

**„Evaluation der Langzeitcompliance lebertransplantierte
Patienten mit der immunsuppressiven Therapie
und eines
Betreuungsmodells zur intersektoralen kooperativen
Pharmazeutischen Betreuung durch eine
Krankenhausapotheke und öffentliche Apotheken“**

Dissertation

zur Erlangung des Grades

"Doktor der Naturwissenschaften"

im Promotionsfach Pharmazie

am Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vanessa Kaiser

geb. in Friedrichshafen

Mainz, August 2009

Tag der mündlichen Prüfung:

16.11.2009

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	V
1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Die Lebertransplantation und immunsuppressive Therapie.....	1
1.2 Compliance.....	2
1.2.1 Definitionen und Grundlagen der Compliance.....	2
1.2.2 Die Compliance beeinflussende Faktoren.....	5
1.2.3 Formen der Non-Compliance.....	8
1.2.4 Compliancemesung.....	9
1.2.5 Compliance mit der immunsuppressiven Therapie bei transplantierten Patienten..	11
1.3 Pharmazeutische Betreuung.....	16
1.3.1 Die Entwicklung der Pharmazeutischen Betreuung.....	16
1.3.2 Projekte zur Pharmazeutischen Betreuung in niedergelassenen Apotheken.....	17
1.3.3 Pharmazeutische Betreuung transplantiertes Patienten.....	18
1.4 Intersektorale Pharmazeutische Betreuung.....	22
1.4.1 Probleme an Schnittstellen zwischen Ambulanz und Station.....	22
1.4.2 Die Entwicklung von Seamless Care.....	23
2 FRAGESTELLUNG UND ZIELE.....	28
3 MATERIAL UND METHODEN.....	30
3.1 Klinische Studie zur Evaluation der Langzeitcompliance mit der immunsuppressiven Therapie bei lebertransplantierten Patienten.....	30
3.1.1 Studienprotokoll.....	30
3.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	30
3.1.1.2 Ablauf und Durchführung der Studie.....	31
3.1.2 Evaluation der Compliance mittels MEMS®.....	31
3.1.3 Pharmacy Refill.....	36
3.1.4 Fragebogen nach Morisky.....	36
3.1.5 Selbsteinschätzung der Patienten.....	36
3.1.6 MESI-Fragebogen.....	37
3.1.7 Blutspiegel.....	37
3.1.8 Determinanten der Compliance.....	38

3.1.9	Ermittlung der Gesamtcompliance gemäß objektiver sowie subjektiver Messmethoden	39
3.1.10	Vergleich der Ergebnisse der Compliance-Messungen bezogen auf die verschiedenen Messmethoden	39
3.2	Pilotstudie zur intersektoralen Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierte Patienten	40
3.2.1	Studienprotokoll	40
3.2.1.1	Ein- und Ausschlusskriterien	40
3.2.1.2	Ablauf und Durchführung der Studie	40
3.2.2	Untersuchung der Pharmazeutischen Betreuung im stationären Sektor.....	45
3.2.2.1	Erhebungsinstrumente	45
3.2.2.2	Untersuchung der stationären Beratungsgespräche	46
3.2.2.3	Untersuchung der AbP und pharmazeutischer Interventionen	46
3.2.2.4	Outcome der Pharmazeutischen Betreuung.....	46
	Einschätzung des Patientenwissens zur Vormedikation	46
	Compliance mit der Vormedikation gemäß Morisky-Fragebogen.....	47
	Patientenzufriedenheit mit der stationären Pharmazeutischen Betreuung	47
	Erhebung des Patientenwissens zur immunsuppressiven Therapie	47
3.2.3	Untersuchung der Pharmazeutischen Betreuung im ambulanten Sektor.....	48
3.2.3.1	Erhebungsinstrumente	48
3.2.3.2	Untersuchung der Beratungsgespräche.....	49
3.2.3.3	Untersuchung der AbP und pharmazeutischer Interventionen	49
3.2.3.4	Untersuchung der durch die niedergelassenen Apotheker geleisteten pharmazeutischen Betreuungsleistung	49
3.2.3.5	Outcome der Pharmazeutischen Betreuung.....	50
	Erhebung des Patientenwissens zur immunsuppressiven Therapie	50
	Untersuchung der Arzneimittel-Compliance mit der immunsuppressiven Therapie	50
3.2.4	Untersuchung der intersektoralen Pharmazeutischen Betreuung (Seamless Care) ..	51
3.2.4.1	Erhebungsinstrumente	51
3.2.4.2	Bewertung der Pharmazeutischen Betreuung durch niedergelassene Apotheker ..	52
3.2.4.3	Untersuchung der Art und Häufigkeit der Kontakte	52
3.3	Statistik und Auswertung	52
4	ERGEBNISSE	54
4.1	Langzeitcompliance lebertransplantierte Patienten mit der immunsuppressiven Therapie	54

4.1.1	Charakterisierung der Patienten.....	54
4.1.2	Evaluation der Compliance mittels MEMS®	56
4.1.2.1	Dosing Compliance.....	62
4.1.2.2	Taking Compliance	64
4.1.2.3	Timing Compliance	65
4.1.2.4	Drug Holidays	67
4.1.2.5	Wochentagsbezogene Compliance.....	68
4.1.2.6	Compliance-Auswertung bezüglich des Zeitpunktes fehlender Einnahmen.....	68
4.1.2.7	Compliance von Patienten ohne regelhafte MEMS®-Verwendung.....	69
4.1.3	Pharmacy Refill.....	70
4.1.4	Fragebogen nach Morisky.....	71
4.1.5	Selbsteinschätzung der Patienten.....	71
4.1.6	MESI-Fragebogen.....	72
4.1.7	Blutspiegel	73
4.1.8	Determinanten der Compliance.....	73
4.1.9	Gesamtcompliance gemäß objektiver sowie subjektiver Messmethoden	76
4.1.10	Vergleich der Complianceraten gemessen mit verschiedenen Messmethoden	81
4.2	Pilotstudie zur intersektoralen Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantiertter Patienten	83
4.2.1	Charakterisierung der Patienten.....	83
4.2.2	Charakterisierung der niedergelassenen Apotheken.....	85
4.2.3	Pharmazeutische Betreuung im stationären Sektor.....	86
4.2.3.1	Stationäre Beratungsgespräche.....	86
4.2.3.2	AbP und pharmazeutische Interventionen.....	87
4.2.3.3	Patientenwissen zur Vormedikation	89
4.2.3.4	Compliance mit der Vormedikation gemäß Morisky-Fragebogen	90
4.2.3.5	Patientenzufriedenheit mit der stationären Pharmazeutischen Betreuung.....	90
4.2.3.6	Patientenwissen zur immunsuppressiven Therapie.....	92
4.2.4	Pharmazeutische Betreuung im ambulanten Sektor.....	92
4.2.4.1	Ambulante Beratungsgespräche.....	92
4.2.4.2	AbP und pharmazeutische Interventionen.....	95
4.2.4.3	Betreuungsleistung der niedergelassenen Apotheker	97
4.2.4.4	Beurteilung der ambulanten Pharmazeutischen Betreuung aus Patientensicht.....	99
4.2.4.5	Patientenwissen zur immunsuppressiven Therapie.....	106
4.2.4.6	Arzneimittel-Compliance mit der immunsuppressiven Therapie	108
4.2.5	Die intersektorale Betreuung (Seamless Care)	110
4.2.5.1	Entlassungsmanagement.....	110

4.2.5.2	Die Bewertung der Pharmazeutischen Betreuung durch niedergelassene Apotheker	110
4.2.5.3	Kontakte niedergelassene Apotheker / Krankenhausapotheker	114
4.2.5.4	Kontakte Patienten / Krankenhausapotheker	115
5	DISKUSSION	118
5.1	Langzeitcompliance lebertransplantiertter Patienten mit der immunsuppressiven Therapie	118
5.1.1	Studienteilnahme	118
5.1.2	MEMS®	118
5.1.3	Pharmacy Refill.....	124
5.1.4	Fragebogen nach Morisky und Selbsteinschätzung der Patienten	124
5.1.5	MESI-Fragebogen.....	125
5.1.6	Blutspiegelmessungen	125
5.1.7	Korrelation von Compliance und ausgewählten Parametern	126
5.1.8	Gesamtcompliance	127
5.1.9	Vergleich der Compliance-Messmethoden.....	127
5.2	Pilotstudie zur intersektoralen Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantiertter Patienten	129
5.2.1	Studiendesign	129
5.2.2	Studienteilnahme	130
5.2.3	Die Erhebungsinstrumente der Pharmazeutischen Betreuung	130
5.2.4	Stationäre Patientenbetreuung	131
5.2.5	Ambulante Patientenbetreuung.....	132
5.2.6	Arzneimittelbezogene Probleme	136
5.2.6.1	Pharmazeutische Betreuungsleistung	137
5.2.7	Patientenwissen.....	137
5.2.8	Compliance.....	138
5.2.9	Intersektorale Pharmazeutische Betreuung (Seamless Care)	140
5.3	Ausblick	141
6	ZUSAMMENFASSUNG.....	143
7	LITERATURVERZEICHNIS	146
8	ANHANG.....	162

Abkürzungsverzeichnis

ABDA	Bundesvereinigung deutscher Apothekerverbände
AbP	arzneimittelbezogene Probleme
ADKA	Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker
AM	Arzneimittel
ApoBetrO	Apothekenbetriebsordnung
BG	Beratungsgespräch
C	compliant
Cic	Ciclosporin
DC	Dosing Compliance
DH	Drug Holidays
d.p.t.	direct post transplant
ECM	Electronic Compliance Monitor
HCT	Health-care team
HTX	Herztransplantation
KH	Krankenhaus
LTX	Lebertransplantation
LuTX	Lungentransplantation
MDI	Metered dose inhaler
MEMS[®]	Medication Event Monitoring System
min	Minuten
m.p.t.	months post transplant
NC	non-compliant
n.d.	nicht definiert
NPTX	Nieren-Pankreas-Transplantation
NTX	Nierentransplantation
OtCM	Objective therapy compliance measurement
othB	oberhalb des therapeutischen Bereichs
Pi-Doc[®]-System	Problem-Interventions-Dokumentations-System
PR	Pharmacy Refill
RFID	Radio Frequency Identification
SD	standard deviation, Standardabweichung
Sir	Sirolimus
sthB	subtherapeutischer Bereich

Tac	Tacrolimus
TC	Taking Compliance
thB	therapeutischer Bereich
TiC	Timing Compliance
UAW	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UNOS	United Network for Organ Sharing
vs	versus
WHO	World Health Organization
y.p.t.	years post transplant

1 Einleitung

Heute werden in Europa nach Lebertransplantation 1-Jahres-Überlebensraten von durchschnittlich 82 % und 5-Jahres-Überlebensraten von 71 % erreicht, nicht zuletzt durch den Fortschritt in der Immunsuppression.¹ Zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen müssen Patienten nach Organtransplantation allerdings auf eine für sie komplett neue und oft sehr umfangreiche Arzneimitteltherapie eingestellt werden. Die Einnahme dieser Arzneimittel ist mit vielen Schwierigkeiten verbunden. Mangelndes Wissen über die Lebertransplantation und die postoperativ erforderliche Arzneimittelaufnahme fördern das Auftreten schwerwiegender gesundheitsbezogener Probleme. Non-Compliance gefährdet zusätzlich den Erfolg der Transplantation. Um den enormen gesundheitlichen und finanziellen Folgen von Non-Compliance und dem Organverlust entgegenzuwirken, ist es von großer Bedeutung wissenschaftliche Untersuchungen auf dem Gebiet der Arzneimittel-Compliance bei transplantierten Patienten durchzuführen. Zudem sollten zur Verbesserung der Complianceproblematik Patienten mit ihrer Arzneimitteltherapie nicht allein gelassen werden, sondern begleitet, betreut und geschult werden. Eine lückenlose Weitervermittlung therapierelevanter Informationen über die Sektorengrenzen hinweg ist ein essentieller Bestandteil einer umfassenden Pharmazeutischen Betreuung.

1.1 Die Lebertransplantation und immunsuppressive Therapie

Die Lebertransplantation ist eine Therapieoption für chronische Lebererkrankungen im Endstadium und bei akutem Leberversagen. Da es derzeit kein Verfahren gibt, die Funktion der Leber künstlich zu ersetzen, ist dieser Eingriff für das Überleben des Patienten entscheidend. Die Lebertransplantation hat eine hohe Erfolgsrate, dennoch gibt es Komplikationen, die zu einem Verlust des Transplantats führen können und somit den Tod des Patienten bedeuten oder eine erneute Transplantation erforderlich machen. Im Jahr 2008 wurden in Deutschland 1122 Lebertransplantationen durchgeführt. Die häufigsten Indikationen für eine Lebertransplantation waren ethyltoxische Zirrhosen gefolgt von hepatzellulären Karzinomen.² Der Bedarf an Spenderorganen ist deutlich höher als das Angebot. Täglich sterben in Deutschland durchschnittlich 3 Patienten, die vergeblich auf ein Organ gewartet haben.³

Zur Vermeidung der Transplantatabstoßung ist eine lebenslange immunsuppressive Therapie unerlässlich. Durch die Kombination von Immunsuppressiva mit unterschiedlichen Wirkmechanismen wird versucht, ein hohes immunsuppressives Potential zu erreichen und gleichzeitig dosisabhängige Nebenwirkungen zu reduzieren. Die immunsuppressive Therapie basiert in aller Regel auf den Calcineurin-Inhibitoren Ciclosporin und Tacrolimus,

die sich durch eine starke immunsuppressive Wirkung auszeichnen. Allerdings haben sie eine geringe therapeutische Breite mit ernsten Folgen bei Über- und Unterdosierungen und weisen ein hohes Potential an UAW und Interaktionen auf. Calcineurin-Inhibitoren gehören zu den wenigen Arzneimitteln für die ein engmaschiges, routinemäßiges Therapeutisches Drug Monitoring erforderlich ist. Regelmäßig müssen die Arzneistoffkonzentrationen im Blut bestimmt und die Dosierung angepasst werden. Ist die Dosierung zu niedrig, besteht eine erhöhte Gefahr von Abstoßungen. Ist sie dagegen zu hoch, ist ein erhöhtes Risiko für Infektionen und Nierenfunktionsstörungen gegeben. Transplantierte Patienten leiden häufig an Begleit- und Folgeerkrankungen, wie beispielsweise Hypertonie, Diabetes mellitus, Magen-Darm-Beschwerden, Fettstoffwechselstörungen, Osteoporose, Infektionskrankheiten, kosmetischen Problemen und Krebs. Aus diesem Grund nehmen transplantierte Patienten eine Vielzahl von Medikamenten ein, um Langzeitschäden der Immunsuppressiva vorzubeugen oder zu behandeln. Viele dieser Arzneimittel zeigen ein großes Interaktionspotential und UAW können gehäuft auftreten. Daher ist es von besonderer Wichtigkeit, die Patienten zu überwachen und intensiv zu beraten. Durch Monitoring der Komedikation und frühzeitiges Erkennen bzw. Behandeln der UAW können resultierende Probleme reduziert werden. Studien haben außerdem gezeigt, dass transplantierte Patienten aufgrund der Poly-medikation und der meist erforderlichen lebenslangen Einnahme besonders empfänglich für non-compliance Verhaltensweisen sind.^{4:5}

1.2 Compliance

1.2.1 Definitionen und Grundlagen der Compliance

Die Wirksamkeit eines Arzneimittel ist abhängig von einer zuverlässigen Einnahme: „Drugs don't work in patients who don't take them“ (C. Everett Koop).⁶ Bereits Hippokrates erkannte etwa 400 vor Christus die Gegebenheit, dass Patienten Arzneimittel teils unzureichend anwenden und lehrte seinen Studenten und Kollegen: „Keep watch for that fault in patients which makes them lie about the taking of things prescribed.“⁷ Die Bereitschaft und Fähigkeit des Patienten, die medizinischen Empfehlungen seines Arztes, bzw. Apothekers zu befolgen, wird als Compliance bezeichnet. Von Non-Compliance wird gesprochen, wenn der Patient den Therapieanweisungen nicht nachkommt. Haynes definierte 1979 Compliance in der Arzneimitteltherapie als *„... das Ausmaß, in dem das Verhalten des Patienten bezüglich der Einnahme seiner Medikamente mit dem medizinischen Rat übereinstimmt.“*⁷ Die WHO erweiterte 2003 die Definition von Haynes und bezeichnet Compliance als *„das Ausmaß, indem das Verhalten des Patienten bezüglich der Einnahme seiner Medikamente, Befolgen eines Ernährungsplans oder Veränderung des Lebensstils mit den abgesprochenen Empfehlungen eines Heilberufers korrespondiert.“*⁸ Bis heute ist das Interesse der

Compliance-Forschung rasant gestiegen. In den Jahren 1963 bis 2008 wurden in Medline mehr als 35.000 Publikationen registriert, die den seit 1975 eingeordneten MeSH-Index „patient compliance“ beinhalten. Sogar die New York Times thematisierte schon 1998 die Compliance-Problematik und veröffentlichte einen Artikel mit dem Titel „*The other drug problem: Forgetting to take them.*“⁹ Auf John Urquhart geht die Einflussgröße „Pharmionic“ zurück, die neben Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, die Stationen eines Arzneimittels durch den Körper charakterisieren soll.¹⁰ Pharmionic beschreibt die Anwendung des Arzneimittels durch den Patienten nach ärztlicher Anweisung, beispielsweise Dosierung, Einnahmefrequenz und Applikation, damit das Arzneimittel seine gewünschte therapeutische Wirkung entfalten kann. So wie Pharmakokinetik, als „das, was der Körper mit dem Arzneimittel macht“, Pharmakodynamik als „das, was das Arzneimittel mit dem Körper macht“ kann nun Pharmionic als „das, was der Patient mit dem Arzneimittel macht“, definiert werden. Im deutschen Sprachgebrauch ist der Ausdruck Compliance am gebräuchlichsten, wohingegen im englischen der Begriff Adhärenz vermehrt Verwendung findet. Einige Autoren definieren Compliance und Adhärenz unterschiedlich.¹¹ Sie assoziieren mit dem Begriff Compliance eine einseitige Verantwortung für den Therapieerfolg bzw. für das Therapieversagen und sind der Meinung, dass dieser eine hierarchisch geprägte Arzt-Patienten-Beziehung widerspiegelt. Dagegen soll der Begriff Adhärenz den Arzt mit einbeziehen und den Grad der Einhaltung der von Patient und Arzt gemeinsam vereinbarten Therapieanweisungen bezeichnen. Es wird also erwartet, dass der Arzt auf dem aktuellen Stand des medizinischen Wissens ist und seine medizinischen Anweisungen den Möglichkeiten und Wünschen des Patienten anpasst. Im deutschen Sprachgebrauch hat sich allerdings der Begriff Adhärenz noch nicht durchgesetzt. Auch in der National Library of Medicine fand bisher als MeSH-Index nur das 1975 eingeführte Schlagwort „patient-compliance“ Verwendung. Erst 2009 wurde das Schlagwort „medication adherence“ ergänzt. Compliance bzw. Adhärenz werden am besten mit „Therapietreue“ übersetzt. Jedoch sind deutsche Bezeichnungen derzeit nicht geläufig. Aus diesen Gründen wird in dieser Dissertationsschrift an dem Fachbegriff Compliance festgehalten.

Compliance kann genauer charakterisiert werden, durch die Unterteilung in acceptance (Akzeptanz), persistence (Persistenz) und execution (Ausführung) (siehe Abbildung 1.2-1).¹² Durch separate Betrachtung dieser Faktoren können die in der Vergangenheit vorgekommenen Fehlinterpretationen vermieden werden und genauere Aussagen zu einer inadäquaten Arzneimittelanwendung getroffen werden. Compliance selbst beinhaltet jegliche Fehler einer falschen Arzneimittelanwendung. Acceptance drückt die Akzeptanz des Therapieplans durch den Patienten aus und beinhaltet ob der Patient seine Therapie überhaupt begonnen hat. Execution beschreibt als kontinuierlichen Prozess, wie exakt der

Patient seinen Therapieplan umsetzt und wird in wissenschaftlichen Untersuchungen beschrieben mit:

- Dosing Compliance =
Prozentsatz der Tage, an denen das Arzneimittel korrekt eingenommen wurde
- Taking Compliance =
Prozentsatz der verordneten Dosen, die eingenommen wurden
- Timing Compliance =
Prozentsatz der verordneten Dosen, die zum richtigen Zeitpunkt eingenommen wurden.

Persistence gibt die Einnahmedauer an, d. h. den Zeitabschnitt zwischen der ersten Arzneimitteleinnahme und dem Abbruch der Therapie. Beträgt die Compliance eines Patienten 50 %, so kann bei undifferenzierter Betrachtung der Compliance keine Aussage darüber getroffen werden, ob der Patient beispielsweise nur jede 2. Dosis eingenommen hat, dafür über die gesamte Einnahmeperiode (non-execution) oder ob der Patient nach der Hälfte der betrachteten Einnahmezeit seine bis dahin regelmäßig eingenommene Therapie abgebrochen hat (non-persistence).

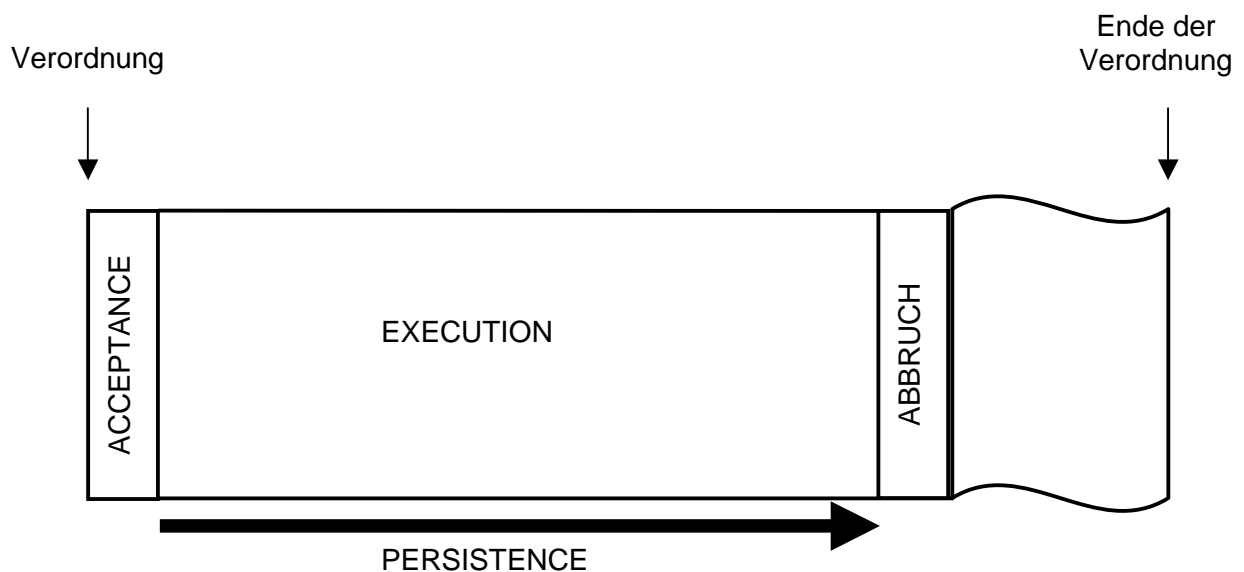


Abbildung 1.2-1 Schematische Darstellung der Unterteilung der Compliance in acceptance, execution und persistence im Zeitverlauf (modifiziert nach J. Urquhart)¹²

Die WHO geht davon aus, dass die Arzneimittel-Compliance in entwickelten Ländern bei chronischen Erkrankungen bei nur 50 % liegt.⁸ Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie werden durch Non-Compliance wesentlich beeinflusst und die Konsequenzen für den einzelnen und für das Gesundheitssystem sind enorm. UAW, Nichtansprechen einer Therapie und nachlassende Wirkung ziehen nicht nur häufigere Arztbesuche, sondern auch

unnötige und längere Krankenhausaufenthalte nach sich. Komplikationen sowie eine erhöhte Morbidität und Mortalität sind die Folge.¹³⁻¹⁶ Studien konnten zeigen, dass bei 11-69 % der arzneimittelbedingten Krankenhausaufnahmen mangelnde Compliance der Grund der Aufnahme war.^{13;14;17} Vermehrte Krankenhausaufenthalte, Notarzteinsätze, zusätzliche therapeutische und diagnostische Maßnahmen, weggeworfene Arzneimittel und Krankenschreibungen verursachen gewaltige Kosten im Gesundheitssystem.¹³ In Deutschland werden die durch Non-Compliance verursachten Kosten auf rund 10 Mrd. Euro jährlich geschätzt.^{18;19}

1.2.2 Die Compliance beeinflussende Faktoren

Die Ursachen der Non-Compliance sind vielschichtig. In der Literatur werden meist nur patientenbezogene Determinanten für non-compliantes Verhalten diskutiert. Die WHO teilt allerdings die Compliance beeinflussenden Einflussfaktoren in fünf gleich relevante Dimensionen ein (Abbildung 1.2-2)⁸ :

- Soziodemographische Faktoren (social / economic factors)
- Gesundheitssystem- und leistungserbringerbezogene Faktoren (Health system / HCT-factors)
- Indikationsbezogene Faktoren (condition-related factors)
- Therapiebezogene Faktoren (therapy-related factors)
- Patientenbezogene Faktoren (Patient-related factors)

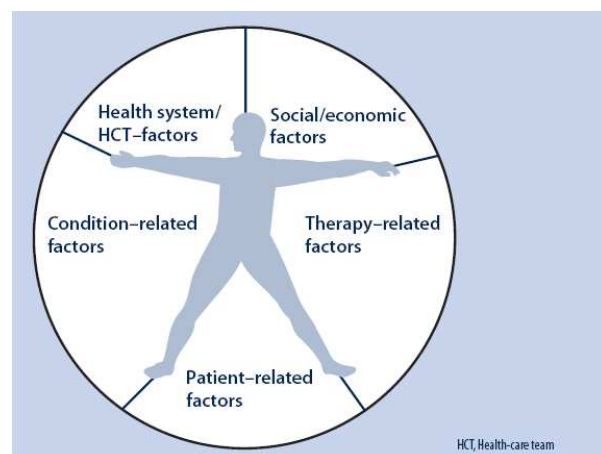


Abbildung 1.2-2 Die fünf Dimensionen der Compliance nach WHO 2003⁸ (HCT= health-care team)

Soziodemographische Faktoren

Das soziale Umfeld des Patienten hat großen Einfluss auf die Compliance. Je höher die soziale Unterstützung durch beispielsweise Familie und Freunde, desto besser ist in der Regel die Compliance. Arbeitslosigkeit und Armut hingegen fördern non-compliantes Verhalten. Familienstand, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit beeinflussen dagegen die Compliance kaum.⁸

Gesundheitssystem- und leistungserbringerbezogene Faktoren

Eine gute Arzt-Patienten-Beziehung fördert die Compliance, wohingegen Arbeitsüberlastung im Gesundheitswesen, eine fehlende Leistungserstattung, fehlende Kenntnisse der Heilberufler über Compliance und Management chronischer Erkrankungen die Compliance verschlechtern. Im Patientengespräch wird häufig vergessen, wesentliche Details der Arzneimiteleinahme zu besprechen. Dies kann zu Missverständnissen und infolgedessen zu Compliancedefiziten führen. Medikamentenzuzahlungen sind v.a. für chronisch Kranke mit niedrigem Einkommen problematisch. Eine daraus resultierende Non-Compliance kann durch Folgeerkrankungen das Gesundheitssystem belasten.²⁰⁻²³

Indikationsbezogene Faktoren

Compliance wird durch das Krankheitsbild beeinflusst und ist abhängig von dem Schweregrad der Symptome, der Ernsthaftigkeit der Erkrankung und der Verfügbarkeit geeigneter Therapien. Komorbiditäten, wie beispielsweise Depression, Alkohol- und Drogenmissbrauch fördern non-compliantes Verhalten. Krankheiten ohne Leidensdruck wie beispielsweise Hypertonie sind häufig mit schlechteren Compliance-Raten assoziiert als Krankheiten mit hohem Leidensdruck.⁸

Therapiebezogene Faktoren

Viele therapiebedingte Faktoren, wie häufige Therapieänderungen, generische Substitutionen und UAW beeinflussen die Compliance. Je länger die Therapiedauer, je höher die Dosierungsfrequenz und je mehr Tabletten täglich einzunehmen sind, umso mehr nimmt die Therapietreue mit der Zeit ab.^{11;24;25} Die Compliance ist bei einmal täglicher Einnahme eines Arzneimittels im Vergleich zur drei- oder viermal täglicher Einnahme signifikant höher.²⁶ Umständliche Therapieschemata, die nicht in den Alltag integrierbar sind und komplizierte Applikationsformen, wie Dosieraerosole und Augentropfen, vermindern die Compliance. Fixe Arzneistoffkombinationen, Arzneimittel mit verzögerter Wirkstofffreigabe, transdermale Systeme, Arzneimittel mit langer Halbwertszeit und Kombinationsarzneimittel fördern dagegen die Compliance. Manchen Patienten fällt es schwer, die Einnahmевorschriften zu befolgen und das theoretische Wissen umzusetzen. Viele Patienten kennen außerdem die Indikation ihrer Arzneimittel nicht.²⁴ Fehlende, falsche oder unverständliche Informationen fördern non-compliantes Verhalten. In einer Studie wird berichtet, dass 53-89 % der Patienten nicht verstehen, was der Arzt ihnen sagt und 28-71 % der vom Arzt gegebenen Instruktionen schlichtweg wieder vergessen werden.²⁷ Ein wichtiger Baustein zur Förderung der Compliance ist infolgedessen die Patientenschulung durch Arzt, Apotheker und Pflegekräfte.

Patientenbezogene Faktoren

Patientenbezogene Faktoren, die die Compliance beeinflussen, beinhalten krankheits-spezifischen Kenntnisstand, Einstellungen und Erwartungen des Patienten zu seiner Erkrankung und seiner Therapie. Angst, Vergesslichkeit sowie psychosozialer Stress wirken sich negativ auf die Compliance aus. Bei einer Patientenumfrage zur Ursachensuche von non-compliantem Verhalten gaben 30 % der Patienten an, die Arzneimitteleinnahme schlichtweg vergessen zu haben. 11 % der Patienten haben willentlich ihre Arzneimittel nicht eingenommen.^{11;28} Zur Verbesserung sollten die Patienten zu Möglichkeiten der Einbindung ihrer Arzneimitteleinnahme in den Alltag geschult werden. Arzneimitteldosen, elektronische Pillbox und Notizzettel sind Möglichkeiten, vergessliche Patienten bei ihrer Einnahme zu unterstützen. Der Glaube des Patienten an die Wirkung seiner Therapie, die Fähigkeit UAW auszuhalten und Selbstvertrauen fördern die Compliance.²⁹

Die bedeutendsten Einflussfaktoren für die Compliance und Maßnahmen zu deren Verbesserung sind in Tabelle 1.2-1 dargestellt.

Tabelle 1.2-1 Die Compliance beeinflussende Faktoren und Möglichkeiten zur Compliance-Verbesserung^{8;24}

Dimension	Ausgewählte Compliance-Einflussfaktoren	Ausgewählte Maßnahmen zur Compliance-Verbesserung
Sozio-demographisch	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende soziale Unterstützung • Armut, Arbeitslosigkeit • Alter 	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung der Gesundheitsbildung • Involvieren von Bezugspersonen
Gesundheits-system	<ul style="list-style-type: none"> • Arzt-Patienten-Beziehung • Arbeitsüberlastung im Gesundheitswesen, Dauer der Konsultation • Leistungserstattung • fehlende Kenntnisse der Heilberufler zu Compliance • Unzureichende Patientenaufklärung • Zufriedenheit mit der medizinischen Betreuung 	<ul style="list-style-type: none"> • Vertrauensvolles, unterstützendes Arzt-Patienten-Verhältnis • Abbau von Arbeitsüberlastung • finanzielle Anreize für Beratungsleistungen • Senkung der Arzneimittelpreise und Zuzahlungen • ärztliche Fortbildungen zu Compliance-steigernden Maßnahmen • Patientengerechte wiederholte Beratung zu Arzneimitteln und Compliance • schriftliche Informationshilfen
Indikation	<ul style="list-style-type: none"> • Art der Erkrankung • Verfügbarkeit geeigneter Therapien • Komorbiditäten 	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung von Komorbiditäten
Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • Therapiedauer • Komplexität des Therapieregimes • Häufige Therapieänderungen • UAW 	<ul style="list-style-type: none"> • Komprimierung und Vereinfachung des Therapieregimes • Auswahl von Arzneimitteln mit geringem Nebenwirkungsprofil

Dimension	Ausgewählte Compliance-Einflussfaktoren	Ausgewählte Maßnahmen zur Compliance-Verbesserung
Patient	<ul style="list-style-type: none"> • Laienhypothesen • Kenntnisstand über die Erkrankung • Einstellungen, Erwartungen, Selbstvertrauen • Vergesslichkeit und psychosozialer Stress 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausräumen von Missverständnissen • Verbesserung des Patientenwissens • Motivation des Patienten • Festlegung von Therapiezielen • Überprüfung der Compliance • Erinnerungshilfen • Aufklärung des Patienten • Anpassung der Therapie an die Lebensweise des Patienten

1.2.3 Formen der Non-Compliance

Non-Compliance zeigt sich in unterschiedlichen Ausprägungen. Das Nichteinlösen eines Rezeptes wird als primäre Non-Compliance bezeichnet und betrifft etwa 6-20 % der Patienten.³⁰⁻³³ Absichtliche oder unabsichtliche Abweichungen der Therapieanweisung nach Einlösen des Rezeptes werden als sekundäre Non-Compliance bezeichnet, dabei können folgende Entitäten auftreten:

- Auslassen einer oder mehrerer Dosen
- Einnahme zu einem falschen Zeitpunkt
- Einnahme einer falschen Dosis
- Unterbrechung der Arzneimittelaufnahme für einen gewissen Zeitraum
- Abbrechen der Therapie
- Weiterführen einer Therapie ohne Indikation
- Nichtbeachten von vorgegebenen Anwendungshinweisen, wie „vor, zu oder nach dem Essen“
- Applikationsfehler (z. B. peroral anstatt sublingual)

Die häufigsten Compliance-Probleme sind Dosisauslassungen und ein verlängertes Einnahmeintervall.²⁴ Dosierungsabweichungen treten bei 20 % der Patienten auf.³⁴ Längere Unterbrechungen der Arzneimittelaufnahme können beispielsweise durch zwischenzeitliche Besserung der Beschwerden oder bei einem verminderten Krankheitsgefühl gefördert sein. Aber auch bei Unterbrechung der Alltagsroutine, z. B. an Wochenenden oder im Urlaub, kann eine Compliance-Verschlechterung resultieren. Mehrere konsekutive Tage ohne Arzneimittelaufnahme werden als „Drug holidays“ oder „Arzneimittelferien“ definiert. Angst vor UAW kann Ursache für das Abbrechen der Therapie sein. Eine weitere Form der Non-Compliance ist die sogenannte Weiß-Kittel-Compliance, bei der Patienten nur kurz vor und kurz nach einem Arzttermin ihre Arzneimittel regelmäßig einnehmen, aber ansonsten chronisch non-compliant sind. Diese Form der Non-Compliance fällt bei Blutuntersuchungen nicht auf.

Eine einheitliche Definition für die Einstufung des Patienten als non-compliant ist noch nicht etabliert. Manche Autoren sprechen bei mindestens einer Fehleinnahme pro Monat von Non-Compliance.³⁵⁻³⁸ Andere sprechen bei einer Dosierungsabweichung von 10 % von Non-Compliance.^{39;40} Wiederum andere Autoren sprechen von Non-Compliance, wenn mindestens 20 % der Dosen vergessen wurden.^{41;42}

1.2.4 Compliancemesung

Eine Verbesserung der Compliance kann nur basierend auf einer Compliancemesung erfolgen. John Urquhart formulierte treffend „*Wer die Compliance verbessern will, muss sie messen*“. Bei der Compliance-Messung werden direkte und indirekte Messmethoden unterschieden. Am genauesten kann die Compliance durch direktes Beobachten der Arzneimittelaufnahme erfasst werden. Dies wird nur sehr selten praktiziert, z. B. bei Phase-I Studien, bei psychiatrischen Patienten oder von der Gesundheitsbehörde beaufsichtigten Arzneimittelaufnahmen in Entwicklungsländern. Zu den direkten Messmethoden zählt auch die kostenintensive Messung der Arzneistoff-Plasmakonzentration im Rahmen von Therapeutischem Drug Monitoring oder Messung von Markersubstanzen im Blut oder Urin.⁴³⁻⁴⁶ Zu den indirekten Methoden zählen Arzneimittelschwundmessungen, Medikationsprofile, das Führen von Patienten-Tagebüchern und Patientenbefragungen. Diese meist wenig aussagekräftigen und leicht manipulierbaren Methoden überschätzen häufig die Compliance, da der Patient selbst gerne therapietreu erscheinen möchte bzw. vergessene Einnahmen vom Patienten nicht immer realisiert werden.⁴⁷⁻⁵⁰ Viele dieser Methoden der Compliance-Messung sind bekannt für systematische Messfehler, die die Compliance um 20-30 % überschätzen.⁵¹⁻⁵⁵ Außerdem können daraus keine Schlüsse zum Zeitpunkt fehlender Einnahmen oder Drug Holidays gezogen werden. Durch eine unübertroffene Genauigkeit heben sich derzeit elektronische Beobachtungssysteme von den oben genannten Messmethoden ab. In der folgenden Tabelle sind die Vor- und Nachteile verschiedener Compliance-Messmethoden zusammengefasst.

