Ergebnisse der Studie werden anonymisiert ausgewertet und veröffentlicht. Alle beteiligten Personen sind selbstverständlich zur Verschwiegenheit verpflichtet und unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Gemäß der Europäischen Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) werden Sie im Folgenden über Ihre Rechte in Bezug auf die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten (Artikel 12 ff. DSGVO) informiert:

I. Rechtsgrundlage

Die Rechtsgrundlage zur Verarbeitung der personenbezogenen Daten bildet bei Studien Ihre freiwillige schriftliche Einwilligung gemäß Art. 6 Abs. 1a, Art. 7 DS-GVO.

Randomisierte Interventionsstudie zur Beeinflussung der Arzneimitteladhärenz von Lebertransplantierten Patienten durch klinisch-pharmazeutische Betreuung und Nutzung des bundeseinheitlichen Medikationsplans; Versionsnummer 3 vom 01.06.2020

Alina Walter
Langenbeckstraße 1,
55131 Mainz
Tel.: 06131 - 174573



Apotheke

II. Speicherdauer und Löschung

Die Daten aus der Anamnese und den Beratungsgesprächen werden 5 Jahre gespeichert und anschließend gelöscht. Das Enddatum des Projektes ist der 30. Juni 2022.

III. Betroffenenrechte

Bezüglich Ihrer Daten haben Sie folgende Rechte (Artikel 13 ff. DSGVO, §§ 22 ff. BDSG):

1. Recht auf Auskunft nach Artikel 15 DSGVO, §§ 27, 34 BDSG

Sie haben das Recht auf Auskunft über die Sie betreffenden personenbezogenen Daten, die im Rahmen der Studie erhoben, verarbeitet oder ggf. an Dritte übermittelt werden (Aushändigen einer kostenfreien Kopie). Das Recht kann im gesetzlich zulässigen Maße eingeschränkt werden.

2. Recht auf Berichtigung nach Artikel 16 und 19 DSGVO, § 27 BDSG

Sie haben das Recht, Sie betreffende, unrichtige, personenbezogene Daten berichtigen zu lassen. Das Recht kann im gesetzlich zulässigen Maße eingeschränkt werden.

3. Recht auf Löschung nach Artikel 17 und 19 DSGVO, § 35 BDSG

Sie haben das Recht auf Löschung Sie betreffender, personenbezogener Daten, z. B. wenn diese Daten für den Zweck, für den sie erhoben wurden, nicht mehr notwendig sind. Die anonymisierten Daten können nach einem Rücktritt von der oben genannten Studie nicht gelöscht werden, da eine Rückverfolgung zu Ihrer Person nicht mehr möglich ist.

4. Recht auf Einschränkung der Verarbeitung nach Artikel 18 und 19 DSGVO, § 27 BDSG

Unter bestimmten Voraussetzungen haben Sie das Recht, die Einschränkung der Verarbeitung zu verlangen, d.h. die Daten dürfen nur gespeichert, nicht verarbeitet werden. Dies müssen Sie beantragen. Wenden Sie sich hierzu bitte an ihren Studienleiter oder an die Datenschutzbeauftragten der beteiligten Prüfzentren. Das Recht kann im gesetzlich zulässigen Maße eingeschränkt werden.

5. Widerspruchsrecht nach Art 21 DSGVO, § 36 BDSG

Sie haben das Recht, jederzeit gegen konkrete Entscheidungen oder Maßnahmen zur Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten Widerspruch einzulegen. Eine solche Verarbeitung findet anschließend grundsätzlich nicht mehr statt.

6. Recht auf Widerruf

Die Verarbeitung Ihrer personenbezogenen Daten ist nur mit Ihrer Einwilligung rechtmäßig (Artikel 6 DSGVO). Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung zur Verarbeitung personenbezogener Daten jederzeit zu widerrufen.

Möchten Sie eines dieser Rechte in Anspruch nehmen, wenden Sie sich bitte an die Verantwortliche Person für die Datenverarbeitung oder an den Datenschutzbeauftragten.

Verantwortliche Person für die Datenverarbeitung:
Alina Walter
Langenbeckstraße 1, Gebäude 704, 55131 Mainz

Randomisierte Interventionsstudie zur Beeinflussung der Arzneimitteladhärenz von Lebertransplantierten Patienten durch klinisch-pharmazeutische Betreuung und Nutzung des bundeseinheitlichen Medikationsplans; Versionsnummer 3 vom 01.06.2020

Alina Walter
Langenbeckstraße 1,
55131 Mainz
Tel.: 06131 - 174573



Apotheke

Tel.: 06131 – 174573
Email: alina.walter@unimedizin-mainz.de

Kontaktdaten des Datenschutzbeauftragten der Universitätsmedizin Mainz:
Datenschutzbeauftragter der Universitätsmedizin Mainz
Geb. 301, Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz
Tel.: 06131/17-0
Email: datenschutz@unimedizin-mainz.de

Außerdem haben Sie das Recht, Beschwerde bei der/den Aufsichtsbehörde/n einzulegen, wenn Sie der Ansicht sind, dass die Verarbeitung der Sie betreffenden personenbezogenen Daten gegen die DSGVO verstößt.

Zuständige Aufsichtsbehörde:
Der Landesbeauftragte für den Datenschutz und die Informationsfreiheit Rheinland-Pfalz
Postfach 30 40, 55020 Mainz
Hintere Bleiche 3455116 Mainz
Tel.: +49 (0) 6131 208-2449
Fax: +49 (0) 6131 208-2497
Email: poststelle@datenschutz.rlp.de
<https://www.datenschutz.rlp.de>

Sonstige Fragen zum Projekt?

Sollten Sie noch Fragen zur vorgestellten Studie haben, wird Frau Alina Walter (Krankenhausapothekerin, Tel.: 06131 – 174573) diese gerne umfassend beantworten.

Wir bedanken uns herzlich für Ihre Bereitschaft die Patienteninformation zu lesen und wünschen Ihnen für Ihre Gesundheit alles Gute.

Falls wir Ihr Interesse geweckt haben und Sie sich zur Teilnahme an der Studie bereit erklären, ist es aus datenschutzrechtlichen Gründen notwendig, dass Sie die beiliegende Einwilligungserklärung ausfüllen und unterschreiben.

Alina Walter
(Apothekerin)

Prof. Dr. Irene Krämer
(Direktorin der
Krankenhausapotheke)

Prof. Dr. Hauke Lang
(Direktor der Klinik für
Allgemein,- Viszeral- und
Transplantationschirurgie)

Arzneimittel in der Selbstmedikation (z.B. Nahrungsergänzungsmittel, Augentropfen, Sprays)

.....

Gesamtzahl an eingenommenen Arzneimittel:.....

Angaben zur Arzneimittelanwendung

Kümmern Sie sich selbst um Ihre Arzneimittel? Ja Nein

Falls nein, wer hilft Ihnen?.....

Richten Sie ihre Arzneimittel in einem Dosett? Ja Nein

Falls ja, was für eines?.....

Richten Sie ihre Arzneimittel anhand eines aktuellen Einnahmeschemas (Medikationsplan)?

Ja Nein

Notizen:

.....

Anhang 5 Verlaufsbogen



Studie zur Beeinflussung der Arzneimitteladhärenz von lebertransplantierten Patienten durch klinisch-pharmazeutische Betreuung und Nutzung des bundeseinheitlichen Medikationsplans

Verlaufsbogen

Patientencode: A _ _ _ _

Beratungs- und Schulungsgespräche

Gespräche	Zeitpunkt	Durchgeführt am	Gespräch dokumentiert (Beratungsprotokoll)	Name des Beratenden	Dauer [min]
1	stationär				
2	Vor Entlassung				
3	Nach 2 Monaten				
4	Nach 6 Monaten				
5	Nach 12 Monaten				

Arzneimittelanamnese und Medikationsanalyse

Zeitpunkt	Datum der Durchführung	Name des Durchführenden	Gesamtzahl eingenommener Arzneimittel	Anzahl an Interaktionen
Einschluss (stationär)				behoben:
2 Monate (ambulant)				behoben:
6 Monate (ambulant)				behoben:
12 Monate (ambulant)				behoben:

Bundeseinheitlicher Medikationsplan

Zeitpunkt	Erstellt/ Aktualisiert und ausgehändigt am:	Erläuterungen zum BMP durchgeführt	Name des Abgebenden	Aktualisierung durch Hausarzt/Facharzt
Vor Entlassung				_____
Nach 2 Monaten				
Nach 6 Monaten				
Nach 12 Monaten				

Blutspiegel

Zeitpunkt	Spiegel [ng/ml]	Therapeutischer Bereich			ggf. Maßnahmen durch Arzt
		sub	therapeutisch	supra	
Entlassung					
2 Monate					
6 Monate					
12 Monate					

sub = subtherapeutisch

supra = supratherapeutisch

Dosisänderung

Datum der Dosisänderung	Alte Dosis	Neue Dosis	Grund

Pharmacy Refill

Datum Zählung	Anzahl der Restkapseln	Zeitintervall (Abgabe - Zählung)	Anzahl der abgegebenen/ verordneten Kapseln dieses Zeitintervalls

Fragebögen

Austeilung/Bearbeitung der Fragebögen mit **Datum und Namenszeichen** des Ausgebenden

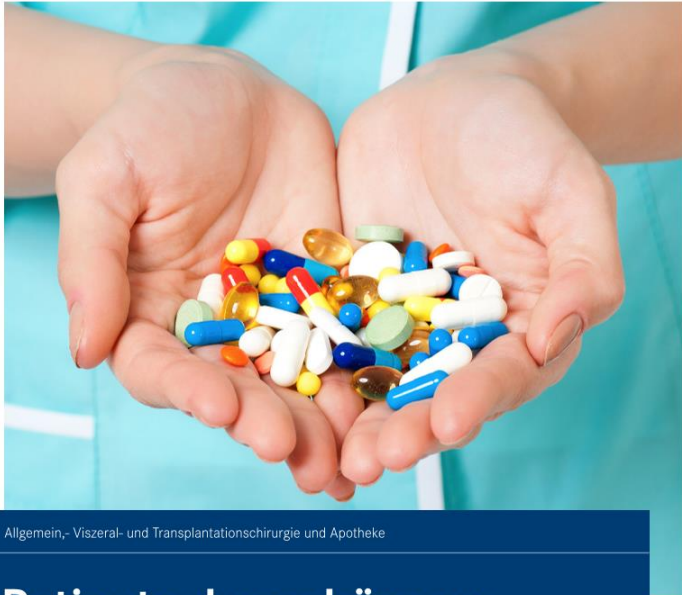
Zeitpunkt	Selbsteinschätzung (BAASIS)		Adhärenz Arzt (Rating-Skala)		Patientenwissen nach Partovi et al.		Zufriedenheit (SIMS-D)	
	Soll	Ist	Soll	Ist	Soll	Ist	Soll	Ist
Entlassung	X		X		X			
2 Monate	X		X					
6 Monate	X		X		X			
12 Monate	X		X				X	

Umstellungen/ Neuansetzen der Medikation

Wirkstoff + Stärke alt	Wirkstoff + Stärke neu	Dosierung neu	Indikation	Anzahl Arzneimittel gesamt



Anhang 6 Patientenbroschüre zur immunsuppressiven Therapie



Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie und Apotheke

**Patientenbroschüre zur
immunsuppressiven Therapie**

3

**Liebe Patientin, lieber Patient,
sehr geehrte Angehörige,**

— Sie haben es geschafft! Ihre Transplantation war erfolgreich und Sie können Ihren neuen Lebensabschnitt beginnen. Dieser bedeutet eine neue Chance, aber auch einige Veränderungen für Ihren Alltag.

Wir, die Ärzte und Apotheker der Universitätsmedizin Mainz, möchten Sie auf Ihrem Weg unterstützen und begleiten. Dazu haben wir für Sie diese Broschüre erstellt, die Ihnen die wichtigsten Informationen zu Ihrem neuen Arzneimittel Prograf® vermitteln und Ihnen hilfreiche Tipps für Ihren neuen Alltag an die Hand geben soll.

Wir wünschen Ihnen für Ihren zukünftigen Lebensweg und Ihre Gesundheit alles Gute.

Mit herzlichen Grüßen

Ihr
Team der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie
Team der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz

Inhaltsverzeichnis

Begrüßung	3
Patienteninformation zur Einnahme von Prograf®	6
Was ist Prograf®?	6
Anwendung der Prograf®-Kapseln	7
Dosierung	7
Art der Anwendung	8
Dosis vergessen oder doppelte Dosis eingenommen.....	9
Lagerung	9
Nebenwirkungen	9
Wechselwirkungen	11
Tipps zur regelmäßigen Einnahme	11
Hinweise zu Arztbesuchen	11
Begleitmedikation	12
Blutspiegelbestimmung	12
Wichtige Laborparameter	12
Tipps für den Alltag	14
Hygiene	14
Ernährung: keimarme Kost	14
Impfungen	15
Besuche bei Fachärzten	16
Pflanzen.....	16
Haustiere	16
Sonne.....	17
Sport.....	17
Reisen	18

Informationen zur Einnahme von Prograf®

Was ist Prograf®?

— Bei dem Arzneimittel Prograf® handelt es sich um ein immunsuppressives Arzneimittel (lateinisch immunis = unberührt, frei, rein und suppressio = Unterdrückung) mit dem Wirkstoff Tacrolimus. Immunsuppressiv bedeutet, dass das Immunsystem (menschliche Abwehrsystem) „gedrosselt“ wird. Prograf® ist als opake bis hellgelbe/gräulichrote Hartkapsel mit roter oder weißer Aufschrift im Handel und in den Stärken 0,5, 1 und 5 mg erhältlich. Das menschliche Immunsystem ist so programmiert, dass es körperfremde Stoffe oder Gewebe erkennt und diese bekämpft. Dieser Mechanismus ist sinnvoll, da somit Krankheitserreger

wie Bakterien, Viren oder Pilze abgewehrt und Infektionen verhindert bzw. bekämpft werden können. Nach einer Organtransplantation ist dieser Abwehrmechanismus jedoch nicht gewünscht, da es sonst zu Abstoßungsreaktionen und schlimmsten Falls zum Verlust des neuen Organs kommen kann. Deshalb müssen Sie nach einer Transplantation in der Regel lebenslang sogenannte Immunsuppressiva einnehmen, die Ihr Immunsystem in seiner Aktivität bremsen und dadurch Abstoßungsreaktionen verhindern sollen.

INFORMATIONEN ZUR EINNAHME VON PROGRAF® 7

Anwendung der Prograf®-Kapseln

Dosierung

— Ihre Prograf®- Tagesdosis wird von Ihrem Arzt festgelegt. Dazu errechnet er anhand Ihres Körpergewichtes und der Blutspiegel Ihre individuelle Dosierung. Es ist besonders wichtig, dass Ihr Körper immer die optimale Dosis Prograf® erhält, weswegen Sie die Dosis niemals eigenmächtig ändern, das heißt absetzen, reduzieren oder erhöhen dürfen. Durch eine Änderung der Dosis riskieren Sie entweder verstärkte Nebenwirkungen oder eine verminderte Wirkung, was zu

einer Organabstoßung führen kann. Um jederzeit die richtige Dosis für Sie festzulegen, wird Ihr Arzt gelegentlich verschiedene Untersuchungen durchführen (Blut- und Harnuntersuchungen, Prüfung der Herzfunktion, der Augen und des Nervensystems). Dies ist völlig normal und ermöglicht eine optimale Therapie mit Prograf®.

Wichtig! Prograf®- Dosis niemals selbstständig ändern, d. h. nicht erhöhen, reduzieren oder absetzen!

INFORMATIONEN ZUR EINNAHME VON PROGRAF® 8

Art der Anwendung

— Prograf® wird **zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden**, am besten mit einem Glas Wasser, eingenommen. Achten Sie bitte darauf, dass Sie Ihre Kapseln jeden Tag zur gleichen Uhrzeit einnehmen, zum Beispiel morgens um 8 Uhr und abends um 20 Uhr. Nur dadurch können Sie erreichen, dass Sie immer eine konstante Dosis von Tacrolimus in Ihrem Körper haben und damit eine bestmögliche Wirkung Ihres Medikamentes.