Tabelle 1.2-2 Methoden der Compliance-Messung (modifiziert nach Osterberg et al.)¹¹

Messmethode	Vorteile	Nachteile
<u>Direkte Messung</u>		
Direkte Beobachtung der Einnahme	Genaueste Methode	In der Praxis nicht praktikabel
Messung der Arzneistoffkonzentration im Blut	Objektiv	Empfindlich für physiologische Störfaktoren, teuer, nur punktuelle Aussage
Messung biologischer Marker im Blut	Objektiv, in klinischen Studien	Teuer, nur punktuelle Aussage

Messmethode	Vorteile	Nachteile
Indirekte Messung		
Fragebögen, Selbsteinschätzung	Einfach, kostengünstig, am häufigsten eingesetzte Methode	Unzuverlässig
Arzneimittelschwundmessung	Objektiv, einfach durchzuführen	Durch Patienten manipulierbar
Rezepteinlösung	Objektiv, einfache Datenerhebung	Ungenau
Messung von Wirkparameter	Einfach durchzuführen	Empfindlich für krankheitsbedingte Störfaktoren
Elektronische Messsysteme	Genauere Methode, einfach zu messen, Erhalt von Compliance-Mustern	Teuer, aufwändig (Befüllung, Datengenerierung)

Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass die elektronische Compliance-Messung für die Forschung, aber auch für die klinische Praxis einen erheblichen Fortschritt darstellt. Die ersten Geräte kamen Anfang der 70er Jahre zum Einsatz. Diese bestanden aus einer unhandlichen Schachtel, die anhand eines Röntgenfilms und einer kleinen radioaktiven Quelle die Tabletteneinnahme registrierte.⁵⁶ Es folgten Geräte, die die Anwendung von Augentropfen aufzeichneten und Systeme, wie der MDI Chronolog (Medtrac Technologies, Lakewood, Colorado, USA), der die Freisetzung von Aerosolstößen aus einem Dosierbehälter dokumentierte.^{57;58} Seit 1987 sind die von der Firma Aardex Ltd. entwickelten Medication Event Monitoring Systeme, abgekürzt MEMS[®], eine häufig eingesetzte Methode der elektronischen Compliance-Überprüfung. Die unübertroffene Genauigkeit und der Ausschluss einer länger dauernden Manipulation machen die MEMS[®] derzeit zum Goldstandard in der Compliance-Messung.^{51;59;60}

Die MEMS[®] bestehen aus einer Kunststoffdose, in denen orale Arzneiformen ausgeblisterter aufbewahrt werden, und einem speziellem Deckel. In Deutschland ist diese Art der Primärverpackung eher unüblich, in den USA aber geläufig. In dem Deckel des Behälters ist ein Mikrochip eingebaut, der bei jedem Öffnen der Dose, minutengenau Tag und Uhrzeit aufzeichnet. Jedes Öffnen der Dose wird einer Dosisaufnahme gleichgesetzt. Theoretisch kann ein Patient ein bestimmtes Einnahmemuster durch alleiniges Öffnen des Behälters vortäuschen, eine Manipulation über einen längeren Zeitraum ist allerdings unwahrscheinlich. Die gespeicherten Daten können über ein Auslesegerät auf einen Computer zur Datenanalyse übertragen und ausgewertet werden. Für jeden Patienten kann somit über einen langen Zeitraum jede Arzneimitteleinnahme detailliert dargestellt werden. Am häufigsten werden elektronische Compliance-Messungen innerhalb von Studien eingesetzt. In

Lausanne (Schweiz) wurde eine sogenannte „Compliance-Klinik“ aufgebaut. Dort werden MEMS[®] bei HIV-Patienten eingesetzt, um gemeinsam mit den Patienten individuelle Probleme aufzudecken und Lösungsmöglichkeiten zu finden.⁶¹ Ein Nachteil der MEMS[®]-Behälter besteht darin, dass für ein aufgezeichnetes Ereignis nicht ersichtlich ist, ob und wie viele Tabletten oder Kapseln entnommen wurden. Bei elektronischen Blistern wird jede einzelne Tablettenentnahme erfasst. Hierzu gehören beispielsweise der MED-ic[®] ECM der Firma Information Mediary Corp (ICM) und der Cypak / Cerepak der Firma MedWestvaco Healthcare.⁶² Der Nachteil dieser Blister ist, dass die Verpackung sehr aufwändig ist. Eine Weiterentwicklung stellen OtCM-Systeme (Objective therapy compliance measurement) dar, die auf jeden handelsüblichen Blister aufgebracht werden können und mittels RFID-Technik (Radio Frequency Identification) Datum und Uhrzeit jeder Arzneimittelentnahme aufzeichnen. Die Validität und Funktionalität dieses Systems wurden kürzlich ebenfalls in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz belegt.⁶³

1.2.5 Compliance mit der immunsuppressiven Therapie bei transplantierten Patienten

Non-Compliance kommt auch bei lebenswichtigen Therapien vor und ist dort besonders gravierend.³⁴ Die Konsequenzen von Non-Compliance mit immunsuppressiver Therapie nach Transplantation sind weitreichend. Abstoßungen, Organverlust, Retransplantationen und sogar Tod können die Folgen sein.^{4;36;39;64-67} Man könnte annehmen, dass transplantierte Patienten ein hochmotiviertes Patientenkollektiv darstellen. In der Literatur werden jedoch Non-Complianceraten bei organtransplantierten Patienten von bis zu 50 % beschrieben.^{4;5;35;36;39;41;67-69} Durchschnittlich 36 % der Organverluste werden mit Non-Compliance in Verbindung gebracht.⁷⁰ Es konnte durch Studien dargestellt werden, dass non-compliance Patienten nach Herztransplantation einem mehr als viermal höheren Risiko für akute Abstoßungen und einem fast siebenmal höheren Risiko für chronische Abstoßungen ausgesetzt sind. Sogar bis zu 90 % der spätakuten Abstoßungen bei herztransplantierten Patienten und 25 % der Todesfälle nach Transplantation lassen sich auf Non-Compliance zurückführen.⁷¹⁻⁷³ Non-Compliance mit der immunsuppressiven Therapie führt zu enormen direkten und indirekten Kosten. Abstoßungsreaktionen führen zu zusätzlichen Krankenhauseinweisungen. Es müssen teure diagnostische und therapeutische Maßnahmen getroffen werden. Weitere Kosten fallen für zusätzliche Medikationen, Retransplantationen und für langfristige Arbeitsausfälle der Patienten an.^{4;74;75} In Tabelle 1.2-3 werden die Ergebnisse von Studien zur Compliance-Messung bei lebertransplantierten Patienten cursorisch dargestellt.

Tabelle 1.2-3 Studien zur Compliance-Messung bei lebertransplantierten Patienten (LTX = Lebertransplantation, NTX = Nierentransplantation, d.p.t.= direct post transplant, y.p.t.= years post transplant, m.p.t.= months post transplant, n.d.= nicht definiert, DC = Dosing Compliance, TC = Taking Compliance, TiC = Timing Compliance)

Patientenkollektiv	Autor	Messmethode	Patientenzahl [n]	Compliancerate
LTX d.p.t.	Klein, A. ⁴² (Mainz, Deutschland)	MEMS® (12 Monate)	41	<u>pharmazeutisch betreute Patienten</u> 92 % der Patienten compliant DC: 90 % (77-100 %) TC: 100 % (89-107 %) TiC: 88 % (70-100 %) <u>nicht pharmazeutisch betreute Patienten</u> 58 % der Patienten compliant DC: 81 % (57-99 %) TC: 97 % (84-111 %) TiC: 81 % (57-98 %)
LTX ≥ 1 y.p.t.	Drent, G. et al. ⁷⁶ (Niederlande)	MEMS® (4 Monate)	108	DC: 99 % (58-100 %) TC: 100 % (60-105 %) TiC: 94 % (42-100 %)
LTX u. NTX ≥ 6 m.p.t.	Maikranz, J.M. et al. ⁷⁷ (USA)	MEMS® (3 Monate)	70 (Kinder)	TC: 69 % (67-100 %)
LTX ≥ 6 m.p.t.	O'Carroll, R.E. et al. ⁷⁸ (Schottland)	Blutspiegel	33	85 % der Patienten compliant
LTX n.d.	Berlakovich, G.A. et al. ⁷⁹ (Österreich)	Blutspiegel	44	92 % der Patienten compliant
LTX ≥ 9 m.p.t.	Berlakovich, G.A. et al. ⁸⁰ (Österreich)	Blutspiegel	118	84 % der Patienten compliant
LTX n.d.	Fredericks, E.M. et al. ⁸¹ (USA)	Blutspiegel	25 (Kinder)	68 % der Patienten compliant
LTX ≥ 6 m.p.t.	Shemesh, E. et al. ⁸² (USA)	Blutspiegel	23 (Kinder)	<u>mit Schulung</u> 87 % der Patienten compliant <u>ohne Schulung</u> 61 % der Patienten compliant
LTX ≥ 1 y.p.t.	Shemesh, E. et al. ⁶⁶ (USA)	Blutspiegel	81 (Kinder)	70 % der Patienten compliant
LTX n.d.	Schweizer et al. ⁸³ (USA)	Blutspiegel	13	77 % der Patienten compliant
LTX ≥ 7 m.p.t.	Osorio, R.W. et al. ⁸⁴ (USA)	Selbsteinschätzung	74	97 % der Patienten compliant

Patientenkollektiv	Autor	Messmethode	Patientenzahl [n]	Compliancerate
LTX ≥ 6 m.p.t.	Berquist, R.K. et al. ⁸⁵ (USA)	Selbsteinschätzung	111 (Kinder)	73 % der Patienten compliant
LTX ≥ 1 y.p.t.	Berquist, R.K. et al. ⁸⁶ (USA)	Selbsteinschätzung	97 (Kinder)	62 % der Patienten compliant

In Tabelle 1.2-4 sind weitere Studien bei organtransplantierten Patienten dargestellt, bei denen die Compliance mittels MEMS[®] bestimmt wurde.

Tabelle 1.2-4 Studien zur Compliance-Messung mittels MEMS[®] bei organtransplantierten Patienten (ohne lebertransplantierte Patienten, siehe Tabelle 1.2-3; NTX = Nierentransplantation, HTX = Herztransplantation, d.p.t.= direct post transplant, m.p.t.= months post transplant, y.p.t.= years post transplant, n.d.= nicht definiert, DC = Dosing Compliance, TC = Taking Compliance, TiC = Timing Compliance)

Patientenkollektiv	Autor	Messmethode	Dauer [Monate]	Patientenzahl [n]	Compliancerate
NTX ≥ 6 m.p.t.	Butler et al. ²⁸ (Großbritannien)	MEMS [®]	1,5	58	DC: 88 %
NTX d.p.t.	Weng, F.L. et al. ⁸⁷ (USA)	MEMS [®]	12	278	73 % der Patienten compliant
NTX d.p.t.	Nevins, T.E. et al. ³⁹ (USA)	MEMS [®]	6	134	TC: 88 % (16-100 %) TC: > 90 % bei 80 % der Patienten
NTX alle	Gerson, A.C. et al. ⁸⁸ (USA)	MEMS [®]	3	7 (Kinder)	80 % der Patienten compliant
NTX ≥ 1 y.p.t.	Denhaerynck, K. et al. ⁸⁹ (Schweiz)	MEMS [®]	3	249	TC: 98 % (47-110 %) DC: 96 % (23-100 %) TiC: 93 % (18-100 %)
NTX n.d.	Shellmer, D.A. ⁹⁰ (USA)	MEMS [®]	3	29 (Kinder)	TC > 90 % bei 66 % der Patienten
NTX ≥ 1 y.p.t.	Blowey, D.L. ⁹¹ (Kanada)	MEMS [®]	2-4	19 (Kinder)	TC: 91 % (64-100 %) 79 % der Patienten compliant
HTX ≥ 1 y.p.t.	De Geest, S. et al. ⁹² (Belgien)	MEMS [®]	3	101	TC: 99 % (84-100 %) DC: 99 % (70-100 %) 84 % der Patienten compliant

Die Studien belegen, dass die Gründe für Non-Compliance nach Transplantation multifaktoriell sind. Einer der entscheidendsten Faktoren ist die mangelnde Kommunikation der Heilberufler mit den Patienten.^{93;94} Zu kurze Konsultationszeiten führen dazu, dass über Therapie und Arzneimittel nicht ausführlich genug gesprochen werden kann. Indikationen der Arzneimittel, mögliche UAW und beispielsweise Konsequenzen bei Nichteinnahme der Arzneimittel, können dem Patienten nicht detailliert genug beschrieben werden. Treten zusätzlich sprachliche oder kulturelle Barrieren auf, so sind Missverständnisse vorprogrammiert. Hinzu kommt, dass Patienten nach Transplantation ihre immunsuppressiven Arzneimittel prophylaktisch einnehmen, um einer Abstoßungsreaktion vorzubeugen. Der Nutzen der Therapie ist somit für den Patienten nicht direkt ersichtlich, wie es beispielsweise bei Arzneimitteln der Fall ist, die zur Symptomlinderung eingesetzt werden. Des Weiteren belasten aus der Einnahme resultierende UAW den Patienten. Vor allem jugendliche Organempfänger haben Schwierigkeiten die Immunsuppressiva assoziierten kosmetischen Nebenwirkungen, wie Gewichtszunahme, Akne, Tremor und übermäßigen Haarwuchs zu akzeptieren. Komplexe Therapieschemata sind ein weiteres Problem für die Patienten. Nach Organtransplantation müssen diese üblicherweise 5-15 verschiedene Arzneimittel mit mehrfacher Dosierung über den Tag verteilt einnehmen. Dies begünstigt non-complianten Verhaltensweisen.⁶⁹ Die in der Literatur beschriebenen Gründe für Non-Compliance nach Organtransplantation sind in Tabelle 1.2-5 dargestellt.

Tabelle 1.2-5 Risikofaktoren für Non-Compliance nach Organtransplantation

Risikofaktoren für non-compliantes Verhalten nach Organtransplantation

- Junges Alter^{73;95-99}
- Mangelnde Kommunikation mit dem Patienten^{93;94}
- Höheres Bildungsniveau^{67;96;100}
- Fehlende soziale Unterstützung^{67;73;95;96}
- Psychiatrische Komorbidität^{67;73;96}
- Finanzielle Schwierigkeiten⁹⁶
- Suchterkrankung⁷³
- Komplexes Therapieschema in Bezug auf Anzahl der Arzneimittel und Dosierungsfrequenz^{4;87;96;97;101}
- UAW^{96;102}
- Ungenügende Arzt-Patienten-Beziehung⁹⁶
- Mangelndes Vertrauen in die Wirksamkeit der Arzneimittel^{95;96}
- Geringes Pflichtbewusstsein⁶⁷
- Vergesslichkeit²⁸
- Schlechte subjektive Lebensqualität⁹⁶
- Ungenügendes krankheitsbezogenes Wissen⁹⁶
- Verstrichene Zeit seit Transplantation^{4;103}

Um den Patienten eine korrekte Einnahme ihrer Arzneimittel zu erleichtern und um Probleme mit der Therapie rechtzeitig zu erkennen, sind regelmäßige Vorstellungen im Transplantationszentrum von besonderer Bedeutung.⁴ Verschiedene Mitglieder des Transplantations-teams sollten dem Patienten zur Verfügung stehen. Ärzte, Apotheker und Pflegekräfte sollten die Patienten schulen, Sozialarbeiter sollten für finanzielle und soziale Belange zur Verfügung stehen und Psychologen an der Betreuung teilhaben. Nicht zu vernachlässigen sind die Familienmitglieder der Patienten, die ebenfalls in die Betreuung des Patienten eingebunden werden sollten. Damit die Patienten Nutzen und Risiko ihrer Therapie verstehen und den Anwendungshinweisen folgen können, müssen sie geschult werden.^{11;104} Weiter spielt auch die Auswahl der Therapieschemata eine Rolle. Ärzte sollten Arzneimittel auswählen, die weniger UAW aufweisen und ein für den Patienten geeignetes und einfaches Regime bevorzugen.^{4;102;105} Bei jüngeren Patienten ist es beispielsweise sinnvoll, Tacrolimus statt Ciclosporin einzusetzen und ein Corticoid-freies Regime auszuwählen, um kosmetische Nebenwirkungen zu reduzieren.⁶⁷ Einmal täglich einzunehmende Immunsuppressiva, wie Advagraf[®] und Rapamune[®], können für viele Patienten von Vorteil sein. Unerklärliche Schwankungen der Arzneimittel-Blut-Spiegel, Abstoßungsreaktionen und auch das Fehlen UAW können Kennzeichen einer mangelnden Compliance sein und sollten mit Patienten und Familienangehörigen besprochen werden.¹⁰⁰ Die Durchführung weiterer Studien ist erforderlich, damit optimale Strategien zur Förderung der Compliance herausgefiltert werden können und frühzeitig non-compliantes Verhalten bei Patienten identifiziert werden kann. Außerdem müssen Möglichkeiten gefunden werden, den enormen Folgen und Kosten von Non-Compliance sowie dem allgemeinen Mangel an Organen entgegenzuwirken.

Immuntoleranz

Nach Lebertransplantation ist das Abstoßungsrisiko geringer als nach Nieren- oder Herztransplantation. Die Leber wird im Vergleich zu anderen Organen als sehr belastungsfähig beschrieben.^{106;107} Wünschenswert ist dennoch, bei Patienten mit stabiler Transplantatfunktion, Dosierung und Anzahl der Arzneimittel so weit wie möglich zu reduzieren. Erstrebenswert wäre sogar das Absetzen der immunsuppressiven Arzneimittel: was möglicherweise machbar ist. Einige Autoren vermuten, dass die Leber die Fähigkeit der Immuntoleranz besitzt.¹⁰⁷⁻¹¹⁰ Es gibt Hinweise von non-complianten Patienten, die ihre immunsuppressiven Arzneimittel von sich aus abgesetzt haben und für 7 bis 15 Jahre keinerlei Abstoßungsreaktion zeigten.¹¹¹ In der Literatur wird berichtet, dass es bei manchen, sorgfältig ausgewählten Patienten möglich war, die immunsuppressive Therapie einige Jahre nach Transplantation abzusetzen. Manche Autoren sprechen sogar davon, dass bei etwa 20 % der lebertransplantierten Patienten ein komplettes Absetzen der immunsuppressiven Arzneimittel möglich wäre.^{112;113} In einer Studie von Ramos et al. konnte bei 16 Patienten

(27 %) die immunsuppressive Therapie nach und nach unter engmaschiger Beobachtung komplett abgesetzt werden. Von 5 weiteren Patienten wird berichtet, die aufgrund von EBV-assoziierten B-Zell-Lymphomen für ein halbes Jahr bis zu fast 3 Jahre ihre immunsuppressiven Arzneimittel erfolgreich absetzten.¹¹⁴ In einer weiteren Studie konnten bei 8 lebertransplantierten Patienten (40 %) für durchschnittlich 5 Jahre die Immunsuppression abgesetzt werden.¹¹⁵ Bei 5 Patienten nach Nierentransplantation konnte die immunsuppressive Therapie bis zu 29 Jahre abgesetzt werden.¹¹⁶ Bis heute wird kontrovers darüber diskutiert, welches die Ursachen für eine Immuntoleranz sind.¹¹⁷ Ein Marker für Immuntoleranz, um Patienten zu identifizieren, konnte jedoch noch nicht gefunden werden.

1.3 Pharmazeutische Betreuung

1.3.1 Die Entwicklung der Pharmazeutischen Betreuung

200 vor Christus definierte der jüdische Prophet Sirach die Aufgaben des Apothekers folgendermaßen: „*The pharmacist mixes these medicines, and the doctor then uses them to cure diseases and ease pain.*“ Mit der industriellen Arzneimittelherstellung trat die Herstellung in niedergelassenen Apotheken in den Hintergrund. Statt reiner Herstellung und Arzneimitteldistribution orientierte sich die Pharmazie zu patientenorientiertem Handeln. Erstmals begannen in den USA und in Großbritannien Apotheker auf Station zu arbeiten. Daraus entwickelte sich später die Klinische Pharmazie. Im Jahr 2001 wurde im Zuge der Novellierung der Apothekenbetriebsordnung das Studium der Pharmazie um das Fach Klinische Pharmazie erweitert. Seit 1987 ist in Deutschland die Beratungspflicht des Apothekers bei der Abgabe von Arzneimitteln in §20 der Apothekenbetriebsordnung fest verankert. Für Krankenhausapotheker ist die Beratungspflicht in §14 Apothekengesetz festgeschrieben. Hepler und Strand definierten 1990 die Pharmazeutische Betreuung als „*die konsequente Wahrnehmung der Mitverantwortung des Apothekers bei der Arzneimitteltherapie mit dem Ziel, bestimmte therapeutische Ergebnisse zu erreichen, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten verbessern*“ (übersetzt von Schulz et al.).^{118;119} Die erste Publikation in Deutschland zur Pharmazeutischen Betreuung erschien 1993 in der Pharmazeutischen Zeitung.¹¹⁹ In den ebenfalls 1993 verabschiedeten ABDA-Thesen, welche die zukünftigen Ziele der Apotheker skizzierten, wurde unter anderem die Optimierung der Arzneimitteltherapie durch Pharmazeutische Betreuung gefordert: „*Eine umfassende Pharmazeutische Betreuung und Beratung durch die Apotheken verbessert die Versorgung der Patienten über die reine Arzneimittelabgabe hinaus. Pharmaceutical Care ist eine in die Zukunft gerichtete Dienstleistung des Apothekers mit dem Ziel der Optimierung von Akzeptanz, Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität der Arzneimitteltherapie durch den Apotheker, der damit zur Minderung der Arzneimittelrisiken und zu einer patientenbezogenen*

Senkung der Behandlungskosten beiträgt.“¹²⁰ 1994 verdeutlichte Schaefer den Sinn und Zielsetzung der Pharmazeutischen Betreuung folgendermaßen: „Nur wenn es der Apothekerschaft (...) gelingt, in absehbarer Zeit nachzuweisen, welchen unverzichtbaren Beitrag sie zu einer sicheren und effektiven Pharmakotherapie leisten, machen sie sich nicht austauschbar. Pharmaceutical Care könnte einen Effekt haben, der mit keiner noch so teuren Imagekampagne erreicht werden kann: Nicht nur das Image des (umsatzorientierten) Apothekers zu verbessern, sondern langfristig auch das des Arzneimittels selbst.“¹²¹

Diese Aussagen verdeutlichen die Mitverantwortung des Apothekers bei der Therapie des Patienten. Die Arbeit des Arztes muss durch die Pharmazeutische Betreuung unterstützt werden. Ziel ist es, die Arzneimitteltherapiesicherheit und die Lebensqualität des Patienten zu erhöhen, indem AbP identifiziert und gelöst werden und das Patientenwissen und die Therapiemitarbeit des Patienten verbessert werden.

1.3.2 Projekte zur Pharmazeutischen Betreuung in niedergelassenen Apotheken

Der Nutzen der Pharmazeutischen Betreuung in niedergelassenen Apotheken konnte in Deutschland bereits anhand verschiedener Studien dargelegt werden.¹²²⁻¹⁴¹ Manche Studien wurden unter kontrollierten Bedingungen (Interventions- und Kontroll-Apotheken) durchgeführt, andere wiederum als Prä-Post-Vergleich. Vornehmlich bewerteten die Studien die Machbarkeit, Umsetzung sowie den Nutzen der Pharmazeutischen Betreuung. Die Ergebnisse zeigen, dass klinische Parameter verbessert und Lebensqualität sowie Selbstmanagement der Patienten gesteigert werden können. Ebenso wurde belegt, dass Pharmazeutische Betreuung zu einer Erweiterung des Patientenwissens und der Patientenzufriedenheit beiträgt und die Compliance der Patienten steigert. Durch Identifikation und Lösen der AbP wurde eine Optimierung der Arzneimitteltherapie erreicht. Zur Datenermittlung wurden vorwiegend patientensubjektive Evaluationsparameter herangezogen. Manche Studien werteten klinische Parameter aus, wie beispielsweise die Lungenfunktion, Blutzuckermesswerte, Blutdruckmesswerte oder das Lipidprofil. Einige Studien sind allerdings aufgrund ihres unkontrollierten Designs, der geringen Patientenzahl, der lückenhaften Datenerhebung oder der zu kurzen Interventionszeit als eingeschränkt repräsentativ einzustufen.

Eine in den Jahren 2000 und 2001 durchgeführte Studie zum Nutzen der Pharmazeutischen Betreuung zeigt, dass Patienten aufgeschlossen gegenüber Pharmazeutischer Betreuung sind. Die Patienten der Studie befürworteten Erläuterungen zur Wirkungsweise ihrer Arzneimittel, Interaktionschecks und den Kontakt zwischen Arzt und Apotheker. Auch die niedergelassenen Apotheker zeigten sich aufgeschlossen gegenüber Pharmazeutischer Betreuung, befürchteten allerdings erhöhte Kosten. Außerdem schätzten sie das Informationsbedürfnis der Patienten über Arzneimittel als zu gering ein.¹⁴²

1.3.3 Pharmazeutische Betreuung transplantierter Patienten

In den USA schreibt die Transplantationsorganisation UNOS (United Network for Organ Sharing) vor, in jedem Transplantationszentrum mindestens einen Apotheker für die Pharmazeutische Betreuung der transplantierten Patienten zu beschäftigen.¹⁴³ Dieser soll die Arzneimitteltherapie der Patienten überwachen, die Patienten schulen, Therapieleitlinien erstellen und Arzneimittelinformationen an Ärzte und Pflegekräfte übermitteln. Tabelle 1.3-1 zeigt die von der UNOS festgelegten Aufgabenbereiche des Apothekers in amerikanischen Transplantationszentren.

Tabelle 1.3-1 Von der UNOS definierte Aufgaben des Apothekers in US-amerikanischen Transplantationsteams¹⁴³

Perioperative Phase

1. Identifikation und Lösen AbP
2. Schulung des transplantierten Patienten und seiner Familie zu eingesetzten Arzneimitteln und Compliance mit der Therapie
3. Der Apotheker ist bezüglich Arzneimittelfragen das Bindeglied zwischen Patient, Familienmitgliedern und Transplantationsteam
4. Erstellung von Medikationsplänen bei Entlassung aller transplantierten Patienten
5. Bereitstellung von Arzneimittelinformationen für alle Mitglieder des Transplantationsteams

Posttransplantationsphase

1. Prüfung der Medikationsregimes
 2. Information des Transplantationsteams über eingesetzte Arzneimittel
 3. Aufbau, Umsetzung und Überwachung von Betreuungsplänen zusammen mit dem Transplantationsteam (z. B. Transplantationskoordinator, Finanzkoordinator, Sozialarbeiter, Ernährungsberater)
-

Ziel einer Pharmazeutischen Betreuung von Patienten nach Organtransplantation ist es, den Patienten den Umgang mit ihren Arzneimitteln zu erleichtern, die Compliance zu fördern und die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen. Durch eine verbesserte Information und Betreuung der Patienten kann die Therapie erfolgreicher durchgeführt werden. Zudem werden Kosten und negative Ereignisse reduziert.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ Vor allem unmittelbar nach dem Krankenhausaufenthalt, wenn der lebertransplantierte Patient erstmals selbstverantwortlich mit seinen Arzneimitteln umgehen muss, können Schwierigkeiten mit der komplexen Medikation auftreten. Hier kann die Pharmazeutische Betreuung durch den Apotheker als Arzneimittelfachmann ansetzen und den Patienten in der Umsetzung der Arzneimittelverordnung unterstützen und ihm den „Start in sein neues Leben“ erleichtern. Durch eine intensive Patientenschulung zunächst im stationären und anschließend im ambulanten Bereich, kann der Patient mit den Besonderheiten der immunsuppressiven Therapie vertraut gemacht werden. Ein gut informierter Patient wird zweifelsohne eher in der Lage sein, die Therapieanweisungen in korrekter Weise zu befolgen.

Bisher wurden Studien zur Pharmazeutischen Betreuung bei transplantierten Patienten hauptsächlich in den USA und mit nierentransplantierten Patienten durchgeführt. Zur Beurteilung der Pharmazeutischen Betreuung wurden Daten zu AbP, klinischen Parametern (Blutdruckwerte, Blutglucosespiegel, Cholesterin, etc.), Blutspiegel der Immunsuppressiva, Anzahl an Abstoßungen und zur Lebensqualität herangezogen. Eine in den USA durchgeführte Studie bei nierentransplantierten Patienten berücksichtigte außerdem die Compliance-Werte der Patienten, ermittelt über Pill Count.¹⁴⁴ Eine in Kanada an organtransplantierten Patienten und eine in Frankreich an lebertransplantierten Patienten durchgeführte Studie wählten als Ergebnisparameter der Pharmazeutischen Betreuung das Patientenwissen vor und nach der Schulung.^{147;148} Die erste prospektive, randomisierte Studie mit Kontrollgruppendesign zur Pharmazeutischen Betreuung bei lebertransplantierten Patienten wurde von Klein in Mainz durchgeführt.⁴² Es wurde untersucht, inwieweit lebertransplantierte Patienten von einer Pharmazeutischen Betreuung profitieren. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Compliance gelegt, die mittels MEMS[®] (Medication Event Monitoring System) elektronisch gemessen wurde. Die Studie erbrachte durchgehend positive Ergebnisse für die pharmazeutisch betreute Patientengruppe. Die Compliance-Rate war signifikant höher und es lagen signifikant weniger Blutspiegel im subtherapeutischen Bereich. Das Patientenwissen und die Patientenzufriedenheit konnten durch Pharmazeutische Betreuung gesteigert werden. Gleichzeitig konnte die Therapiesicherheit durch Identifikation und Lösen von 162 AbP erhöht werden.¹⁴⁹ Die positiven Studienergebnisse verdeutlichen die Effektivität und Notwendigkeit einer kontinuierlichen Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierten Patienten durch einen Apotheker über einen längeren Zeitraum. Tabelle 1.3-2 fasst die zur Pharmazeutischen Betreuung transplantierten Patienten publizierten Studien hinsichtlich der wesentlichen Art der Studie und Ergebnisse zusammen.

Tabelle 1.3-2 Studien zur Pharmazeutischen Betreuung bei organtransplantierten Patienten (NTX = Nierentransplantation, LTX = Lebertransplantation, LuTX = Lungentransplantation, NPTX = Nieren-Pankreas-Transplantation)

Indikation	Autor	ambulant / stationär	Studiendurchführung	Betreuungseffekte
NTX	Chisholm, M.A. et al. ¹⁵⁰ (USA)	ambulant	<ul style="list-style-type: none"> • 201 Patienten • Prüfung auf AbP • Beantwortung arzneimittelbezogener Fragen der Patienten • Abgabe von Therapieempfehlungen an Ärzte 	<ul style="list-style-type: none"> • 844 AbP (4,2 pro Patient) • Akzeptanz der Lösungsvorschläge: 96 % • Problemkategorien: unbehandelte Indikation (28 %), Überdosierung (27 %), Unterdosierung (18 %) • Von AbP betroffene Arzneimittel: Immunsuppressiva (32 %), kardiovaskuläre Arzneimittel (28 %)
NTX	Chisholm, M.A. et al. ¹⁵¹ (USA)	ambulant	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive randomisierte kontrollierte Studie • 23 Patienten (13 in Interventionsgruppe) • Prüfung auf AbP • Patientenschulung • Abgabe von Therapieempfehlungen an Ärzte 	<ul style="list-style-type: none"> • niedrigere Blutdruckwerte in der Interventionsgruppe (p< 0,01)
NTX	Chisholm, M.A. et al. ¹⁴⁴ (USA)	ambulant	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive randomisierte kontrollierte Studie • 24 Patienten (12 Interventionsgruppe) • Prüfung auf AbP • Patientenschulung • Abgabe von Therapieempfehlungen an Ärzte 	<ul style="list-style-type: none"> • bessere Compliance-Rate (96 % vs. 82 %, p<0,001, Pill Count) • höhere Zahl complianter Patienten (75 % vs. 33 %, p<0,05) • höhere Zahl der Medikamenten-Blutspiegel im therapeutischen Bereich (64 % vs. 48 %, p<0,05)
NTX	Chisholm, M.A. et al. ¹⁵² (USA)	ambulant	<ul style="list-style-type: none"> • Prä-Post-Vergleich • 36 Patienten • Prüfung auf AbP • Patientenschulung • Abgabe von Therapieempfehlungen an Ärzte 	<ul style="list-style-type: none"> • Verbesserung klinischer Parameter (Blutglucosewerte, HbA1c, Cholesterin, Blutdruck, p<0,01) • Reduktion der Zahl an Abstoßungen (p<0,01) • höhere Zahl an Medikamenten-Blutspiegel im therapeutischen Bereich (p<0,008) • Steigerung der Lebensqualität (p<0,01).

Indikation	Autor	ambulant / stationär	Studiendurchführung	Betreuungseffekte
NTX	Wang, H.Y. ¹⁵³ (Taiwan)	ambulant	<ul style="list-style-type: none"> • 37 Patienten • Prüfung auf AbP 	<ul style="list-style-type: none"> • 55 AbP (1,5 pro Patient) • Akzeptanz der AbP: 96 % • Von AbP betroffene Arzneimittel: kardiovaskuläre Arzneimittel (33 %), Immunsuppressiva (24 %)
NTX, LTX LuTX, NPTX	Partovi, N. ¹⁴⁸ (Kanada)	stationär	<ul style="list-style-type: none"> • Prä-Post-Vergleich • 28 Patienten • Patientenschulung 	<ul style="list-style-type: none"> • Anstieg des Patientenwissens (von 25 % auf 66 %)
LTX	Monnier, G. et al. ¹⁴⁷ (Frankreich)	stationär	<ul style="list-style-type: none"> • Prä-Post-Vergleich • 29 Patienten • Patientenschulung am Tag vor Entlassung 	<ul style="list-style-type: none"> • Anstieg des Patientenwissens (von 54 % auf 75 %)
LTX	Klein, A. ¹⁴⁹ (Deutschland, Mainz)	stationär u. ambulant	<ul style="list-style-type: none"> • Prospektive randomisierte kontrollierte Studie • 50 Patienten (24 in Interventionsgruppe) • Prüfung auf AbP • Patientenschulung • Abgabe von Therapieempfehlungen an Ärzte 	<ul style="list-style-type: none"> • 162 AbP (6 pro Patient) • bessere Compliance-Rate (90 % vs. 81 %, p<0,015, MEMS®) • höhere Zahl complianter Patienten (92 % vs. 58 %, p<0,017) • höhere Zahl der Medikamenten-Blutspiegel im therapeutischen Bereich (92 % vs. 78 %, p<0,05) • Erhöhung des Patientenwissens (p<0,001) • Steigerung der Lebensqualität • Steigerung der Patientenzufriedenheit

1.4 Intersektorale Pharmazeutische Betreuung

1.4.1 Probleme an Schnittstellen zwischen Ambulanz und Station

Die Patientenversorgung in Deutschland ist in 3 wesentliche Sektoren gegliedert: stationärer Sektor, niedergelassener Sektor und Rehabilitation. Innerhalb der Sektoren gibt es aufgrund unterschiedlicher Fachbereiche weitere Trennungen. Die Aufnahme des Patienten in das Krankenhaus und die Entlassung des Patienten in den ambulanten Bereich bzw. in eine Rehabilitationsklinik sind die beiden relevantesten Schnittstellen in der Krankenhausversorgung. Die lückenlose Betreuung des Patienten stellt eine besondere Herausforderung dar. Die Koordination beim Wechsel von Behandlungsebenen fordert ein hohes Maß an Kooperation mit beteiligten Personen, wie beispielsweise Patienten, Angehörigen, niedergelassenen Ärzten, Apothekern und Rehakliniken. Schon seit langem ist bekannt, dass bei einem Wechsel der Versorgungsebene, aufgrund mangelhafter Zusammenarbeit zwischen den Sektoren, wichtige Informationen verloren gehen können. Medikationsfehler, Compliance-Probleme, UAW und Interaktionen können die Folge sein.¹⁵⁴⁻¹⁵⁹ Bei einem Krankenhausaufenthalt werden in der Regel etwa 50 % der Arzneimittel verändert.^{157;160;161} Neue Diagnosen werden gestellt, die bestehende Medikation wird umgestellt und neue Therapien werden begonnen. Sehr häufig werden die Arzneimittel der Patienten nach Krankenhausaufnahme nach dem aut idem und aut simile-Prinzip auf die hauseigene Arzneimittelliste umgestellt. Eine unvollständige Arzneimittelanamnese und Übertragungs- und Dokumentationsfehler können die Medikation des Patienten zusätzlich verändern und unbeabsichtigte Therapieänderungen mit sich bringen. Studien haben gezeigt, dass 60 bis 70 % der Arzneimittelanamnesen fehlerhaft sind und viele Arzneimittel nicht dokumentiert werden.¹⁶²⁻¹⁶⁶ Auch nach Entlassung hospitalisierter Patienten können Medikationsprobleme auftreten. Das Risiko für UAW oder Interaktionen ist hoch. Etwa 20 % der Patienten zeigen nach Entlassung aus dem Krankenhaus vermeidbare Medikationsfehler.^{167;168} Auch sind Krankenhaus-Entlassbriefe oft unvollständig und fehlerhaft.¹⁶⁹⁻¹⁷² Mehr als 50 % der Entlassbriefe erreichen den Hausarzt erst, nachdem der Patient in seiner Praxis war.^{154;173} Begründungen für Änderungen der Arzneimitteltherapie im Krankenhaus sind in Entlassbriefen meist nicht erkennbar und nicht routinemäßig dokumentiert. Oft fehlen Wirkstoffbezeichnungen und manchmal fehlen Angaben zur Dosierung der verordneten Arzneimittel.^{171;172;174} Rückfragen in der Klinik können für den niedergelassenen Arzt oder den niedergelassenen Apotheker umständlich sein. Besonders problematisch sind Entlassungen vor Wochenenden oder Feiertagen.¹⁷⁵ Eine ineffiziente Koordination kann zu einer relevanten Unterbrechung der Arzneimitteltherapie führen. Weitere Studien haben gezeigt, dass bei einem Grossteil der Patienten die Arzneimitteltherapie nach Entlassung vom

Hausarzt erneut umgestellt wird.^{155;164;176;177} Ursachen hierfür sind wirtschaftliche Zwänge und fehlende oder unzureichende Kommunikation. Der Patient selbst wird über Änderungen seiner Arzneimitteltherapie meist nicht informiert und auch die Apotheker im niedergelassenen Bereich erhalten in der Regel keine Information über die weitere geplante Medikation der Patienten, obwohl sie Entlassungspläne laut einer schottischen Studie ausdrücklich wünschen.¹⁷¹

1.4.2 Die Entwicklung von Seamless Care

Seamless Care ist ein verhältnismäßig neuer Begriff im Gesundheitswesen. 1996 versammelten sich niedergelassene Apotheker und Krankenhausapotheker auf einem Workshop in Kanada, um zum ersten mal gemeinsam über Seamless Care zu sprechen. 1998 wurde daraufhin Seamless Care von der Canadian Society of Hospital Pharmacists und der Canadian Pharmacists Association während eines weiteren Workshops folgendermaßen definiert: *“Seamless care is the desirable continuity of care delivered to a patient in the healthcare system across the spectrum of caregivers and their environments. Pharmacy care is carried out without interruption such that when one pharmacist ceases to be responsible for the patient’s care, another pharmacist or healthcare professional accepts responsibility for the patient’s care.”*¹⁷⁸ Hepler äußerte sich 2003 ebenfalls zu Seamless Care: *“Seamless care is an essential part of any health care system. Likewise, seamless pharmaceutical care is an essential dimension of any medications management system.”*¹⁷⁹

Im deutschen Sprachgebrauch werden eine Vielzahl von Ausdrucksweisen für Seamless Care verwendet, wie beispielsweise „intersektorale Betreuung“, „Schnittstellenbetreuung“, „sektorübergreifende Betreuung“ und „Verzahnung zwischen ambulantem und stationärem Sektor.“ Der Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V. hat es sich bereits 2003 zur Aufgabe gemacht, den Patienten eine lückenlose Versorgung anzubieten und dies in den ADKA-Thesen 2003 zum Ausdruck gebracht:

„Die Krankenhausapotheke kümmert sich lückenlos um die Arzneimitteltherapie der Krankenhauspatienten

- *von der Arzneimittelanamnese bis zur Entlassungsmedikation*
- *patientennah, schnell und wirtschaftlich*
- *fehlerfrei und qualitätsgesichert.“*¹⁸⁰

Auch ist gesetzlich vorgeschrieben (SGB V §115c), bei Krankenhausentlassung im Entlassbrief die Wirkstoffbezeichnung aufzuführen, mindestens einen preisgünstigeren Therapie-vorschlag anzugeben und eine für den niedergelassenen Sektor zweckmäßige und wirtschaftliche Wirkstoffauswahl zu treffen.