Damit der Wirkstoff Tacrolimus optimal von Ihrem Körper aufgenommen werden kann, sollten Sie die Prograf®-Kapseln nüchtern einnehmen. Das bedeutet **mindestens eine Stunde vor einer Mahlzeit oder zwei bis drei Stunden nach einer Mahlzeit**. Durch die gleichzeitige Einnahme von Prograf® mit dem Essen verändert sich die Aufnahme des Wirkstoffs im Körper, was zu veränderten Blutspiegeln führen kann. Falls Sie die Prograf®-Kapseln nicht nüchtern einnehmen können, sollten Sie diese nur zu kleinen, fettarmen Mahlzeiten einnehmen.

Wichtig! Kapseln entweder 1 Stunde vor oder 2 - 3 Stunden nach einer Mahlzeit einnehmen

Wichtig! Kapseln 2 mal täglich im Abstand von 12 Stunden mit einem Glas Wasser einnehmen

Nehmen Sie die Kapseln mit **einem Glas Wasser** ein. Bitte vermeiden Sie während der Behandlung mit Prograf® den Genuss von Grapefruitsaft oder Grapefruits, da diese zu erhöhten Wirkspiegeln von Tacrolimus führen können.

Sollten Sie unter **Durchfall oder Erbrechen** leiden, nehmen Sie bitte Kontakt zu Ihrem **Arzt** auf. Es könnte sein, dass der Wirkstoff Tacrolimus dadurch nicht richtig von Ihrem Körper aufgenommen wird und eine Dosisanpassung notwendig ist.

INFORMATIONEN ZUR EINNAHME VON PROGRAF® 9

Dosis vergessen oder doppelte Dosis eingenommen

— Wenn Sie die **Einnahme von Prograf® vergessen** haben, notieren Sie sich bitte Tag und Uhrzeit und nehmen Sie die **Kapseln nicht nachträglich** ein. Warten Sie bis zur nächsten regulären Einnahme und setzen Sie die Behandlung normal fort. Sollten Sie die Einnahme mehrfach vergessen haben, nehmen Sie bitte Kontakt zu Ihrem Arzt oder Apotheke auf.

Haben Sie versehentlich eine **doppelte Dosis oder eine größere Menge Prograf®** eingenommen, wenden Sie sich bitte direkt an Ihren Hausarzt oder die **Ärzte der Transplantationsambulanz**.

Sie sollten die Einnahme Ihrer Prograf®-Kapseln niemals ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt pausieren oder beenden, da es sonst zu Abstoßungsreaktionen gegenüber Ihrem neuen Organ kommen kann.

Wichtig! Einnahme vergessen: **nicht** nachträglich einnehmen
Doppelte Dosis: Arzt konsultieren

Lagerung

Sie sollten die Prograf®-Kapseln vor Feuchtigkeit und Hitze geschützt bei Raumtemperatur aufbewahren.

Nebenwirkungen

Wie bei allen Arzneimitteln können auch unter der Behandlung mit Prograf® unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten. Viele der Nebenwirkungen sind dosisabhängig, das heißt sie werden geringer, je weniger Prograf® Sie einnehmen. Im Verlauf der Therapie wird Ihr Arzt anhand der Blutspiegel Ihre tägliche Dosis reduzieren. Ziel ist es, Ihren Prograf®-Spiegel so einzustellen, dass weder Nebenwirkungen auftreten, noch eine Transplantatabstoßung droht.

Falls Sie eine der folgenden Nebenwirkungen oder andere Ungewöhnlichkeiten bei sich entdecken, kontaktieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Wir möchten Ihnen zudem Tipps an die Hand geben, was Sie gegen die Nebenwirkungen tun können oder wie Sie diese vermeiden können.

10 INFORMATIONEN ZUR EINNAHME VON PROGRAF®

Infektionsgefahr	Da Ihr Immunsystem durch Tacrolimus in seiner Aktivität gebremst wird, ist Ihr Körper anfälliger für Infektionen. Bei Auftreten von Fieber, Schüttelfrost, Halsschmerzen oder Grippe-symptomen nehmen Sie bitte Kontakt zu Ihrem Arzt auf. Je nach Schwere der Infektion wird er Ihnen ein entsprechendes Arzneimittel (z.B. Antibiotikum) verschreiben. Tipp: Meiden Sie den Kontakt zu Personen mit Grippe oder Erkältungskrankheiten.
Erhöhte Blutzuckerwerte	Durch Tacrolimus können Ihre Blutzuckerwerte steigen. Bei erhöhten Werten wird Ihr Arzt einen entsprechenden Test (oraler Glukosetoleranztest) durchführen. Durch eine Ernährungsumstellung oder Medikamente können die Blutzuckerwerte normalisiert werden. Tipp: Achten Sie auf eine gesunde Ernährung (Vollwertige Ernährung gemäß der Deutschen Gesellschaft für Ernährung) und ausreichend Bewegung. Messen Sie regelmäßig Ihren Blutzuckerspiegel.
Bluthochdruck	Unter der Behandlung mit Prograf® kann Ihr Blutdruck steigen. Ihr Arzt wird Ihnen ein Arzneimittel zur Senkung des Blutdrucks verordnen. Tipp: Achten Sie auf eine gesunde Ernährung (max. 5 - 6 g Kochsalz/Tag) und ausreichend Bewegung. Sie sollten Ihren Blutdruck regelmäßig messen.
Nierenfunktionsstörungen	Ihre Nierenfunktion kann durch Prograf® leicht eingeschränkt sein, weswegen Ihr Arzt regelmäßig Ihre Nierenwerte überprüfen wird. Tipp: Um Ihre Niere zu schützen trinken Sie bitte 2 - 3 Liter pro Tag und nehmen Sie keine zusätzlichen, freiverkäuflichen Arzneimittel (z. B. Ibuprofen, Diclofenac) ohne vorherige Rücksprache mit Ihrem Arzt ein.
Magen-Darm-Beschwerden	Es können Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie Bauchschmerzen und Durchfälle auftreten. Tipp: Um dies zu vermeiden, sollten Sie mehrere kleine Mahlzeiten über den Tag verteilt zu sich nehmen. Zudem sollten Sie stark gewürzte oder sehr fette Speisen vermeiden.
Störungen des Nervensystems	Prograf® kann Kopfschmerzen, Zittern und Schlafstörungen verursachen. Tipp: Durch Einnahme von Magnesiumtabletten kann das Zittern eventuell verbessert werden. Bei Schlafstörungen achten Sie darauf mindestens 2 Stunden vor dem zu Bett gehen keine schweren Speisen mehr zu essen. Führen Sie Einschlafrituale ein und gönnen Sie sich Entspannung, z. B. mit einem Bad.
Störungen im Bewegungsapparat	Es können Gelenkschmerzen sowie Muskelkrämpfe unter der Behandlung mit Prograf® auftreten. Tipp: Viel Bewegung und notfalls ein Schmerzmittel können helfen. Gegen die Muskelkrämpfe kann krampflösendes Magnesium eingenommen werden.
Hautreaktionen	Unter Prograf® können allergische Hautreaktionen und Juckreiz auftreten. Tipp: Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über mögliche Arzneimittel gegen den Juckreiz

INFORMATIONEN ZUR EINNAHME VON PROGRAF® 11

Wechselwirkungen

___ Viele Arzneimittel, aber auch Nahrungsergänzungsmittel und pflanzliche Zubereitungen, beeinflussen sich gegenseitig in ihrer Wirkung. Dies kann zu verstärkten Nebenwirkungen oder auch zu einer verminderten Wirkung führen. Die Wirkspiegel von Prograf® können durch andere Arzneistoffe erhöht oder verringert werden, was zu einer Verstärkung der oben genannten Nebenwirkungen oder zu Abstoßungsreaktionen führen kann. Deshalb ist es wichtig, dass jedes neue, auch nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel vor der Anwendung auf Wechselwirkungen mit Tacrolimus überprüft wird. Sprechen Sie dazu bitte immer mit Ihrem Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für pflanzliche Arzneimittel, wie z. B. Johanniskraut, da diese die Wirkspiegel von Prograf® beeinflussen können.