Um die Betreuung der Patienten umfassend zu gestalten und AbP zu reduzieren, muss eine sektorübergreifende Pharmazeutische Betreuung erfolgen. Durch die Kontinuität der Arzneimitteltherapie kann der Apotheker wesentlich dazu beitragen, den Erfolg der Behandlung zu garantieren und dadurch die Arzneimitteltherapiesicherheit erhöhen. Es ist gezeigt worden, dass Apotheker die Arzneimittelanamnese sicherer sowie vollständiger durchführen und dadurch Kosten bzw. AbP reduziert werden.¹⁸¹⁻¹⁸³ Daneben kann sich der Apotheker bei der Entlassung der Patienten einbringen und eine lückenlose zeitnahe Weiterleitung von therapielevanten Informationen an den niedergelassenen Bereich ermöglichen. Bedeutsam ist die sichere und korrekte Dokumentation der weitergeführten Medikation und deren Kommunikation über Versorgungsebenen hinweg. Die von Apothekern durchgeführte Entlassverordnung weist weniger Fehler auf und trägt nachgewiesenermaßen zur Reduktion von Kosten durch Berücksichtigung der vorbestehenden Medikation bei.^{184,185} Bei der Entlassverordnung sollten unnötige Therapieänderungen vermieden werden sowie essentielle Therapieänderungen weiterbehandelnden Ärzten, Apothekern und Patienten begründet werden. Wirkstoffname, Dosis, Formulierung, Therapiedauer, notwendige Laborkontrollen und preisgünstige Therapiealternativen sollten in jeder Entlassverordnung dargestellt werden. Nicht nur der niedergelassene Arzt, sondern idealerweise auch der niedergelassene Apotheker sollten rechtzeitig über die weiterzuführende Medikation des Patienten informiert werden. Die lückenlose Arzneimittelversorgung des Patienten muss selbstverständlich auch bei Entlassung vor Wochenenden und Feiertagen garantiert sein. Ferner profitiert der hospitalisierte Patient wesentlich von einer Schulung durch einen Krankenhausapotheker im Umgang mit seinen Arzneimitteln. Zusätzlich sollte dem Patienten bei Entlassung ein Medikationsplan und eine Patienteninformation überreicht werden. Dies wirkt sich positiv auf Patientenwissen und Compliance nach Entlassung aus dem Krankenhaus aus.¹⁸⁶ Im niedergelassenen Bereich ist es bedeutsam, dass niedergelassene Apotheker die Betreuung und Schulung des Patienten weiterführen.¹⁸⁷ Die wesentlichen Elemente einer intersektoralen Pharmazeutischen Betreuung und die mögliche Gestaltung des nahtlosen Übergangs zwischen den Sektoren zur Verbesserung der Versorgungsqualität stellt Abbildung 1.4-1 dar.

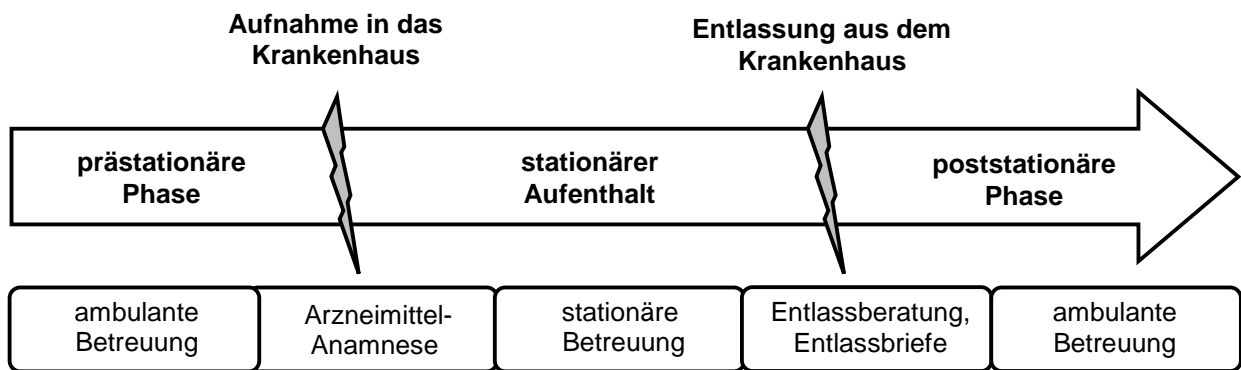


Abbildung 1.4-1 Darstellung des optimalen Verlaufs der Pharmazeutischen Betreuung über die Schnittstellen Krankenhausaufnahme und Krankenhausentlassung hinweg

Zur lückenlosen Betreuung müssen beteiligte Personen der jeweiligen Sektoren miteinander kooperieren und Informationen austauschen. Von besonderer Wichtigkeit ist die zeitnahe Weitergabe therapierelevanter Informationen an alle beteiligte Personen, d. h. an Ärzte, Apotheker und an den Patienten. Der Patient, im Mittelpunkt des Geschehens, profitiert von einer zeitnahen Weiterleitung therapierelevanter Informationen an Ärzte und Apotheker. Abbildung 1.4-2 verdeutlicht den optimalen Informationsaustausch über Sektorengrenzen hinweg.

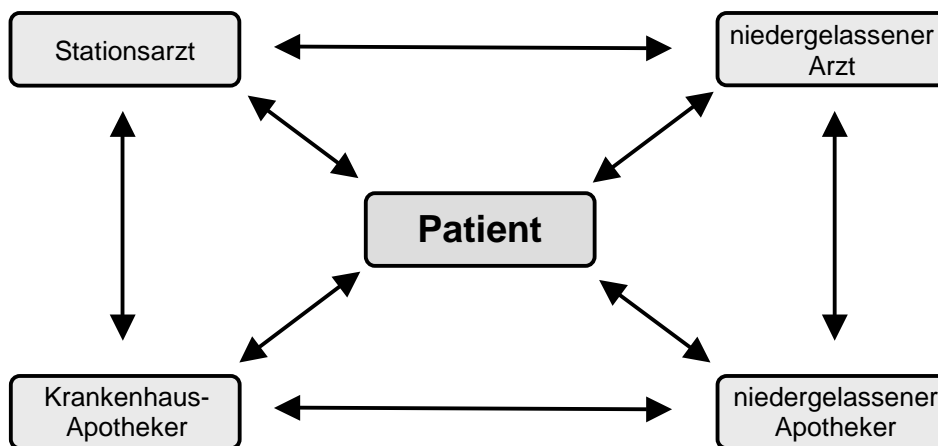


Abbildung 1.4-2 Darstellung des optimalen sektorübergreifenden Informationsaustauschs

Bisherige Projekte zu Seamless Care

In den USA, Kanada, Großbritannien und den Niederlanden sind vielfältige Untersuchungen zu Seamless Care durchgeführt worden.^{162;164;188-198} In Deutschland existieren bisher überwiegend Modellprojekte zur sektorübergreifenden Pharmazeutischen Betreuung. In einigen Krankenhäusern können die Stationen bei Aufnahme der Patienten sogenannte Substitutionsfaxe mit der Hausmedikation des Patienten an die Apotheke faxen. Diese

stellen dann die Medikation auf Grundlage der Arzneimittelliste um. Dadurch können die Anzahl an Sonderanforderungen und unnötige Kosten reduziert werden. Pflegekräfte werden durch den Service der Apotheke entlastet und AbP identifiziert und gelöst. Teilweise erfolgt an dieser Stelle zusätzlich ein Verordnungsmonitoring.¹⁹⁹⁻²⁰² In manchen Kliniken beraten Krankenhausapotheker die Patienten am Vortag der Entlassung ausführlich zu ihren Arzneimitteln. Den Patienten werden beispielsweise Name, Wirkung, Anwendung, UAW und Interaktionen ihrer Arzneimittel erläutert. Zusätzlich erhalten sie eine schriftliche Patienteninformation. Das Wissen der Patienten wird durch solch eine Intervention nachhaltig verbessert.²⁰³ Vereinzelt wurden umfassende Konzepte zur Betreuung der Patienten über verschiedene Versorgungsebenen initiiert. Dabei nimmt der Krankenhausapotheker regelmäßig an Visiten teil, kümmert sich um die Arzneimittelanamnese und bietet Entlassungsgespräche an. In manchen Projekten tritt der Apotheker in Kontakt mit den niedergelassenen Apothekern der Patienten und informiert über die weitere Medikation. Dieser oder der Krankenhausapotheker selbst benachrichtigt den Hausarzt über die fortzuführende Medikation. Die Informationen werden per Fax oder als Anhang zum Entlassbrief übermittelt.¹⁵⁷ Tabelle 1.4-1 führt exemplarisch in Deutschland durchgeführte Projekte zu Seamless Care auf. Dabei handelt es sich überwiegend um Modellprojekte. Randomisierte kontrollierte Studien und valide Aussagen über die Effekte der sektorübergreifenden Betreuung fehlen derzeit.

Tabelle 1.4-1 Exemplarische Darstellung von in Deutschland durchgeführten Projekten zu Seamless Care (PhB = Pharmazeutische Betreuung, n.d.= nicht definiert)

Patientenkollektiv	Autor	Studiendurchführung	Betreuungseffekte
Schlaganfall-Patienten	Hohmann, C. ²⁰⁴ (Fulda)	<i>Kontrollierte Studie (145 Patienten)</i> , stationäre PhB, Entlassungsbrief, ambulante PhB durch niedergelassene Apotheker	Vitalität↑, Lebensqualität↑, Patientenzufriedenheit↑, Patientenwissen↑, Identifikation AbP
Patienten der Inneren Medizin	Strobach, D. ^{203;205} (München)	<i>Randomisiertes kontrolliertes Pilotprojekt (37 Patienten)</i> , Entlassungsberatung	Patientenwissen↑
COPD-Patienten	Keiner, N. ²⁰⁶ (Erfurt)	<i>Prä-Post-Vergleich (105 Patienten)</i> , PhB der Patienten, Entlassungsberatung, Entlassungsbrief für niedergelassene Apotheker	Patientenwissen↑, Selbstmanagement↑, Inhalationstechnik↑, Compliance↑ (Morisky), Lebensqualität↑, Krankenhausverweildauer↓, erneute Einweisungen↓
Unfallchirurgische Patienten	Hofmann, G. ²⁰⁷⁻²⁰⁹ (Nürnberg)	<i>Modellprojekt (4.944 Patienten)</i> , Arzneimittelanamnese, Entlassungsgespräch, Entlassungsbrief	Identifikation AbP
Abdominalchirurgische Patienten	Kellermann, A. ²¹⁰ (München)	<i>Modellprojekt (1.370 Patienten)</i> , Arzneimittelanamnese, Entlassungsbrief, Medikationsplan	Identifikation AbP
Neurologische Patienten / Patienten der Inneren Medizin	Reissner, P. ^{211;212} (Neuruppin)	<i>Modellprojekt (150 Patienten)</i> , Arzneimittelanamnese, PhB im stationären Bereich, Entlassungsberatung, Medikationsplan, teilweise Kontaktaufnahme mit niedergelassenen Ärzten und Apothekern	Patientenzufriedenheit↑
Onkologische / Hämatologische Patienten	Vaitiekunas, H. ²¹³ (Braunschweig)	<i>Modellprojekt (Patientenzahl n.d.)</i> , Entlassungsgespräch, Medikamentenplan, Kontaktaufnahme mit niedergelassenen Ärzten und Apothekern	Patientenzufriedenheit↑, Zufriedenheit der niedergelassenen Ärzte und Apotheker↑
Patienten mit Augenerkrankungen / gefäßchirurgische Patienten	Hoppe-Tichy, T. ²⁰¹ (Heidelberg)	<i>Modellprojekt (Patientenzahl n.d.)</i> , Arzneimittelanamnese, Beratung der Patienten, teilweise Kontaktaufnahme mit niedergelassenen Ärzten	Hohe bis mittlere Zufriedenheit und Akzeptanz bei Stationsärzten und Pflegekräften

2 Fragestellung und Ziele

Das übergeordnete Ziel dieser Arbeit war, neue Erkenntnisse zur Compliance lebertransplanterter Patienten und deren Verbesserung zu gewinnen und die Pharmazeutische Betreuung nach Lebertransplantation zu optimieren.

Im ersten Teil der Untersuchung sollte die Compliance lebertransplanterter Patienten mit immunsuppressiver Therapie weitergehend untersucht werden. Bei der Mehrzahl der bisher dazu durchgeführten Studien wurden Blutspiegelmessungen und Selbsteinschätzungen der Patienten zur Compliancemessung herangezogen.^{79;80;83;84;214} Die Ergebnisse solcher Studien sind nur als eingeschränkt valide anzusehen. Mittels der zuverlässigen MEMS[®]-Methode untersuchte Drent et al. mit einem einmal täglich einzunehmendem Arzneimittel die Compliance bei lebertransplantierten Patienten. Dabei handelte es sich um eine offene Compliancemessungen (108 Patienten, 4 Monate).⁷⁶ Maikranz et al. untersuchte mittels MEMS[®] die Compliance bei lebertransplantierten Kindern (70 Patienten, 3 Monate) und Klein führte eine verdeckte Compliancemessungen im ersten Jahr nach Transplantation durch (41 Patienten, 12 Monate).^{42;77} Mittels zuverlässigen Methoden gemessenen Langzeit-compliance-Daten wurden bei lebertransplantierten Patienten bisher nicht publiziert. Ein Ziel dieser Arbeit war daher die Evaluation der Langzeitcompliance von Patienten, deren Lebertransplantation 2, 5, 7 und 10 Jahre zurücklag. Zur verdeckten Compliancemessung mit der immunsuppressiven Therapie sollten MEMS[®] eingesetzt und folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Überprüfung der Langzeitcompliance bei der chronischen Einnahme (2-10 Jahre post transplant) der Immunsuppressiva Prograf[®], Sandimmun[®] Optoral und Rapamune[®]:
 - Lassen sich spezielle Compliance-Muster erkennen?
 - Welche Parameter beeinflussen die Compliance?
 - Wie könnte Non-Compliance vermieden werden?
- Untersuchung der Korrelation zwischen Compliance und Auftreten einer Abstoßungsreaktion:
 - Ist non-compliantes Verhalten ein determinierender Faktor für eine Abstoßungsreaktion?
- Prüfung auf Toleranzentwicklung:
 - Gibt es Patienten, die non-compliant sind, aber trotzdem keinerlei Abstoßungsreaktionen auftreten?

Die gewonnenen Kenntnisse sollten genutzt werden, um die Compliance lebertransplanterter Patienten besser zu beurteilen und gegebenenfalls durch die Pharmazeutische Betreuung die Arzneimittel-Compliance und somit den Erfolg der Lebertransplantation zu verbessern.

Da in Deutschland die intersektorale und interdisziplinäre Pharmazeutische Betreuung transplanterter Patienten noch nicht etabliert ist, war es Ziel der weiteren Untersuchungen, ein intersektorales pharmazeutisches Betreuungskonzept unter Einbindung niedergelassener Apotheker für lebertransplantierte Patienten zu entwickeln. Die Schnittstellenproblematik beim Übergang vom stationären in den ambulanten Bereich sollte reduziert und im ambulanten Sektor eine kontinuierliche Pharmazeutische Betreuung gewährleistet werden. Im einzelnen sollten die Probleme mit der Arzneimitteltherapie nach Krankenhausentlassung minimiert, der Patient im sicheren Umgang mit seinen Arzneimitteln unterstützt und die Compliance und Arzneimitteltherapiesicherheit verbessert werden. Das Projekt baut auf einer Studie auf, in der gezeigt werden konnte, dass lebertransplantierte Patienten von einer Pharmazeutischen Betreuung durch einen Krankenhausapotheker wesentlich profitieren.⁴² Das intersektorale Betreuungskonzept sollte nach Etablierung auf Durchführbarkeit und Effektivität geprüft werden. Möglichkeiten und Grenzen des intensiven Betreuungsangebots durch niedergelassene Apotheker sollten analysiert und bewertet werden. Folgende Fragestellungen sollten im Hinblick auf die Einführung des intersektoralen Betreuungskonzeptes untersucht werden:

- Wie kann ein strukturiertes Pharmazeutisches Betreuungsprogramm für lebertransplantierte Patienten aussehen?
- Welche Leistungen können niedergelassene Apotheker im Rahmen der Pharmazeutischen Betreuung für lebertransplantierte Patienten anbieten?
- Wie groß ist die Mitwirkungsbereitschaft und Akzeptanz von Patienten und Apothekern?
- Welche Beratungsinhalte und Tätigkeiten der niedergelassenen Apotheker ergeben sich für diese Patientengruppe?
- Inwieweit fördert die sektorübergreifende Pharmazeutische Betreuung die interdisziplinäre Zusammenarbeit?
- Wie bewerten Patienten und Apotheker die Umsetzung der Pharmazeutischen Betreuung?
- Können AbP bei lebertransplantierten Patienten in der niedergelassenen Apotheke detektiert und gelöst werden?

Auf Basis dieser Erkenntnisse und Erfahrungen soll es zukünftig möglich sein, lebertransplantierten Patienten eine optimierte Pharmazeutische Betreuung zu gewähren.

3 Material und Methoden

3.1 Klinische Studie zur Evaluation der Langzeitcompliance mit der immunsuppressiven Therapie bei lebertransplantierten Patienten

3.1.1 Studienprotokoll

Die Studie wurde als prospektive Anwendungsbeobachtung konzipiert. Es sollten Patienten, die in der Universitätsmedizin Mainz lebertransplantiert wurden und deren Transplantation zwei, fünf, sieben und zehn Jahre zurücklag, eingeschlossen werden. Die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz gab ihr zustimmendes Votum für die prospektive Anwendungsbeobachtung. Bei der Durchführung wurden die Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes, die Deklaration von Helsinki, die ICH-GCP Guidelines sowie die Vorschriften des Datenschutzgesetzes eingehalten. Die Patientendaten wurden in anonymisierter Form gespeichert sowie ausgewertet und werden nach 15 Jahren gelöscht.

Die Einteilung der Patienten erfolgte anhand ihres Transplantationszeitpunktes in die folgenden 4 Gruppen:

- 2 years post transplant (2 y.p.t.), d. h. Patienten deren Transplantation 2 Jahre zurücklag (Transplantationszeitpunkt 1.01.2005 - 31.12.2005).
- 5 years post transplant (5 y.p.t.), d. h. Patienten deren Transplantation 5 Jahre zurücklag (Transplantationszeitpunkt 1.01.2002 - 31.12.2002).
- 7 years post transplant (7 y.p.t.), d. h. Patienten deren Transplantation 7 Jahre zurücklag (Transplantationszeitpunkt 1.01.2000 - 31.12.2000).
- 10 years post transplant (10 y.p.t.), d. h. Patienten deren Transplantation 10 Jahre zurücklag (Transplantationszeitpunkt 1.01.1997 - 31.12.1997).

Zur Vereinfachung der Lesbarkeit werden im Folgenden die Abkürzungen verwendet (2, 5, 7 bzw. 10 y.p.t.).

3.1.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Das Studienkollektiv sollte aus Patienten bestehen deren Lebertransplantation in der Universitätsmedizin Mainz 2, 5, 7 oder 10 Jahre zurücklag. Die weiteren Ein- und Ausschlusskriterien sind der Tabelle 3.1-1 zu entnehmen.

Tabelle 3.1-1 Ein- und Ausschlusskriterien der Studie zur Evaluation der Langzeitcompliance mit der immunsuppressiven Therapie bei lebertransplantierten Patienten

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 18 Jahre • Schriftliche Einwilligungserklärung bezüglich Datenerfassung und Mitwirkungsbereitschaft • Lebertransplantation vor 2, 5, 7 oder 10 Jahren in der Universitätsmedizin Mainz, d. h. in den Jahren 2005, 2002, 2000 oder 1997 • Basisimmunsuppression mit Tacrolimus, Ciclosporin oder Sirolimus 	<ul style="list-style-type: none"> • Alter $<$ 18 Jahre • Keine Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie • Keine Basisimmunsuppression mit Tacrolimus, Ciclosporin oder Sirolimus • Umzug des Patienten in das Ausland

3.1.1.2 Ablauf und Durchführung der Studie

Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden angeschrieben und anhand einer Patienteninformation über die vorliegende Studie aufgeklärt (Anhang 1). Patienten, die einer Teilnahme zustimmten, mussten eine Einwilligungserklärung unterschreiben (Anhang 2). In jede Gruppe sollten 20 Patienten eingeschlossen werden. Die Beobachtungszeit pro Patient betrug 6 Monate. Während des Studienzeitraumes, erhielten die Patienten ihr Basisimmunsuppressivum in sogenannten Medication Event Monitoring Systems (MEMS[®]). Mit Hilfe dieser Behälter wurde die Compliancemessung verdeckt durchgeführt. Zu Beginn der Studie erhielten die Patienten einen spezifisch für ihr jeweiliges Immunsuppressivum (Sandimmun[®] Optoral, Prograf[®], Rapamune[®]) zusammengestellten Fragebogen (Anhang 3, beispielhafter Fragebogen Prograf).

3.1.2 Evaluation der Compliance mittels MEMS[®]

Die Medication Event Monitoring Systems (MEMS[®]) und die für die Messung und Auswertung erforderlichen Materialien, wurden von der Firma Aardex Ltd. (Zug, Schweiz) bezogen (Abbildung 3.1-1):

- MEMS[®] 6 TrackCap ohne LCD in den Größen 38 mm und 45 mm (Deckel mit integrierter Mikroelektronik)
- HDPE-Behälter der Größen 60 cm³, 150 cm³, 325 cm³ und 625 cm³ (Arzneimittelbehälter)
- PowerView[®] Version 3.3.3 (Software zur Auswertung)
- MEMS[®] 6-Communicator (Auslesegerät)

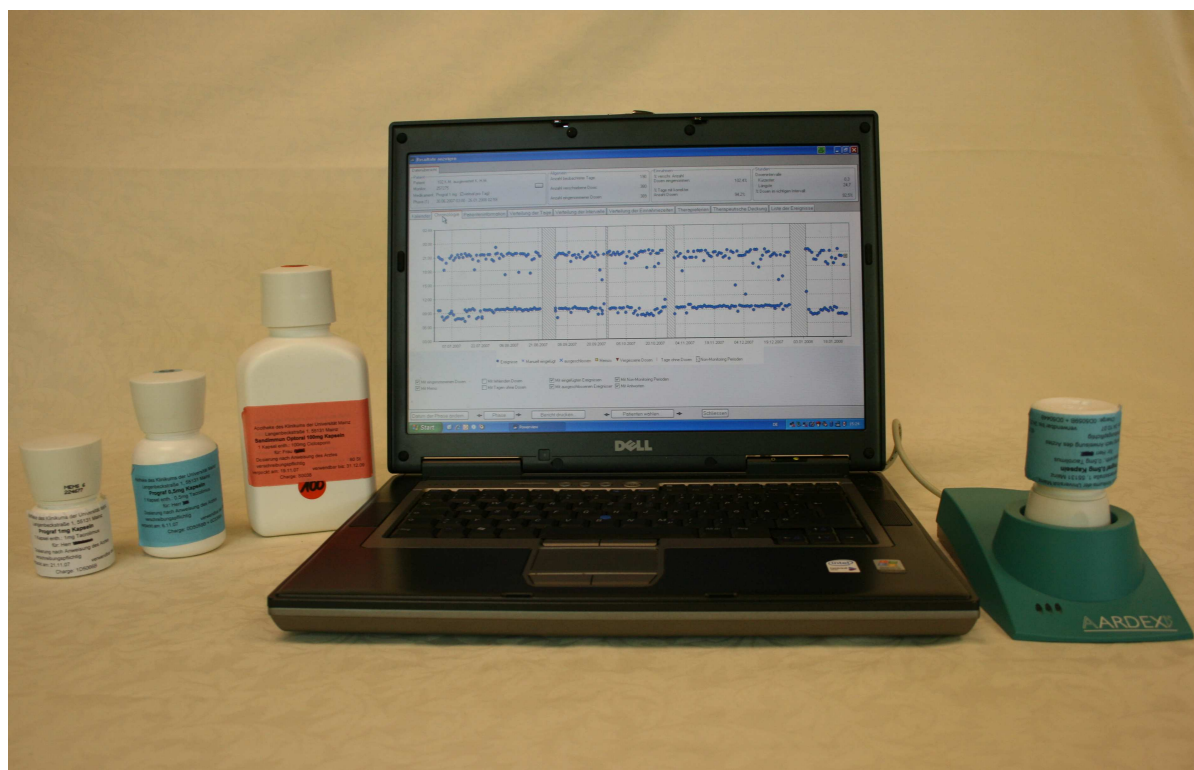


Abbildung 3.1-1 Links im Bild MEMS®6 TrackCaps mit HDPE-Flaschen. Rechts im Bild Datenauswertung mit dem MEMS® 6-Communicator. In der Mitte Darstellung der Daten anhand PowerView® auf dem Computerbildschirm

Das System zur Compliancemesung besteht aus einem Plastikbehälter mit Gewindeöffnung und einem Schraubverschluss mit integrierter Mikroelektronik. Bei jedem Öffnen des Behälters werden Datum und Uhrzeit aufgezeichnet. Die zeitbezogen festgehaltenen Medikationsereignisse können mit einem Auslesegerät, dem MEMS® 6-Communicator und der speziellen Software PowerView® dargestellt und ausgewertet werden (Anhang 4). Die MEMS®-Behälter wurden in der Apotheke der Universitätsmedizin befüllt, nach §14 ApoBetrO etikettiert und den Patienten ausgehändigt. Prograf® und Rapamune® wurden ausgeblistert in die Behälter eingefüllt. Sandimmun® Optoral-Kapseln wurden aufgrund ihres zur Löslichkeit erforderlichen Alkoholgehaltes in ihren Originalblistern belassen und zur Befüllung zugeschnitten. Für jede Stärke eines Arzneimittels wurde ein MEMS®-Behälter eingesetzt, sodass den Patienten bis zu 3 Behälter überreicht wurden. Um Verwechslungen zu vermeiden, wurde jeder Deckel durch einen Aufkleber gekennzeichnet. Zur Auswertung wurden jedoch die Daten von nur einem MEMS® herangezogen. Nach welchen Entscheidungskriterien der zur Datenauswertung herangezogene MEMS® ausgewählt wurde, stellt Abbildung 3.1-2 dar.

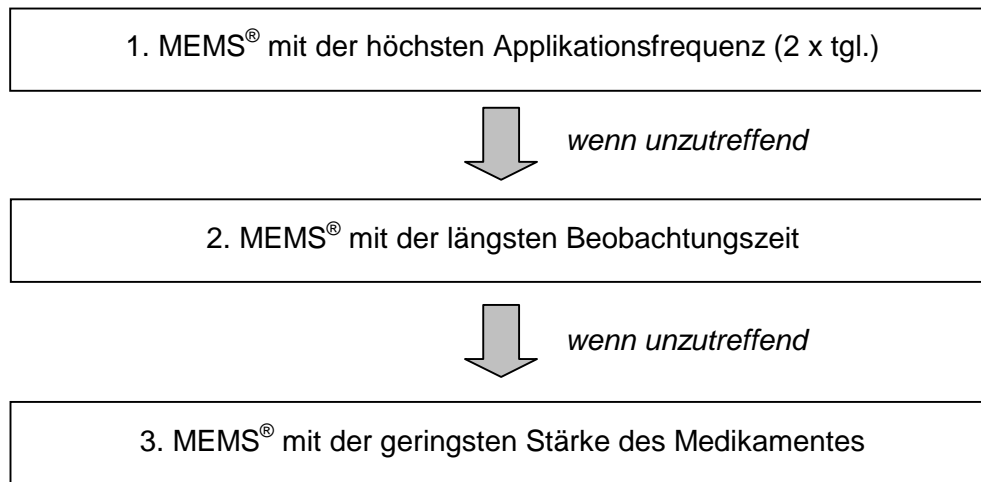


Abbildung 3.1-2 Entscheidungskriterien zur Auswahl des zur Auswertung herangezogenen MEMS®, wenn ein Patient mehr als ein MEMS® verwendete

Eine elektronische Compliance-Messung kann entweder offen durchgeführt werden, d. h. der Patient ist über die Funktion seines Gerätes informiert oder sie kann verdeckt erfolgen, d. h. der Patient wird über die Funktion des Gerätes nicht aufgeklärt und bekommt dieses unter einem Vorwand ausgehändigt. Die Compliancemessung in der vorliegenden Anwendungsbeobachtung wurde verdeckt durchgeführt. Die dafür erforderlichen ethischen Minimalstandards, definiert von Bergmann et al., wurden eingehalten (siehe Tabelle 3.1-2).

Tabelle 3.1-2 Ethische Minimalstandards für eine verdeckte Compliancemessung, definiert von Bergmann et al.²¹⁵

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

Zur Auswertung der Compiancedaten wurden die folgenden Parameter herangezogen:

- Dosing Compliance (DC)
 - Anzahl der Tage, an denen das Arzneimittel korrekt eingenommen wurde (Angabe der relativen Häufigkeit)
- Taking Compliance (TC)
 - Anzahl der vom Patienten eingenommenen Dosen im Verhältnis zu den verordneten Dosen (Angabe der relativen Häufigkeit)
- Timing Compliance (TiC)
 - Anzahl der Dosen, die innerhalb eines vorgegebenen Zeitintervalls (+/- 3 Stunden) eingenommen wurden (Angabe der relativen Häufigkeit)
- Drug Holidays (DH)
 - Anzahl der Ereignisse, an denen keine Arzneimittelaufnahme für mehr als 48 Stunden erfolgte (Angabe der absoluten Häufigkeit)

Die Patienten wurden als

- dosing compliant eingestuft, wenn die Dosing Compliance ≥ 80 % betrug
- taking compliant eingestuft, wenn die Taking Compliance ≥ 90 % und ≤ 110 % betrug
- timing compliant eingestuft, wenn die Timing Compliance ≥ 80 % betrug
- compliant bezüglich der Drug Holidays eingestuft, wenn keine Drug Holidays vorlagen

Patienten, die nur an wenigen Tagen ihren Behälter öffneten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da anzunehmen war, dass diese eine Wochendosette verwendeten. Die in der Software PowerView[®] dargestellten Ergebnisse wurden auf Datenplausibilität geprüft und gegebenenfalls angepasst. Die Daten-Anpassung erfolgte nach folgenden Kriterien:

- Die Tage, die Patienten stationär im Krankenhaus verbrachten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen.
- Die Tage, an denen die Patienten einen Termin zur Blutabnahme in der Ambulanz der Transplantationschirurgie hatten, wurden von der Auswertung ausgeschlossen, da in der Regel die Arzneimittelaufnahme aufgrund der Blutabnahme für den Tal-spiegel zu einem späteren Zeitpunkt erfolgen musste.

- Manche Patienten mit zweimal täglicher Einnahme richteten sich jeweils eine der beiden Tagesdosen vor. Sie entnahmen entweder zu einem Zeitpunkt zwei Dosen oder sie entnahmen zu einem früheren Zeitpunkt als der eigentlichen Einnahmezeit ihre Dosis. Beispielsweise richteten manche Patienten ihre Morgendosen immer vor dem Zubettgehen. Bei diesen Patienten wurde ein nur 1 x tägliches Einnahmeregime zur Auswertung herangezogen.
- Perioden vor und nach der Belieferung der Arzneimittel können von Unregelmäßigkeiten oder längeren Einnahmepausen gekennzeichnet sein. War dies der Fall, so wurden diese Zeiträume jeweils von der Auswertung ausgeschlossen.

Wochentagsbezogene Analyse der Compliance

Es wurde untersucht, ob die Patienten bevorzugt ihre Arzneimittel an bestimmten Wochentagen nicht einnahmen. Der Anteil der Tage an denen eine bzw. beide Entnahmen aus dem MEMS[®]-Behälter fehlten, wurde dazu wochentagsspezifisch ausgewertet. Hierfür wurde berechnet, zu welchem Anteil an jedem einzelnen Wochentag ein bzw. zwei Dosen bei allen Patienten zusammengefasst nicht entnommen wurden. Die einzelnen Wochentage wurden miteinander verglichen.

Tageszeitbezogene Analyse der Compliance

Es wurde untersucht, ob Patienten Einzeldosen ihres Immunsuppressivums bevorzugt zu einem Einnahmezeitpunkt nicht aus dem MEMS[®] entnahmen. Der Anteil vergessener Morgendosen im Vergleich zu vergessenen Abenddosen wurde für jeden Patienten einzeln berechnet. Die Einteilung erfolgte in morgendliches oder abendliches Vergessen, wenn fehlende Einnahmen zu einem Zeitpunkt mit mindestens 75 % überwogen. Betrag der Unterschied zwischen morgendlichem und abendlichem Vergessen < 75 %, so wurden die Patienten als „unentschieden“ eingruppiert. Der Anteil an Patienten, die bevorzugt die Morgendosis vergaßen und die Patienten, die bevorzugt die Abenddosis vergaßen sowie Patienten, die zu beiden Zeitpunkten gleichermaßen Dosen nicht aus dem MEMS[®] entnahmen, wurden einander gegenübergestellt.

Analyse der Compliance von Patienten mit unklarem MEMS[®]-Gebrauch

Die Compliance-Werte der Patienten mit nicht regelrechtem MEMS[®]-Gebrauch wurde separat analysiert. Die Dosing, Taking und Timing Compliance sowie der Anteil an Patienten ohne Drug Holidays wurden zum einen mit und zum anderen ohne Berücksichtigung dieser Patienten errechnet und die Ergebnisse miteinander verglichen.

3.1.3 Pharmacy Refill

Jede Abgabe der Immunsuppressiva in MEMS® wurde genauestens dokumentiert und die Pharmacy Refill-Rate wie folgt ermittelt: Die Anzahl abgegebener Tabletten wurde ins Verhältnis gesetzt zur Zahl verordneter Tabletten im beobachteten Zeitraum (± 6 Monate):

$$\frac{\text{Anzahl abgegebener Tabletten}}{\text{Anzahl verordneter Tabletten}} \times 100 = \text{Compliance - Rate [\%]}$$

Patienten wurden als compliant eingeteilt, wenn die Compliance-Rate ≥ 90 % und ≤ 110 % betrug.

3.1.4 Fragebogen nach Morisky

Die Patienten wurden nach einem 2-monatigen und einem 6-monatigen Beobachtungszeitraum anhand des Fragebogens nach Morisky zu ihrer Compliance befragt. Der Morisky-Fragebogen besteht aus 4 Fragen, die mit ja oder nein beantwortet werden (siehe Tabelle 3.1-3).²¹⁶ Für jede mit „ja“ beantwortete Frage wurde ein Punkt vergeben. Auf einer Skala von Null (hohe Compliance) bis vier (niedrige Compliance) erfolgte die Einstufung der Compliance der Patienten. Patienten mit Null Punkten wurden als compliant, Patienten mit 1-4 Punkten als non-compliant eingestuft. Aus beiden Zeitpunkten wurde jeweils pro Patient die Durchschnittspunktzahl ermittelt und daraufhin die Patienten als compliant (0 Punkte) oder non-compliant ($\geq 0,5$ Punkte) eingestuft.

Tabelle 3.1-3 Die 4 Fragen nach Morisky zur Erfassung der Compliance²¹⁶

Fragen nach Morisky

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

3.1.5 Selbsteinschätzung der Patienten

Ebenfalls nach 2 und 6 Monaten wurden die Patienten mittels Fragebogen dazu befragt, wie häufig sie ihr Immunsuppressivum in den letzten 4 Wochen vergessen hatten. Die Patienten wurden als compliant eingestuft, wenn keine Einnahme vergessen wurde. Sie wurden als non-compliant eingestuft, bei Angabe von mindestens einer vergessenen Einnahme innerhalb der letzten 4 Wochen. Auch hier wurde aus beiden Zeitpunkten jeweils pro Patient die Durchschnittspunktzahl ermittelt und die Patienten als compliant (0 Punkte) oder non-compliant ($\geq 0,5$ Punkte) eingestuft.

3.1.6 MESI-Fragebogen

Die bei organtransplantierten Patienten eingesetzte Medikamenten-Erfahrungs-Skala für Immunsuppressiva (MESI) ist ein Fragebogen bestehend aus 7 Items zur Erfassung subjektiver Erfahrungen und Überzeugungen bezüglich der immunsuppressiven Therapie (Anhang 5). Der Fragebogen wurde den Patienten nach 2 und nach 6 Monaten ausgegeben. Anhand der Antworten konnte eine Einschätzung der Compliance des Patienten erfolgen. 3 Fragen befassen sich mit dem Erleben der Nebenwirkungen. Jede Antwort wird mit 0 bis 5 Punkten bewertet. Je höher die Punktzahl, umso stärker ist die Ausprägung der UAW. 4 Items erfragen, wie Dosierung und Wirkungsdauer der Arzneimittel eingeschätzt werden und ob der Patient die Arzneimittel als schädlich oder verträglich einstuft. Jede Antwort ist mit 1 bis 3 (Item 4) bzw. 1 bis 5 Punkten (Item 5-7) skaliert. Maximal können 33 Punkte erreicht werden. Das Minimum sind 4 Punkte. Patienten mit einer Punktzahl > 15 haben ein negatives Empfinden gegenüber ihren immunsuppressiven Arzneimitteln und weisen ein zehnfach höheres Risiko für non-compliantes Verhalten auf.²¹⁷ Patienten deren MESI-Punktzahl über 15 lag, wurden somit als non-compliant eingestuft. Aus beiden Zeitpunkten wurde jeweils pro Patient die Durchschnittspunktzahl ermittelt und die Patienten als compliant (≤ 15 Punkte) oder non-compliant (> 15 Punkte) eingestuft.

3.1.7 Blutspiegel

Während den Ambulanzbesuchen in der Poliklinik der Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz wurden routinemäßig die Blutspiegel der immunsuppressiven Arzneimittel bestimmt. Die während des Studienzeitraums gemessenen Blutspiegel der Immunsuppressiva wurden dem klinikinternen Laborprogramm „Lauris“ entnommen. Die jeweiligen Blutspiegel wurden mit dem in der Akte vermerkten Soll-Blutspiegel verglichen und eingeteilt in:

- Blutspiegel im therapeutischen Bereich (thB)
- Blutspiegel im subtherapeutischen Bereich (sthB) und in
- Blutspiegel oberhalb des therapeutischen Bereichs (othB)

Patienten wurden als non-compliant eingestuft, wenn mindestens ein Blutspiegel im subtherapeutischen Bereich lag.

3.1.8 Determinanten der Compliance

Für ausgewählte Parameter wurde auf einen Zusammenhang mit der Compliance untersucht. Geprüft wurden die folgenden Faktoren:

Immunsuppression (Prograf[®], Sandimmun[®] Optoral, Rapamune[®])

Die Daten zur Immunsuppression wurden den Patientenakten entnommen. Es wurde auf einen Zusammenhang zwischen der Art des immunsuppressiven Arzneimittels und der Dosing, Taking und Timing Compliance sowie auf Drug Holidays untersucht.

Alter

Das Alter der Patienten wurden den Patientenakten entnommen. Es wurde auf einen Zusammenhang zwischen Alter und Dosing Compliance untersucht.

Geschlecht

Das Geschlecht der Patienten wurde den Patientenakten entnommen. Es wurde auf einen Zusammenhang zwischen Geschlecht und Dosing Compliance untersucht.

Primäre Grunderkrankung

Die Daten zur Primärerkrankung der Patienten wurden den Patientenakten entnommen. Es wurde auf einen Zusammenhang zwischen primärer Grunderkrankung und Dosing Compliance untersucht.

Angst und Depressivität

Das Ausmaß von Angst und Depressivität wurde anhand der deutschen Version des Selbstbeurteilungsfragebogens „Hospital Anxiety and Depression Scales“ (HADS-D) erfasst (Anhang 6).²¹⁸ Der validierte Fragebogen dient der Beurteilung von Auftreten und Schweregrad von Angst- und Depressivitäts-Symptomen von nicht-psychiatrischen, ambulanten Patienten einschließlich transplantierten Patienten. Der Fragebogen besteht aus 14 Items. Je 7 Items erfassen Angst- bzw. Depressivitätssymptome. Die Bewertung erfolgt anhand einer 4-Punkte-Likert-Skala. Pro Subskala ist eine Gesamtpunktzahl von 0 bis 21 erreichbar. Werte < 7 je Subskala gelten als unauffällig und Werte zwischen 8 und 10 werden als grenzwertig gesehen. Patienten mit Werten > 11 werden als auffällig bezüglich Angst bzw. Depressivität eingestuft. Es wurde auf einen Zusammenhang zwischen Angst- sowie Depressivitätssymptomen und Dosing Compliance untersucht.