Tipps zur regelmäßigen Einnahme

___ Mit den folgenden Tipps möchten wir Ihnen die Einnahme der Prograf®-Kapseln erleichtern.

- Tabletten gut sichtbar deponieren
- Einbindung der Tabletteneinnahme in Rituale, zum Beispiel während der Tagesschau, beim Zeitungslesen, während einer Mahlzeit, nach dem

- Aufstehen
- Wochen-/ Tages-Dosetten, Elektronische Pillenbox
- Handy-App, zum Beispiel Mediteo (iOS), MyTherapy (Android) oder Wecker stellen
- Notizen anbringen, zum Beispiel am Spiegel oder an der Tür
- Blister mit einem Gummi um die Zahnbürste befestigen

Hinweise zu Arztbesuchen

___ Bitte nehmen Sie Kontakt zu Ihrem Arzt auf, wenn Sie eines der folgenden Symptome bei sich feststellen:

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

12 INFORMATIONEN ZUR EINNAHME VON PROGRAF®

Begleitmedikation

___ Um Sie vor Infektionen mit verschiedenen Krankheitserregern zu schützen, erhalten Sie nach der Transplantation für einen gewissen Zeitraum meist prophylaktisch weitere Medikamente. In der folgenden Übersicht finden Sie einige möglicherweise angesetzte Arzneimittel und die Dauer der Anwendung.

	Nutzen	Wirkstoffe	Ungefähre Anwendungsdauer
Zusätzliche Immunsuppressive Therapie	Schutz vor Transplantatabstoßung	Methylprednisolon	ca. 1 Jahr
Antibakterielle Therapie	Schutz vor Bakterien	Cotrimoxazol	ca. 4 - 6 Monate
Antivirale Therapie	Schutz vor Viren	Valganciclovir	ca. 3 Monate
Antimykotische Therapie	Schutz vor Pilzen	Amphotericin B, (Fluconazol, Voriconazol)	ca. 4 - 6 Monate

Blutspiegelbestimmung

___ Ihre tägliche Tacrolimus-Dosis orientiert sich an dem Talspiegel in Ihrem Blut (Talspiegel = Blutwert 12 Stunden nach der letzten Prograf®-Dosis). Um diesen Talspiegel zu ermitteln, wird Ihnen morgens, kurz bevor Sie die nächste Dosis Prograf® einnehmen, Blut abgenommen. Kommen Sie deshalb bitte morgens nüchtern zur Blutentnahme und holen Sie die Einnahme ihrer Prograf®-Dosis danach schnellstmöglich nach.

Wichtig! Morgens nüchtern zur Blutentnahme, d.h. Prograf® erst danach einnehmen

Wichtige Laborparameter

Im Folgenden geben wir Ihnen einen kurzen Überblick über die wichtigsten Laborparameter und deren Bedeutung, die im Rahmen der Kontrolluntersuchungen überprüft werden.

INFORMATIONEN ZUR EINNAHME VON PROGRAF® 13

Leberwerte	
AST (Aspartat-Aminotransferase) früher GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase)	Es handelt sich um Leberenzyme, die überwiegend in den Leberzellen lokalisiert sind. Enzyme sind Proteine (Eiweiße), die Stoffwechselfvorgänge in Gang setzen. Unter normalen Umständen ist die Konzentration dieser Enzyme im Blut gering. Werden Leberzellen geschädigt, z.B. durch eine Hepatitis oder Abstoßungsreaktion, werden diese Enzyme aus den Leberzellen freigesetzt und gelangen ins Blut. Eine Erhöhung der Leberenzyme muss ärztlich abgeklärt werden.
ALT (Alanin-Aminotransferase) früher GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase)	
γ-GT (Gamma-Glutamyl-Transferase)	
AP (Alkalische Phosphatase)	y-GT und AP sind ebenfalls Enzyme. Sie kommen in der Leber und in Gallengangszellen vor. Bei einer Schädigung der Leber oder der Gallengänge sind diese Enzyme im Blut erhöht.
Bilirubin	
Bilirubin	Das Bilirubin entsteht beim Abbau der roten Blutkörperchen in der Leber und wird über die Galle in den Darm ausgeschieden. Dort gibt es dem Stuhl seine braune Farbe. Ein heller, sandfarbener Stuhl zeigt somit an, dass das Bilirubin nicht in den Darm gelangt ist. Dies kann durch Gallenwegsschädigung, Gallenwegsverengung oder Leberschädigung bedingt sein.
Elektrolyte	
Kalium	Kalium ist Bestandteil aller Körperzellen und notwendig für deren Funktion. Es regelt unter anderem den Flüssigkeitshaushalt der Zelle und spielt eine wichtige Rolle bei der Nerven- und Muskelaktivität. Die Kaliumspiegel im Blut können durch die Einnahme von Prograf® erhöht werden, deshalb werden sie regelmäßig kontrolliert.
Nierenwerte	
Serumkreatinin Harnstoff	Die beiden Werte dienen zur Einschätzung der Nierenfunktion. Mit Hilfe einer Formel kann die sogenannte geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) errechnet werden, die Auskunft über ihre Nierenfunktion gibt. Da viele Arzneimittel über die Niere ausgeschieden werden, müssen diese bei einer eingeschränkten Nierenfunktion in ihrer Dosis angepasst werden.
Blutzucker	
Nüchtern-Glucose HbA1c	Der Nüchtern-Glucose-Wert wird bestimmt, wenn der Patient mindestens 8 Stunden nichts gegessen hat und dient zur Diagnostik von Störungen im Blutzuckerstoffwechsel. Da durch Prograf® der Blutzuckerspiegel erhöht werden kann, ist es wichtig diesen regelmäßig zu kontrollieren. Ein wichtiger Parameter dafür, ist der HbA1c-Wert. Sind die Zuckerspiegel im Blut dauerhaft erhöht, verbindet sich der Zucker (Glucose) mit dem roten Blutfarbstoff. Diese Verbindung (HbA1c genannt) lässt sich messen und gibt Auskunft über die Blutzuckerspiegel der letzten 8 - 12 Wochen.
Entzündungswerte	
CRP (C-reaktives Protein) Leukozyten	Das C-reaktive Protein und die Leukozytenzahl (weiße Blutkörperchen) dienen als Kenngröße für Entzündungen im Körper. Sind die Werte im Blut erhöht, kann dies ein Hinweis auf eine bestehende Infektion sein.

14 TIPPS FÜR DEN ALLTAG

Tipps für den Alltag

Hygiene

Um Infektionen zu vermeiden, ist Hygiene besonders wichtig. Meiden Sie besonders in den ersten Monaten nach der Transplantation größere Menschenmengen und den Kontakt zu Personen mit Grippe oder Erkältungskrankheiten. Auch von dem Besuch von Schwimmbädern, Thermalbädern oder Saunen wird aufgrund eines erhöhten Infektionsrisikos in den ersten Monaten abgeraten. Folgende Tipps möchten wir Ihnen an die Hand geben:

- Achten Sie auf eine gute Mundhygiene, putzen Sie nach jeder Mahlzeit die Zähne
- Unterwäsche und Strümpfe täglich wechseln, um Pilzinfektionen vorzubeugen
- Kontrollieren Sie Haut, Fuß- und Fingernägel regelmäßig auf Pilzinfektionen
- Trocknen Sie sich nach dem Duschen gründlich ab
- An Fensterrahmen, im Kühlschrank und an Mülleimern bilden sich schnell Schimmelpilze, reinigen Sie diese regelmäßig
- Meiden Sie übermäßigen Kontakt zu Biomüll und gelben Säcken

Ernährung: keimarme Kost

Bis auf ein paar Besonderheiten in den ersten Monaten nach der Transplantation ist eine normale Ernährung möglich. Dabei sollte auf eine gesunde und ausgewogene Ernährung geachtet werden. Übergewicht sollte möglichst reduziert werden, um das Transplantat nicht zu schädigen. Der Konsum von Alkohol sollte auf ein Minimum reduziert werden. Patienten die aufgrund einer alkoholtoxischen Leberzirrhose transplantiert wurden, müssen selbstverständlich völlig abstinenter sein.