Abstoßungsreaktion

Für jeden Patienten wurde die Patientenakte, ab dem Zeitpunkt der Transplantation auf dokumentierte Abstoßungsreaktionen geprüft. Es wurde auf einen Zusammenhang zwischen Auftreten von Abstoßungsreaktionen und Dosing Compliance untersucht.

Anzahl einzunehmender Arzneimittel

Die Patienten wurden anhand des Abschlussfragebogens befragt, wie viele verschiedene Arzneimittel sie aktuell einzunehmen hätten (Anhang 7). Es wurde auf einen Zusammenhang zwischen der Anzahl einzunehmender Arzneimittel und Dosing Compliance untersucht.

3.1.9 Ermittlung der Gesamtcompliance gemäß objektiver sowie subjektiver Messmethoden

Die Gesamtcompliance wurde einerseits auf Basis der MEMS[®] (Dosing, Taking, Timing Compliance, Drug Holidays) und der mittels Pharmacy Refills gefundenen Ergebnisse ermittelt. Die Patienten wurden als compliant eingestuft, wenn sie mindestens bei der Hälfte der Messmethoden als compliant eingeordnet waren. Andererseits wurde die Gesamtcompliance anhand der subjektiven Messmethoden (Morisky-Fragebogen, Selbsteinschätzung, MESI-Fragebogen) sowie der Ergebnisse der Blutspiegelmessungen und der Anzahl an Abstoßungsreaktionen ermittelt und die einzelnen Ergebnisse gegenübergestellt. Die Patienten wurden als compliant eingestuft, wenn sie mindestens bei der Hälfte dieser Messmethoden als compliant eingeordnet waren.

3.1.10 Vergleich der Ergebnisse der Compliance-Messungen bezogen auf die verschiedenen Messmethoden

Die Anteile an Patienten, die bei den jeweils eingesetzten Compliance-Messmethoden als compliant eingestuft wurden, wurden einander gegenübergestellt. Verglichen wurden die Gesamt-Ergebnisse der MEMS[®]-Messungen (Dosing, Taking, Timing Compliance, Drug Holidays), des Morisky-, Selbsteinschätzungs- und MESI-Fragebogens, der Blutspiegelbestimmungen sowie die Ergebnisse des Pharmacy Refills.

3.2 Pilotstudie zur intersektoralen Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierte Patienten

3.2.1 Studienprotokoll

Die offene, prospektive, nicht kontrollierte Interventionsstudie zur intersektoralen Betreuung lebertransplantierte Patienten wurde federführend von der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz unter Beteiligung der Klinik und Poliklinik für Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Die Pharmazeutische Betreuung wurde von der Krankenhausapotheke und niedergelassenen Apothekern erbracht. Die Vorschriften des Arzneimittelgesetzes und des Datenschutzgesetzes wurden beachtet. Die Patientendaten wurden in anonymisierter Form dokumentiert und werden nach 15 Jahren gelöscht.

3.2.1.1 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich erstmalig einer Lebertransplantation unterzogen haben und die Einschlusskriterien erfüllten. Die Patienten wählten jeweils eine niedergelassene Apotheke aus, die die Weiterbetreuung des Patienten für ein Jahr übernehmen sollte. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind der Tabelle 3.2-1 zu entnehmen.

Tabelle 3.2-1 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten und Apotheker für die Beteiligung an der Studie zur intersektoralen Pharmazeutischen Betreuung

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<p>Patient</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ersttransplantation der Leber • Schriftliche Einwilligungserklärung bezüglich Datenerfassung und Mitwirkungsbereitschaft • Wohnhaft in Deutschland <p>Niedergelassene Apotheker</p> <ul style="list-style-type: none"> • Schriftliche Einwilligungserklärung bezüglich Datenerfassung und Mitwirkungsbereitschaft • Sitz der Apotheke in Deutschland 	<p>Patient</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie • Patient nach Retransplantation <p>Niedergelassene Apotheker</p> <ul style="list-style-type: none"> • Keine Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie

3.2.1.2 Ablauf und Durchführung der Studie

Die Studie wurde in dem Kammermitteilungsblatt der Landesapothekerkammer Rheinland-Pfalz und in der Pharmazeutischen Zeitung bekannt gemacht.²¹⁹ Als Grundlage der Studie wurde ein intersektorales pharmazeutisches Betreuungskonzept erarbeitet. Dieses wird in Tabelle 3.2-2 dargestellt.

Tabelle 3.2-2 Schematische Übersicht zum Betreuungskonzept für die intersektorale Pharmazeutische Betreuung lebertransplantierte Patienten

Betreuungsabschnitt	Leistung
Stationäre Patientenbetreuung (Krankenhausapotheker)	<ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittel-Anamnese der Hausarzt-Medikation • Erkennen und Lösen AbP • Pharmazeutische Betreuung der Patienten
Entlassungsmanagement (Krankenhausapotheker)	<ul style="list-style-type: none"> • Medikationsplan für den niedergelassenen Arzt • Medikationsplan für den niedergelassenen Apotheker • Entlassungsgespräch mit dem Patienten am Vortag der Entlassung, Mitgabe von Medikamenteneinnahmeplänen und einer Patienteninformation • Genaue Einweisung des niedergelassenen Apothekers und Übergabe des Manuals zur Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierte Patienten
Ambulante Patientenbetreuung (niedergelassene Apotheker)	<p>Pharmazeutische Betreuung durch einen niedergelassenen Apotheker während 12 Monaten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Arzneimittelversorgung • Kurze Beratungsgespräche • Mindestens ein ausführliches Beratungsgespräch pro Quartal • Erkennen und Lösen AbP

Die Patientenrekrutierung erfolgte im Zeitraum zwischen März und Dezember 2007. Ziel war es 20 Patienten in die Studie einzuschließen. Patienten, die sich in der Universitätsmedizin Mainz einer Lebertransplantation unterzogen und die Einschlusskriterien erfüllten, wurden von dem Krankenhausapotheker mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt (Anhang 8). Anschließend wurde den Patienten mindestens 24 Stunden Bedenkzeit gegeben, um sich für oder gegen die Teilnahme an der Studie zu entscheiden. Bei Zustimmung zur Teilnahme musste eine schriftliche Einwilligungserklärung unterschrieben werden (Anhang 9). Die Beobachtungszeit pro Patient betrug 12 Monate. Im Folgenden erfolgt die ausführliche Darstellung der einzelnen Betreuungsabschnitte.

Stationäre Pharmazeutische Betreuung

Nach Einwilligung des Patienten zur Teilnahme an der Studie führte der Krankenhausapotheker zunächst ein Aufnahmegespräch. Dabei erfolgte eine ausführliche Arzneimittel-anamnese, inklusive Erfassung der Selbstmedikation und Überprüfung des aktuellen Wissensstandes und der Compliance des Patienten (siehe Kapitel 3.2.2.4). Darauf aufbauend konnten Themenschwerpunkte und Schwierigkeitsgrad für die folgenden drei bis vier Beratungsgespräche festgelegt werden. Nahe Angehörige des Patienten wurden gebeten an den Gesprächen teilzunehmen. Die Gespräche hatten zum Ziel, das Wissen der Patienten und Angehörigen zu verbessern, die Compliance zu fördern und AbP abzuklären. Die standardisierten Inhalte der Betreuungsgespräche, die in Tabelle 3.2-3 aufgeführt sind,

wurden mit allen Patienten besprochen, wobei Schwerpunkte individuell, je nach Bildung und Kenntnisstand, festgelegt wurden. Während des stationären Aufenthaltes monitorierte der Krankenhausapotheker die Arzneimitteltherapie des Patienten. AbP sollten dabei erkannt, gelöst und dokumentiert werden (siehe Kapitel 3.2.2.3).

Tabelle 3.2-3 Inhalte der stationären Betreuungsgespräche zwischen Krankenhausapotheker und Patient

Gesprächsinhalte	
Betreuungs- gespräch 1	<ul style="list-style-type: none"> • Funktion des Immunsystems • Problematik für das Transplantat • Dauer der Einnahme • Aufklärung über die bei dem Patienten eingesetzten Immunsuppressiva, Stärken und Darreichungsformen • Dosierung • Blutspiegelbestimmungen, Zielspiegel • Einnahme vor Kontrolluntersuchungen • Zeitpunkt der Einnahme • Einnahmehinweise • Vorgehen bei Dosisauslassung • Beantwortung von Fragen
Betreuungs- gespräch 2	<ul style="list-style-type: none"> • Mögliche Rituale zur Erinnerung der Arzneimittel-Einnahme • Einbindung der Arzneimitteleinnahme in den Tagesablauf • UAW / Vorgehen um diese zu vermindern • Interaktionen mit Arzneimitteln und Nahrungsmitteln • Beantwortung von Fragen
Betreuungs- gespräch 3	<ul style="list-style-type: none"> • Besprechung wichtiger Laborparameter • Regelmäßige Kontrolluntersuchungen • Hinweise zur Lebensführung (Ernährung, Sport, Hygiene, Haustiere, Pflanzen) • Wann sollte der Arzt verständigt werden? • Beantwortung von Fragen

Entlassungsmanagement

Die Patienten benannten für die Weiterbetreuung im ambulanten Bereich jeweils eine Apotheke ihrer Wahl. Bei der Auswahl unterstützte der Krankenhausapotheker gegebenenfalls die Patienten. Mit dem ausgewählten niedergelassenen Apotheker nahm der Krankenhausapotheker Kontakt auf und informierte über die Wahl des Patienten. Dabei vereinbarte dieser einen Termin mit dem zuständigen Apotheker und besuchte daraufhin die Apotheke. Im persönlichen Gespräch klärte der Krankenhausapotheker über die Studie auf. Es wurden Fragen und weitere Einzelheiten geklärt. Die Studienunterlagen und das Manual zur

Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierte Patienten wurde während des Besuchs übergeben (Anhang 10). Bei weit entfernt liegenden Apotheken oder bei Apothekern, die ein persönliches Gespräch ablehnten, wurde telefonisch über die Studie aufgeklärt und die Studienunterlagen sowie das Manual zur Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierte Patienten postalisch zugesandt.

Einen Tag vor Entlassung erfolgten die Entlassungsgespräche mit den Patienten, deren Gesprächsinhalte der Tabelle 3.2-4 zu entnehmen sind. In den Gesprächen wurden alle weiterverordneten Arzneimittel den Patienten ausführlich erklärt. Unklarheiten und Fragen wurden intensiv besprochen.

Tabelle 3.2-4 Inhalte des Entlassungsgesprächs

Gesprächsinhalte	
Entlassungsgespräch	<ul style="list-style-type: none"> • Benennung der Entlassmedikation • Besprechen der Begleitmedikation • Austauschbarkeit wirkstoffgleicher Fertigarzneimittel • Wiederholen von Einnahmeregeln • Beantworten von Fragen

Bei Entlassung wurden den Patienten die folgenden Unterlagen überreicht:

- **Detaillierter, großformatiger Medikamenteneinnahmeplan** (Anhang 11)
In diesem Medikamenteneinnahmeplan wurden alle Arzneimittel aufgeführt mit Angaben zum Handelsnamen und Wirkstoff, zur Stärke, Arzneiform, Dosierung und Indikation, sowie Einnahmehinweise zu den einzelnen Arzneimittel. Zusätzlich wurde dargestellt, welche Arzneimittel durch wirkstoffgleiche Fertigarzneimittel ausgetauscht werden konnten, um eine Verunsicherung der Patienten durch Substitution der Arzneimittel im ambulanten Bereich zu vermeiden.
- **Handlicher Medikamenteneinnahmeplan** (Anhang 12)
Dieser Einnahmeplan war für die Arzneimitteltasche oder den Geldbeutel der Patienten gedacht und gab lediglich Auskunft über Name, Stärke und Dosierung der aktuellen Arzneimittel. Der handliche Medikamenteneinnahmeplan wurde den Patienten laminiert ausgegeben.
- **Patienteninformation zur immunsuppressiven Therapie** (Anhang 13)
Die früher entwickelten Patienteninformationen informierten die Patienten in mehreren Seiten über die wichtigsten Punkte ihres immunsuppressiven Arzneimittels.

- **Patientenpass**

Zusätzlich wurde den Patienten ein von der Klinik für Transplantationschirurgie erstellter Patientenpass übergeben, in dem die Patienten ihre Laborparameter und Untersuchungsergebnisse dokumentieren konnten.

Informationen an weiterbetreuenden Arzt und Apotheker:

Der Krankenhausapotheker erstellte jeweils einen ausführlichen Medikationsplan für den weiterbetreuenden Arzt und Apotheker (Anhang 14). Aus diesem war zu entnehmen, welche Medikation der Patient vor Einweisung in das Krankenhaus eingenommen hatte und welche Arzneimitteltherapie zur Fortführung empfohlen wurde. Folgende Informationen wurden in dem Medikationsplan aufgeführt:

- Wirkstoffnamen
- Handelsnamen
- Stärken
- Dosierungen
- Indikationen der Arzneimittel
- Hinweise, wie beispielsweise Monitoringbedarf, Therapiedauer und Austauschbarkeit
- Relevante persönliche Daten, wie beispielsweise aktuelle Nierenfunktion oder Begleiterkrankungen

Die Medikationspläne wurden anschließend entweder mit den Entlassbriefen oder per Fax an Arzt und Apotheker gesandt.

Ambulante Pharmazeutische Betreuung

Ab der Krankenhausentlassung wurden die Patienten durch das pharmazeutische Personal der kooperierenden Apotheke betreut. Der Krankenhausapotheker stand als Ansprechpartner für die niedergelassenen Apotheker zur Verfügung.

Zur Patientenschulung und Betreuung in den niedergelassenen Apotheken war ein 70-seitiges Manual erstellt worden (Anhang 10). Dieser Leitfaden sollte eine optimale Pharmazeutische Betreuung gewährleisten und einen Überblick zum genauen Ablauf der Studie geben. Die wesentlichen Inhalte des Manuals sind in Tabelle 3.2-5 aufgeführt.

Tabelle 3.2-5 Inhalte des Manuals zur Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantiertter Patienten

Pharmazeutische Betreuung

- Aufgaben und Ziele der Pharmazeutischen Betreuung
- Führen von Beratungsgesprächen
- Prävention, Identifizieren und Lösen AbP
- Compliance
- Dokumentation der Betreuung:
 - Patientenstammdatenblatt
 - Medikationsbogen und Medikationsprofil
 - AbP
 - Beratungsgespräche

Lebertransplantation und Arzneimittel

- Kurze Darstellung der Lebertransplantation
- Monographien der wichtigsten Immunsuppressiva
- Interaktionen und UAW
- Begleitmedikation
- Laborparameter
- Alltag nach Lebertransplantation
- Erläuterung von Fachbegriffen
- Weiterführende Literatur

Das Studiendesign sah vor, dass die Apotheker ihre Patienten bei jedem Kundenkontakt zu ihren Arzneimitteln beraten und pro Quartal mindestens ein ausführliches Beratungsgespräch führen sollten. Die Themenauswahl blieb den Apothekern selbst überlassen und sollte sich nach dem Wissensstand und den Bedürfnissen der Patienten richten. Zur Orientierung waren mögliche Beratungsthemen im Manual aufgeführt. Die regelmäßige Aktualisierung des Arzneimitteleinnahmeplans und die Erfassung therapierelevanter Informationen gehörten ebenfalls zu den Aufgaben der niedergelassenen Apotheker. AbP sollten erfasst und identifiziert werden, sowie individuelle Lösungsvorschläge in Zusammenarbeit mit Arzt und Patient ermittelt und gemeinsam mit dem Patienten umgesetzt werden (siehe Kapitel 3.2.3.3).

3.2.2 Untersuchung der Pharmazeutischen Betreuung im stationären Sektor

3.2.2.1 Erhebungsinstrumente

Um die Pharmazeutische Betreuung im stationären Bereich zu bewerten, wurden Dokumentationen und Auswertungen vorgenommen. Diese sind der Tabelle 3.2-6 zu entnehmen. Hierzu zählen vor allem die Auswertung von Betreuungsprotokollen, der Detektionsgrad AbP, die Überprüfung des Patientenwissens und der Compliance sowie der Grad der Patientenzufriedenheit. Für die Auswertung wurden vorwiegend

Selbstbeurteilungsinstrumente herangezogen. Der Krankenhausapotheker legte für jeden Patienten ein Patientenstammdatenblatt an, auf dem alle für die Betreuung relevanten persönlichen und klinischen Daten erhoben wurden (Anhang 15).

Tabelle 3.2-6 Zusammenstellung der Dokumentationen und Erhebungen während der stationären Pharmazeutischen Betreuung

	Erhebungsinstrumente	Durchführung	Anhang-Nr.
Stationäre Pharmazeutische Betreuung	• Dokumentation der Beratungsgespräche	KH-Apotheker	16, 17, 18, 19
	• Dokumentation AbP	KH-Apotheker	20
	• Einschätzung des Patientenwissens zur Vormedikation	KH-Apotheker	21 (integriert)
	• Morisky-Fragebogen	KH-Apotheker	21 (integriert)
	• Patientenzufriedenheit mit der stationären Pharmazeutischen Betreuung	Patient	22
	• Erhebung des Patientenwissens	Unabhängiger KH-Apotheker	23

3.2.2.2 Untersuchung der stationären Beratungsgespräche

Inhalte und Zeitaufwand aller stationären Beratungsgespräche wurden auf selbstentworfenen Formularen dokumentiert (16, 17, 18, 19). Zur Vereinfachung der Dokumentation wurden diese in Form einer Checkliste gestaltet. Die Gesprächsdauer, Fragen des Patienten sowie zusätzliche Themen, die mit dem Patienten besprochen wurden, wurden in einem dafür vorgesehenen Freitext eingetragen. Die Dokumentation wurde bezüglich Zeitaufwand und Beratungsinhalt ausgewertet.

3.2.2.3 Untersuchung der AbP und pharmazeutischer Interventionen

Während des stationären Aufenthalts der Patienten wurden alle aufgetretenen AbP und die daraus erfolgten Interventionen von dem Krankenhausapotheker anhand eines in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz entwickelten Dokumentationsbogen erfasst (Anhang 20). Diese wurden anschließend mit Hilfe des von Ganso et al. modifizierten PI-Doc[®]-Systems codiert und ausgewertet (Anhang 24).²²⁰

3.2.2.4 Outcome der Pharmazeutischen Betreuung

Einschätzung des Patientenwissens zur Vormedikation

Während des Aufnahmegesprächs wurden die Patienten zu den Arzneimitteln, die vor der Lebertransplantation eingenommen wurden, befragt (Anhang 21). Die Patienten sollten ihre Arzneimittel beim Namen nennen und deren Stärke, Dosierung und Indikation aufzählen.

Anhand der gegebenen Antworten schätzte der Krankenhausapotheker mit Hilfe einer selbstentworfenen Einteilungsskala (siehe Tabelle 3.2-7) das Arzneimittelwissen der Patienten ein.

Tabelle 3.2-7 Klassifizierung der Arzneimittelkenntnisse zur Vormedikation gemäß der Einschätzung durch den Krankenhausapotheker

Einteilung	
„sehr gut“	Alle Arzneimittel konnten beim Namen genannt werden sowie Dosierung und Indikation der Arzneimittel angegeben werden.
„gut“	Alle Arzneimittel konnten beim Namen genannt werden. Lücken bei der Angabe zu Dosierung, Stärke und Indikation der Arzneimittel waren zu verzeichnen.
„mäßig“	Lückenhafte Aufzählung der Arzneimittel. Aber anhand einer griffbereiten Liste mit Angaben zu den Arzneimitteln konnte der Patient Auskunft geben.
„schlecht“	Der Patient konnte keine adäquate Auskunft zu seinen Arzneimitteln geben. Eine Liste mit Angaben zu seinen Arzneimitteln hatte dieser nicht griffbereit.

Compliance mit der Vormedikation gemäß Morisky-Fragebogen

Zur Erhebung der Compliance wurden die Patienten während des Aufnahmegesprächs anhand des validierten Morisky-Fragebogens mündlich befragt (siehe Kapitel 3.1.4). Die mittlere Gesamtpunktzahl wurde berechnet aus der Summe aller Punktzahlen dividiert durch die Patientenanzahl.

Patientenzufriedenheit mit der stationären Pharmazeutischen Betreuung

Zur Messung der Zufriedenheit mit der stationären Pharmazeutischen Betreuung wurde den Patienten nach dem Entlassungsgespräch der in der vorhergehenden Studie erstellte Fragebogen in einer modifizierten Fassung zur späteren Beantwortung ausgehändigt (Anhang 22).¹⁴⁹ Der Fragebogen umfasst 10 Fragen zu Nutzen, Verständlichkeit und Umfang der Beratung. Die Fragen sollten auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beantwortet werden. Zusätzlich konnten die Patienten als Freitext die schriftlichen Unterlagen bewerten und Kommentare, Lob oder Kritik äußern. Anhand eines beigelegten frankierten Rückumschlags sendeten die Patienten den ausgefüllten Fragebogen an die Apotheke der Universitätsmedizin.

Erhebung des Patientenwissens zur immunsuppressiven Therapie

Um den Schulungseffekt der intensiven Beratungsgespräche zu prüfen, wurden die Patienten nach Entlassung aus dem Krankenhaus zu ihrem Wissen befragt (Anhang 23). Ein an der Studie nicht beteiligter Apotheker führte die Befragung in Form eines Interviews durch. In Ausnahmefällen erfolgte das Ausfüllen des Fragebogens durch den Patienten selbst. Die Befragung erfolgte in der Regel während eines Termins in der Ambulanzsprechstunde der Klinik für Transplantationschirurgie. Der Fragebogen bestand aus 20 Items und

wurde in Anlehnung an Partovi et al. zusammengestellt und auch in der vorhergehenden Studie eingesetzt.²²¹ Der Fragebogen gliederte sich in Fragen zu Anwendung und Indikation der Immunsuppressiva sowie Fragen zu UAW. Bei einer richtigen Antwort wurde ein Punkt vergeben, teilweise richtig beantwortete Fragen wurden mit 0,5 Punkten bewertet. Maximal konnten 20 Punkte erreicht werden.

3.2.3 Untersuchung der Pharmazeutischen Betreuung im ambulanten Sektor

3.2.3.1 Erhebungsinstrumente

Um die Pharmazeutische Betreuung im ambulanten Bereich zu bewerten, wurden ebenfalls Dokumentationen und Auswertungen vorgenommen. Diese sind der Tabelle 3.2-8 zu entnehmen. Hierzu zählen vor allem die Auswertung von Betreuungsprotokollen, der Detektionsgrad AbP, die Überprüfung des Patientenwissens und der Compliance sowie der Grad der Patientenzufriedenheit. Für die Auswertung wurden vorwiegend Selbstbeurteilungsinstrumente herangezogen.

Tabelle 3.2-8 Zusammenstellung der Dokumentationen und Erhebungen der ambulanten Pharmazeutischen Betreuung

	Erhebungsinstrumente	Durchführung	Anhang-Nr.
Ambulante Pharmazeutische Betreuung	• Dokumentation der Beratungsgespräche	niedergelassene Apotheker	25
	• Führen einer Medikationsdatei	niedergelassene Apotheker	26
	• Erstellen von Medikationsprofilen	niedergelassene Apotheker	27
	• Dokumentation AbP	niedergelassene Apotheker	28
	• Bewertung der Pharmazeutischen Betreuung aus Patientensicht	Patient	29, 30, 31
	• Überprüfung des Patientenwissens	Unabhängiger KH-Apotheker	23
	• Compliancemesung		
	– Morisky-Fragebogen	Patient	32 (integriert)
	– Selbsteinschätzung Patient	Patient	32 (integriert)
	– MESI-Fragebogen	Patient	5
	– Blutspiegelmessungen	KH-Apotheker	--
– Einschätzung der niedergelassenen Apotheker	niedergelassene Apotheker	33	
• Untersuchung des Gesundheitszustandes und allgemeiner Daten	Patient	32	

3.2.3.2 Untersuchung der Beratungsgespräche

Die von den niedergelassenen Apothekern erbrachten Leistungen der Pharmazeutischen Betreuung sollten während des gesamten Studienzeitraumes protokolliert werden. Dafür wurde ein spezielles Formular erstellt (Anhang 25). Die Dokumentationsinhalte waren Datum, Art des Gesprächs (ausführliches Gespräch, kurze Rücksprache, Telefonat), Zeitaufwand, Beratungsinhalt, Leistungen und Themen für das nächste Gespräch. Anhand der Aufzeichnungen wurde eine Analyse zum Inhalt und zum erforderlichen Zeitaufwand vorgenommen. Laut Studienprotokoll war ein ausführliches Beratungsgespräch pro Quartal vorgesehen, insgesamt somit 4 pro Patient. Auf selbst erstellten Formularen konnten die niedergelassenen Apotheker Medikationsdateien und Medikationsprofile führen (Anhang 26 und 27).

3.2.3.3 Untersuchung der AbP und pharmazeutischer Interventionen

Die niedergelassenen Apotheker dokumentierten die AbP und deren Interventionen auf einem Dokumentationsbogen, der an Anlehnung an Schaefer erstellt wurde (Anhang 28).²²² Anhand dessen konnten die Apotheker eine kurze schriftliche Problembeschreibung und die erfolgten Lösungsansätze aufführen. Die Codierung erfolgte später nach dem PI-Doc[®]-System durch die Studienleitung (Anhang 24).²²² Zur Spezifizierung wurde das Pi-Doc[®]-System um die folgenden Problemkategorien und Interventionen erweitert:

SP7 Patient bemühte sich nicht rechtzeitig um eine Weiterverordnung

ST6 Falsches Arzneimittel durch den Großhandel geliefert / Arzneimittel nicht lieferbar

IST6 Klärung bezüglich einer adäquaten Versorgung, wenn Arzneimittel nicht lieferbar / falsch geliefert

3.2.3.4 Untersuchung der durch die niedergelassenen Apotheker geleisteten pharmazeutischen Betreuungsleistung

In die Auswertung der Pharmazeutischen Betreuung durch niedergelassene Apotheker gingen Betreuungen ein, die mindestens die folgenden Kriterien erfüllten:

- mindestens drei vorliegende Gesprächsprotokolle
- Detektion mindestens eines AbP oder regelmäßige Abgabe von Medikationsprofilen

3.2.3.5 Outcome der Pharmazeutischen Betreuung

Bewertung der ambulanten Pharmazeutischen Betreuung aus Patientensicht

Nach 12 Monaten wurde die subjektive Einschätzung der Patienten bezüglich der in den niedergelassenen Apotheken erfahrenen Pharmazeutischen Betreuung ermittelt. Der Fragebogen wurde in Anlehnung an Winterstein erstellt (Anhang 29).²²³ 37 Items befragten die Patienten zu Zufriedenheit, Nutzen und ihren Erfahrungen mit der pharmazeutischen Beratungsleistung in ihren Apotheken. Evaluiert wurde außerdem der Stellenwert des Apothekers und des Hausarztes als Informationsquelle für Arzneimittel und deren Qualität der Betreuung. Überwiegend erfolgte die Beantwortung der Fragen mittels einer 4-Punkte-Likert-Skala. Lob, Kommentare und Kritik konnten als Freitext ergänzt werden. Mit einem weiteren Fragebogen wurden die Patienten zu den Beratungsinhalten der ambulanten Betreuung befragt (Anhang 30). Die Patienten sollten auf einer 4-Punkte-Likert-Skala beurteilen, welche Themen in welchem Ausmaß in der niedergelassenen Apotheke besprochen wurden. Der Fragebogen, der ebenfalls in Anlehnung an den Zufriedenheitsfragebogen von Winterstein erstellt wurde, umfasste 12 Fragen.²²³ Mit einer Zusatzfrage sollte festgestellt werden, ob die Patienten von ihrem Apotheker regelmäßig Arzneimittelleitpläne entsprechend dem Studienprotokoll erhielten. Auch Patienten, die nicht im Rahmen der Studie von einem niedergelassenen Apotheker betreut wurden, sollten ihre Erfahrungen in ihrer niedergelassenen Apotheke beurteilen. Hierfür wurde der Fragebogen in einer leicht veränderten Version den Patienten, die nicht im Rahmen der Studie von einem niedergelassenen Apotheker betreut wurden, zugesandt (Anhang 31).

Erhebung des Patientenwissens zur immunsuppressiven Therapie

Am Ende der Studie wurden die Patienten nochmals bezüglich ihres Wissens befragt. Dies erfolgte mit dem gleichen Fragebogen, der schon nach der stationären Pharmazeutischen Betreuung eingesetzt wurde (Anhang 23, siehe Kapitel 3.2.2.4).

Untersuchung der Arzneimittel-Compliance mit der immunsuppressiven Therapie

Am Ende der Studie wurden die Patienten anhand des validierten Morisky-Fragebogens zu ihrer Compliance befragt (siehe Kapitel 3.1.4). Zusätzlich sollten die Patienten in dem Abschluss-Fragebogen selbst einschätzen, wie häufig sie in den letzten 4 Wochen vergessen hatten ihre immunsuppressiven Arzneimittel einzunehmen (Anhang 32). Zum Studienende wurde zusätzlich anhand des MESI-Fragebogens (Medikamenten-Erfahrungsskala für Immunsuppressiva) die Compliance der Patienten eingeschätzt (Anhang 5, siehe Kapitel 3.1.6). Routinemäßig wurden während der Ambulanzbesuche Blutspiegel der Immunsuppressiva Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus bestimmt. Patienten wurden als compliant eingestuft, wenn keiner der Blutspiegel im subtherapeutischen Bereich lag. Zum

Studierende sollten die niedergelassenen Apotheker im Abschlussfragebogen die Compliance ihrer Patienten einschätzen (Anhang 33). Auf einer 4-Punkte-Likert-Skala sollte bewertet werden, wie motiviert ihnen ihr Patient erschien, seine Arzneimittel einzunehmen. Zum anderen sollten die Apotheker ebenfalls auf einer 4-Punkte-Likert-Skala anhand der Medikationsprofile einschätzen, wie compliant sich ihr Patient verhielt.

Alle 5 Ergebnisse der Compliance-Messungen (Morisky, Selbsteinschätzung der Patienten, MESI, Blutspiegelwerte, Einschätzung der Apotheker) wurden pro Patient zusammengestellt und eine Gesamtcompliance ermittelt. Die Patienten wurden als compliant eingestuft, wenn sie mindestens in 3 der 5 Methoden als compliant eingestuft waren.

Untersuchung des Gesundheitszustandes am Ende der Studie

Am Ende der Studie wurde den Patienten ein Fragebogen ausgegeben zur Feststellung des aktuellen Gesundheitszustands. In dem Fragebogen waren außerdem die Fragen nach Morisky und die Frage der Selbsteinschätzung enthalten. Zusätzlich erfragt wurde die Art der Organisation der Arzneimittelaufnahme, der Familienstand, die Wohnsituation, Ausbildung und der Beruf der Patienten (Anhang 32).

3.2.4 Untersuchung der intersektoralen Pharmazeutischen Betreuung (Seamless Care)

3.2.4.1 Erhebungsinstrumente

Um die intersektorale Pharmazeutische Betreuung zu bewerten, wurden Dokumentationen und Auswertungen vorgenommen, die in Tabelle 3.2-9 aufgelistet sind.

Tabelle 3.2-9 Zusammenstellung von Dokumentationen und Erhebungen der intersektoralen Pharmazeutischen Betreuung

	Erhebungsinstrumente	Durchführung	Anhang-Nr.
Intersektorale Pharmazeutische Betreuung	• Bewertung der Pharmazeutischen Betreuung aus Sicht der niedergelassenen Apotheker	niedergelassene Apotheker	33
	• Dokumentation der Kontakte Patienten / Krankenhausapotheker	KH-Apotheker	34
	• Dokumentation der Kontakte niedergelassene Apotheker / Krankenhausapotheker	KH-Apotheker	35

3.2.4.2 Bewertung der Pharmazeutischen Betreuung durch niedergelassene Apotheker

Abschließend zum pharmazeutischen Betreuungskonzept wurde anhand eines Fragebogens das Meinungsbild der niedergelassenen Apotheker ermittelt (Anhang 33). Der Fragebogen beinhaltete allgemeine Fragen zur Erfahrung mit der Pharmazeutischen Betreuung, Einschätzungen zum Patienten und Ausführungen zum Umgang mit Ärzten. Die Beantwortung der Fragen erfolgte überwiegend mittels einer 4-Punkte-Likert-Skala. Kommentare konnten als Freitext ergänzt werden. 4 Fragen zum Themenkomplex „Umgang mit Ärzten“ stammen aus dem Apothekerzufriedenheits-Fragebogen, der in einer von der ABDA durchgeführten Asthma-Studie eingesetzt wurde.¹²⁸ Alle weiteren Fragen wurden originär für diese Studie erstellt.

3.2.4.3 Untersuchung der Art und Häufigkeit der Kontakte

Kontakte Patienten / Krankenhausapotheker

Alle Kontaktaufnahmen der Patienten zum Krankenhausapotheker während der ambulanten Betreuung wurden auf einem gesonderten Formular protokolliert und ausgewertet (Anhang 34).

Kontakte niedergelassene Apotheker / Krankenhausapotheker

Die niedergelassenen Apotheker hatten die Möglichkeit, bei auftretenden Problemen oder Fragen den Krankenhausapotheker zu kontaktieren. Art, Anzahl und Grund der Kontaktaufnahmen wurden vom Krankenhausapotheker auf einem Dokumentationsbogen protokolliert (Anhang 35).

3.3 Statistik und Auswertung

Die gesammelten Daten der Langzeitcompliance-Studie wurden nach Studienende anonymisiert in das Statistik-Programm SPSS 15.0 for Windows[®] eingegeben und ausgewertet. Graphiken wurden teils mit SPSS[®], teilweise mit Microsoft Excel[®] 2000 erstellt. Als primärer Zielparameter wurde die Dosing Compliance gewählt. Als Hauptfragestellung wurde untersucht, ob es einen Unterschied zwischen den Subgruppen bezogen auf die Zielgröße gab. Hierfür wurde ein Signifikanzniveau von 5 % festgelegt. P-Werte $\leq 0,05$ wurden als signifikant angesehen. Alle weiteren Fragestellungen hatten explorativen Charakter und die p-Werte waren somit deskriptiver Natur. Die Daten waren nicht normalverteilt. Neben Mittelwert und Standardabweichung wurden deswegen Median, Spanne und 25 %- und 75 %-Quartile berechnet. Die eingesetzten statistischen Tests sind der Tabelle 3.3-1 zu entnehmen.

Tabelle 3.3-1 Statistische Verfahren zur Auswertung der Langzeitcompliance-Studie (LTX = Lebertransplantation)

Zielparameter		Statistischer Test
Dosing Compliance (DC)	DC in %, 3 LTX-Zeitpunkte	Kruskal-Wallis-Test
Taking Compliance (TC)	TC in %, 3 LTX-Zeitpunkte	Kruskal-Wallis-Test
Timing Compliance (TiC)	TiC in %, 3 LTX-Zeitpunkte	Kruskal-Wallis-Test
Drug Holidays	Vorliegen von DH, 3 LTX-Zeitpunkte	Exakter-Test nach Fisher
Determinanten der Compliance:	jeweils DC in %	
- Immunsuppressiva		Mann-Whitney U-Test
- Angst und Depressivität		Kruskal-Wallis-Test
- Abstoßungsreaktion		Mann-Whitney U-Test
- Alter		Kruskal-Wallis-Test
- Geschlecht		Mann-Whitney U-Test
- Grunderkrankung		Kruskal-Wallis-Test
- Anzahl einzunehmender Arzneimittel		Kruskal-Wallis-Test
Pharmacy Refill (PR)	PR in %, 3 LTX-Zeitpunkte	Kruskal-Wallis-Test
Morisky	Anteil complianter / non-complianter Patienten, 3 LTX-Zeitpunkte	Exakter-Test nach Fisher
Selbsteinschätzung	Anteil complianter / non-complianter Patienten, 3 LTX-Zeitpunkte	Exakter-Test nach Fisher
Blutspiegelmessungen	Anteil complianter / non-complianter Patienten, 3 LTX-Zeitpunkte	Exakter-Test nach Fisher
MESI-Fragebogen	Anteil complianter / non-complianter Patienten, 3 LTX-Zeitpunkte	Exakter-Test nach Fisher

Die Auswertung der intersektoralen Pharmazeutischen Betreuungsstudie erfolgte rein deskriptiv. Zur Darstellung der Ergebnisse wurden absolute und relative Häufigkeiten sowie Mittelwerte, Minima und Maxima angegeben. Graphische Darstellungen wurden mit Microsoft Excel® 2000 erstellt.

4 Ergebnisse

4.1 Langzeitcompliance lebertransplantiertes Patienten mit der immunsuppressiven Therapie

4.1.1 Charakterisierung der Patienten

Von 79 in der Universitätsmedizin Mainz lebertransplantierten Patienten willigten 44 Patienten (56 %) ein. Post hoc mussten 2 Patienten ausgeschlossen werden, da sie inzwischen nicht mehr mit Prograf[®], Sandimmun[®] Optoral oder Rapamune[®] therapiert wurden. Die Patienten sollten die Studienmedikation zur verdeckten Compliance-Messung in MEMS[®] vom Studienzentrum erhalten. 3 Patienten traten kurze Zeit nach Übergabe der MEMS[®] aus unterschiedlichen Gründen zurück. Einer der dreien war mit der verkürzten Haltbarkeit der ausgeblisterten Prograf[®]-Kapseln in den MEMS[®]-Behältnissen nicht einverstanden. Ein Patient konnte von der Originalität der Prograf[®]-Kapseln nicht überzeugt werden. Ein weiterer Patient entschied sich, sein Immunsuppressivum in gewohnter Weise von seinem niedergelassenen Apotheker zu beziehen. 39 Patienten wurden mittels MEMS[®] über den geplanten Zeitraum von 6 Monaten beobachtet. Aufgrund der MEMS[®] war zu vermuten, dass 10 Patienten die MEMS[®] nicht wie vorgeschrieben verwendeten. Sie wurden in der Auswertung der Dosing Compliance, Taking Compliance, Timing Compliance und Drug Holidays getrennt betrachtet. Die Auswertung der mittels MEMS[®] erfassten Compliance-Parameter konnte für 29 Patienten valide erfolgen. Davon waren in den Subgruppen 15 Patienten, deren Transplantation 2 Jahre zurücklag, 8 Patienten, deren Transplantation 5 Jahre zurücklag und 6 Patienten, deren Transplantation 7 Jahre zurücklag. Es konnte kein Patient MEMS[®]-basiert ausgewertet werden, dessen Transplantation 10 Jahre zurücklag und auch kein Patient mit Rapamune[®] als Basisimmunsuppression. Abbildung 4.1-1 veranschaulicht den Verlauf der zur Datenauswertung mittels MEMS[®] herangezogenen Patienten.