Folgende Punkte sollten Sie beachten:

- Vor der Zubereitung von Nahrungsmitteln die Hände immer gründlich mit Seife waschen
- Keine rohen Nahrungsmittel, da diese mit Keimen belastet sein können (z. B. Mett, Tiramisu, Sushi, Softeis, Eiswürfel etc. sind zu vermeiden). Fleisch und Fisch sollten durchgegart werden, Eier immer abkochen und statt Rohmilch auf pasteurisierte Milch umsteigen.
- Obst, Gemüse und Salate gründlich waschen, ggf. schälbare Früchte bevorzugen

TIPPS FÜR DEN ALLTAG 15



ABER: keine Grapefruits oder Grapefruit-saft

- Verschimmelte Lebensmittel komplett entsorgen

Getränke

- am besten geeignet sind Mineralwasser, ungesüßter Tee und Saftschorlen
- Getränke ohne Eiswürfel trinken
- Kaffeemaschinen neigen leicht zur Schimmelbildung, deshalb nur Kaffee aus Automaten trinken, die regelmäßig gereinigt werden

Impfungen

— Eine Impfung dient der Prophylaxe einer Infektion mit speziellen Bakterien oder Viren. Es können Lebend- und Totimpfstoffe unterschieden werden. Die

Totimpfstoffe bestehen aus abgetöteten Erregern, die Lebendimpfstoffe aus noch lebenden, aber abgeschwächten Erregern. Beide lösen eine schützende Reaktion des Immunsystems aus, jedoch wirken die Lebendimpfstoffe stärker. Da nach einer Transplantation das Immunsystem durch die Medikamente geschwächt ist, besteht die Gefahr, dass es nicht stark genug ist, um die verabreichten Erreger zu bekämpfen. **Deshalb sollten bei immunsupprimierten Patienten keine Lebendimpfstoffe, sondern nur Totimpfstoffe verwendet werden.** Da das Immunsystem in der Frühphase nach der Transplantation noch sehr geschwächt ist und keine ausreichende Immunantwort geben kann, sollte man mit einer Impfung ca. 1 Jahr lang warten. Sprechen Sie bei einer anstehenden

16 TIPPS FÜR DEN ALLTAG

Impfung mit Ihren Ärzten der Transplantationsambulanz und informieren Sie den impfenden Arzt vorher über Ihre immunsupprimierenden Medikamente. Empfehlung: Auch enge Kontaktpersonen sollten gegen alle Krankheiten geimpft werden

Besuche bei Fachärzten

— Transplantierte Patienten sollten regelmäßige Kontrolluntersuchungen bei verschiedenen Fachärzten wahrnehmen, um medikamentenbedingte Nebenwirkungen zu vermeiden oder frühzeitig zu erkennen.

- Hautarzt
- Augenarzt
- Zahnarzt
- Gynäkologe bzw. Urologe
- HNO-Arzt

Informieren Sie Ihren behandelnden Arzt über die immunsupprimierenden Arzneimittel, die Sie einnehmen.

Pflanzen

— Prinzipiell bestehen keine Einschränkungen beim Umgang mit Pflanzen. Es kann sich jedoch manchmal auf der Blumenerde ein weißlicher Belag bilden. Dabei handelt es sich um einen Pilz (Aspergillus). Diese Pflanzen sollten Sie entsorgen lassen. Wer auf Nummer sicher gehen möchte, sollte auf Hydrokulturen oder Tongranulat im Innenbereich umsteigen.

Bei der Gartenarbeit sollten Sie Schutzhandschuhe und bei Arbeiten mit starker Staubentwicklung einen Mundschutz tragen.

Haustiere

— Tiere können Überträger von Infektionskrankheiten sein, deshalb sollten Sie im ersten Jahr nach ihrer Transplantation den Kontakt zu Tieren meiden. Vor allem Katzen und Papageien können Krankheiten übertragen. Bevor Sie jedoch ein lieb gewonnenes Tier abgeben, halten Sie Rücksprache mit ihrem Arzt und dem Tierarzt. Manchmal genügen auch bestimmte Vorsichtsmaßnahmen und die regelmäßigen Kontrollen des Haustieres beim Tierarzt.

Sonne

— Durch Ihre immunsuppressiven Arzneimittel wird Ihre Haut empfindlicher gegenüber Sonneneinstrahlung. Meiden Sie deshalb die direkte Sonne, tragen Sie geeignete Kleidung (Kopfbedeckung und lange Kleidung) und benutzen Sie ein Sonnenschutzmittel mit einem hohen Lichtschutzfaktor (am Besten LSF 50). Da auch künstliche UV-Strahlen zu einer Schädigung der Haut führen können, wird vom Besuch von Solarien abgeraten.

Sport

— Für den langfristigen Erfolg der Transplantation ist körperliche Aktivität

TIPPS FÜR DEN ALLTAG 17



entscheidend. Regelmäßiges Training kann nicht nur Übergewicht reduzieren, sondern auch den allgemeinen Gesundheitszustand verbessern. Zudem können durch Sport neue soziale Kontakte geknüpft werden, was zusätzlich Energie bringt und die Lebensfreude steigert. Um auf Nummer sicher zu gehen, sollten Sie vor Beginn des Trainings mit Ihrem Arzt und Trainer Ihren Gesundheitszustand sowie Ihre Trainingsziele besprechen.

Besonders geeignet sind Ausdauersportarten wie

- Laufen, Joggen
- Radfahren
- Schwimmen
- Gymnastik
- Wandern

Ungeeignet hingegen sind Sportarten mit hohem Verletzungsrisiko oder Kraftsportarten, wie zum Beispiel Ballsportarten, Gewichtheben, Kampfsportarten und sprungintensive Sportarten wie Hochsprung. Zudem sollten Sie in den ersten drei Monaten darauf achten, Ihre Bauchmuskeln nicht übermäßig zu beanspruchen, um einen Narbenbruch zu verhindern.

18 TIPPS FÜR DEN ALLTAG

Reisen

— Eine Reise bietet eine gute Möglichkeit zur Entspannung und ist meist eine Wohltat für Körper und Geist. Im ersten Jahr nach der Transplantation sollten Sie jedoch einige Dinge beachten:

- In den ersten Monaten stehen regelmäßige Kontrolluntersuchungen in der Transplantationsambulanz an. Beschränken Sie ihre Reise zu Beginn auf Wochenendausflüge, damit Sie Ihre Arzttermine wahrnehmen können.
- Wählen Sie nahegelegene Ziele im europäischen Ausland, damit Sie im Notfall innerhalb weniger Stunden im Transplantationszentrum sein können.
- Wählen Sie bevorzugt Regionen mit mildem Klima, um Ihren Körper nicht unnötig zu belasten.
- Sie sollten Urlaubsziele mit guten hygienischen Bedingungen wählen. Trinken Sie kein Leitungswasser außerhalb von Deutschland oder Getränke mit Eiswürfeln und verzehren Sie keine rohen Speisen.
- Achten Sie darauf eine ausreichende Menge aller benötigten Arzneimittel einzupacken. Am besten packen Sie die doppelte Menge an Medikamenten ein, einmal für den Koffer und einmal für das Handgepäck.

Wir hoffen sehr, Ihnen mit diesen Informationen den Einstieg in den neuen Lebensabschnitt zu erleichtern. Sollten Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich gerne jederzeit an:

Frau Alina Walter, Apothekerin
 Frau Prof. Dr. Irene Krämer, Direktorin der Apotheke
 Apotheke der Universitätsmedizin Mainz
 Langenbeckstraße 1
 55131 Mainz
 Telefon: 06131 - 174573
 E-Mail: alina.walter@unimedizin-mainz.de

- Denken Sie daran, ausreichend Sonnen- und Insektenschutzmittel einzupacken und meiden Sie direkte Sonneneinstrahlung.

Fernreisen

- Falls Sie doch eine Fernreise planen, sind Länder wie Kanada, USA, Japan oder Australien zu bevorzugen. Diese Länder bieten eine gute medizinische Versorgung und Hygiene.
- Lassen Sie sich von Ihren behandelnden Ärzten einen englischsprachigen Arztbrief ausstellen und erkundigen Sie sich vor Reiseantritt über die ärztliche Versorgung am Urlaubsort.
- Informieren Sie sich frühzeitig über notwendige Reiseimpfungen.
- Die Reise in Länder mit hohem Infektionsrisiko, z. B. Malaria- oder Cholebergebiete wird nicht empfohlen.