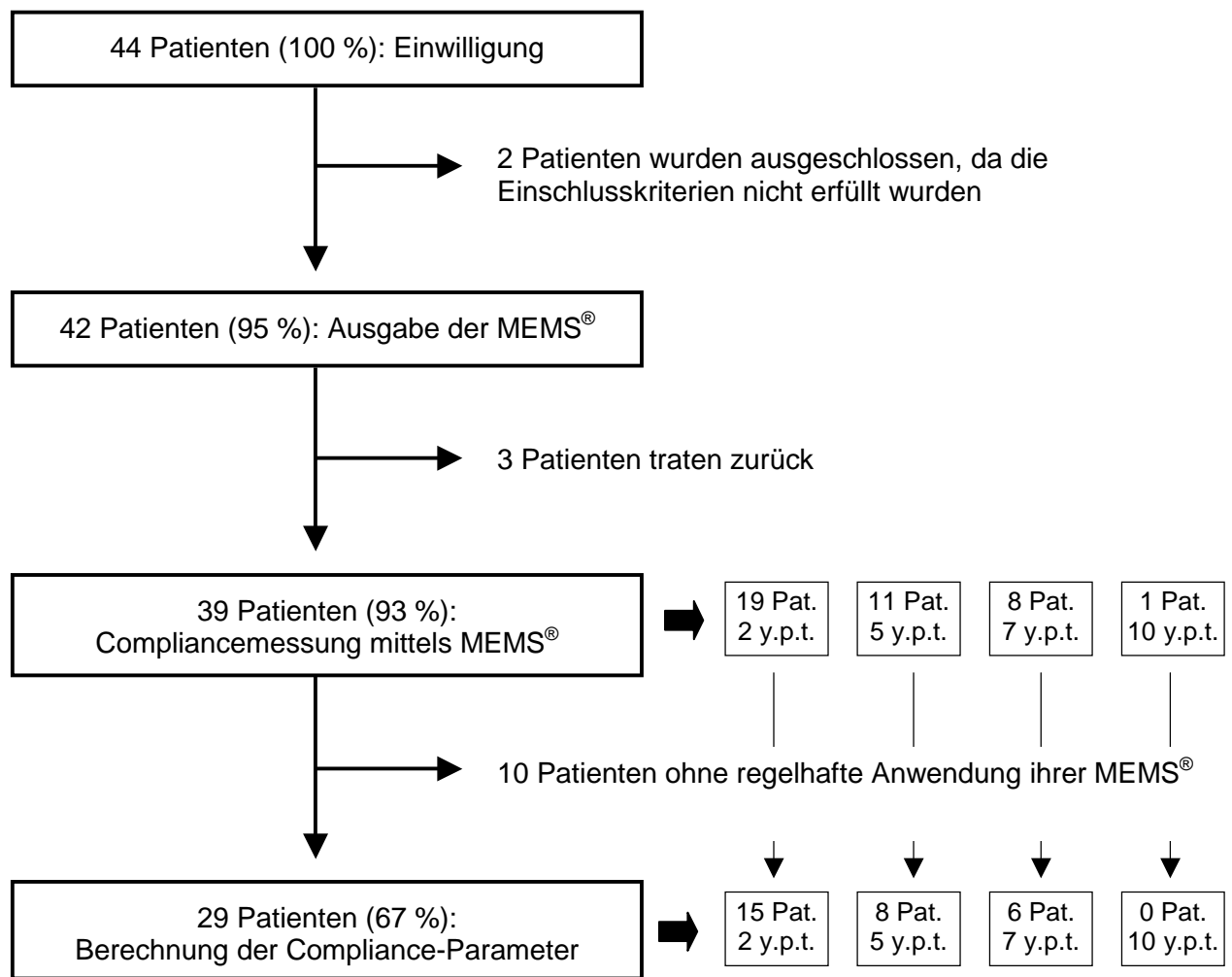


Abbildung 4.1-1 Darstellung des Verlaufs der Patientenrekrutierung und Teilnahme mit MEMS® für die Gesamt- und Subgruppe

Die demographischen Daten der Patienten sind der Tabelle 4.1-1 zu entnehmen.

Tabelle 4.1-1 Demographische und klinische Daten der Studienpatienten, bei denen eine Datenauswertung mittels MEMS[®] möglich war. Angaben der Patientenzahlen und der relativen Häufigkeiten (n=29)

		alle	2 y.p.t.	5 y.p.t.	7 y.p.t.
Anzahl Patienten		29	15	8	6
Alter (in Jahren)	Mittelwert (SD)	58,3 (±11,1)	55,6 (±12,1)	63,0 (±6,2)	58,8 (±13,3)
	Spanne	31-72	31-72	53-71	32-66
Geschlecht	weiblich	12	5 (33 %)	5 (63 %)	2 (33 %)
	männlich	17	10 (67 %)	3 (37 %)	4 (67 %)
Grund- erkrankung	Ethyltoxische Zirrhose	10	7 (46 %)	2 (25 %)	1 (17%)
	HBV-Zirrhose	6	3 (20 %)	1 (13 %)	2 (33%)
	HCV-Zirrhose	5	4 (27 %)	1 (13 %)	0
	Autoimmun- erkrankung	5	0	3 (37 %)	2 (33 %)
	Sonstige	3	1 (7 %)	1 (12 %)	1 (17 %)
Immun- suppressivum	Prograf [®]	22	12 (80 %)	6 (75 %)	4 (67 %)
	Sandimmun [®]	7	3 (20 %)	2 (25 %)	2 (33 %)
	Optoral				

4.1.2 Evaluation der Compliance mittels MEMS[®]

Die Arzneimittelleinnahme jedes Patienten wurde über einen Zeitraum von 6 Monaten (180 Tage) mittels MEMS[®] aufgezeichnet. Aufgrund der Datenanpassung und des erforderlichen Ausschluss von definierten Einnahmeperioden war die Beobachtungszeit bei manchen Patienten kürzer als 180 Tage. Im Durchschnitt betrug die Beobachtungszeit pro Patient 167 ± 45 Tage (33-210). Abbildung 4.1-2 stellt graphisch die Verteilung des Beobachtungszeitraums dar. Bei 6 Patienten (21 %) betrug die Beobachtungsdauer aus folgenden Gründen < 120 Tage:

- 1 Patient entsorgte sein MEMS[®] nach 126 Tagen. Diese Daten konnten somit nicht ausgewertet werden (Beobachtungsdauer 110 Tage).
- 2 Patienten sendeten ihre Gefäße am Studienende nicht zurück. Nur die Daten der Zwischenauswertung lagen vor (Beobachtungsdauer 58 Tage bzw. 71 Tage).
- 1 MEMS[®] war defekt und nur die erste Datenauslesung konnte zur Auswertung herangezogen werden (Beobachtungsdauer 33 Tage).

- 1 Patient beendete die Teilnahme nach einem Beobachtungszeitraum von 76 Tagen.
- 1 Patient benutzte nach einer Beobachtungsdauer von 82 Tagen seinen MEMS® nicht mehr.

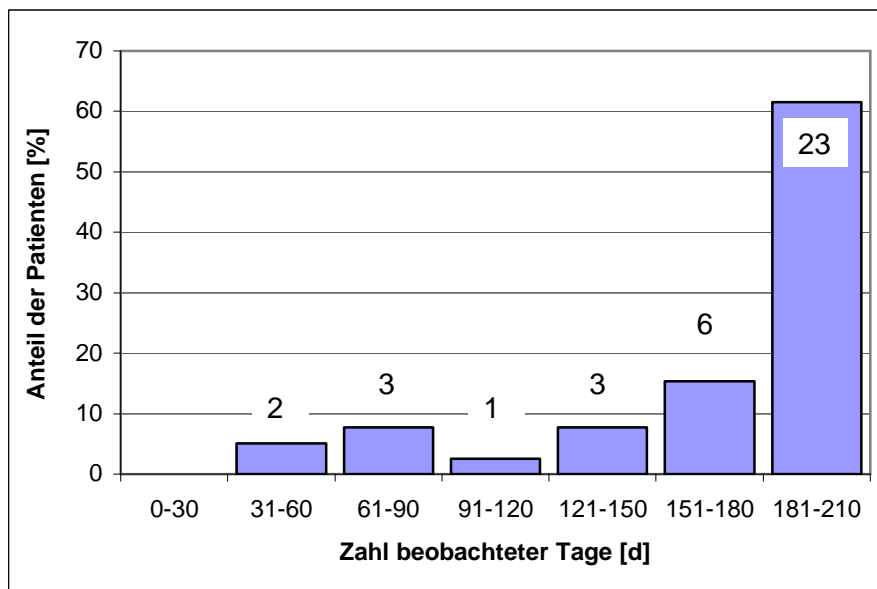


Abbildung 4.1-2 Die Verteilung der mittels MEMS® erfassten Beobachtungsdauer auf die Studienteilnehmer unter Angabe der absoluten Zahlen und relativen Häufigkeiten (n=39)

Die Compliance-Muster der Patienten konnten in charakteristische Verhaltensweisen zusammengefasst werden. Diese werden im Folgenden mit Auszügen aus der Power View®-Software anhand exemplarischen Patienten näher erläutert.

I. Regelrechtes Compliancemuster

Der MEMS[®]-Behälter wurde bis auf wenige Ausnahmen täglich genau zweimal geöffnet.

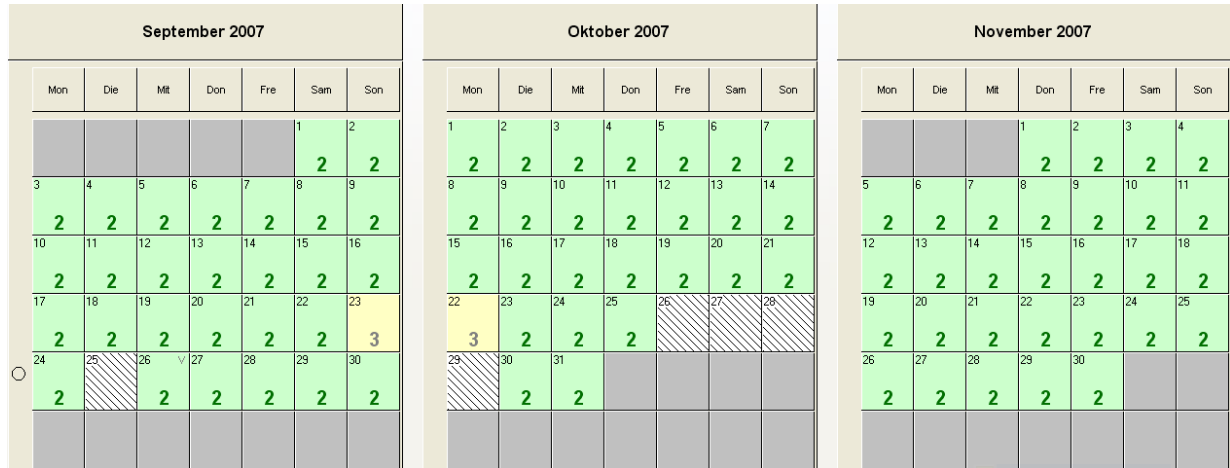


Abbildung 4.1-3 Regelrechtes Compliancemuster (2 x tägliche Einnahme regelhaft)

II. Compliancemuster mit wenigen Dosisauslassungen

In seltenen Fällen wurde der MEMS[®]-Behälter nur einmal statt zweimal geöffnet.

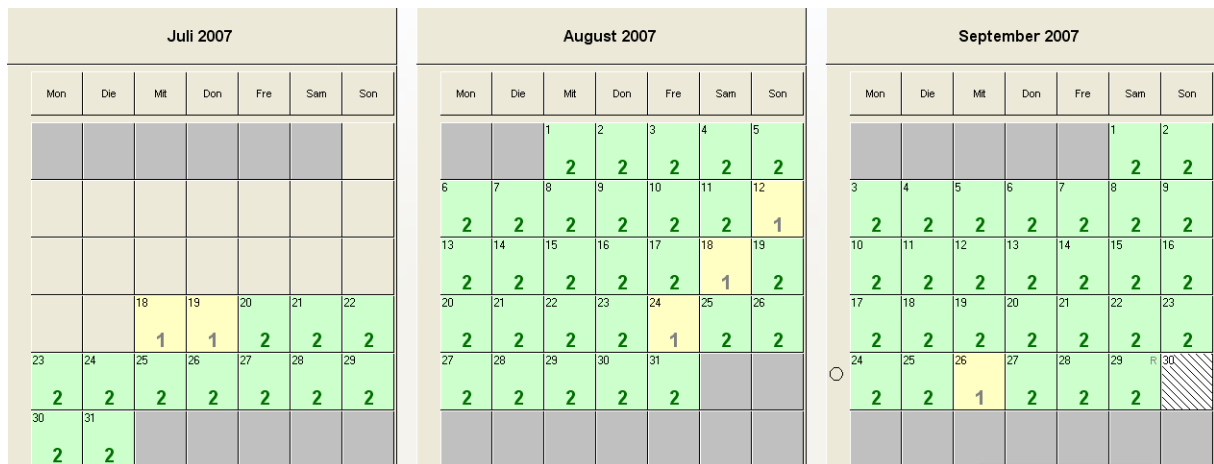


Abbildung 4.1-4 Compliancemuster mit wenigen Dosisauslassungen (2 x tägliche Einnahme regelhaft)

III. Compliancemuster mit häufigen Dosisauslassungen

Häufig wurde der MEMS®-Behälter nur einmal statt zweimal geöffnet.

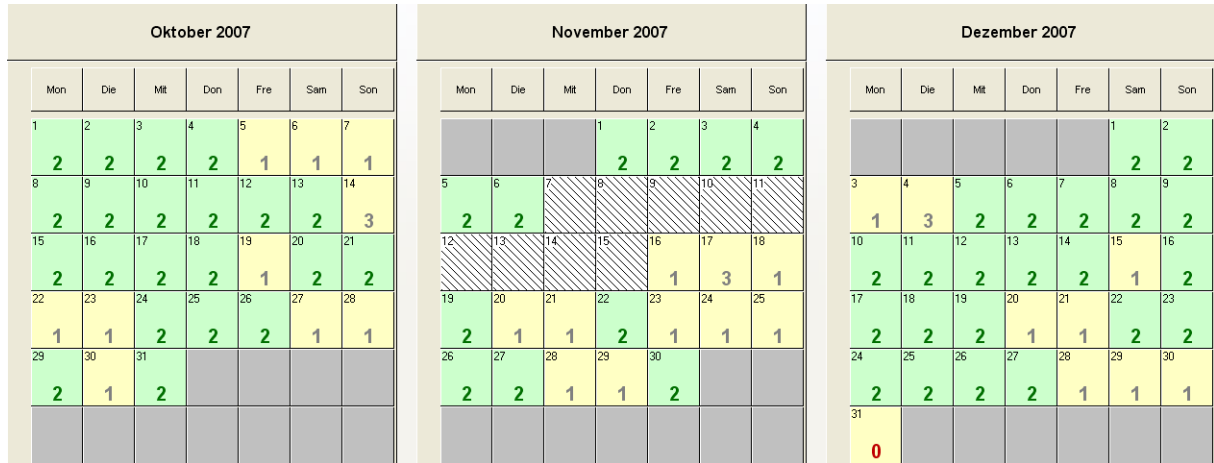


Abbildung 4.1-5 Compliancemuster mit häufigen Dosisauslassungen (2 x tägliche Einnahme regelhaft)

IV. Drug Holidays

Der MEMS®-Behälter wurde gelegentlich für mehr als 48 Stunden nicht geöffnet.

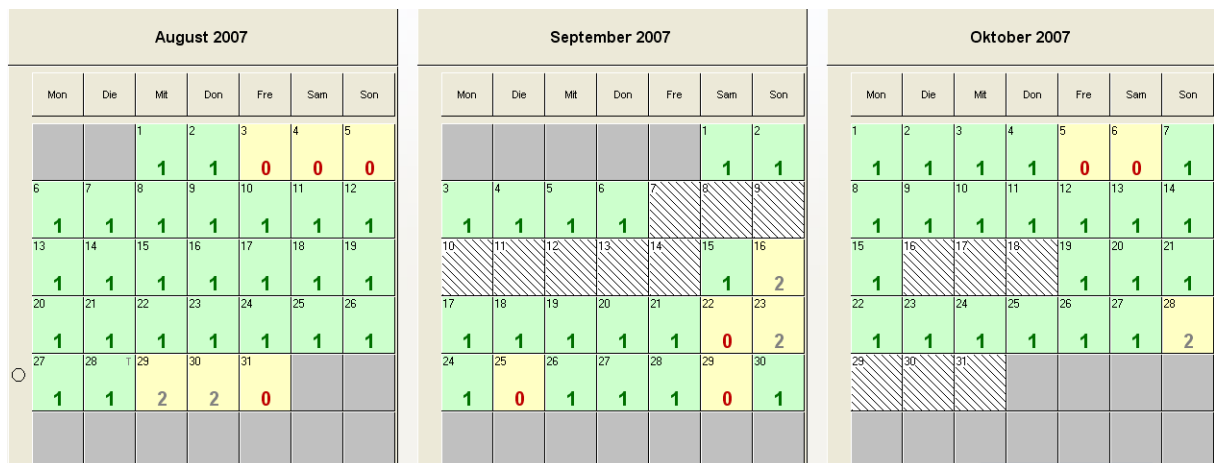


Abbildung 4.1-6 Compliancemuster mit Drug Holidays (1 x tägliche Einnahme regelhaft)

V. Vorrichten einer Dosis

Der MEMS®-Behälter wurde statt regelmäßig nur einmal täglich geöffnet. Es ist wahrscheinlich, dass der Patient seine zweite Dosis vorrichtete.



Abbildung 4.1-7 Compliancemuster mit Vorrichten der zweiten Dosis (2 x tägliche Einnahme regelhaft)

VI. Verwendung einer Wochendosette

Der MEMS®-Behälter wurde statt wie zu erwarten täglich, nur etwa einmal wöchentlich geöffnet. Es ist wahrscheinlich, dass der Patient seine Arzneimittel in einer Wochendosette vorrichtete.

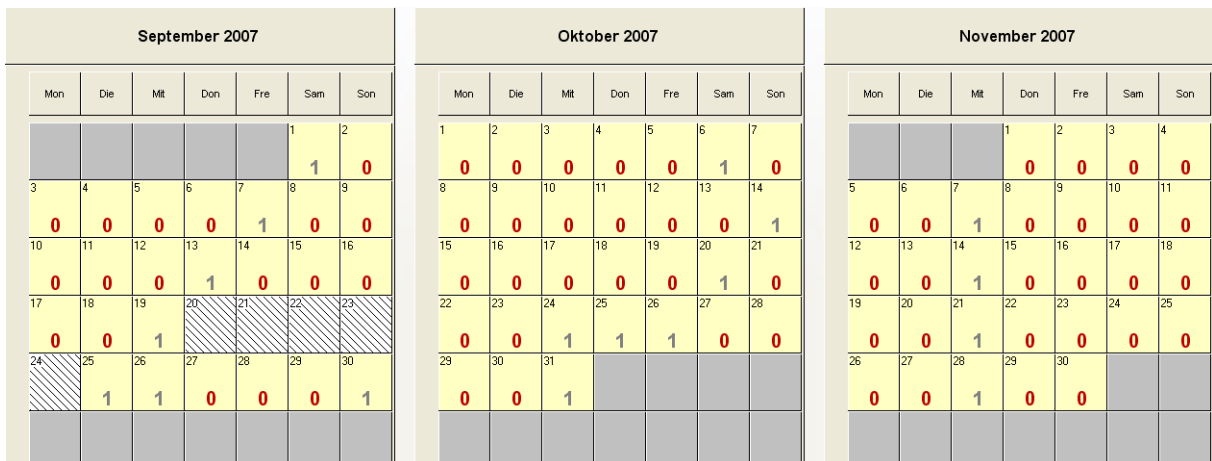


Abbildung 4.1-8 Compliancemuster bei Verwendung einer Wochendosette (2 x tägliche Einnahme regelhaft)

Diese Patienten wurden zur weiteren Auswertungen der Dosing, Taking und Timing Compliance sowie der Drug Holidays nicht berücksichtigt.

VII. Regelrechte Einnahmezeiten

Der MEMS®-Behälter wurde in der Regel pünktlich alle 12 Stunden geöffnet.

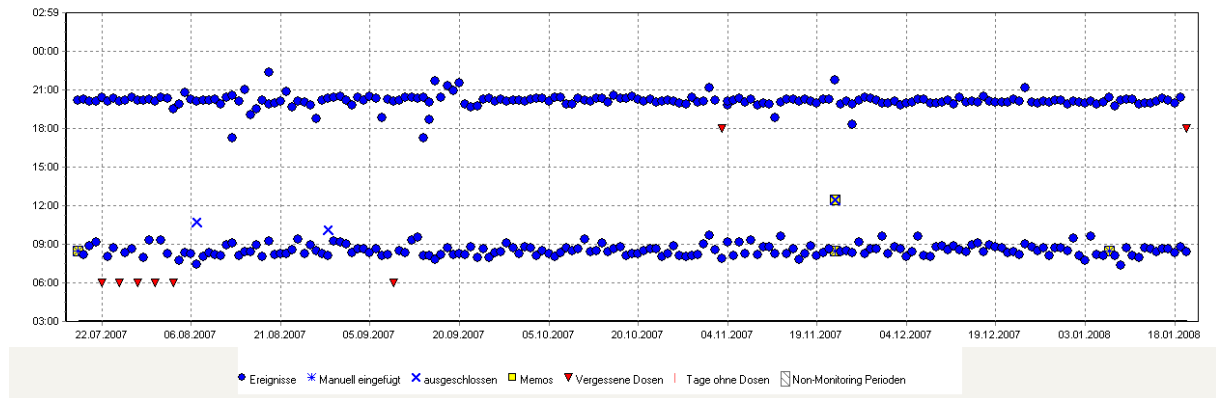


Abbildung 4.1-9 Regelrechtes Frequenzmuster (2 x tägliche Einnahme regelhaft)

VIII. Variierende Einnahmezeiten zu einem Einnahmezeitpunkt

Der MEMS®-Behälter wurde zu einem Einnahmezeitpunkt überwiegend pünktlich geöffnet. Für den zweiten Einnahmezeitpunkt erfolgte das Öffnen mit großen zeitlichen Varianzen.

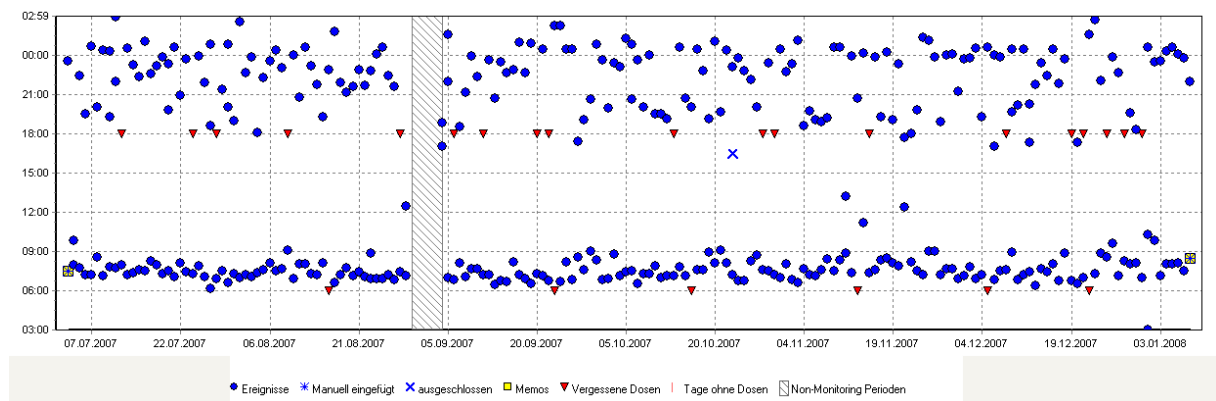


Abbildung 4.1-10 Frequenzmuster mit fehlerhaften Einnahmezeiten zu einem Einnahmezeitpunkt (2 x tägliche Einnahme regelhaft)

IX. Variierende Einnahmezeiten zu beiden Einnahmezeitpunkten

Der MEMS®-Behälter wurde zu beiden Einnahmezeitpunkten mit großen zeitlichen Varianzen geöffnet.

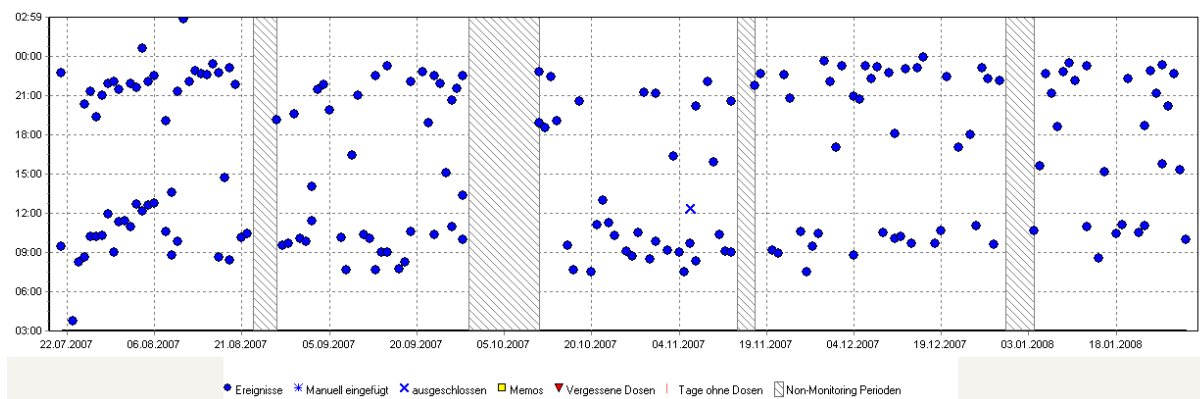


Abbildung 4.1-11 Frequenzmuster mit großen zeitlichen Varianzen (2 x tägliche Einnahme regelhaft)

4.1.2.1 Dosing Compliance

Die folgende Tabelle 4.1-2 stellt die Ergebnisse der Dosing Compliance in den 3 Patientengruppen, dar. Die Dosing Compliance bezeichnet den Anteil der Tage, an denen das Immunsuppressivum korrekt eingenommen wurde. Die Unterschiede zwischen den Subgruppen waren bezüglich der Dosing Compliance nicht signifikant. Im Durchschnitt lag die Dosing Compliance bei $81 \pm 21 \%$, wobei die Gruppe 2 y.p.t. mit $86 \pm 14 \%$ bessere Werte zu verzeichnen hatte, als die Gruppe 5 y.p.t. ($75 \pm 27 \%$) und 7 y.p.t. ($74 \pm 28 \%$) ($p=0,335$, Kruskal-Wallis-Test). Der Median der Gruppe 2 y.p.t. lag bei 92% im Vergleich zu 83% (5 y.p.t.) bzw. 86% (7 y.p.t.). Die Spanne reichte von 49 bis 100 % in der Gruppe 2 y.p.t., von 21 bis 99 % in der Gruppe 5 y.p.t. und von 19 bis 93 % in der Gruppe 7 y.p.t.. Die Ergebnisse der Gruppe 7 y.p.t. werden wie auch bei den Daten der Taking sowie Timing Compliance aus nur 6 Personen berechnet und werden somit nur aus rein illustrativen Zwecken verwendet.

Tabelle 4.1-2 Mittels MEMS® ermittelte Dosing Compliance für die Subgruppen und das Gesamtkollektiv (n=29, Beobachtungszeitraum von 33 bis 210 Tage)

Patienten- gruppe	n	Mittelwert [%]	SD [%]	Median [%]	Spanne [%]	Quartile [%]	
						25 %	75 %
2 y.p.t.	15	86	14	92	49-100	81	96
5 y.p.t.	8	75	27	83	21-99	62	95
7 y.p.t.	6	74	28	86	19-93	73	90
gesamt	29	81	21	89	19-100	77	95

In Abbildung 4.1-12 ist die ermittelte Dosing Compliance je Gruppe als Boxplot dargestellt. Das Rechteck im Boxplot kennzeichnet den Interquartilsabstand. Die durchgehende Linie symbolisiert den Median. Die Verlängerungen nach oben und unten haben jeweils die 1,5-fache Länge des Interquartilsabstands. Sie stellen die außerhalb des Rechtecks liegenden Werte dar. Kreisförmige Zeichen kennzeichnen milde Ausreißer, sternförmige Zeichen extreme Ausreißer.

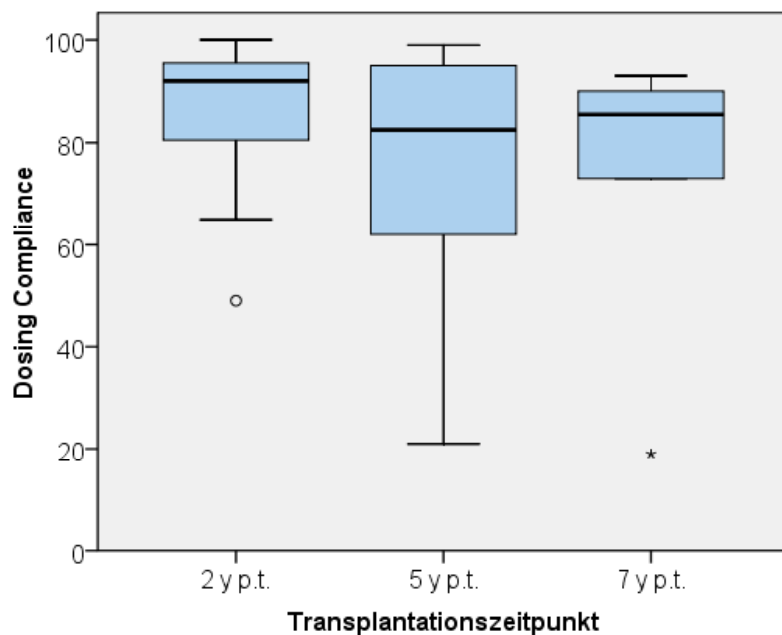


Abbildung 4.1-12 Dosing Compliance der Gruppen 2 y.p.t., 5 y.p.t. und 7 y.p.t. als Boxplots dargestellt

Bezogen auf das Gesamtkollektiv konnten 69 % der Patienten als compliant eingeordnet werden, d. h. bei diesen Patienten lag die Dosing Compliance ≥ 80 %. Bezüglich der Subgruppen sind dies 11 Patienten der Gruppe 2 y.p.t. (73 %), 5 Patienten der Gruppe 5 y.p.t. (63 %) und 4 Patienten der Gruppe 7 y.p.t. (67 %) (Tabelle 4.1-3).

Tabelle 4.1-3 Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 2 y.p.t., 5 y.p.t. und 7 y.p.t. in compliant bzw. non-compliant bezüglich der Dosing Compliance unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten (n=29)

	n	compliant	non-compliant
2 y.p.t.	15	11 (73 %)	4 (27 %)
5 y.p.t.	8	5 (63 %)	3 (37 %)
7 y.p.t.	6	4 (67 %)	2 (33 %)
gesamt	29	20 (69 %)	9 (31 %)

4.1.2.2 Taking Compliance

Tabelle 4.1-4 stellt die Ergebnisse zur Taking Compliance dar. Die Taking Compliance bezeichnet den Anteil der aus den MEMS[®] entnommenen Arzneimittel. Theoretisch können bei der Taking Compliance Werte über 100 % auftreten. Dies ist dann der Fall, wenn mehr Ereignisse als erforderlich aufgezeichnet sind. Dieses Einnahmeverhalten wird auch als Hypercompliance bezeichnet. Die Ergebnisse haben rein deskriptiven Charakter. Im Durchschnitt lag die Taking Compliance bei 92 ± 14 %. Die höchste Compliance-Rate zeigte die Gruppe 2 y.p.t. mit einer Taking Compliance von 94 ± 12 % ab. Die Gruppe 5 y.p.t. zeigte eine durchschnittliche Taking Compliance von 91 ± 17 %, die Gruppe 7 y.p.t. von 88 ± 18 % ($p=0,693$, Kruskal-Wallis-Test). Die Spannen waren in allen 3 Gruppen vergleichbar (~ 50 - 105 %).

Tabelle 4.1-4 Mittels MEMS[®] ermittelte Taking Compliance für die Subgruppen und das Gesamtkollektiv (n=29, Beobachtungszeitraum von 33 bis 210 Tage)

	n	Mittelwert [%]	SD [%]	Median [%]	Spanne [%]	Quartile [%]	
						25 %	75 %
2 y.p.t.	15	94	12	98	56-105	91	101
5 y.p.t.	8	91	17	96	51-104	89	101
7 y.p.t.	6	88	18	92	54-103	85	100
gesamt	29	92	14	96	51-105	89	100

Abbildung 4.1-13 stellt die ermittelte Taking Compliance als Boxplots dar.

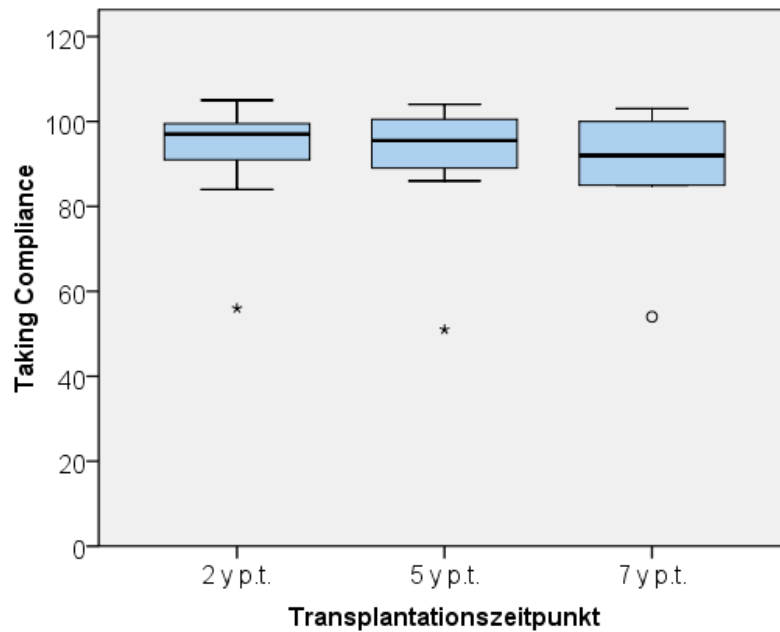


Abbildung 4.1-13 Taking Compliance der Gruppen 2 y.p.t., 5 y.p.t. und 7 y.p.t. als Boxplots dargestellt

Patienten, die eine Taking Compliance ≥ 90 und ≤ 110 % aufwiesen, wurden definitionsgemäß als compliant über den Studienzeitraum eingestuft. In Summe waren bezüglich der Taking Compliance 21 Patienten (72 %) compliant. 12 Patienten der Gruppe 2 y.p.t. (80 %), 6 Patienten der Gruppe 5 y.p.t. (75 %) und 3 Patienten der Gruppe 7 y.p.t. (50 %) konnten als compliant eingestuft werden (Tabelle 4.1-5).

Tabelle 4.1-5 Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 2 y.p.t., 5 y.p.t. und 7 y.p.t. in compliant bzw. non-compliant bezüglich der Taking Compliance unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten (n=29)

	n	compliant	non-compliant
2 y.p.t.	15	12 (80 %)	3 (20 %)
5 y.p.t.	8	6 (75 %)	2 (25 %)
7 y.p.t.	6	3 (50 %)	3 (50 %)
gesamt	29	21 (72 %)	8 (28 %)

4.1.2.3 Timing Compliance

Im Durchschnitt lag die Timing Compliance, d. h. der Anteil der zum vorgesehenen Zeitpunkt entnommenen Dosen bei 74 ± 25 %. Die Timing Compliance der Gruppe 2 y.p.t. war mit 80 ± 18 % höher als in den anderen beiden Gruppen, die Werte von 65 ± 32 % (5 y.p.t.) bzw. 71 ± 29 % (7 y.p.t.) aufzeigten ($p=0,515$, Kruskal-Wallis-Test). Die Spanne reichte von 44 bis 100 % bei der Gruppe 2 y.p.t. und von 5 bis 97 % in der Gruppe 5 y.p.t., bzw. von 15 bis

96 % in der 7 y.p.t.-Gruppe. Diese und weitere Ergebnisse sind der Tabelle 4.1-6 zu entnehmen.

Tabelle 4.1-6 Statistische Ergebnisse der Timing Compliance (n=29)

	n	Mittelwert [%]	SD [%]	Median [%]	Spanne [%]	Quartile [%]	
						25 %	75 %
2 y.p.t.	15	80	18	86	44-100	73	92
5 y.p.t.	8	65	32	77	5-97	44	90
7 y.p.t.	6	71	29	79	15-96	67	89
gesamt	29	74	25	84	5-100	64	92

Abbildung 4.1-14 stellt die Ergebnisse der Timing Compliance als Boxplots dar.

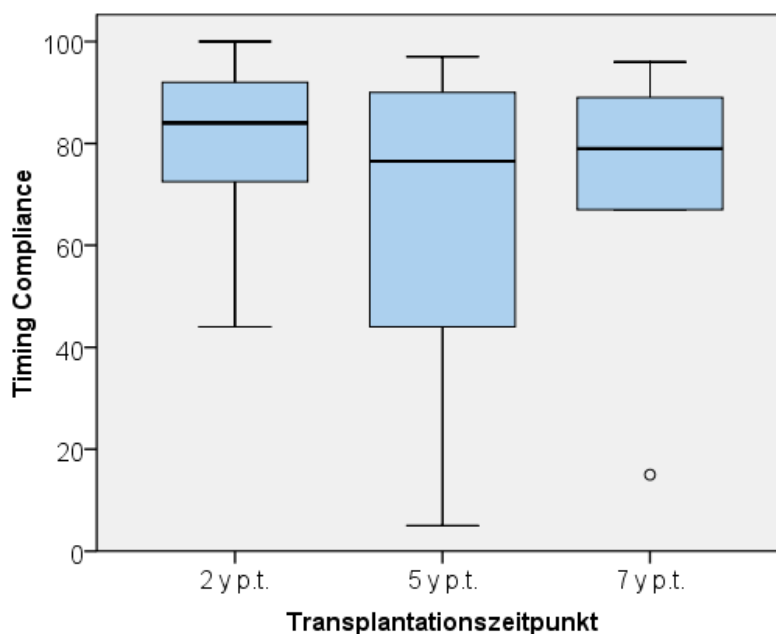


Abbildung 4.1-14 Timing Compliance der Gruppen 2 y.p.t., 5 y.p.t. und 7 y.p.t. als Boxplots dargestellt

Patienten wurden als compliant eingestuft, wenn die Timing Compliance bei ≥ 80 % lag. In Summe konnten insgesamt 59 % der Patienten bezüglich der Timing Compliance als compliant eingeordnet werden. Davon waren 10 Patienten der Gruppe 2 y.p.t. (67 %), 4 Patienten der Gruppe 5 y.p.t. (50 %) und 3 Patienten der Gruppe 7 y.p.t. (50 %) zugeordnet (Tabelle 4.1-7).

Tabelle 4.1-7 Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 2 y.p.t., 5 y.p.t. und 7 y.p.t. in compliant bzw. non-compliant bezüglich der Timing Compliance unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten (n=29)

	n	compliant	non-compliant
2 y.p.t.	15	10 (67 %)	5 (33 %)
5 y.p.t.	8	4 (50 %)	4 (50 %)
7 y.p.t.	6	3 (50 %)	3 (50 %)
gesamt	29	17 (59 %)	12 (41 %)

4.1.2.4 Drug Holidays

Die Anzahl an Drug Holidays, d. h. die Häufigkeit, an denen für mehr als 48 Stunden keine Arzneimittellentnahme erfolgte, zeigt Tabelle 4.1-8. Den erhobenen Daten zufolge hatten 73 % der Patienten der Gruppe 2 y.p.t., 75 % der Patienten der Gruppe 5 y.p.t. und 66 % der Patienten der Gruppe 7 y.p.t. keine Drug Holidays eingelegt. Ein Unterschied zwischen den Gruppen war nicht erkennbar ($p=1,000$, Exakter Test nach Fisher). Patienten ohne Drug Holidays wurden definitionsgemäß als compliant eingeordnet (Tabelle 4.1-9).