TIPPS FÜR DEN ALLTAG 19



Vollwertig essen und trinken nach den 10 Regeln der DGE

Vollwertig essen und trinken hält gesund, fördert Leistung und Wohlbefinden.
Wie sich das umsetzen lässt, hat die Deutsche Gesellschaft für Ernährung auf Basis aktueller wissenschaftlicher Erkenntnisse in 10 Regeln formuliert.

1. Lebensmittelvielfalt genießen

Nutzen Sie die Lebensmittelvielfalt und essen Sie abwechslungsreich. Wählen Sie überwiegend pflanzliche Lebensmittel.

Kein Lebensmittel allein enthält alle Nährstoffe. Je abwechslungsreicher Sie essen, desto geringer ist das Risiko einer einseitigen Ernährung.

2. Gemüse und Obst – nimm „5 am Tag“
Genießen Sie mindestens 3 Portionen Gemüse und 2 Portionen Obst am Tag. Zur bunten Auswahl gehören auch Hülsenfrüchte wie Linsen, Kichererbsen und Bohnen sowie (ungesalzene) Nüsse.

Gemüse und Obst versorgen Sie reichlich mit Nährstoffen, Ballaststoffen sowie sekundären Pflanzenstoffen und tragen zur Sättigung bei. Gemüse und Obst zu essen, senkt das Risiko für Herz-Kreislauf- und andere Erkrankungen.

3. Vollkorn wählen

Bei Getreideprodukten wie Brot, Nudeln, Reis und Mehl ist die Vollkornvariante die beste Wahl für Ihre Gesundheit.

Lebensmittel aus Vollkorn sättigen länger und enthalten mehr Nährstoffe als Weißbrotprodukte. Ballaststoffe aus Vollkorn senken das Risiko für Diabetes mellitus Typ 2, Fettstoffwechselstörungen, Dickdarmkrebs und Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

4. Mit tierischen Lebensmitteln die Auswahl ergänzen
Essen Sie Milch und Milchprodukte wie Joghurt und Käse täglich, Fisch ein- bis zweimal pro Woche. Wenn Sie Fleisch essen, dann nicht mehr als 300 bis 600 g pro Woche.

Milch und Milchprodukte liefern gut verfügbares Protein, Vitamin B₁₂ und Calcium. Seefisch versorgt Sie mit Jod und fetter Fisch mit wichtigen Omega-3-Fettsäuren. Fleisch enthält gut verfügbares Eisen sowie Selen und Zink. Fleisch und insbesondere Wurst enthalten aber auch ungünstige Inhaltsstoffe.

5. Gesundheitsfördernde Fette nutzen

Bevorzugen Sie pflanzliche Öle wie Rapsöl und daraus hergestellte Streichfette. Vermeiden Sie versteckte Fette. Fett steckt oft „unsichtbar“ in verarbeiteten Lebensmitteln wie Wurst, Gebäck, Süßwaren, Fast-Food und Fertigprodukten.

Pflanzliche Öle liefern, wie alle Fette, viele Kalorien. Sie liefern aber auch lebensnotwendige Fettsäuren und Vitamin E.

6. Zucker und Salz einsparen

Mit Zucker gesüßte Lebensmittel und Getränke sind nicht empfehlenswert. Vermeiden Sie diese möglichst und setzen Sie Zucker sparsam ein. Sparen Sie Salz und reduzieren Sie den Anteil salzreicher Lebensmittel. Würzen Sie kreativ mit Kräutern und Gewürzen.

Zucker gesüßte Lebensmittel und Getränke sind meist nährstoffarm und enthalten unnötige Kalorien. Zudem erhöht Zucker das Kariesrisiko. Zu viel Salz im Essen kann den Blutdruck erhöhen. Mehr als 6 g am Tag sollten es nicht sein. Wenn Sie Salz verwenden, dann angereichert mit Jod und Fluorid.

mehr Informationen unter www.dge.de/10regeln

7. Am besten Wasser trinken

Trinken Sie rund 1,5 Liter jeden Tag. Am besten Wasser oder andere kalorienfreie Getränke wie ungesüßten Tee. Zucker gesüßte und alkoholische Getränke sind nicht empfehlenswert.

Ihr Körper braucht Flüssigkeit in Form von Wasser. Zucker gesüßte Getränke liefern unnötige Kalorien und kaum wichtige Nährstoffe. Der Konsum kann die Entstehung von Übergewicht und Diabetes mellitus Typ 2 fördern. Alkoholische Getränke sind ebenfalls kalorienreich. Außerdem fördert Alkohol die Entstehung von Krebs und ist mit weiteren gesundheitlichen Risiken verbunden.

8. Schonend zubereiten

Garen Sie Lebensmittel so lange wie nötig und so kurz wie möglich, mit wenig Wasser und wenig Fett. Vermeiden Sie beim Braten, Grillen, Backen und Frittieren das Verbrennen von Lebensmitteln.

Eine schonende Zubereitung erhält den natürlichen Geschmack und schont die Nährstoffe. Verbrannte Stellen enthalten schädliche Stoffe.

9. Achtsam essen und genießen

Gönnen Sie sich eine Pause für Ihre Mahlzeiten und lassen Sie sich Zeit beim Essen.

Langsames, bewusstes Essen fördert den Genuss und das Sättigungsempfinden.

10. Auf das Gewicht achten und in Bewegung bleiben

Vollwertige Ernährung und körperliche Aktivität gehören zusammen. Dabei ist nicht nur regelmäßiger Sport hilfreich, sondern auch ein aktiver Alltag, in dem Sie z. B. öfter zu Fuß gehen oder Fahrrad fahren.

Pro Tag 30 bis 60 Minuten moderate körperliche Aktivität fördern Ihre Gesundheit und helfen Ihnen dabei, Ihr Gewicht zu regulieren.

Art.-Nr. 122625, 10. Auflage © 2017

Impressum

Herausgeber

Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Fotos

Adobe Stock©DenisNata, Adobe Stock©PhotoSG, Adobe Stock©Kzenon

Gestaltung

Andrea Bock, Stabsstelle Unternehmenskommunikation, Universitätsmedizin Mainz

Druck

SC5 Technik und Wirtschaftsbetriebe, Abteilung Druckerei

Hinweis: Aufgrund der besseren Lesbarkeit wird in dieser Broschüre nur die kürzere, männliche Schreibweise verwendet. Es wird hierbei betont, dass damit alle männlichen und weiblichen Personen gleichberechtigt angesprochen werden.

Unser Wissen für Ihre Gesundheit

JGU UNIVERSITÄT **medizin.**
MAINZ

Anhang 7 MEMS® Produktinformation



The MEMS® Cap Medication Event Monitoring System



The MEMS® Cap

MEMS® Cap is an electronic monitoring system designed to compile the dosing histories of ambulatory patients prescribed oral medications. The system is comprised of two parts: a standard plastic bottle with threaded opening and a closure for the bottle that contains a micro-electronic circuit that registers dates and times when the closure is opened and when it is closed.

Key points

- ◆ Available in 33mm, 38mm, 42mm and 45mm thread diameters
- ◆ Optional LCD display
- ◆ Optional child resistance functionality
- ◆ Service life: 36 months from shipment
- ◆ Water resistant
- ◆ Wireless data transfer via NFC communication
- ◆ Non-volatile memory for data storage (maintains data integrity for years after loss of battery power)
- ◆ Optimal events detection technology
- ◆ CE marked

The results

Time-stamped medication events stored in the MEMS® Cap can be transferred at any time through the MEMS® USB NFC Reader to a computer. AARDEX Group's MEMS® Adherence Software (MEMS AS®) stores, analyzes and triages the collected adherence data (drug dosing histories). The data can be displayed or printed in various formats. MEMS® Adherence Hardware combined with the MEMS AS® are widely recognized as the gold standard to measure and analyze medication adherence.