Tabelle 4.1-8 Statistische Ergebnisse der Drug Holidays unter Angabe der Anzahl der Drug Holidays (0, 1, 2, ≥ 3) und relativer sowie absoluter Häufigkeiten (n=29)

	n	Drug Holidays			
		0	1	2	≥ 3
2 y.p.t.	15	11 (73 %)	1 (7 %)	2 (13 %)	1 (7 %)
5 y.p.t.	8	6 (75 %)	1 (13 %)	0	1 (12 %)
7 y.p.t.	6	4 (66 %)	0	1 (17 %)	1 (17 %)
gesamt	29	21 (73 %)	2 (7 %)	3 (10 %)	3 (10 %)

Tabelle 4.1-9 Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 2 y.p.t., 5 y.p.t. und 7 y.p.t. in compliant bzw. non-compliant bezüglich der Drug Holidays unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten (n=29)

	n	compliant	non-compliant
2 y.p.t.	15	11 (73 %)	4 (27 %)
5 y.p.t.	8	6 (75 %)	2 (25 %)
7 y.p.t.	6	4 (67 %)	2 (33 %)
gesamt	29	21 (73 %)	8 (27 %)

4.1.2.5 Wochentagsbezogene Compliance

Mit einem Anteil von 19 % fehlten samstags am häufigsten ein bzw. beide Dosisentnahmen. Mittwochs und sonntags hingegen war die Häufigkeit fehlender Einnahme-Tage mit 14 % bzw. 13 % am geringsten. Montags und dienstags fehlten an 17 % und donnerstags sowie freitags an 16 % der Tage Dosisentnahmen aus den MEMS® (Abbildung 4.1-15).

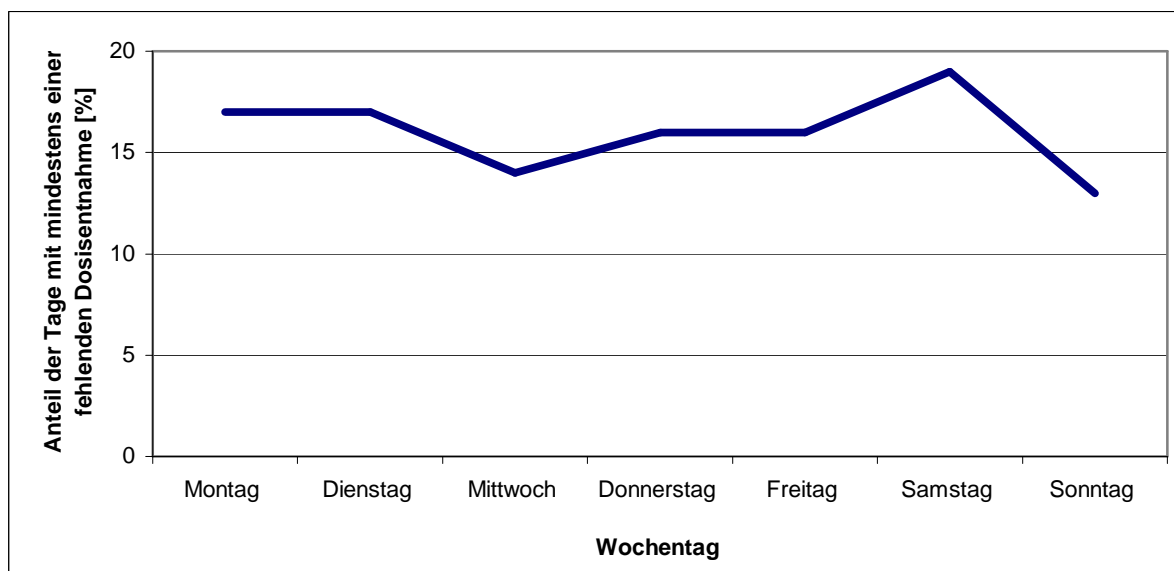


Abbildung 4.1-15 Prozentualer Anteil der Tage an denen mindestens eine Dosisentnahme aus dem MEMS® fehlte, aufgeteilt nach Wochentagen (n=29)

4.1.2.6 Compliance-Auswertung bezüglich des Zeitpunktes fehlender Einnahmen

In die Auswertung konnten nur die Patienten berücksichtigt werden, bei denen eine zweimal tägliche Einnahme registriert war. 9 von 21 Patienten (43 %) vergaßen bevorzugt die Abenddosen ihrer Arzneimittel. Im Gegensatz dazu vergaß nur 1 Patient (5 %) überwiegend die Morgendosen. Bei 52 % der Patienten konnte kein zeitpunktbezogener Unterschied nicht entnommener Dosen festgestellt werden (siehe Abbildung 4.1-16).

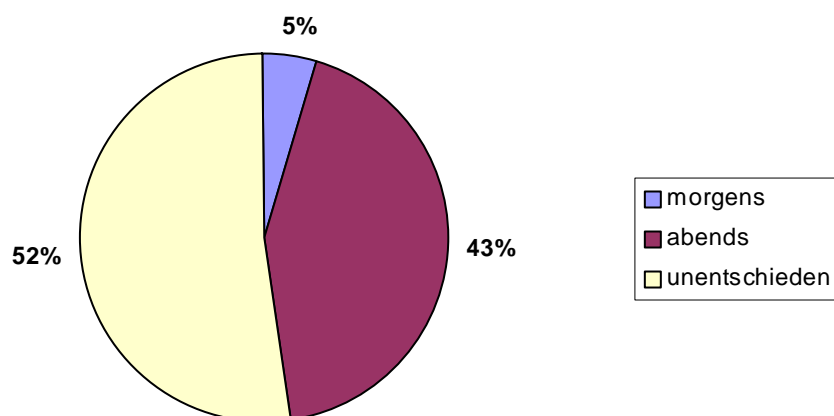


Abbildung 4.1-16 Darstellung der Anteile der Patienten, bei denen Dosen ihrer Arzneimittel bevorzugt morgens, abends oder zu beiden Zeitpunkten gleichermaßen nicht entnommen wurden (n=21)

4.1.2.7 Compliance von Patienten ohne regelhafte MEMS®-Verwendung

Patienten, die ihren MEMS® nicht regelhaft verwendeten wurden getrennt berücksichtigt. Die Auswertungen für jeden einzelnen Patienten sind der folgenden Tabelle zu entnehmen.

Tabelle 4.1-10 Compliance-Messung mittels MEMS® der Patienten ohne regelhafte MEMS®-Verwendung (n=10, AM=Arzneimittel, Tac=Tacrolimus, Cic=Ciclosporin, Sir=Sirolimus)

Patienten-ID	y.p.t.	AM	Anzahl Beobachtungstage [d]	Bemerkungen	DC [%]	TC [%]	DH [N]
101	2	Tac	148	UNR, WD	14	30	5
110	2	Tac	188	UNR, WD	1	5	15
204	2	Cic	188	1WO	14	17	22
205	2	Cic	200	1WO, WD	20	20	31
119	5	Tac	210	UNR, WD	5	23	41
202	5	Cic	185	UNR	2	7	10
301	5	Sir	142	1WO, WD	14	21	18
116	7	Tac	205	1WO, WD	2	9	24
127	7	Tac	176	1WO	1	11	26
115	10	Tac	200	1WO	0	12	41

1WO MEMS® wurde etwa 1 x / Woche geöffnet

UNR MEMS® wurde unregelmäßig geöffnet

WD Patient gab an, eine Wochendosette zu benutzen

Bei Ermittlung der durchschnittlichen Compliance fällt die Compliance geringer aus, wenn die Patienten, die ihren MEMS[®] nicht regelmäßig benutzten, in die Datenauswertung einbezogen werden (siehe Tabelle 4.1-11).

Tabelle 4.1-11 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Compliance-Messung mittels MEMS[®] mit (n=39) und ohne (n=29) Einbeziehen der Patienten, die ihren MEMS[®] nicht regelhaft verwendeten. Angabe der Mittelwerte, der Standardabweichungen und der Spannen sowie der Anteile der Patienten ohne Drug Holidays

	Prozentsatz ± SD (Spanne) n=39	Prozentsatz ± SD (Spanne) n=29
Dosing Compliance	64 ± 35 % (0-100 %)	81 ± 22 % (19-100 %)
Taking Compliance	70 ± 40% (5-105 %)	92 ± 14 % (51-105 %)
Timing Compliance	55 ± 38% (0-100 %)	74 ± 25 % (5-100 %)
Drug Holidays	keine: 54 % der Patienten	keine: 72 % der Patienten

4.1.3 Pharmacy Refill

Aufgrund des Pharmacy-Refills konnten 76 % der Patienten als compliant eingestuft werden (Tabelle 4.1-12). Aufgeteilt waren dies 67 % der Patienten der 2 y.p.t.-Gruppe, 91 % der 5 y.p.t.-Gruppe und 75 % der 7 y.p.t.-Gruppe. Es scheint kein Unterschied vorzuliegen ($p=0,664$, Kruskal-Wallis-Test). Die höchste Compliance-Raten zeigte mit 118 % ein Patient der 2 y.p.t.-Gruppe. Die niedrigste Compliance-Rate wies mit 71 % ein Patient der 7 y.p.t.-Gruppe auf.

Tabelle 4.1-12 Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 2 y.p.t., 5 y.p.t., 7 y.p.t. und 10 y.p.t. in compliant bzw. non-compliant bezüglich des Pharmacy Refills unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten (n=38)

	n	compliant	non-compliant
2 y.p.t.	18	12 (67 %)	6 (33 %)
5 y.p.t.	11	10 (91 %)	1 (9 %)
7 y.p.t.	8	6 (75 %)	2 (25 %)
10 y.p.t.	1	1	0
gesamt	38	29 (76 %)	9 (24 %)

4.1.4 Fragebogen nach Morisky

Tabelle 4.1-13 zeigt die Ergebnisse der Befragung nach Morisky nach 2-monatiger und 6-monatiger Beobachtungszeit. 57 bis 100 % der Patienten waren jeweils in den Gruppen 2, 5 und 7 y.p.t. zu beiden Zeitpunkten als compliant einzustufen. Keiner der Patienten bejahte mehr als 2 Morisky-Fragen.

Tabelle 4.1-13 Im Morisky-Fragebogen erreichte Punktzahl zu den Zeitpunkten t1 (Beobachtungszeit 2 Monate) und t2 (Beobachtungszeit 6 Monate) unter Angabe der absoluten und prozentualen Patientenzahlen (n=39)

Punktzahl nach Morisky	2 y.p.t.		5 y.p.t.		7 y.p.t.	
	t 1 (n=18)	t 2 (n=17)	t 1 (n=11)	t 2 (n=10)	t 1 (n=8)	t 2 (n=7)
0 Punkte (= compliant)	16 (89 %)	15 (88 %)	10 (91 %)	10 (100 %)	6 (75 %)	4 (57 %)
1 Punkt (= non-compliant)	2 (11 %)	2 (12 %)	1 (9 %)	0	1 (12 %)	3 (43 %)
2 Punkte (= non-compliant)	0	0	0	0	1 (13 %)	0

Der Patient 10 y.p.t. bejahte zu beiden Zeitpunkten jeweils 1 Frage und wurde somit als non-compliant eingestuft.

Tabelle 4.1-14 stellt die Dichotomisierung der Patienten in compliant bzw. non-compliant anhand der ermittelten Durchschnittspunktzahlen aus den Zeitpunkte t1 und t2 dar. Ein Unterschied zwischen den Gruppen war nicht erkennbar ($p=0,163$, Exakter Test nach Fisher).

Tabelle 4.1-14 Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 2 y.p.t., 5 y.p.t., 7 y.p.t. und 10 y.p.t. in compliant bzw. non-compliant aufgrund des Morisky-Fragebogens unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten (n=39)

	n	compliant	non-compliant
2 y.p.t.	19	15 (79 %)	4 (21 %)
5 y.p.t.	11	10 (91 %)	1 (9 %)
7 y.p.t.	8	5 (63 %)	3 (37%)
10 y.p.t.	1	0	1
gesamt	39	30 (77 %)	9 (23 %)

4.1.5 Selbsteinschätzung der Patienten

35 der 39 Patienten (92 %) gaben zu beiden Zeitpunkten an, ihre Arzneimittel in den letzten 4 Wochen nie vergessen zu haben. Zwei Patienten waren aufgrund der Selbsteinschätzung

zu beiden Zeitpunkten als non-compliant einzuordnen. Beide Patienten gehörten der Gruppe 7 y.p.t. an und beantworteten jeweils zu beiden Zeitpunkten ihr Arzneimittel in den letzten 4 Wochen zweimal vergessen zu haben. Kein Patient gab an, seine Arzneimittel mehr als zweimal vergessen zu haben. Tabelle 4.1-15 stellt die Dichotomisierung der Patienten in compliant bzw. non-compliant anhand der ermittelten Durchschnittspunktzahlen aus den Zeitpunkten t1 und t2 dar. Ein Unterschied zwischen den Gruppen war nicht erkennbar ($p=0,241$, Exakter Test nach Fisher).

Tabelle 4.1-15 Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 2 y.p.t., 5 y.p.t., 7 y.p.t. und 10 y.p.t. in compliant bzw. non-compliant bezüglich der Patienten-Selbsteinschätzung. Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten (n=39)

	n	compliant	non-compliant
2 y.p.t.	19	17 (89 %)	2 (11 %)
5 y.p.t.	11	11 (100 %)	0 (0 %)
7 y.p.t.	8	5 (63 %)	3 (37%)
10 y.p.t.	1	1	0
gesamt	39	34 (87 %)	5 (13 %)

4.1.6 MESI-Fragebogen

Nach 2-monatiger Beobachtungszeit konnte von 35 Patienten (90 %), nach 6-monatiger Beobachtungszeit von 33 Patienten (85 %) der MESI-Fragebogen ausgewertet werden. Die mittlere Punktzahl aus beiden Zeitpunkten lag bei durchschnittlich 13,7 Punkten. 18 von 39 Patienten (50 %) wurden als compliant eingestuft. Die einzelnen Ergebnisse der Subgruppen sind der Tabelle 4.1-16 zu entnehmen. Tendenziell erreichte die Gruppe 7 y.p.t. niedrigere, die Gruppe 2 y.p.t. höhere Punktzahlen (0,403, Exakter Test nach Fisher).

Tabelle 4.1-16 Ergebnisse des MESI-Fragebogens (n=36)

	2 y.p.t. (n=18)	5 y.p.t. (n=11)	7 y.p.t. (n=6)	10 y.p.t. (n=1)
MESI-Punktzahl	12,8	14,0	18,4	20

Tabelle 4.1-17 stellt die Anteile der Patienten dar, die aufgrund des ermittelten MESI-Wertes in compliant bzw. non-compliant eingestuft wurden.

Tabelle 4.1-17 Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 2 y.p.t., 5 y.p.t., 7 y.p.t. und 10 y.p.t. in compliant bzw. non-compliant aufgrund des MESI-Fragebogens unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten (n=36)

	n	compliant	non-compliant
2 y.p.t.	18	10 (56 %)	8 (44 %)
5 y.p.t.	11	6 (55 %)	5 (45 %)
7 y.p.t.	6	2 (33 %)	4 (67 %)
10 y.p.t.	1	0	1
gesamt	36	18 (50 %)	18 (50 %)

4.1.7 Blutspiegel

Bei 34 Patienten (87 %) wurde in dem Beobachtungszeitraum mindestens ein Blutspiegel des immunsuppressiven Arzneimittels gemessen, der zur Auswertung herangezogen werden konnte. Insgesamt lagen 80 Blutspiegel vor. Davon lagen insgesamt 7 Blutspiegel (9 %) von 5 Patienten im subtherapeutischen Bereich. Aufgrund der Blutspiegel wurden diese 5 Patienten (15 %) als non-compliant eingestuft. (Tabelle 4.1-18). Ein Unterschied zwischen den Gruppen war nicht erkennbar ($p=1,000$, Exakter Test nach Fisher).

Tabelle 4.1-18 Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 2 y.p.t., 5 y.p.t., 7 y.p.t. und 10 y.p.t. in compliant bzw. non-compliant aufgrund der subtherapeutischen Blutspiegel der immunsuppressiven Arzneimittel unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten (n=34)

	n	compliant	non-compliant
2 y.p.t.	17	14 (82 %)	3 (18 %)
5 y.p.t.	9	8 (89 %)	1 (11 %)
7 y.p.t.	7	6 (86 %)	1 (14 %)
10 y.p.t.	1	1	0
gesamt	34	29 (85 %)	5 (15 %)

4.1.8 Determinanten der Compliance

Art der immunsuppressiven Therapie

Tabelle 4.1-19 stellt die Compliance-Daten bei Anwendung von Prograf[®] sowie Sandimmun[®] Optoral gegenüber. Patienten unter Prograf[®]-Therapie verzeichneten bezüglich der Dosing und Taking Compliance deutlich bessere Compliance-Werte als unter Sandimmun[®] Optoral-

Therapie. Bei Patienten mit Prograf[®] als immunsuppressive Therapie lag die Dosing Compliance im Durchschnitt bei 85 %, bei Patienten mit Sandimmun[®] Optoral bei 65 % ($p=0,025$, Mann-Whitney U-Test). Ebenso zeigte die Taking Compliance einen deutlichen Unterschied: Bei Patienten mit Prograf[®] als immunsuppressive Therapie lag der Mittelwert der Taking Compliance bei 95 %, bei Patienten mit Sandimmun[®] Optoral-Behandlung bei 80 % ($p=0,007$, Mann-Whitney U-Test). Ein Unterschied bezüglich der Timing Compliance scheint nicht vorzuliegen. Prograf[®]-Patienten hatten im Durchschnitt eine Timing Compliance von 78 %. Bei den Patienten unter Sandimmun[®] Optoral-Therapie lag diese bei 62 % ($p=0,074$, Mann-Whitney U-Test).

Tabelle 4.1-19 Statistische Ergebnisse der mittels MEMS[®] ermittelten Compliance-Daten in Abhängigkeit von der Art der Immunsuppression ($n=29$)

		N	Mittelwert [%]	SD	Median	Min [%]	Max [%]
Dosing Compliance	Prograf [®]	22	85	17	93	21	100
	Sandimmun [®] Optoral	7	65	27	82	19	90
Taking Compliance	Prograf [®]	22	95	12	99	51	105
	Sandimmun [®] Optoral	7	80	18	89	54	95
Timing Compliance	Prograf [®]	22	78	23	86	5	100
	Sandimmun [®] Optoral	7	62	26	73	15	86

Bezüglich der Drug Holidays konnte kein Unterschied festgestellt werden. 17 Patienten (77 %) unter Prograf[®]- und 4 Patienten (57%) unter Sandimmun[®] Optoral-Behandlung waren als compliant hinsichtlich der Drug Holidays einzustufen ($p=0,282$, Exakter Test nach Fisher). Die einzelnen Daten sind in Tabelle 4.1-20 dargestellt.

Tabelle 4.1-20 Statistische Ergebnisse der mittels MEMS[®] ermittelten Drug Holidays in Zusammenhang mit der Art der Immunsuppression ($n=29$)

	N	Drug Holidays	
		Nein	Ja
Prograf [®]	22	17 (77%)	5 (23%)
Sandimmun [®] Optoral	7	4 (57%)	3 (43%)
Gesamt	29	21 (72%)	8 (28%)

Angst und Depressivität

25 der 29 Patienten (86 %) beantworteten den Fragebogen „Hospital Anxiety and Depression Scales“ (HADS-D). Bezüglich der Angstsymptomatik zeigten insgesamt 18 Patienten (72 %) unauffällige Werte. 6 Patienten (24 %) wiesen eine grenzwertige und nur 1 Patient (4 %) eine auffällige Angst-Symptomatik auf. Bezüglich der Depressivitätssymptome zeigten 22 Patienten (88 %) unauffällige und 3 Patienten (12 %) grenzwertige Symptome. Kein Patient hatte eine auffällige Depressivitätssymptomatik. Ein Zusammenhang zwischen Angst, Depressivität und Compliance ließ sich nicht nachweisen ($p=0,663$ bzw. $p=0,615$, Kruskal-Wallis-Test). Der Patient mit auffälliger Angst-Symptomatik war bezüglich der MEMS[®]-Auswertung non-compliant, bezüglich der subjektiven Parameter compliant.

Abstoßungsreaktion

Bei 8 der 29 Patienten (28 %) wurden insgesamt 10 Abstoßungsreaktionen registriert. Ein Zusammenhang zwischen Abstoßungsreaktionen und Compliance konnte jedoch nicht festgestellt werden ($p=0,726$, Mann-Whitney U-Test), d. h. Patienten mit Abstoßungsreaktionen waren nicht weniger compliant. Bei den meisten Patienten waren die mittels MEMS[®] gemessenen Compliance-Raten hoch. Nur 2 der Patienten mit Abstoßungsreaktionen waren bezüglich der Dosing, Taking und Timing Compliance als non-compliant eingestuft. Nur einer der Patienten (13 %) mit Abstoßungsreaktionen wies subtherapeutische Blutspiegel des Immunsuppressivums auf. Auffallend war, dass Patienten mit Abstoßungsreaktionen eher schlechte Werte bei den subjektiven Compliance-Messmethoden, wie Morisky, Selbsteinschätzung und MESI-Fragebogen aufwiesen. Tabelle 4.1-21 stellt die Complianceraten der Patienten mit erlebten Abstoßungsreaktionen dar.

Tabelle 4.1-21 Compliance der Patienten mit dokumentierten Abstoßungsreaktionen unter Angabe der Compliancerate, der absoluten Häufigkeiten der Abstoßungen sowie der im s.th. Bereich gemessenen Blutspiegel und der Morisky-, Selbsteinschätzungs- sowie MESI-Punktescores. DC=Dosing Compliance, TC=Taking Compliance, TiC=Timing Compliance, DH=Drug Holidays, PR=Pharmacy Refill (n=8)

Patienten-ID	Abstoßungen [n]	DC [%]	TC [%]	TiC [%]	DH [n]	PR [%]	Anzahl s.th. Blutspiegel [n]	Morisky (Punktzahl)*	Selbsteinschätzung (Punktzahl)*	MESI (Punktzahl)*
112	2	96	101	98	0	97	2	0	0	5
121	2	92	97	84	2	95	0	0,5	0	--
130	1	98	99	88	0	94	0	0,5	0,5	16,5
206	1	90	95	86	0	79	0	0	0	4
108	1	93	100	96	0	102	0	0	0	18,5
123	1	89	103	85	0	97	0	0	0	--
209	1	19	54	15	0	90	0	1	2	16,5
210	1	47	86	51	0	92	0	0	0	5

* Morisky, Selbsteinschätzung: Punktzahl $\geq 0,5$ = non-compliant
MESI: Punktzahl > 15 = non-compliant

Auffällig hoch war die Häufigkeit der Abstoßungsreaktionen bei den Patienten, die ihren MEMS[®] nicht vorschriftsmäßig verwendeten. Bei 4 der 10 Patienten (40 %) lagen insgesamt 7 Abstoßungsreaktionen vor (= 70 % aller Abstoßungsreaktionen).

Der Anteil Patienten mit registrierten Abstoßungsreaktionen war in der 5 y.p.t.-Gruppe mit 18 % am geringsten. 32 % der Patienten der 2 y.p.t.-Gruppe und 38 % der Patienten der 7 y.p.t.-Gruppe hatten mindestens eine registrierte Abstoßungsreaktion.

Sonstige Parameter

Anhand der Ergebnisse der Compliance-Bestimmungen konnten keine Zusammenhänge mit den folgenden Parametern nachgewiesen werden: Alter ($p=0,273$, Kruskal-Wallis-Test), Geschlecht ($p=0,910$, Mann-Whitney U-Test), Grunderkrankung ($p=0,850$, Kruskal-Wallis-Test) und die Gesamtzahl einzunehmender Arzneimittel ($p=0,604$, Kruskal-Wallis-Test).

4.1.9 Gesamtcompliance gemäß objektiver sowie subjektiver Messmethoden

In Tabelle 4.1-22 werden die Ergebnisse der Compliance-Messungen mittels MEMS[®] und des Pharmacy Refills pro Patient zusammengefasst dargestellt. Auch Patienten, die ihren MEMS[®] nicht vorschriftsmäßig benutzten, sind in der Tabelle aufgeführt. Die Ergebnisse sind nach dem Transplantationszeitpunkt sortiert: 2 Jahre (2 y.p.t.), 5 Jahre (5 y.p.t.), 7 Jahre

(7 y.p.t.) bzw. 10 Jahre (10 y.p.t.) nach Transplantation. Zusammengestellt wurden die prozentualen Raten der Dosing Compliance (DC), Taking Compliance (TC), Timing Compliance (TiC) sowie die Anzahl an Drug Holidays (DH). In der Spalte „Bemerkungen“ werden Besonderheiten der Compliance-Muster der Patienten näher erläutert. Beispielsweise öffneten 6 Patienten (15 %) ihren MEMS® in etwa wöchentlichen Zeitabständen. Wiederum 6 Patienten (15 %) gaben an, eine Wochendosette zu benutzen. 9 Patienten (23 %) öffneten v. a. abends ihren MEMS® zu unterschiedlichen Zeiten, wohingegen nur 1 Patient (3 %) seinen MEMS® morgens zu unterschiedlichen Zeiten öffnete. 5 Patienten (13 %) richteten sich die Morgendosis und 1 Patient (1 %) die Abenddosis vor. Weiter sind außerdem die Ergebnisse des Pharmacy Refills aufgeführt. Letztendlich erfolgte die Einteilung der Patienten in compliant (C) bzw. non-compliant (NC). Unter Einbeziehung aller mittels MEMS® gemessener Compliance-Parameter wurden 19 von 29 Patienten (66 %) als compliant und 10 Patienten (34 %) als non-compliant eingestuft. Davon wurden 4 von 15 Patienten (27 %) der 2 y.p.t., 3 von 8 Patienten (38 %) der 5 y.p.t. und 3 von 6 Patienten (50 %) der 7 y.p.t.-Gruppe als non-compliant eingestuft.

Tabelle 4.1-2 Zusammenstellung der Patientencharakteristika und der prozentualen Compliance-Raten, der Anzahl an Drug Holidays und Dichotomisierung der Patienten in compliant bzw. non-compliant (n=39, AM=Arzneimittel, Tac=Tacrolimus, Cic=Ciclosporin, Sir=Sirolimus, grau hinterlegt: Patienten, die ihren MEMS® nicht regelhaft benutzten)

Patienten-ID	Y. p.t.	AM	Beobachtungstage [d]	Bemerkungen	DC [%]	TC [%]	TiC [%]	DH [N]	PR [%]	Einstufung MEMS®-basiert
103	2	Tac	174	ZM, VA	96	99	80	0	100	C
104	2	Tac	194	ZA, RM	95	105	98	0	100	C
106	2	Tac	191	ZA, VA	65	86	60	0	87	NC
111	2	Tac	201	V, Z	77	92	48	0	88	NC
112	2	Tac	82	E, VA	96	101	98	0	97	C
117	2	Tac	33	D, Z	85	96	77	0	91	C
118	2	Tac	191	ZA, RM	94	104	94	0	95	C
121	2	Tac	200		92	97	84	2	95	C
124	2	Tac	193	RA	100	100	100	0	96	C
125	2	Tac	110	M, VA	95	98	90	0	98	C
129	2	Tac	58	0, Z	74	84	68	1	103	NC
130	2	Tac	203		98	99	88	0	94	C
201	2	Cic	160	UNR	49	56	44	14	107	NC
206	2	Cic	210		90	95	86	0	79	C
208	2	Cic	76	RM, ZA, AUS	84	90	80	2	99	C

Patienten-ID	Y. p.t.	AM	Beobachtungstage [d]	Bemerkungen	DC [%]	TC [%]	TiC [%]	DH [N]	PR [%]	Einstufung MEMS®-basiert
101	2	Tac	148	UNR, WD	--	--	--	--	118	--
110	2	Tac	188	UNR, WD	--	--	--	--	89	--
204	2	Cic	148	1WO	--	--	--	--	--	--
205	2	Cic	200	1WO, WD	--	--	--	--	85	--
102	5	Tac	190	ZA, VA	94	102	93	0	98	C
105	5	Tac	198	ZA, RM	99	99	87	1	101	C
107	5	Tac	185	ZA, VA	80	97	37	0	95	C
113	5	Tac	192	ZA, VW, VA	77	94	69	4	99	NC
120	5	Tac	166	RM, VA	96	104	97	0	98	C
128	5	Tac	176	UNR, ZA	21	51	5	0	96	NC
207	5	Cic	71	DH, 0, VA	85	92	84	0	99	C
210	5	Cic	190	ZA	47	86	51	0	92	NC
119	5	Tac	210	UNR, WD	--	--	--	--	95	--
202	5	Cic	185	UNR	--	--	--	--	108	--
301	5	Sir	142	1WO, WD	--	--	--	--	88	--
108	7	Tac	187	VM	93	100	96	0	102	C
109	7	Tac	184	ZA, V	73	85	67	2	71	NC
114	7	Tac	161	VW	90	95	89	0	107	C
123	7	Tac	187	Z	89	103	85	0	97	C
203	7	Cic	200	V	82	89	73	4	97	NC
209	7	Cic	170	V, Z	19	54	15	0	90	NC
116	7	Tac	205	1WO, WD	--	--	--	--	85	--
127	7	Tac	176	1WO	--	--	--	--	96	--
115	10	Tac	200	1WO	--	--	--	--	90	--

- 0 Patient schickte seinen MEMS® am Ende nicht wieder zurück
1WO MEMS® wurde 1 x / Woche geöffnet
AUS Patient ist ab einem bestimmten Zeitpunkt aus der Studie ausgetreten
D MEMS®-Behälter nach einem bestimmten Zeitpunkt defekt und nicht mehr auslesbar
E MEMS®-Behälter wurde ab einem bestimmten Zeitpunkt nicht mehr benutzt
M Patient entsorgt vor dem 1. Auslesen den MEMS®-Behälter => Beobachtungszeitraum verkürzt
RA Patient richtete sich die Abenddosis vor => Profil einer 1 x täglichen Einnahme
RM Patient richtete sich die Morgendosis vor => Profil einer 1 x täglichen Einnahme
UNR MEMS® wurde unregelmäßig geöffnet
V Häufiges Vergessen von Morgen- und Abenddosis
VA Häufiges Vergessen der Abenddosis
VM Häufiges Vergessen der Morgendosis
VW Häufiges Vergessen der Einnahme am Wochenende
WD Patient gab an, eine Wochendosette zu benutzen

- Z Einnahme zu unterschiedlichen Zeiten
 ZA Einnahme der Abenddosis zu unterschiedlichen Zeiten
 ZM Einnahme der Morgendosis zu unterschiedlichen Zeiten

In Tabelle 4.1-23 werden für die einzelnen Patienten die Ergebnisse der subjektiven Compliance-Messmethoden (Punktescores des Morisky-, Selbsteinschätzungs- und MESI-Fragebogens), die Anzahl der während des Beobachtungszeitraumes bestimmten Arzneimittel-Blutspiegel, die sich im therapeutischen Bereich (thB), subtherapeutischen Bereich (sthB), bzw. oberhalb des therapeutischen Bereichs (othB) befanden und die Anzahl an Abstoßungen dargestellt. Anhand dieser Meßmethoden wurden 35 Patienten (90 %) als compliant und 4 Patienten (10 %) als non-compliant eingestuft. Davon wurden 2 von 19 Patienten (11 %) der 2 y.p.t., kein Patient der 5 y.p.t. und 1 von 8 Patienten (13 %) der 7 y.p.t. sowie der Patient der 10 y.p.t.-Gruppe als non-compliant eingestuft.

Tabelle 4.1-23 Ergebnisse der subjektiven Compliance-Daten aller Patienten unter Angabe der Punktescores, absoluten Häufigkeiten und Dichotomisierung in compliant bzw. non-compliant (n=39, AM=Arzneimittel, Tac=Tacrolimus, Cic=Ciclosporin, Sir=Sirolimus)

Patienten-ID	Y.p.t.	AM	Morisky	Selbsteinschätzung	MESI	Anzahl / Ergebnis Blutspiegel	Abstoßung	Gesamt-compliance
103	2	Tac	0	0	4,5	2 thB	0	C
104	2	Tac	0	0	15	1 thB	0	C
106	2	Tac	0	0	21,5	1 thB	0	C
111	2	Tac	0	0	21	0	0	C
112	2	Tac	0	0	5	4 thB, 2 sthB	2	C
117	2	Tac	0,5	0	21	1 thB	0	C
118	2	Tac	0	0	17	2 thB	0	C
121	2	Tac	0,5	0	--	2 thB	2	C
124	2	Tac	0	0	4,5	6 thB	0	C
125	2	Tac	0	0	12	1 thB	0	C
129	2	Tac	0	0	8	0	0	C
130	2	Tac	0,5	0,5	16,5	1 thB	1	NC
201	2	Cic	0,5	0	6,5	2 thB	0	C
206	2	Cic	0	0	4	2 othB	1	C
208	2	Cic	0	0	8	3 thB	0	C
101	2	Tac	0	0	12,5	2 thB, 1 othB	1	C
110	2	Tac	0	0	16,5	1 sthB, 2 othB	1	NC

Patienten-ID	Y.p.t.	AM	Morisky	Selbsteinschätzung	MESI	Anzahl / Ergebnis Blutspiegel	Abstoßung	Gesamt-compliance
204	2	Cic	0	0	16,5	2 thB	0	C
205	2	Cic	0	0,5	20,5	1 sthB	0	C
102	5	Tac	0	0	14,5	1 thB, 1 sthB	0	C
105	5	Tac	0	0	17,5	2 thB	0	C
107	5	Tac	0	0	15	1 thB	0	C
113	5	Tac	0	0	20	2 thB	0	C
120	5	Tac	0	0	20,5	2 thB	0	C
128	5	Tac	0,5	0	21	1 thB	0	C
207	5	Cic	0	0	8	1 thB	0	C
210	5	Cic	0	0	5	0	1	C
119	5	Tac	0	0	20	3 thB	3	C
202	5	Cic	0	0	7	2 thB	0	C
301	5	Sir	0	0	5,5	0	0	C
108	7	Tac	0	0	18,5	3 thB	1	C
109	7	Tac	0	0	13	5 thB, 2 sthB, 4 othB	0	C
114	7	Tac	0	0	--	4 thB	0	C
123	7	Tac	0	0	--	1 othB	1	C
203	7	Cic	0	0	14	1 othB	0	C
209	7	Cic	1	2	16,5	2 thB	1	NC
116	7	Tac	1,5	2	22,5	1 thB	0	C
127	7	Tac	0,5	0,5	26	0	0	C
115	10	Tac	1	0	20	1 thB, 1 othB	2	NC

Wesentlich mehr Patienten wurden anhand objektiver Messmethoden als non-compliant eingestuft. 7 Patienten (24 %), die anhand objektiven Messmethoden als non-compliant eingestuft wurden, wurden anhand subjektiver Messmethoden als compliant eingestuft. Umgekehrt wurde jedoch nur 1 Patient (3 %), der anhand subjektiver Messmethoden als non-compliant eingestuft wurde, anhand objektiver Messmethoden als compliant eingestuft. Lediglich 1 Patient (3 %) wurde bei beiden Messmethoden als non-compliant gewertet.

4.1.10 Vergleich der Complianceraten gemessen mit verschiedenen Messmethoden

Tabelle 4.1-24 stellt für jede einzelne Messmethode den Anteil der als compliant eingestufte Patienten dar.

Tabelle 4.1-24 Gegenüberstellung der in der Studie eingesetzten Methoden der Compliance-Messung unter Angabe der relativen Häufigkeiten, der als compliant eingestuften Patienten

	2 y.p.t.	5 y.p.t.	7 y.p.t.	gesamt
<u>Objektive Messmethoden</u>				
Dosing Compliance (n=29)	73 %	63 %	67 %	69 %
Taking Compliance (n=29)	80 %	75 %	50 %	72 %
Timing Compliance (n=29)	67 %	50 %	50 %	59 %
Drug Holidays (n=29)	73 %	75 %	67 %	72 %
Pharmacy Refill (n=38)	67 %	91 %	75 %	76 %
Blutspiegelmessung (n=34)	88 %	89 %	86 %	88 %
<u>Subjektive Messmethoden</u>				
Morisky-Fragebogen (n=39)	79 %	91 %	63 %	77 %
Selbsteinschätzung (n=39)	89 %	100 %	63 %	87 %
MESI (n=36)	56 %	55 %	33 %	50 %

Die graphische Darstellung des Anteils an compliant eingestufte Patienten aus den einzelnen Methoden zeigt Abbildung 4.1-17. Die Auswertungen zeigen, dass unterschiedliche Methoden unterschiedliche Complianceraten ergeben und im gesamten Patientenkollektiv der Anteil compliant Patienten je nach Messmethode von 50 % bis 88 % schwankt. Insgesamt wurden anhand der direkten Messmethode mittels Blutspiegel sowie der Frage zur Selbsteinschätzung und der Fragen nach Morisky die meisten Patienten als compliant eingestuft. Niedrige Complianceraten zeigten die Auswertungen des MESI-Fragebogens und die anspruchsvolle Messung der Timing Compliance.

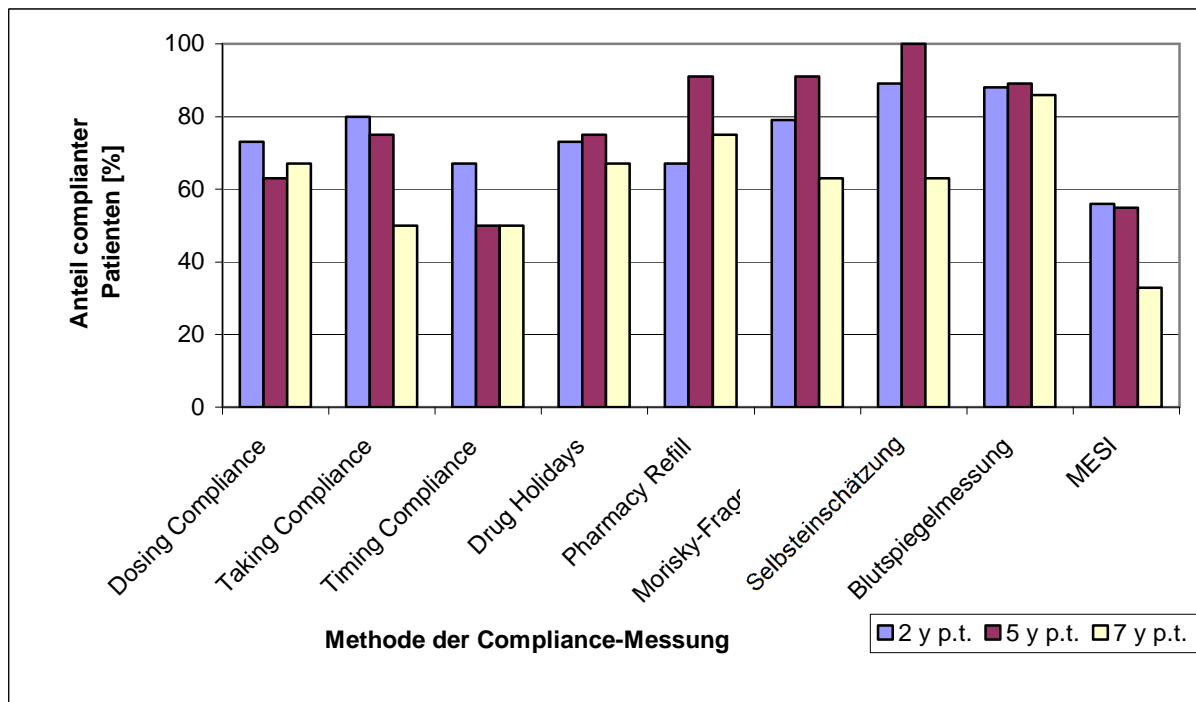


Abbildung 4.1-17 Graphische Darstellung des Anteils complianter Patienten je Subgruppe in Abhängigkeit von der Compliance-Messmethode unter Angabe des Anteils, der als compliant eingestuft Patienten

4.2 Pilotstudie zur intersektoralen Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierter Patienten

4.2.1 Charakterisierung der Patienten

In die Interventionsstudie wurden 20 Patienten eingeschlossen. Deren demographische Daten und Primärerkrankungen sind in Tabelle 4.2-1 dargestellt. 2 Patienten verstarben im Laufe der Studie. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs lag bei 55 Jahren. Der jüngste Patient war 29 Jahre, der älteste Patient 69 Jahre. Dreiviertel der Studienteilnehmer waren männlichen Geschlechts. Die Mehrheit der Patienten lebte mit Ehepartner oder Partner zusammen. Mehr als die Hälfte der Patienten war nicht mehr berufstätig.