The MEMS® Cap
Medication Event Monitoring System

Technical specifications

Clock precision	+/- 30 seconds per month	
Event resolution	1 second	
Memory capacity	4'000 events	
Data security	Data encryption (AES-128)	
Service life	36 months	
Thread	33 mm – Neck Finish 33-400 38 mm – Neck Finish 38-400 42 mm – Neck Finish 42-400 45 mm – Neck Finish 45-400	<ul style="list-style-type: none"> The MEMS® Cap have been designed and validated for the use with M-Style neck finish bottles The MEMS® Cap are also compatible with L-Style neck finish bottles but samples of these bottles need to be validated by AARDEX Group.
Bottles	Available in sizes from 60 cc to 1900 cc.	
Material of the plunger and protection cap (see image below)	High Density Polyethylene (HDPE) for Pharmaceutical/Medical applications Certificate of compliance is provided with MEMS® Cap delivery	
Material of the external housing (see image below)	Acrylonitrile Butadiene Styrene (ABS)	
Degree of permeation	Water resistant (designed to resist but not entirely prevent the penetration of water)	
Identification	Unique 6 digits electronic serial number hard coded in the memory and printed on the side of the MEMS® Cap	



1 opening since the beginning of the day
16 hours passed since the last opening

When the MEMS® bottle has not been opened for more than 168 hours (one week), the LCD display is automatically turned off, to conserve battery power. The display is automatically reactivated, however, the next time the bottle is opened.

Child Resistance (CR) - optional

The MEMS® Cap is available with child resistant closure based on "push down and turn" principle.

Child resistant closure works with bottles having a transfer bead (neck ring) at the end of the thread.

The MEMS® Cap CR fulfill US C.F.R. Title 16, Part 1700 (child resistance and senior-friendliness). Tests have been performed by Perritt Laboratories Inc. in Hightstown, NJ.

Precautions

- ◆ Use with temperature between 4°C and 40°C
- ◆ Use with solid dosage forms
- ◆ Securely tighten the MEMS® Cap onto the bottle
- ◆ Do not immerse in water or other liquids
- ◆ Do not use after the expiration date of the battery

LCD Display - optional

The number in the center of the LCD indicates the number of times the MEMS® Cap was opened since 3 AM. It will be reinitialized every 24 hours (at 3 AM). After more than 9 daily openings, the digit "9" will blink. The 12 bars in a circle around the central number indicate the number of hours that have passed since the last opening. Each bar represents one hour. From the 13th hour, the corresponding bars will flash. After more than 24 hours, all 12 bars flash. They all disappear the next time the bottle is opened.



1 opening since the beginning of the day
4 hours passed since the last opening

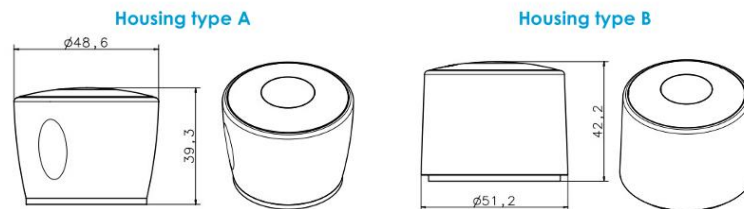


The MEMS® Cap Medication Event Monitoring System

Remarks

- ◆ The MEMS® Cap is intended to be used by only a single patient and a single drug
- ◆ The MEMS® Cap has been designed to withstand normal use in the home
- ◆ Improper use can result in the loss of data or product damage
- ◆ The MEMS® Cap is a sealed unit with no user serviceable or replacement parts

External housing dimension (in mm)



Product selection matrix

Desired features			Product order informations		Characteristics
Thread	Child resistance	LCD	Art. #	Art. Designation	Housing type
33mm Neck Finish 33-400	No	No	2226-01	MEMS8 TrackCap 33mm	B
		Yes	2226-02	MEMS8 SmartCap 33mm	
	Yes	No	2227-01	MEMS8 TrackCap 33mm CR	
		Yes	2227-02	MEMS8 SmartCap 33mm CR	
38mm Neck Finish 38-400	No	No	2220-01	MEMS8 TrackCap 38mm	A
		Yes	2220-02	MEMS8 SmartCap 38mm	
	Yes	No	2221-01	MEMS8 TrackCap 38mm CR	
		Yes	2221-02	MEMS8 SmartCap 38mm CR	
42mm Neck Finish 42-400	No	No	2222-01	MEMS8 TrackCap 42mm	B
		Yes	2222-02	MEMS8 SmartCap 42mm	
	Yes	No	2223-01	MEMS8 TrackCap 42mm CR	
		Yes	2223-02	MEMS8 SmartCap 42mm CR	
45mm Neck Finish 45-400	No	No	2224-01	MEMS8 TrackCap 45mm	B
		Yes	2224-02	MEMS8 SmartCap 45mm	
	Yes	No	2225-01	MEMS8 TrackCap 45mm CR	
		Yes	2225-02	MEMS8 SmartCap 45mm CR	

Contact

AARDEX Group SA
The Labs – Liege Science Park
15/1 Rue Bois St Jean
BE – 4102 Seraing

AARDEX Group (Switzerland) Ltd.
Avenue de la Gare 29
CH – 1950 Sion

AARDEX Group North America
4770 Baseline Rd Suite 200, Boulder
CO 80303, United State

☎ +32 4 374 86 30 (International)
☎ +1 303-717-3617 (USA & Canada)

Web
info@AARDEXgroup.com
www.AARDEXgroup.com



Anhang 10 BAASIS® - Immunsuppressive Medikamente (Prograf®)**Randomisierte Interventionsstudie zur Beeinflussung der Arzneimitteladhärenz von lebertransplantierten Patienten durch klinisch-pharmazeutische Betreuung und Nutzung des bundeseinheitlichen Medikationsplans****BAASIS – Immunsuppressive Medikamente (Prograf™)**

Patientencode: A__ __ __

Fragebogen-Nr.: _____

Datum: _____

Wir möchten Sie bitten, die folgenden Fragen wahrheitsgemäß zu beantworten.
Wir bedanken uns für Ihre Bereitschaft zur Teilnahme.

1.1 Haben Sie Ihrer Erinnerung nach in den letzten vier Wochen die Einnahme Ihres immunsuppressiven Medikamentes Prograf® einmal ausgelassen?

Ja Nein

Falls ja: Wie oft ist das in den letzten vier Wochen geschehen?

- Einmal
 Zweimal
 Dreimal
 Viermal
 Öfter als Viermal

1.2 Haben Sie Ihrer Erinnerung nach in den letzten vier Wochen die Einnahme Ihres immunsuppressiven Medikamentes Prograf® zweimal oder mehrmals in Folge ausgelassen?

Ja Nein

Falls ja: Könnten Sie sagen, wie oft das in den letzten vier Wochen geschehen ist?

- Einmal
 Zweimal
 Dreimal
 Viermal
 Öfter als Viermal

2. Haben Sie Ihrer Erinnerung nach in den letzten vier Wochen Ihr immunsuppressives Medikament Prograf® mehr als zwei Stunden früher oder später als zum festgelegten Zeitpunkt eingenommen?

Ja Nein

Falls ja: Könnten Sie sagen, wie oft das in den letzten vier Wochen geschehen ist?

- Einmal
 Zwei- bis Dreimal
 Vier- bis Fünfmal
 Alle zwei bis drei Tage
 Nahezu täglich

3. Haben Sie in den letzten vier Wochen die Ihnen verschriebene Menge Ihres immunsuppressiven Medikamentes Prograf® abgeändert (zum Beispiel mehr oder weniger Tabletten genommen oder deren Dosierung verändert), ohne dass Ihr Arzt Ihnen gesagt hätte, dass Sie das tun sollen?

Ja Nein

4. Haben Sie im letzten Jahr mit der Einnahme Ihres immunsuppressiven Medikamentes (Prograf®) komplett aufgehört, ohne dass Ihr Arzt Ihnen gesagt hätte, dass Sie es tun sollen?

Ja Nein

Vielen Dank für Ihre Zeit!

Anhang 11 BAASIS® - Immunsuppressive Medikamente (Sandimmun® optoral)**Randomisierte Interventionsstudie zur Beeinflussung der Arzneimitteladhärenz von lebertransplantierten Patienten durch klinisch-pharmazeutische Betreuung und Nutzung des bundeseinheitlichen Medikationsplans**

BAASIS – Immunsuppressive Medikamente (Sandimmun® optoral)

Patientencode: A__ __ __

Fragebogen-Nr.: _____

Datum: _____

Wir möchten Sie bitten, die folgenden Fragen wahrheitsgemäß zu beantworten.

Wir bedanken uns für Ihre Bereitschaft zur Teilnahme.

1.1 Haben Sie Ihrer Erinnerung nach in den letzten vier Wochen die Einnahme Ihres immunsuppressiven Medikamentes Sandimmun® optoral einmal ausgelassen?

Ja Nein

Falls ja: Wie oft ist das in den letzten vier Wochen geschehen?

- Einmal
 Zweimal
 Dreimal
 Viermal
 Öfter als Viermal

1.2 Haben Sie Ihrer Erinnerung nach in den letzten vier Wochen die Einnahme Ihres immunsuppressiven Medikamentes Sandimmun® optoral zweimal oder mehrmals in Folge ausgelassen?

Ja Nein

Falls ja: Könnten Sie sagen, wie oft das in den letzten vier Wochen geschehen ist?

- Einmal
 Zweimal
 Dreimal
 Viermal
 Öfter als Viermal

2. Haben Sie Ihrer Erinnerung nach in den letzten vier Wochen Ihr immunsuppressives Medikament Sandimmun® optoral mehr als zwei Stunden früher oder später als zum festgelegten Zeitpunkt eingenommen?

Ja Nein

Falls ja: Könnten Sie sagen, wie oft das in den letzten vier Wochen geschehen ist?

- Einmal
 Zwei- bis Dreimal
 Vier- bis Fünfmal
 Alle zwei bis drei Tage
 Nahezu täglich

3. Haben Sie in den letzten vier Wochen die Ihnen verschriebene Menge Ihres immunsuppressiven Medikamentes Sandimmun® optoral abgeändert (zum Beispiel mehr oder weniger Tabletten genommen oder deren Dosierung verändert), ohne dass Ihr Arzt Ihnen gesagt hätte, dass Sie das tun sollen?

Ja Nein

4. Haben Sie im letzten Jahr mit der Einnahme Ihres immunsuppressiven Medikamentes (Sandimmun® optoral) komplett aufgehört, ohne dass Ihr Arzt Ihnen gesagt hätte, dass Sie es tun sollen?

Ja Nein

Vielen Dank für Ihre Zeit!

Anhang 12 Einschätzung der Patienten-Zuverlässigkeit bezüglich der Einnahme der immunsuppressiven Arzneimittel (Rating-Skala)



Studie zur Beeinflussung der Arzneimitteladhärenz von lebertransplantierten Patienten durch klinisch-pharmazeutische Betreuung und Nutzung des bundeseinheitlichen Medikationsplans

Einschätzung der Patienten-Zuverlässigkeit bezüglich der Einnahme der immunsuppressiven Arzneimittel

Patientencode: _____

Fragebogen-Nr.: _____

Datum: _____

- 1) Bitte schätzen Sie die Arzneimittel-Adhärenz des Patienten/der Patientin seit dem letzten Beratungsgespräch mit der unten stehenden Punkteskala ein.

1	2	3	4
---	---	---	---

← Adhärenz →

1 = sehr niedrig 2 = niedrig 3 = hoch 4 = sehr hoch

- 2) Falls die Adhärenz des Patienten Ihrer Einschätzung nach eher gering ist (1-3 Punkte), kreuzen Sie bitte mögliche Begründungen an.

Niedrige Adhärenz wegen

- falschem Einnahmezeitpunkt
- Absetzen der Arzneimitteltherapie
- Einnahmepausen (Drug Holidays)

Vielen Dank für Ihre Zeit und Ihre Mitarbeit!

Ihre Ansprechpartnerin:

Alina Walter, Apothekerin, Tel.: 06131 - 174573

Anhang 13 Fragebogen zum Patientenwissen



**Studie zur Beeinflussung der Arzneimitteladhärenz von lebertransplantierten
Patienten durch klinisch-pharmazeutische Betreuung und Nutzung des
bundeseinheitlichen Medikationsplans**

Fragebogen zum Patientenwissen

Patientencode: _____

Fragebogen-Nr.: _____

Datum: _____

1. Wie heißt Ihr Immunsuppressivum?	
2. Warum wird es eingesetzt?	
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 Ihr Immunsuppressivum einnehmen müssen?	
7. Was würde passieren, wenn Sie Ihr 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 Transplantationsambulanz 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 für die Spiegelbestimmung in die Klinik oder zu Ihrem Hausarzt gehen?	
15. Wie verhalten Sie sich bei Durchfall und Erbrechen?	
16. Mit welchem Getränk nehmen Sie Ihr Immunsuppressivum 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 14 Fragebogen zur Beratungsqualität



Randomisierte Interventionsstudie zur Beeinflussung der Arzneimitteladhärenz von lebertransplantierten Patienten durch klinisch-pharmazeutische Betreuung und Nutzung des bundeseinheitlichen Medikationsplans

„Fragebogen zur Beratungsqualität“

Patientencode: A__ __ __

Datum: _____

Liebe Patientin, lieber Patient,

um die Qualität des Beratungsservices bezüglich der Medikamenteneinnahme der Universitätsmedizin ständig zu verbessern, möchten wir mit diesem Fragebogen erfassen, wie zufrieden Sie mit der Beratung durch Ihren Arzt oder Apotheker sind.

Bitte beantworten Sie die folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten das Kästchen ankreuzen, welches für Sie am besten zutrifft bzw. schreiben Sie die Antwort für Frage 11 und 17 in das entsprechende freie Feld.

Die erhobenen Daten werden Dritten nicht zugänglich gemacht, das heißt die Auswertung und wissenschaftliche Verwertung findet nur in pseudonymisierter und ggf. die Veröffentlichung in anonymisierter findet Form statt.

		Trifft auf keinen Fall zu	Trifft eher nicht zu	Trifft zu	Trifft voll zu
1	Die Informationen zum Umgang mit den Arzneimitteln und zur Lebensführung habe ich als nützlich empfunden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Bei den Beratungsgesprächen habe ich neue Informationen erhalten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Die Informationen waren für mich verständlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Der Beratende hat sich genügend Zeit für die Beratung genommen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Die Beratung war zu knapp	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Die Beratung war zu ausführlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



Seite 2/2

7	Fragen konnten gestellt werden und wurden verständlich beantwortet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Die mitgegebenen schriftlichen Unterlagen waren für mich hilfreich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Die schriftlichen Unterlagen habe ich mir nicht mehr durchgelesen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Die schriftlichen Unterlagen waren mir <u>nicht</u> ausführlich genug	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Folgende Themen haben in den schriftlichen Unterlagen gefehlt, bzw. hätten ausführlicher behandelt werden sollen				
12	Der durch die Apotheke ausgehändigte Medikationsplan war für mich hilfreich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Durch den Medikationsplan habe ich neue Informationen über meine Medikamente erhalten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Durch den Medikationsplan habe ich Hinweise zur richtigen Einnahme meiner Medikamente erhalten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Die zeitlichen Abstände der Aktualisierung des Medikationsplans waren für mich passend	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Durch wen wurden Sie beraten	Arzt <input type="checkbox"/>		Apotheker <input type="checkbox"/>	
17	Haben Sie sonstige Anregungen, Kommentare, Lob oder Kritik in Bezug auf die Information und Beratung?				

Vielen Dank für Ihre Zeit und Ihre Mithilfe!

Bei Rückfragen stehe ich Ihnen jederzeit zur Verfügung.
Alina Walter, Apothekerin
Tel.: 06131 - 174573

Posterbeiträge und Vorträge

AKTX-Pflegesymposium, Köln, Oktober 2020

Kurzvortrag: „Immunsuppressiva und Arzneimitteladhärenz“

LAUD-Doktorandentagung, Dresden, November 2018

Kurzvortrag: „Interventionsstudie zur Beeinflussung der Arzneimitteladhärenz von lebertransplantierten Patienten“