Tabelle 4.2-1 Demographische und klinische Daten der Studienpatienten unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten

Geschlecht	Männlich	15 (75 %)
	Weiblich	5 (25 %)
Alter	Durchschnittsalter: 55 Jahre (Spanne: 29-69 Jahre)	
Familienstand	Verheiratet	15 (75 %)
	Geschieden	2 (10 %)
	Ledig	1 (5 %)
	Verwitwet	2 (10 %)
Wohnsituation	Allein lebend	4 (20 %)
	Mit Familie / Lebenspartner lebend	16 (80 %)
Ausbildungsabschluss	Hauptschulabschluss	5 (25 %)
	Realschulabschluss	2 (10 %)
	Abitur	2 (10 %)
	Gesellenprüfung	4 (20 %)
	Meisterschule	1 (5 %)
	Fachhochschulabschluss	2 (10 %)
	Hochschulabsolvent	3 (15 %)
	Keine Angabe	1 (5 %)
Beruf	Hausfrau /-mann	2 (10 %)
	Angestellter / r	4 (20 %)
	Student / in	1 (5 %)
	Rentner / in	11 (55 %)
	Selbständige / r	2 (10 %)

Primäre Lebererkrankung	HCV-Zirrhose	6 (30 %)
	Leberzirrhose unklarer Genese	5 (25 %)
	Ethyltoxische Zirrhose	4 (20 %)
	HBV-Zirrhose	2 (10 %)
	Morbus Wilson	1 (5 %)
	Amyloidose	1 (5 %)
	PBC	1 (5 %)

Im Durchschnitt nahmen die Patienten am Ende des ersten Jahres nach Lebertransplantation 5,2 unterschiedliche Arzneimittel und 8,5 Dosen pro Tag ein. 14 Patienten (82 %) organisierten ihre Arzneimittelaufnahme selbst, während bei 3 Patienten (18 %) ein Familienmitglied die Organisation der Arzneimittelaufnahme übernommen hat. Die Patienten waren zum Studienende gebeten worden die Anzahl der Apothekenbesuche pro Monat einzuschätzen. Das Ergebnis ist der Abbildung 4.2-1 zu entnehmen. Durchschnittlich besuchten die Patienten ihre Stammapotheke 2,3 mal im Monat. Unerwarteterweise gab ein Patient an, nie seine niedergelassene Apotheke besucht zu haben, sondern nach einer kurzen Betreuungszeit seine Arzneimittel nur noch über das Internet zu bestellen.

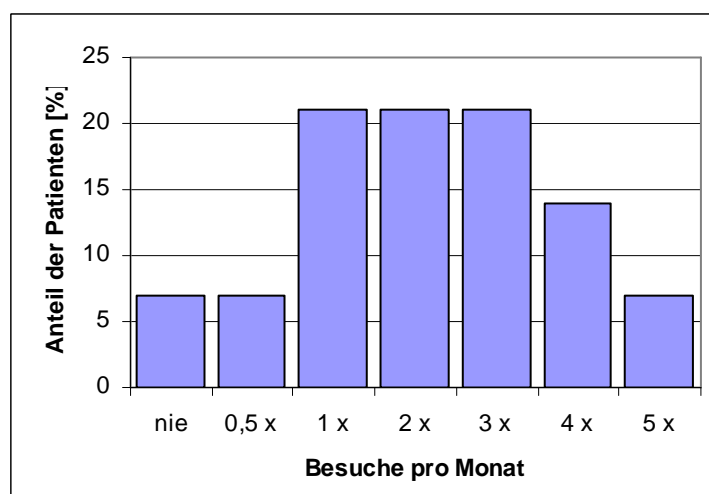


Abbildung 4.2-1 Häufigkeit der Apothekenbesuche pro Monat im ersten Jahr p.t. gemäß Patientenangabe (n=14)

Die Hälfte der Patienten gab bei der Patientenbefragung zur subjektiven Einschätzung des aktuellen Gesundheitszustands nach 12 Monaten an, sich gut zu fühlen. Ein weiteres Viertel der Patienten gab an, sich sehr gut bzw. ausgezeichnet zu fühlen (siehe Abbildung 4.2-2).

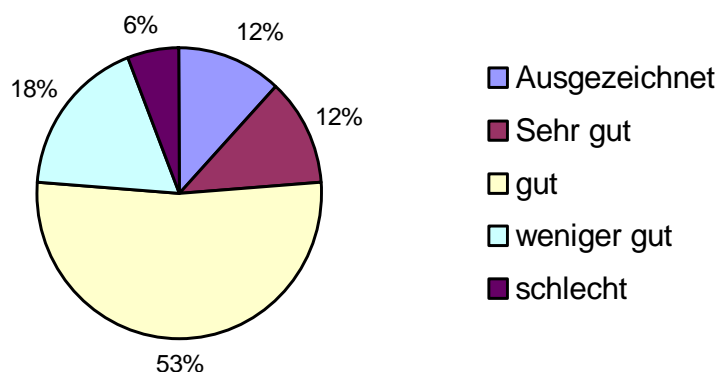


Abbildung 4.2-2 Prozentuale Verteilung des Gesundheitszustandes 1 y.p.t. gemäß Selbsteinschätzung (n=17)

4.2.2 Charakterisierung der niedergelassenen Apotheken

17 der 20 lebertransplantierten Patienten konnte ein Kontakt mit einer niedergelassenen Apotheke, die die weitere Pharmazeutische Betreuung übernehmen sollte, vermittelt werden. Ein Patient verstarb während seines Krankenhausaufenthaltes, sodass dieser nicht ambulant betreut werden konnte und 2 Patienten lehnten kurz vor Entlassung aus dem Krankenhaus eine Pharmazeutische Betreuung durch eine niedergelassene Apotheke ab. Einer der beiden Patienten wollte sich aus persönlichen Gründen nicht an eine spezielle Apotheke binden, der zweite Patient war niedergelassenen Apotheken gegenüber negativ eingestellt und konnte nicht von einer kontinuierlichen Betreuung durch einen Apotheker überzeugt werden. Alle weiteren Patienten stimmten einer kontinuierlichen Betreuung durch eine niedergelassene Apotheke zu. Ein weiterer Patient verstarb wenige Monate nach Lebertransplantation, sodass keine vollständige Datenerhebung bei diesem Patienten möglich war. Alle angefragten Apotheker stimmten einer Teilnahme zu. Ein Apotheker zog seine Einwilligung wegen personeller Engpässe zurück. Insgesamt waren somit 15 niedergelassene Apotheken über den gesamten Studienzeitraum beteiligt. 6 Apotheken waren in Rheinland-Pfalz angesiedelt, ebenfalls 6 in Hessen und 3 Apotheken befanden sich in Baden-Württemberg. Jede Apotheke betreute jeweils nur einen Patienten. 10 Apotheker gaben an, unabhängig von der Studie Pharmazeutische Betreuung zu leisten. Davon nannten 5 der Apotheken die folgenden Schwerpunktbereiche: Diabetes, Asthma, COPD, Dermatika und Ernährung. Alle Apotheker schätzten den Nutzen einer Pharmazeutischen Betreuung für Patienten und Apotheker hoch ein.

Abbildung 4.2-3 veranschaulicht den Verlauf eingeschlossener und ausgeschlossener Patienten in bzw. aus der Studie.

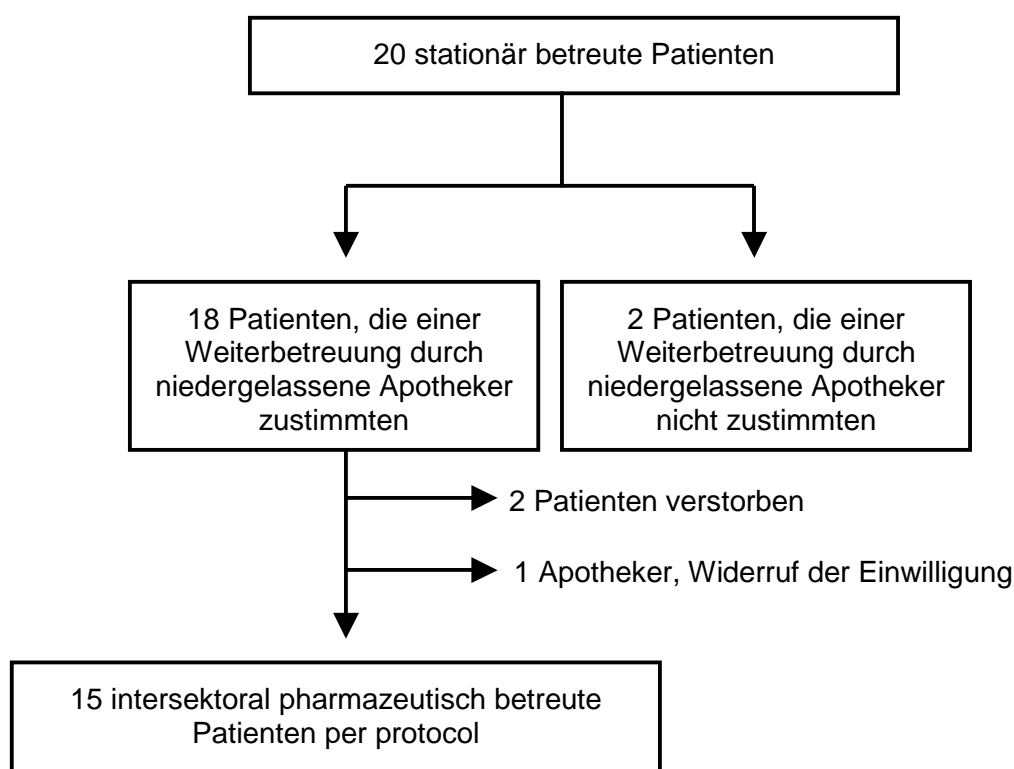


Abbildung 4.2-3 Darstellung des Verlaufs der Patientenrekrutierung

4.2.3 Pharmazeutische Betreuung im stationären Sektor

4.2.3.1 Stationäre Beratungsgespräche

Mit allen Studienpatienten führte der Krankenhausapotheker nach erfolgter Lebertransplantation mindestens drei Beratungsgespräche. Bei 12 Patienten erfolgte ein zusätzliches Entlassungsgespräch separat. Je nach Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus wurde das Entlassungsgespräch zusammen mit dem 3. Gespräch geführt. Die Dauer der einzelnen Gespräche ist Tabelle 4.2-2 zu entnehmen.

Tabelle 4.2-2 Anzahl und Dauer der stationären Betreuungsgespräche (min=Minuten)

	Anzahl [n]	Mittelwert [min]	Minimum [min]	Maximum [min]
Aufnahmegespräch	20	15	20	35
1. Gespräch	20	46	15	90
2. Gespräch	20	34	10	80
3. Gespräch	20	32	10	80
Entlassungsgespräch	12	15	10	35

Insgesamt betrug der Zeitaufwand für die Betreuungsgespräche 45 Stunden und 20 Minuten. Pro Patient führte der Krankenhausapotheker Gespräche von insgesamt 2 Stunden und 22 Minuten. 4 Patienten wünschten weitere stationäre Gesprächstermine. Einige Patienten hatten zusätzlich zu den in den Gesprächsprotokollen aufgeführten Inhalten Beratungsbedarf. Folgende Themen wurden auf Nachfrage mit den Patienten besprochen:

- Erstattungsfähigkeit der Arzneimittel / Befreiung von der Krankenkasse (9 Patienten)
- Sexualität und Schwangerschaft (4 Patienten)
- Spezielle Beratung zu Osteoporose und deren Medikation, Erstellung und Abgabe einer Patienteninformation über Bisphosphonate (3 Patienten)
- Hepatitis (2 Patienten)
- Reisen (2 Patienten)
- Schmerzberatung (2 Patienten)
- Versandapotheken (2 Patienten)
- Unterstützung bei der Hausarzt-Suche
- Beantragung eines Schwerbehinderten-Ausweises
- Nachsorge in der Transplantationsambulanz
- Prostata-Karzinom
- Leberschädigende Arzneimittel

Es wurde darauf Wert gelegt, dass Angehörige bei Beratungsgesprächen anwesend waren. Bei 15 Patienten konnte bei mindestens einem Gespräch ein naher Angehöriger mit eingebunden werden. Bei einem ausländischen Patienten erfolgten alle Beratungsgespräche über einen Dolmetscher. Drei Gespräche wurden an Wochenenden bzw. Feiertagen geführt, damit Angehörige teilhaben konnten.

4.2.3.2 AbP und pharmazeutische Interventionen

Während des stationären Aufenthaltes erfasste der Krankenhausapotheker 48 AbP. Im Durchschnitt wurden 2,4 Probleme pro Patient identifiziert. 69 % der AbP wurden bei der Durchsicht der Patientenakte erfasst und 25 % während Patientengesprächen. Die Häufigkeitsverteilung der AbP gemäß Pi-Doc[®] sind der folgenden Tabelle und Abbildung zu entnehmen. Drei Schwerpunkte der AbP sind erkennbar. Sie betreffen die Dosierung, die Arzneimittelauswahl und die Arzneimittelanwendung.

Tabelle 4.2-3 Häufigkeitsverteilung der während des stationären Aufenthaltes der Patienten aufgetretenen AbP (gesamt=48)

Unzweckmäßige Wahl eines Arzneimittels		Anzahl
A11	keine Indikation für Arzneimitteltherapie	5
A30	Kontraindikation durch Begleiterkrankung nicht berücksichtigt	1
A40	unbeabsichtigte Doppelverordnung des gleichen Wirkstoffs	2
A150	fehlendes Arzneimittel bei bestehender Indikation	3
A170	Beratung des Arztes zur Arzneimittelauswahl	2
Unzweckmäßige Anwendung		
C1	ungenügendes Wissen über die Applikation des Arzneimittels	2
C2	Handhabungsprobleme des Patienten / der Pflegekraft	2
C5	selbständige Änderung der empfohlenen Dosierung durch den Patienten / Pflegekraft	2
C7	unzweckmäßiger Anwendungszeitpunkt	3
C10	keine Anwendung eines ärztlich angeordneten Arzneimittels durch Pflegekräfte / Patient (primäre Non-Compliance)	2
Unzweckmäßige Dosierung		
D3	Überdosierung	9
D4	Unterdosierung	6
Arzneimittelinteraktion		
E1	Hinweis auf eine Arzneimittelinteraktion aus der Literatur	4
E2	Symptome einer Interaktion	3
Andere Probleme		
GP5	Patient möchte sein bisheriges Arzneimittel nicht wechseln	1
GA1	Fehlende oder unvollständige ärztliche Information zur Arzneimittelanwendung	1

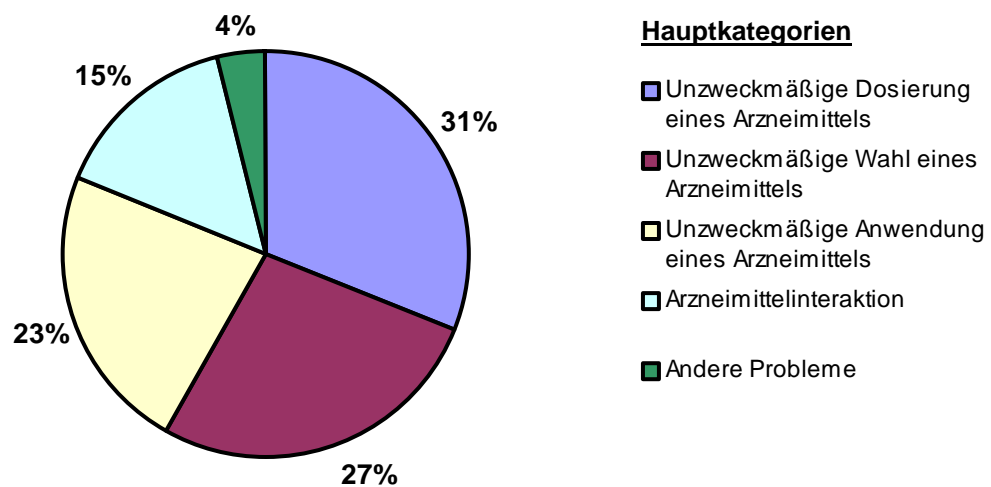


Abbildung 4.2-4 Prozentuale Verteilung der im Krankenhaus erfassten AbP

31 % der AbP standen im Zusammenhang mit der immunsuppressiven Therapie. Bei 67 % der aus den AbP resultierten Interventionen wurde mit den behandelten Ärzten Rücksprache gehalten. Die Akzeptanz der Modifikationsvorschläge seitens der Ärzte und Patienten lag mit 92 % sehr hoch. Die erfolgten Interventionen sind in Tabelle 4.2-4 aufgeführt.

Tabelle 4.2-4 Häufigkeitsverteilung der während des stationären Aufenthaltes pharmazeutisch erfolgten Interventionen (gesamt=48)

Sicherheitserhöhung		Anzahl
1A	Abwendung eines Umstandes, der ein Fehler verursachen kann	1
1B	Verhinderung, dass ein Fehler entsteht	4
1C1	Verhinderung, dass die fehlerhafte Medikation dem Patienten weiter appliziert wird	18
1D	Verhinderung eines Fehlers, der eine Verlaufskontrolle und / oder eine therapeutische Intervention nötig gemacht hätte, um zu bestätigen, dass kein Schaden vorliegt	3
1E	Abwendung einer symptomatischen Therapie aufgrund eines vorübergehenden Schadens	1
Wirksamkeitsverbesserung		
2B	Hilfe bei der Auswahl geeigneter Arzneimittel	3
2C	Verbesserung der absoluten Bioverfügbarkeit	2
2D	Therapieausweitung zur Erreichung einer erhöhten Wirksamkeit	2
2E	Erreichen therapeutischer Dosen	7
2G	Wirksamkeitsverbesserung durch richtige Applikationsreihenfolge	2
Compliance / Zufriedenheit		
4A10	Anzahl der Medikamente reduziert	3
4A50	Erläuterung zur Anwendung von Arzneimitteln mit besonderen Anwendungshinweisen gegeben	2

4.2.3.3 Patientenwissen zur Vormedikation

Der Krankenhausapotheker konnte bei 19 Patienten die Kenntnisse zur Vormedikation prüfen. Ein Patient nahm vor seiner Transplantation kein Arzneimittel ein und konnte somit in diese Bewertung nicht mit eingehen. In Abbildung 4.2-5 sind die vom Krankenhausapotheker getroffenen Einschätzungen der Arzneimittelkenntnisse aufgeführt. Nur 37 % der Patienten zeigten ein sehr gutes bzw. gutes Arzneimittelwissen. Die als „sehr gut“ eingeschätzten Patienten hatten allerdings mit 1,6 Arzneimitteln (Spanne 1-3) eine geringe Anzahl Arzneimittel einzunehmen. Bemerkenswerterweise nahmen jedoch die beiden als „gut“ eingestuft Patienten jeweils 8 Arzneimittel ein. Patienten, die sich mäßig mit ihren Arzneimitteln auskannten, nahmen im Durchschnitt 6,5 Arzneimittel ein (Spanne: 1-12) und Patienten mit sehr schlechten Arzneimittelkenntnissen im Durchschnitt 7,2 Arzneimittel (Spanne 4-12).

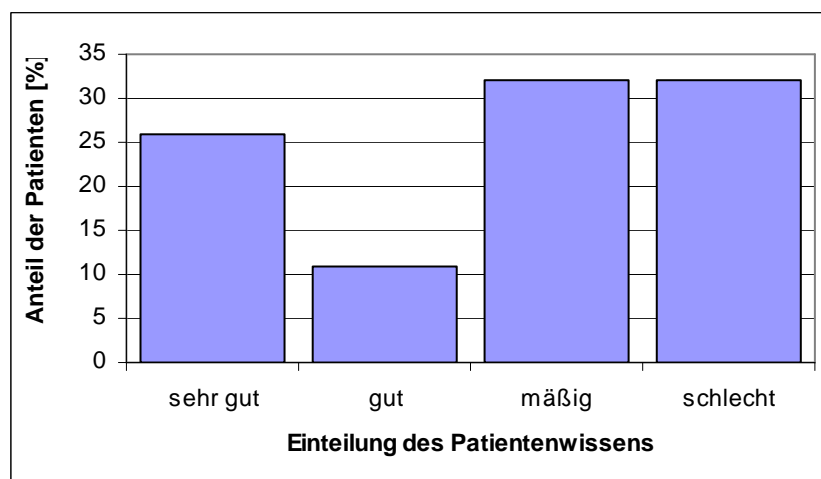


Abbildung 4.2-5 Prozentuale Verteilung der Patientenkenntnisse zur Vormedikation gemäß Arzneimittelanamnese durch den Krankenhausapotheker

4.2.3.4 Compliance mit der Vormedikation gemäß Morisky-Fragebogen

Wie Tabelle 4.2-5 aufzeigt, wurden vor Beginn der stationären Betreuungsgespräche anhand des Morisky-Fragebogens nur 55 % der Patienten als compliant eingestuft. Zwei der Patienten gaben sogar an, ihre Arzneimittel auf eigene Initiative bewusst wegzulassen. Die mittlere Punktzahl betrug zu Studienbeginn 0,65 Punkte.

Tabelle 4.2-5 Verteilung der erreichten Punktzahl mittels Morisky-Fragebogen zu Beginn der Studie unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten (n=20)

Punktzahl	Anteil der Patienten
0	11 (55 %)
1	5 (25 %)
2	4 (20 %)
3	0 (0 %)
4	0 (0 %)

4.2.3.5 Patientenzufriedenheit mit der stationären Pharmazeutischen Betreuung

16 Patienten beantworteten den Zufriedenheitsfragebogen mit der stationären Pharmazeutischen Betreuung. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 80 %. Die stationäre Pharmazeutische Betreuung wurde von den Studienpatienten außerordentlich positiv bewertet. Alle Patienten lobten die nützliche Beratung und die verständliche Darstellung. Dennoch gaben vier Patienten (26 %) an, die Beratung als zu ausführlich erlebt zu haben. Alle Patienten fanden die schriftlichen Unterlagen hilfreich und kein Patient gab an, diese

nicht mehr durchgesehen zu haben. Die einzelnen Ergebnisse sind der Tabelle 4.2-6 zu entnehmen.

Tabelle 4.2-6 Patientenzufriedenheit mit der stationären Pharmazeutischen Betreuung unter Angabe der absoluten und relativen Einstufungshäufigkeiten (n=16)

	Trifft auf keinen Fall zu	Trifft eher nicht zu	Trifft zu	Trifft voll zu
Die Information und Beratung durch die Apotheker/innen im Krankenhaus habe ich als nützlich empfunden	0 (0 %)	0 (0 %)	1 (6 %)	15 (94 %)
Bei den Beratungsgesprächen habe ich für mich Neues erfahren	0 (0 %)	0 (0 %)	5 (31 %)	11 (69 %)
Die Informationen der Apotheker/innen waren für mich verständlich	0 (0 %)	0 (0 %)	4 (25 %)	12 (75 %)
Die Apotheker/innen haben sich genügend Zeit für die Beratung genommen	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (13 %)	14 (87 %)
Die Beratung war zu knapp	16 (100 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Die Beratung war zu ausführlich	7 (43 %)	5 (31 %)	2 (13 %)	2 (13 %)
Fragen konnten gestellt werden und wurden verständlich beantwortet	0 (0 %)	0 (0 %)	2 (13 %)	14 (87 %)
Die mitgegebenen schriftlichen Unterlagen waren für mich hilfreich	0 (0 %)	0 (0 %)	3 (19 %)	13 (81 %)
Die schriftlichen Unterlagen habe ich mir nicht mehr durchgelesen (<i>keine Angabe: 3 Patienten</i>)	12 (92 %)	1 (8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Die schriftlichen Unterlagen waren mir nicht ausführlich genug	13 (81 %)	3 (19 %)	0 (0 %)	0 (0 %)
Folgende Themen haben in den schriftlichen Unterlagen gefehlt, bzw. hätten ausführlicher behandelt werden sollen				<ul style="list-style-type: none"> • Übersetzung des Infoteils in andere Sprachen (türkisch) fehlte leider • Alles OK!

11 Patienten (69 %) ergänzten handschriftlich Kommentare auf dem Fragebogen. Ausgewählte Kommentare sind in Tabelle 4.2-7 dargestellt.

Tabelle 4.2-7 Ausgewählte Kommentare der Patienten zur stationären Pharmazeutischen Betreuung

- Die Beratung war und ist sehr notwendig und wichtig für mich.
- Ich finde es als Patient gut, dass man von ihrer Seite den Kontakt zu meiner heimischen Apotheke geknüpft hat und mir von daraus Sicherheit und Beratung über meine Arzneimittel zukommen lässt.
- Frau Kaiser hat einen super Job gemacht! Ihre Beratungen waren für mich sehr nützlich und mit den gewonnenen Infos kann ich in der Praxis viel besser zu Recht kommen.

4.2.3.6 Patientenwissen zur immunsuppressiven Therapie

Das Patientenwissen zur immunsuppressiven Therapie konnte wenige Wochen nach Krankenhausentlassung von 15 Patienten erfragt werden. Der maximal erreichte Wert lag bei 19 von 20 Punkten, der geringste bei 9,5 Punkten. Der Median lag bei 16,5 Punkten, die Durchschnittspunktzahl bei 15,6. Die meisten Patienten (90 %) konnten nach der Krankenhausentlassung die Frage zur Indikation richtig beantworten. Alle Patienten (100 %) beantworteten die Fragen zur Dosierung und zum Anwendungszeitpunkt korrekt. 14 der 15 Patienten (93 %) wussten, dass sie ihr Immunsuppressivum lebenslang einzunehmen haben. 13 der 15 Patienten (87 %) kannten die Folgen eines Absetzens ihres Immunsuppressivums, aber nur 47 % der Patienten die Folgen bei Überdosierung ihres Arzneimittels. 6 von 15 Patienten (40 %) konnten außerdem keine einzige UAW nennen. Jedoch wussten alle Patienten (100 %), dass die Dosis anhand der Blutspiegel bestimmt wird und 70 % der Patienten konnten den Zielblutspiegelbereich definieren. 14 von 15 Patienten (93 %) wussten, dass sie am Morgen der Blutabnahme ihr Immunsuppressivum nicht einnehmen dürfen. Die Begleitmedikation konnte von den meisten Patienten sicher aufgezählt werden. Eine graphische Darstellung ist zusammen mit der Erfassung des Patientenwissens nach 12-monatiger Pharmazeutischer Betreuung im Vergleich dem Kapitel 4.2.4.5 zu entnehmen.

4.2.4 Pharmazeutische Betreuung im ambulanten Sektor

4.2.4.1 Ambulante Beratungsgespräche

Innerhalb des Betreuungszeitraums wurden von den niedergelassenen Apothekern 48 Beratungsgespräche protokolliert. Darunter befanden sich 21 ausführliche Beratungsgespräche, 22 kurze Rücksprachen und 5 Telefonate. Der Median der Anzahl durchgeführter Gespräche pro Patient betrug 2 mit einer Spanne von 0 Gespräche bis maximal 14 Gespräche pro Patient. Geplant waren 4 ausführliche Beratungsgespräche. Für 5 Patienten lag kein einziges Gesprächsprotokoll vor. Abbildung 4.2-6 stellt die Verteilung, Anzahl und Art protokollierter Gespräche pro Patient dar. Die Verteilung zeigt bereits, dass starke Unterschiede in der Betreuung der Patienten vorlagen und viele Patienten nicht nach Studienprotokoll betreut wurden.

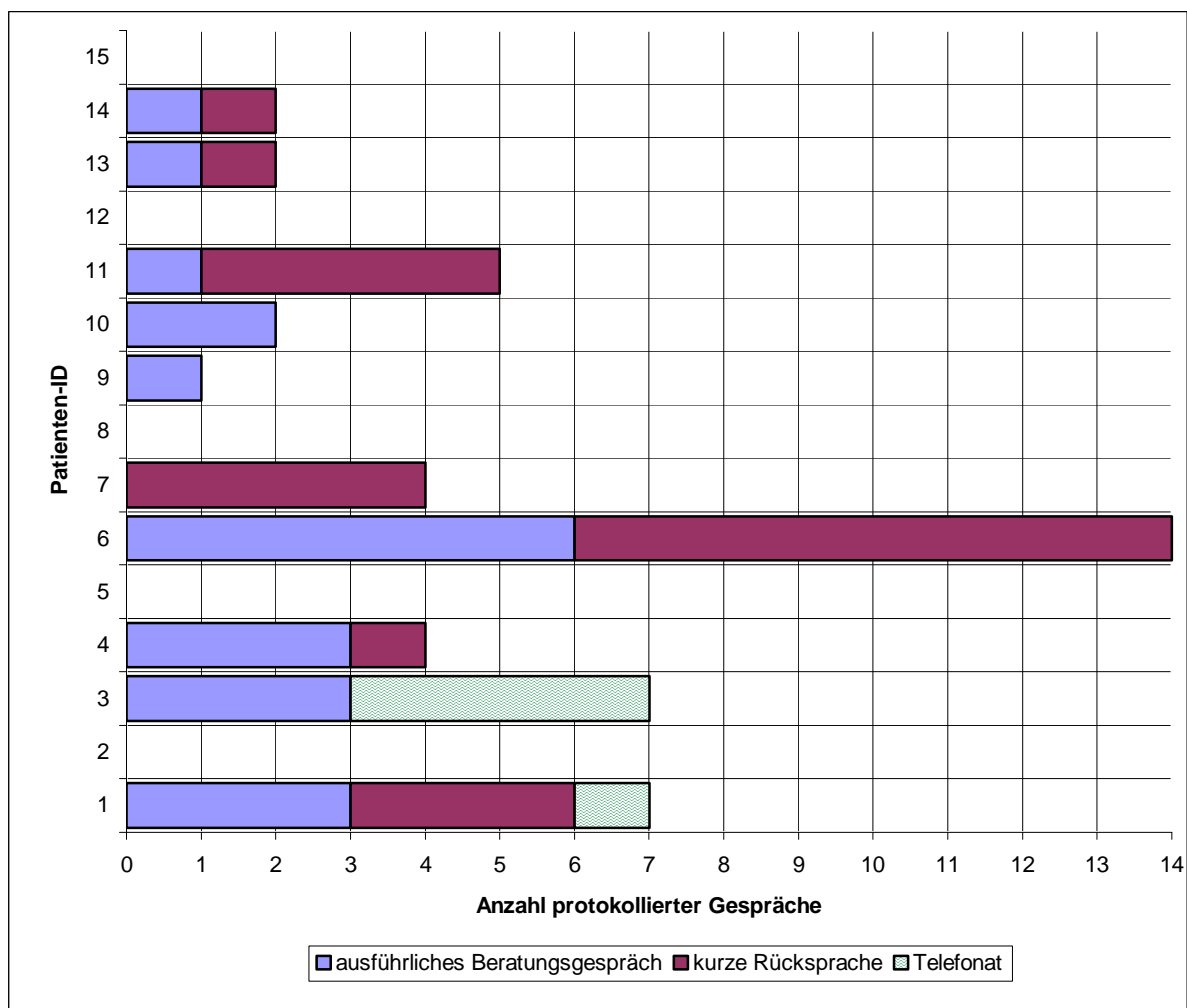


Abbildung 4.2-6 Anzahl der von niedergelassenen Apothekern dokumentierten Patientengespräche, dargestellt anhand Patienten-ID und Gesprächstyp (n=48)

Der Zeitaufwand für die Beratungsgespräche war sehr unterschiedlich. Die durchschnittliche Beratungszeit lag bei 19 Minuten pro Gespräch. Die kürzesten Gespräche dauerten 3 Minuten, die längste Beratung 75 Minuten. In Abbildung 4.2-7 ist die Dauer einzelner Beratungsgespräche und deren Häufigkeit als Balkendiagramm dargestellt. In drei Protokollen wurde keine Angabe über die Dauer des Gesprächs gemacht, diese wurden von der Auswertung ausgenommen.

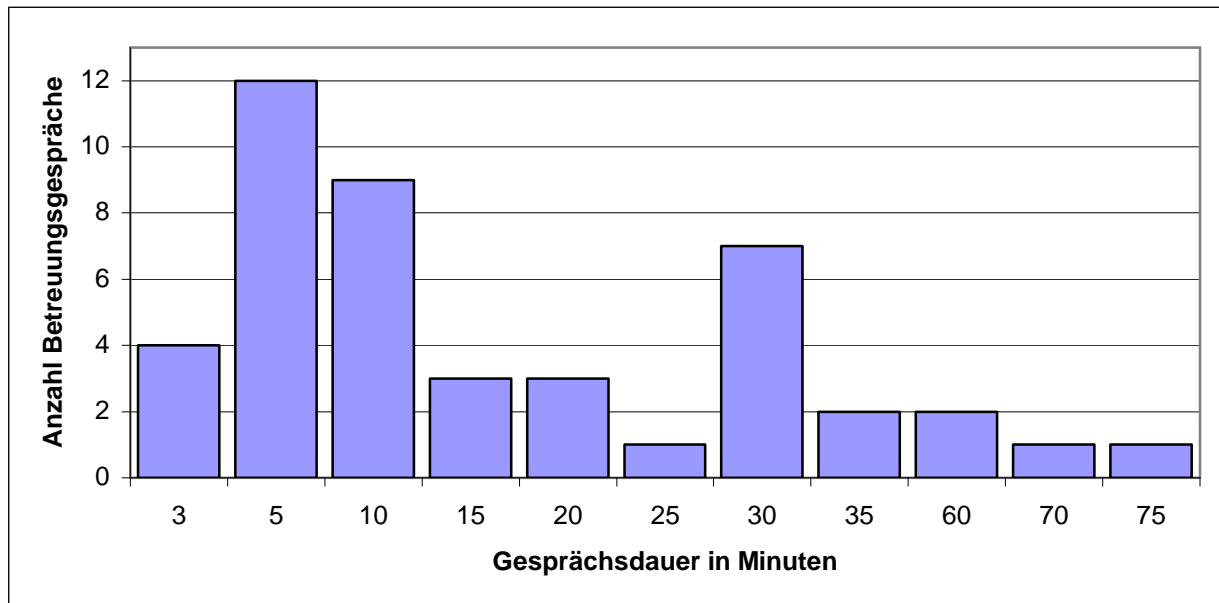


Abbildung 4.2-7 Darstellung der Gesprächsdauer der in den niedergelassenen Apotheken geführten Betreuungsgespräche (n=45)

Tabelle 4.2-8 zeigt welche Themen in welcher Häufigkeit mit den Patienten besprochen wurden. Die Inhalte der Beratungsgespräche wurden individuell mit dem Patienten festgelegt. In den Gesprächen dominierten Beratungen zur Arzneimittelanwendung, gefolgt von Beratungsgesprächen zu UAW und Beratungen zu spezifischen Arzneimitteln, sowie spezifischen Erkrankungen. Die Beratungstätigkeit beschränkte sich nicht auf die immunsuppressive Therapie, andere Themen wurden ebenfalls besprochen. Verhältnismäßig wenig wurde mit den Patienten über den Alltag nach Transplantation gesprochen. Themen wie Hygiene, Reisen, Infektionsschutz, Vorsorgeuntersuchungen, Sonnenschutz, Sport und Ernährung wurden selten oder gar nicht angesprochen.

Tabelle 4.2-8 Beratungsinhalte ambulanter Betreuungsgespräche in den niedergelassenen Apotheken nach Art und Anzahl (gesamt: 98)

Beratungsinhalt	Anzahl [n]
Dosierung und Anwendung	20
UAW	12
Beratung zu spezifischen Arzneimitteln Bisphosphonate (3), Interferon (2), Kortison (2), Impfung (2), Antibiotika (2), Insulin (1)	12
Beratung zu spezifischen Erkrankungen: Schlafstörungen (3), Diabetes (3), Kopfschmerzen (2), Harnwegsinfektionen (1), Erkältungen (1)	10
Verträglichkeit der Medikamente / Allgemeinbefinden	8
Blutspiegel- und Laborwerte	6
Ernährung	4
Motivation des Patienten	4
Dosisumstellungen und Medikamentenumstellungen	4
Interaktionen	3
Tablettendosiersysteme und Tablettenteiler	3
Indikation und Wirkung der Arzneimittel	3
Integration der Tabletteneinnahme in den Alltag	3
Sonnenschutz	2
Erstattungsfähigkeit	1
Substitution	1
Bewegung und Sport	1
Beratung zur Hausapotheke	1

4.2.4.2 AbP und pharmazeutische Interventionen

Insgesamt dokumentierten die niedergelassenen Apotheker 32 AbP bei 9 Patienten (60 %). Bis zu 13 AbP pro Patient wurden protokolliert. Bei 6 Patienten lagen keine dokumentierten Probleme vor, was bedeuten kann, dass der Patient nicht konsequent betreut wurde oder aber tatsächlich keine Probleme vorlagen. Im Durchschnitt lagen 2,1 AbP pro Patient vor. Die Probleme und Problemlösungen sind klassifiziert und der Tabelle 4.2-9 zu entnehmen. Am häufigsten wurden Symptome einer UAW als AbP dokumentiert. Diese resultierten hauptsächlich aus der immunsuppressiven Therapie. An zweiter Stelle wurden fehlende Verordnungen bei bestehenden Indikationen genannt.

Einige Apotheker vermerkten ferner AbP nicht gesondert auf dem dafür vorgesehenen Bogen. Solange die Detektion und die Intervention des Problems aus den Gesprächsprotokollen ersichtlich war, wurden diese mit in die Auswertung einbezogen.

Tabelle 4.2-9 Häufigkeitsverteilung der in den niedergelassenen Apotheken dokumentierten AbP (gesamt: 32)

Unzweckmäßige Anwendung durch den Patienten / Compliance		Anzahl
C1	Mangelndes Wissen über die korrekte Applikation	1
C6	Unzweckmäßige Dauer der Anwendung	1
C7	Unzweckmäßiger Anwendungszeitpunkt oder Anwendungshäufigkeit	2
Unzweckmäßige Dosierung		
D4	Unterdosierung	3
Arzneimittelinteraktion		
W1	Hinweis auf eine Arzneimittelinteraktion durch die Literatur	2
Unerwünschte Arzneimittelwirkung		
U1	Angst des Patienten vor UAW	2
U2	Symptome einer UAW	10
Sonstige Probleme		
SP2	Unspezifische Angst vor der Anwendung von Arzneimitteln allgemein	2
SP6	Patient erhält trotz bestehender Indikation kein Arzneimittel	6
SP7	Patient bemühte sich nicht rechtzeitig um eine Weiterverordnung	1
ST6	Falsches Arzneimittel durch den Großhandel geliefert / Arzneimittel nicht lieferbar	2

31 Arzneimittel wurden in den Gesprächsprotokollen in Zusammenhang mit den arzneimittelbezogenen Problemen genannt. Darunter befanden sich 25 verschreibungspflichtige Arzneimittel und 6 OTC-Präparate. Der Schwerpunkt der Probleme lag eindeutig bei den immunsuppressiven Arzneimitteln, die zu 60 % als ursächlich genannt wurden. Die Patientenberatung war die häufigste Lösungsstrategie, sie wurde in 20 Fällen gewählt. In 12 Fällen wurde zur Lösung des AbP der Arzt kontaktiert und in 6 Fällen wurde dem Patient ein Arztbesuch empfohlen. 25 AbP (78 %) konnten vollständig bzw. teilweise gelöst werden. 6 Probleme blieben ungelöst. Für ein AbP wurde hierzu keine Angabe gemacht. Im Durchschnitt wurden die Probleme in 10 Minuten bearbeitet. Der geringste Zeitaufwand betrug 5 Minuten (13 x) und der größte Zeitaufwand 35 Minuten (2 x). 4 Apotheker machten keine zeitlichen Angaben. Tabelle 4.2-10 listet alle von den niedergelassenen Apothekern beschriebenen Lösungsstrategien auf.

Tabelle 4.2-10 Häufigkeitsverteilung der von niedergelassenen Apothekern durchgeführten Interventionen (gesamt: 32)

Allgemeine Interventionen		Anzahl
Iallg1	Kontaktaufnahme mit dem Arzt	1
Iallg2	Überweisen eines Patienten an den Arzt	2
Intervention bei unzureichender Wahl eines Arzneimittels		
IA1	Auswahl bzw. Klärung der für die Indikation geeigneten Arzneimittel	1
Intervention bei unzureichender Anwendung durch Patienten / Compliance		
IC6	Klärung bezüglich einer unzureichenden Anwendungsdauer und Beratung	1
IC7	Klärung bezüglich eines unzureichenden Anwendungszeitpunkts und / oder Beratung	2
Intervention bei unzureichender Dosierung		
ID4	Klärung einer Unterdosierung	3
Intervention bei Arzneimittelinteraktionen		
IW1	Versuch zur Klärung der klinischen Relevanz der Arzneimittelinteraktion	1
IW2	Beobachtung von Interaktionssymptomen, Versuch von Klärung mit dem Arzt	1
Unerwünschte Arzneimittelwirkung		
IU1	Beratung des Patienten bei Angst vor UAW	2
IU2	Erfassung von Symptomen einer UAW, Versuch einer Klärung mit dem Arzt	6
Sonstige Probleme		
ISP2	Abbau von Angst und Vorurteilen vor der Anwendung von Arzneimitteln	1
ISP6	Beratung zu Behandlungsmöglichkeiten von Beschwerden, Empfehlung zum Arztbesuch	9
IST6	Klärung bezüglich einer adäquaten Versorgung, wenn Arzneimittel nicht lieferbar / falsch geliefert	2

4.2.4.3 Betreuungsleistung der niedergelassenen Apotheker

Die geleistete Pharmazeutische Betreuung wurde bezüglich der Aktivitäten der einzelnen Apotheken analysiert. Tabelle 4.2-11 führt die zur Bewertung erforderlichen Daten zusammen. Demnach lagen bei 9 Patienten (60 %) weniger als 3 Gesprächsprotokolle vor. Darunter waren 5 Patienten (33 %), bei denen keine AbP protokolliert und keine Medikationsprofile erstellt wurden. Ob die Betreuung der Patienten nicht konsequent genug erfolgte oder aber die Dokumentation lückenhaft war, konnte nicht festgestellt werden. Es scheint einen Zusammenhang bei der Anzahl dokumentierter AbP und der Anzahl an Gesprächsprotokollen zu geben. Ausgenommen bei einem Patienten, lag bei allen Patienten bei denen mindestens ein Beratungsprotokoll vorlag, auch mindestens ein dokumentiertes AbP vor.

Zusammenfassend muss festgestellt werden, dass 4 Apotheker (27 %) keinerlei Beratungsleistung erbrachten und eine kontinuierliche Beratung nur für 6 der 15 Patienten (40 %) angenommen werden kann.

Tabelle 4.2-11 Darlegung der durch niedergelassene Apotheker erbrachte Pharmazeutische Betreuungsleistung (KH=Krankenhaus)

Apotheken-ID	Beratungsgespräche (Anzahl und Gesamtdauer)	Anzahl AbP	Bemerkungen
1	7 (190 min)	13	<ul style="list-style-type: none"> Führen von Medikationsprofilen 1 x Kontaktaufnahme des niedergelassenen Apothekers zum KH-Apotheker 4 x Kontaktaufnahme des Patienten zum KH-Apotheker
2	keine	keine	<ul style="list-style-type: none"> Führen von Medikationsprofilen 3 x Kontaktaufnahme des Patienten zum KH-Apotheker
3	7 (145 min)	1	<ul style="list-style-type: none"> Patient besuchte nach einer gewissen Zeit nicht mehr die Apotheke Führen von Medikationsplänen 2 x Kontaktaufnahme des niedergelassenen Apothekers zum KH-Apotheker
4	4 (85 min)	3	<ul style="list-style-type: none"> Häufige Krankenhausaufenthalte des Patienten Abholung der Medikamente häufig von Angehörigen Führen von Medikationsprofilen 2 x Kontaktaufnahme des niedergelassenen Apothekers zum KH-Apotheker
5	keine	keine	<ul style="list-style-type: none"> 2 x Kontaktaufnahme des Patienten zum KH-Apotheker
6	14 (155 min)	6	<ul style="list-style-type: none"> Führen von Medikationsprofilen 3 x Kontaktaufnahme des niedergelassenen Apothekers zum KH-Apotheker 4 x Kontaktaufnahme des Patienten zum KH-Apotheker
7	4 (10 min)	2	<ul style="list-style-type: none"> Führen von Medikationsprofilen 1 x Kontaktaufnahme des niedergelassenen Apothekers zum KH-Apotheker 2 x Kontaktaufnahme des Patienten zum KH-Apotheker
8	keine	keine	<ul style="list-style-type: none"> 4 x Kontaktaufnahme des Patienten zum KH-Apotheker
9	1 (25 min)	2	<ul style="list-style-type: none"> Führen von Medikationsprofilen und Medikationsplänen 2 x Kontaktaufnahme des niedergelassenen Apothekers zum KH-Apotheker
10	2 (100 min)	3	<ul style="list-style-type: none"> Patient für längere Zeit im Ausland Führen von Medikationsprofilen und Medikationsplänen 1 x Kontaktaufnahme des niedergelassenen Apothekers zum KH-Apotheker

Apotheken-ID	Beratungsgespräche (Anzahl und Gesamtdauer)	Anzahl AbP	Bemerkungen
11	5 (45 min)	1	<ul style="list-style-type: none"> • Gespräche hauptsächlich nur mit dem Ehepartner • Patient besuchte nach einer gewissen Zeit nicht mehr die Apotheke • Führen von Medikationsprofilen • 1 x Kontaktaufnahme des niedergelassenen Apothekers zum KH-Apotheker
12	keine	keine	keine
13	2 (50 min)	1	<ul style="list-style-type: none"> • Gespräche hauptsächlich nur mit dem Ehepartner • 1 x Kontaktaufnahme des niedergelassenen Apothekers zum KH-Apotheker • 1 x Kontaktaufnahme des Patienten zum KH-Apotheker
14	2 (35 min)	keine	keine
15	keine	keine	keine

4.2.4.4 Beurteilung der ambulanten Pharmazeutischen Betreuung aus Patientensicht

14 der 15 von niedergelassenen Apotheken betreuten Patienten beantworteten den Abschluss-Fragebogen zur Bewertung der ambulanten Betreuungsleistung. Die erfahrene Pharmazeutische Betreuung wurde von den meisten Patienten positiv bewertet. Die Abschluss-Fragebögen zeigten, dass die Patienten in unterschiedlichen Bereichen von der Pharmazeutische Betreuung profitieren konnten. 13 der 14 Patienten (93 %) gaben an, dass sie in ihrer niedergelassenen Apotheke regelmäßig zu ihren Arzneimitteln beraten wurden. 13 Patienten (93 %) fanden die Pharmazeutische Betreuung nützlich und ebenfalls 13 Patienten (93 %) gaben an, dass sie gerne wieder an solch einer intensiven Beratung teilnehmen würden. Alle Patienten bewerteten die Informationen ihres Apothekers als verständlich und bezeichneten folgende Aussagen als zutreffend:

- „Ich fühle mich über meine Lebertransplantation gut informiert.“
- „Ich weiß was ich bei meiner Erkrankung beachten muss.“
- „Ich kenne mich mit meinen Arzneimitteln gut aus.“
- „Ich weiß was meine Laborwerte bedeuten.“
- „Ich kann die Anwendungshinweise für meine Arzneimittel gut befolgen.“

Tabelle 4.2-12 zeigt die Zufriedenheit mit der Beratung und Betreuungsleistung durch die zuständigen niedergelassenen Apotheker und Hausärzte im Vergleich. Die Patienten waren

mit beiden Berufsgruppen gleichermaßen zufrieden. Der größere Teil der Patienten bewertete die Arzneimittel-Beratung ihres Apothekers besser als die ihres Hausarztes.

Tabelle 4.2-12 Patientenzufriedenheit mit der Beratungsleistung durch den niedergelassenen Arzt und Apotheker im Vergleich unter Angabe der absoluten und relativen Antworthäufigkeiten (n=14)

	Nein	Ja
Ich bin zufrieden, wie mein Apotheker mich hinsichtlich meiner Arzneimittel berät.	1 (7 %)	13 (93 %)
Ich bin zufrieden, wie mein Hausarzt mich hinsichtlich meiner Arzneimittel berät.	3 (21 %)	11 (79 %)
Mein Apotheker nimmt sich genügend Zeit für Beratungsgespräche.	1 (7 %)	13 (93 %)
Mein Hausarzt nimmt sich genügend Zeit für Beratungsgespräche.	1 (7 %)	13 (93 %)
Wenn ich mit meinem Apotheker sprechen möchte, kann ich dies in privater Atmosphäre tun.	5 (36 %)	9 (64 %)
Wenn ich mit meinem Hausarzt sprechen möchte, kann ich dies in privater Atmosphäre tun.	3 (21 %)	11 (79 %)
Mein Apotheker weiß viel über meine Erkrankungen.	1 (7 %)	13 (93 %)
Mein Hausarzt weiß viel über meine Erkrankungen.	0 (0 %)	14 (100 %)
Bei Arzneimittelfragen kann ich mich auf den Rat meines Apothekers verlassen.	1 (7 %)	13 (93 %)
Bei Arzneimittelfragen kann ich mich auf den Rat meines Hausarztes verlassen.	1 (7 %)	13 (93 %)
Mit der Betreuung nach Lebertransplantation durch meine Apotheke bin ich zufrieden.	4 (29 %)	10 (71 %)
Mit der Betreuung nach Lebertransplantation durch meinen Hausarzt bin ich zufrieden.	4 (29 %)	10 (71 %)

Das Meinungsbild zu den Beratungsinhalten war patienteninterindividuell sehr unterschiedlich. Bei der Beantwortung der Fragen war die komplette Bandbreite der Antwortmöglichkeiten vertreten. Jedoch bewertete die Mehrheit der Patienten den Beratungsumfang zu fast allen aufgeführten Themen als ausreichend. Auf die Themen Selbstmedikation und pflanzliche Präparate wurde laut Angaben der Patienten nicht genügend eingegangen. Am besten wurde der Themenkomplex „Wirkung und Indikation“ beurteilt. Die einzelnen Beurteilungen sind in Tabelle 4.2-13 aufgeführt.

Tabelle 4.2-13 Beurteilung des Umfangs der Beratungsinhalte der ambulanten Pharmazeutischen Betreuung durch die Patienten unter Angabe der absoluten und relativen Antworthäufigkeiten (n=14)

Beratungsinhalt	Zu viel	Ausreichend	Zu wenig	Gar nicht
Wirkung / Indikation	1 (7 %)	11 (79 %)	1 (7 %)	1 (7 %)
UAW	2 (14 %)	7 (50 %)	2 (14 %)	3 (22 %)
Umgehung UAW / Hinweise bei UAW	0 (0 %)	8 (57 %)	5 (36 %)	1 (7 %)
Interaktionen	1 (7 %)	9 (64 %)	1 (7 %)	3 (22 %)
Arzneimittelanwendung	2 (14 %)	10 (72 %)	1 (7 %)	1 (7 %)
Wichtigkeit der korrekten Einnahme	2 (14 %)	10 (72 %)	0 (0 %)	2 (14 %)
Aufbewahrung	1 (7 %)	10 (72 %)	1 (7 %)	2 (14 %)
Selbstmedikation	1 (7 %)	6 (43 %)	1 (7 %)	6 (43 %)
Pflanzliche Präparate	0 (0 %)	4 (29 %)	1 (7 %)	9 (64 %)
Lebertransplantation	1 (7 %)	9 (64 %)	1 (7 %)	3 (22 %)
Gesundheit	1 (7 %)	9 (64 %)	0 (0 %)	4 (29 %)
Lebensstil	1 (7 %)	8 (57 %)	0 (0 %)	5 (36 %)

Für jeden Patienten sollten in regelmäßigen Abständen Arzneimittel-einnahmepläne erstellt werden. 6 Patienten (43 %) gaben allerdings an, von ihrem niedergelassenen Apotheker nie einen Arzneimittel-einnahmeplan erhalten zu haben. 2 Patienten (14 %) gaben an, Arzneimittel-einnahmepläne erhalten zu haben, die allerdings nicht regelmäßig aktualisiert wurden. Lediglich 6 Patienten (43 %) erhielten regelmäßig aktualisierte Arzneimittel-einnahmepläne.

Bei einem Problem mit ihren Arzneimitteln würden 93 % der Patienten ihren Arzt um Rat fragen, nur 57 % würden Rücksprache mit ihrem Apotheker halten. 14 % der Patienten würden bei Problemen den Beipackzettel lesen und 7 % der Patienten Bekannte oder Freunde um Rat fragen (Mehrfachnennungen waren möglich). Die meisten Patienten waren ihren Studienapotheken treu, denn 12 Patienten (86 %) gaben an, ihre Arzneimittel nie in einer anderen Apotheke besorgt zu haben. 2 Patienten (14 %) gaben an, nach einem gewissen Zeitraum ihre Studienapotheke nicht mehr besucht zu haben. Ein Patient gab als Begründung an, seine Arzneimittel in einer Versandapotheke zu besorgen. 11 Patienten (79 %) hatten in ihrer Apotheke einen festen Ansprechpartner.

Immerhin 10 Patienten (72 %) waren der Meinung, dass sie ihre Arzneimitteltherapie, ohne die erfahrene Pharmazeutische Betreuung, nicht so gut in Griff hätten. Die Hälfte der Patienten (50 %) sagte sogar aus, dass sie ohne die Beratungsgespräche nicht so konsequent ihre Arzneimittel einnehmen würden (siehe Abbildung 4.2-8). Diese Aussagen verdeutlichen die Wichtigkeit und Bedeutung einer konsequenten Pharmazeutischen Betreuung.

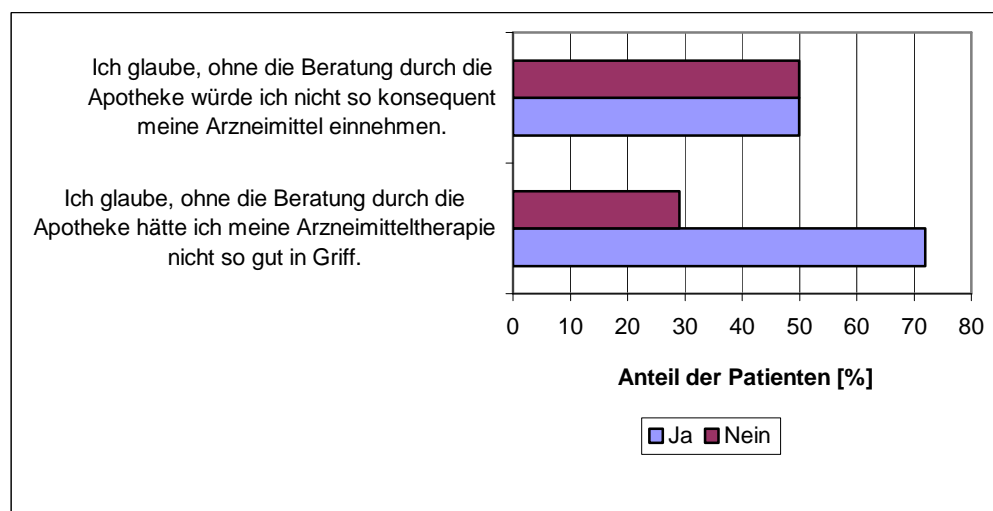


Abbildung 4.2-8 Darstellung der relativen Antworthäufigkeiten auf die den Patienten zum Studienende gestellten Fragen zur Arzneimittelberatung und -einnahme (n=14)

Abbildung 4.2-9 gibt eine Übersicht über die vom Patienten angegebenen Informationsquellen bezüglich Dosierung und UAW ihrer Arzneimittel. Es ergab sich, dass der Arzt bei der Aufklärung über Dosierung und UAW die größte Rolle spielt. Dies zeigt sich darin, dass alle Patienten angaben, Informationen zur Dosierung und Anwendung von ihrem Hausarzt erhalten zu haben und 79 % der Patienten von diesem zu UAW aufgeklärt wurden. Nur die Hälfte der Patienten erhielt vom Apotheker Informationen zu Dosierung und Anwendung. Allerdings erhielten 65 % der Patienten Informationen zu UAW. Hoch anzusehen ist der Anteil an Patienten (57 %), die Hinweise zu UAW in der Packungsbeilage nachlesen.

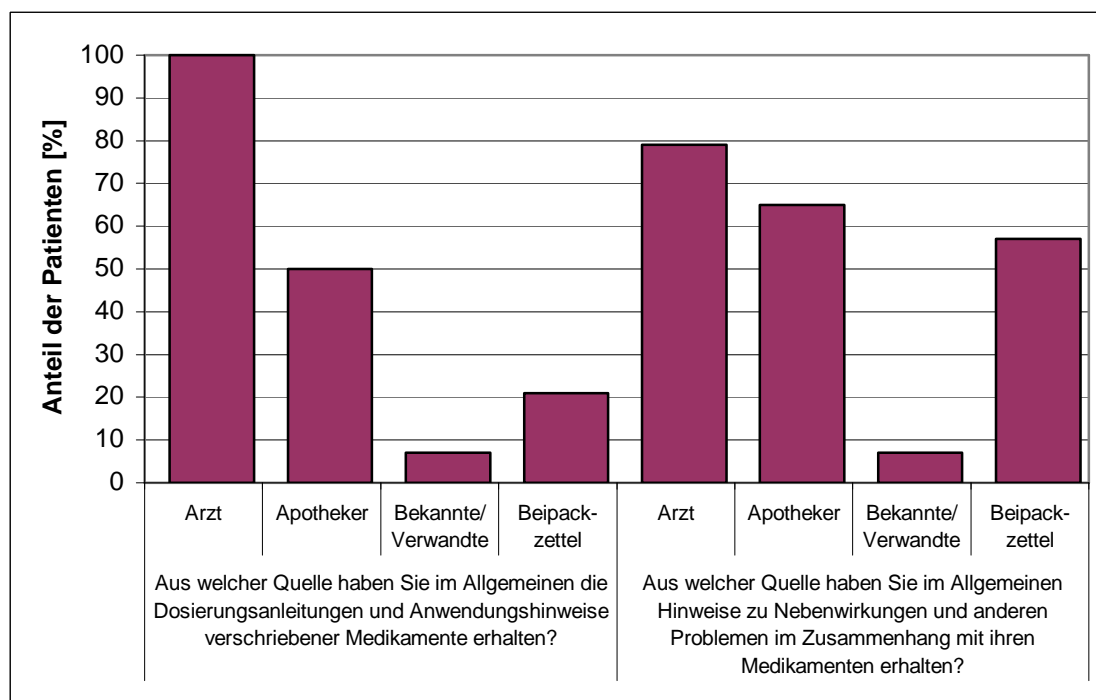


Abbildung 4.2-9 Darstellung der vom Patienten angegebenen Informationsquellen zur Dosierung, Anwendung und UAW. Mehrfachnennungen möglich (n=14)

Die Patienten sollten außerdem bewerten, wie fachkundig sie ihren Apotheker und ihren Hausarzt auf dem Gebiet der Arzneimittel hielten. 93 % der Patienten werteten ihren Apotheker als gut bzw. sehr fachkundig und 72 % der Patienten ihren Hausarzt gut bzw. sehr fachkundig. 76 % der Patienten empfanden die erfahrene Pharmazeutische Betreuung in der niedergelassenen Apotheke besser bzw. viel besser als vor Studienbeginn. 1 Patient (8 %) empfand die Betreuung gleich wie vor der Studie und 2 Patienten (15 %) bewerteten die Betreuung erstaunlicherweise schlechter (siehe Abbildung 4.2-10).

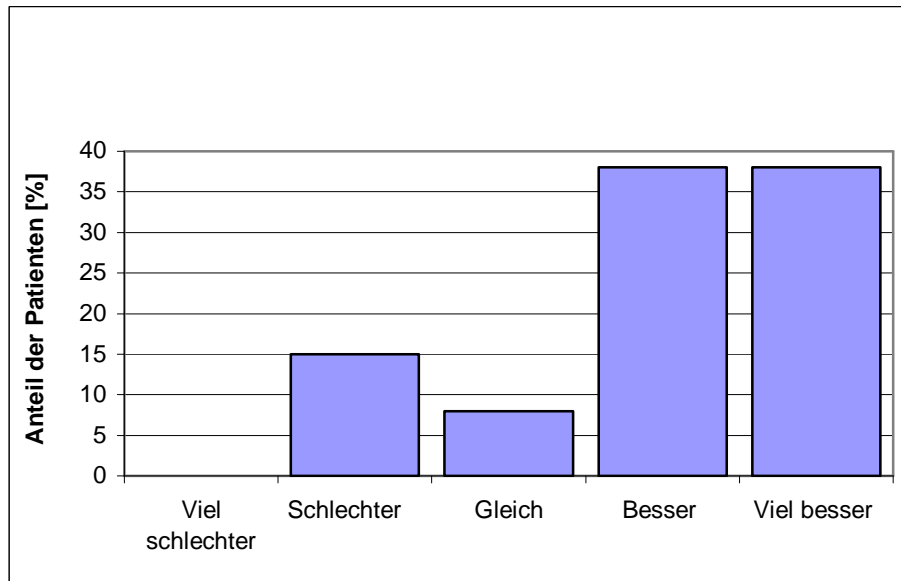


Abbildung 4.2-10 Bewertung der Pharmazeutischen Betreuung in den niedergelassenen Apotheken während der Studie im Vergleich zu vor der Studie durch die Patienten (n=14)

Einige Patienten formulierten auf den Abschluss-Fragebögen Kommentare, die der Tabelle 4.2-14 zu entnehmen sind. Interessant hierbei ist, dass nur wenige Patienten die Betreuung durch die niedergelassenen Apotheke kommentierten, sondern viele Aussagen die Ärzte und den Krankenhausapotheker der Universitätsmedizin Mainz betreffen.

Tabelle 4.2-14 Anmerkungen der Patienten zum Studienende

-
- Die Teilnahme an der Studie war erfolgreich und hilfreich.
 - Sehr gute Betreuung durch die Leberambulanz und die Krankenhausapotheke.
 - Meine Apothekerin ist sehr kompetent und hilfreich. Meine vorherige Hausärztin war nicht hilfreich, aber meine neue Hausärztin ist sehr hilfreich und kooperativ, auch mit der Uniklinik Mainz. Die ganze Mannschaft der Transplantationschirurgie sind die besten in Deutschland. Ich habe sie als sehr hilfreich, kompetent und menschlich erlebt. Deshalb komme ich immer gerne in die Klinik, jetzt als Selbsthilfegruppe-Berater. Dazu fühle ich mich verpflichtet und es ist auch gut für die Patienten in der Klinik. Mein zweites Leben macht mich sehr dankbar.
 - Art, sowie Inhalt der Informationen durch die Krankenhausapothekerin waren sehr hilfreich.
 - Das Thema „Hausarzt“ ruft bei mir widersprüchliche Gefühle hervor. Schon zweimal hat er Dosierungsänderungen übersehen. Dank der Beratung von Frau Kaiser passe ich selbst auf den Tacrolimuspiegel auf, die Dosis bestimmt natürlich der Arzt.
 - Ich bin im Krankenhaus von dem Personal immer gut unterstützt worden. Beklagen kann ich mich gar nicht. Ich bin sehr zufrieden und dankbar.
 - Alle Patienten sollten ein Handy oder einen Wecker stellen, damit diese alle 12 Stunden an die Prograf[®]-Einnahme erinnert werden. Kliniken sollten aktiver Organspende-Karten verteilen.
 - Die Hauptgespräche werden mit dem Arzt in der Leberambulanz in Mainz geführt.
 - Meine Apothekerin ist sehr informativ und besorgt über meine Gesundheit, obwohl sie nicht so viele Lebertransplantierte hat.
-

Auch die beiden Patienten, die nicht ambulant betreut werden wollten und der Patient, deren Apotheker die Betreuung ablehnte, bekamen den Abschlussfragebogen in einer leicht abgewandelten Version zugesandt. Dieser wurde von allen 3 Patienten beantwortet. Bei den Fragen zu Wirkung und Indikation, UAW, Interaktionen und Selbstmedikation haben alle 3 Patienten angegeben zu wenig, bzw. gar nicht beraten zu werden. Bei den Fragen zur Vermeidung UAW, Anwendung und Erläuterung der Wichtigkeit einer korrekten Einnahme der Arzneimittel, Aufbewahrung, Lebertransplantation, Lebensstil, Gesundheit sowie pflanzliche Präparate gab jeweils ein Patient (33 %) an, dazu ausreichend beraten zu werden und 2 Patienten (67 %) gaben jeweils an, gar nicht zu diesen Themen beraten zu werden. Ein Patient erhielt einen regelmäßig aktualisierten Medikamenteneinnahmeplan von seinem Apotheker, 2 Patienten hingegen bekamen nie einen Medikamenteneinnahmeplan überreicht. Alle 3 Patienten gaben an, ihre Arzneimittel in der Regel in einer Stammapotheke abzuholen. Allerdings hatte keiner der Patienten dort einen festen Ansprechpartner. Ein Patient (33 %) gab an, regelmäßig von einem Mitarbeiter seiner Apotheke zu seinen Arzneimitteln beraten zu werden. Dieser Patient gab an, dass er voll zufrieden mit der Beratung durch seinen Apotheker war und diese auch nützlich fand. Die beiden anderen Patienten wurden nicht beraten und waren auch mit der Beratungsleistung nicht zufrieden.

Alle drei Patienten gaben an, sich mit ihren Arzneimitteln gut auszukennen. 2 Patienten fühlten sich über ihre Lebertransplantation gut informiert und im Umgang mit ihrer Erkrankung sicher. Ein Patient meinte allerdings, dass er sich nicht gut informiert fühle und sich auch im Umgang mit seiner Erkrankung nicht sicher fühle. Alle Items zum Hausarzt bewerteten alle 3 Patienten sehr positiv. Alle 3 Patienten gaben an, Anwendungshinweise, Dosierungen und Angaben zu UAW ausschließlich von ihrem Arzt zu erhalten. Bei Problemen mit ihren Arzneimitteln würden alle 3 Patienten ausschließlich ihren Arzt befragen.

4.2.4.5 Patientenwissen zur immunsuppressiven Therapie

Am Studienende konnten 9 Patienten bezüglich ihres Patientenwissens zur immunsuppressiven Therapie befragt werden. Der Median, sowie der Durchschnittswert lagen jeweils bei 16,5 von 20 Punkten. Die geringste Punktzahl lag bei 13, die höchste Punktzahl bei 19. Die Ergebnisse unterschieden sich nur kaum von der ersten Befragung. Der Median lag hier ebenfalls bei 16,5 Punkten (Spanne: 9,5-19 Punkte). Ausnahmslos alle Patienten konnten zum Studienende die Fragen zu Indikation, Dosierung und Anwendung ihres Immunsuppressivums korrekt beantworten. Sicherlich aufgrund ihrer Erfahrung konnten weitaus mehr Patienten als bei der Erstbefragung die Fragen bezüglich der UAW beantworten. In diesem Bereich kam es zu einem Wissenszuwachs. 42 % mehr Patienten wussten, welche Probleme sich durch eine zu hohe Dosierung ergeben können und 19 % mehr Patienten konnten einige UAW aufzählen. Abbildung 4.2-11 stellt die einzelnen Ergebnisse der Befragung wenige Wochen nach Krankenhausentlassung und am Studienende gegenüber.

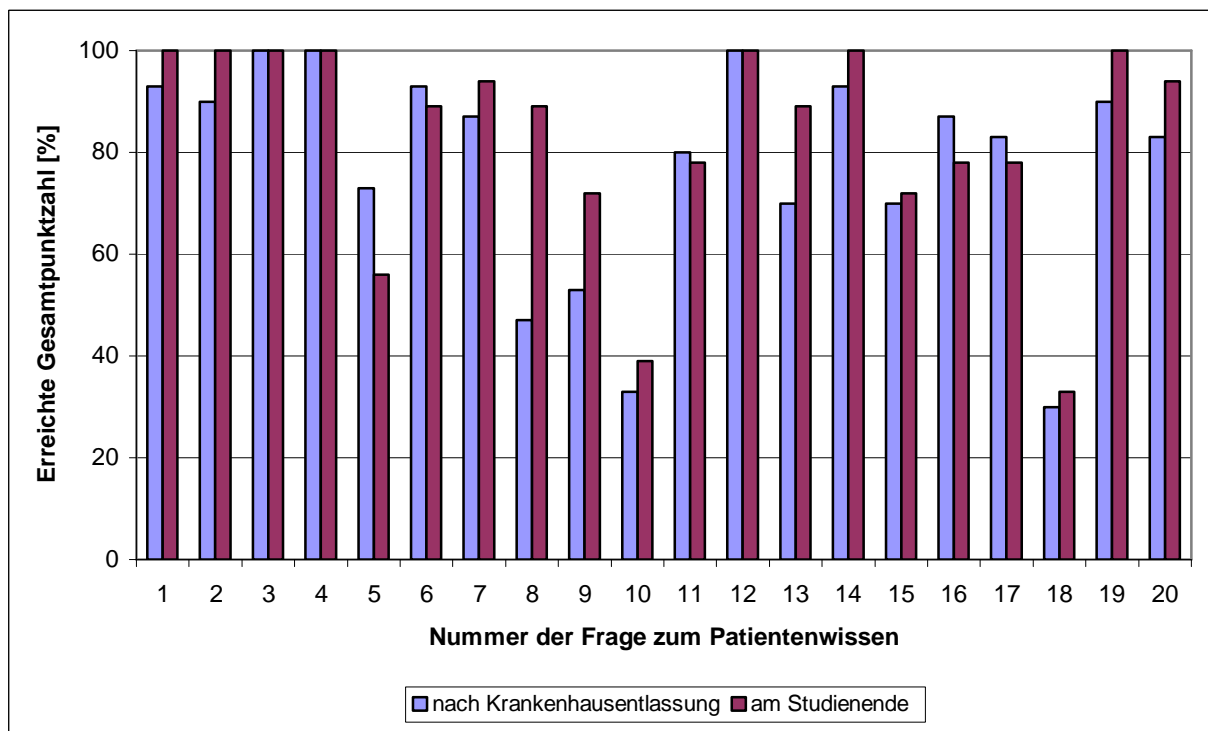


Abbildung 4.2-11 Patientenwissen zur immunsuppressiven Therapie nach Krankenhausentlassung (n=14) und nach 12 Monaten (n=9) im Vergleich

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

4.2.4.6 Arzneimittel-Compliance mit der immunsuppressiven Therapie

Am Studienende konnten 76 % der Patienten auf Basis des Morisky-Fragebogens als compliant eingeordnet werden. Keiner dieser Patienten verzichtete absichtlich auf eine Einnahme seines Immunsuppressivums. Die Ergebnisse erscheinen wesentlich besser als bei der Überprüfung des Patientenwissens zur Vormedikation. Durch die intensive Betreuung konnte im Verlauf der Studie die Compliance verbessert werden (Tabelle 4.2-15). Zu Beginn der Studie wurden nur 55 % der Patienten anhand des Morisky-Fragebogen als compliant eingestuft. Die durchschnittliche Punktzahl auf alle Patienten bezogen betrug zu Beginn der Studie 0,65 Punkte und verbesserte sich zum Studienende auf 0,29 Punkte. Von den drei Patienten, die nicht von einer niedergelassenen Apotheke betreut wurden, hatten zwei Patienten am Studienende eine Punktzahl von Null und ein Patient 2 Punkte.

Tabelle 4.2-15 Compliance aufgrund des Morisky-Fragebogens zu den Zeitpunkten t1 (zu Beginn der Studie, d. h. vor Pharmazeutischer Betreuung) und t2 (nach 12 Monaten Pharmazeutischer Betreuung) unter Angabe der absoluten und relativen Häufigkeiten

Punktzahl	t1 n=20	t2 n=17
0 (compliant)	11 (55 %)	13 (76 %)
1 (non-compliant)	5 (25 %)	2 (12 %)
2 (non-compliant)	4 (20 %)	2 (12 %)
3 (non-compliant)	0 (0 %)	0 (0%)
4 (non-compliant)	0 (0 %)	0 (0%)

11 Patienten (79 %) antworteten am Studienende bezüglich der Frage zur Selbsteinschätzung der Compliance, ihr Immunsuppressivum in den letzten 4 Wochen nie vergessen zu haben. 2 Patienten (14 %) gaben an, ihr Immunsuppressivum einmal in den letzten 4 Wochen vergessen zu haben und 1 Patient (7 %) berichtete seine Arzneimittel sogar zweimal vergessen zu haben. Von den Patienten, die nicht im Rahmen des Projekts von einer niedergelassenen Apotheke betreut wurden, gab nur 1 Patient an, seine Arzneimittel nie vergessen zu haben und wäre somit als compliant einzustufen. Zwei Patienten gaben an, in den letzten vier Wochen ihre immunsuppressiven Arzneimittel oft bzw. 3 mal vergessen zu haben und wären somit als non-compliant einzustufen (Tabelle 4.2-16).

Der Durchschnittswert aller Patienten im MESI-Fragebogen lag bei 12,2 Punkten (Median 14 Punkte), die niedrigste erreichte Punktzahl lag bei 4, die höchste Punktzahl bei 20. Anhand des MESI-Fragebogens wurden 4 von niedergelassenen Apothekern betreute

(29 %) und einer der 3 nicht betreuten Patienten als non-compliant eingestuft (Tabelle 4.2-16).

Im ersten Jahr nach Transplantation wurden während der Ambulanzbesuche in der Universitätsmedizin Mainz bei 19 Patienten 173 Tacrolimus-, Ciclosporin bzw. Sirolimus-Blutspiegel bestimmt. 20 davon (12 %) lagen im subtherapeutischen Bereich. 9 Patienten (47 %) hatten mindestens einen im subtherapeutischen Bereich liegenden Blutspiegel und wurden somit als non-compliant bezüglich der Blutspiegel eingestuft (Tabelle 4.2-16).

Durchweg alle Apotheker waren anhand der Frage zur Einschätzung der Compliance ihres Patienten überzeugt, dass ihr Patient seine Arzneimittel regelmäßig einnehme (Tabelle 4.2-16).

Die Ergebnisse der beschriebenen Meßmethoden (Morisky, Selbsteinschätzung Patient, MESI, Blutspiegel, Einschätzung niedergelassener Apotheker) wurden verglichen und die Gesamtcompliance der Patienten zum Studienende ermittelt. Demnach konnten 13 Patienten (76 %) als compliant und 4 Patienten (24 %) als non-compliant eingestuft werden. Erstaunlicherweise waren davon 2 der ambulant betreuten Patienten (14 %) und 2 der 3 nicht ambulant betreuten Patienten (67 %) non-compliant. Somit waren 12 von niedergelassenen Apothekern betreute Patienten (86 %) compliant. Die vergleichende Darstellung der Ergebnisse findet sich in Tabelle 4.2-16.

Tabelle 4.2-16 Prozentsatz complianter Patienten in Abhängigkeit der Compliance-Messmethoden und der Gesamtcompliance (absolute und relative Häufigkeiten)

	eingeschlossene Studienpatienten (n=20*)	Von niedergelassenen Apothekern betreute Patienten (n=15)	Nicht von niedergelassenen Apothekern betreute Patienten (n=3)
Morisky (n=17)	13 (76 %)	11 (79 %)	2 (67 %)
Selbsteinschätzung Patient (n=17)	12 (71 %)	11 (79 %)	1 (33 %)
MESI (n=17)	12 (71 %)	10 (71 %)	2 (67 %)
Blutspiegel (n=19)	10 (53 %)	8 (53 %)	2 (67 %)
Einschätzung niedergel. Apotheker (n=12)	12 (100 %)	12 (100 %)	-
Gesamtcompliance (n=17)	13 (76 %)	12 (86 %)	1 (33 %)

* 2 Patienten verstorben

4.2.5 Die intersektorale Betreuung (Seamless Care)

4.2.5.1 Entlassungsmanagement

Die Entlassungsgespräche zwischen Krankenhausapotheker und Patienten konnten problemlos durchgeführt werden. Das Entlassungsgespräch gab den Patienten Sicherheit und Fragen konnten nochmals gestellt werden. Die zeitnahe Vorbereitung der Medikationspläne für Patienten, niedergelassene Ärzte und niedergelassene Apotheker war in der Regel ohne Schwierigkeiten machbar. In wenigen Fällen wurde trotz Abstimmung mit den Stationsärzten kurzfristig die Medikation geändert, sodass Pläne nochmals umgeschrieben werden mussten. In der Regel wurden die für niedergelassene Ärzte bestimmten Medikationspläne den Entlassbriefen angefügt oder nach telefonischer Rücksprache mit der Arztpraxis wurden die Medikationspläne umgehend per Fax oder Email zugestellt. Die niedergelassenen Apotheker erhielten die Medikationspläne per Fax oder Email. Die Rückmeldung der Ärzte gegenüber den Medikationsplänen war positiv, Einwände wurden nicht geäußert. Auch alle Apotheker bewerteten den Medikationsplan als sehr hilfreich.

4.2.5.2 Die Bewertung der Pharmazeutischen Betreuung durch niedergelassene Apotheker

12 der 15 niedergelassenen Apotheker füllten den Abschluss-Fragebogen zum Studienende aus und sendeten ihn zur Auswertung an die Apotheke der Universitätsmedizin Mainz. Alle Apotheker (100 %) gaben an, allgemein positiv gegenüber Pharmazeutischer Betreuung eingestellt zu sein und zeigten sich offen für die Teilnahme an weiteren Projekten zur Pharmazeutischen Betreuung. Alle Apotheker konnten sich vorstellen, dass eine Pharmazeutische Betreuung lebertransplantierten Patienten auch außerhalb einer Studie möglich wäre und wollten ihre Patienten auch nach dieser Studie mit ausführlichen Beratungsgesprächen weiter pharmazeutisch betreuen. 10 Apotheker (83 %) konnten die Pharmazeutische Betreuung gut in den Apothekenalltag integrieren. 2 Apotheker (17 %) mussten diese Frage verneinen. Abbildung 4.2-12 stellt dar, welche Probleme in welcher Häufigkeit während der Pharmazeutischen Betreuung von den niedergelassenen Apothekern angegeben wurden. Demnach hatten 25 % der Apotheken Personalmangel zu beklagen, 25 % fanden die Umsetzung zu zeitaufwendig und 33 % die Dokumentationen zu zeitaufwendig. Ein Apotheker (8 %) hatte unkooperative Ärzte zu beklagen und ein weiterer Apotheker (8 %) klagte über mangelnde Mitarbeit seines Patienten. 2 Apotheker (17 %) gaben außerdem an, dass ihre Patienten sich nicht an Absprachen und Termine gehalten hätten.

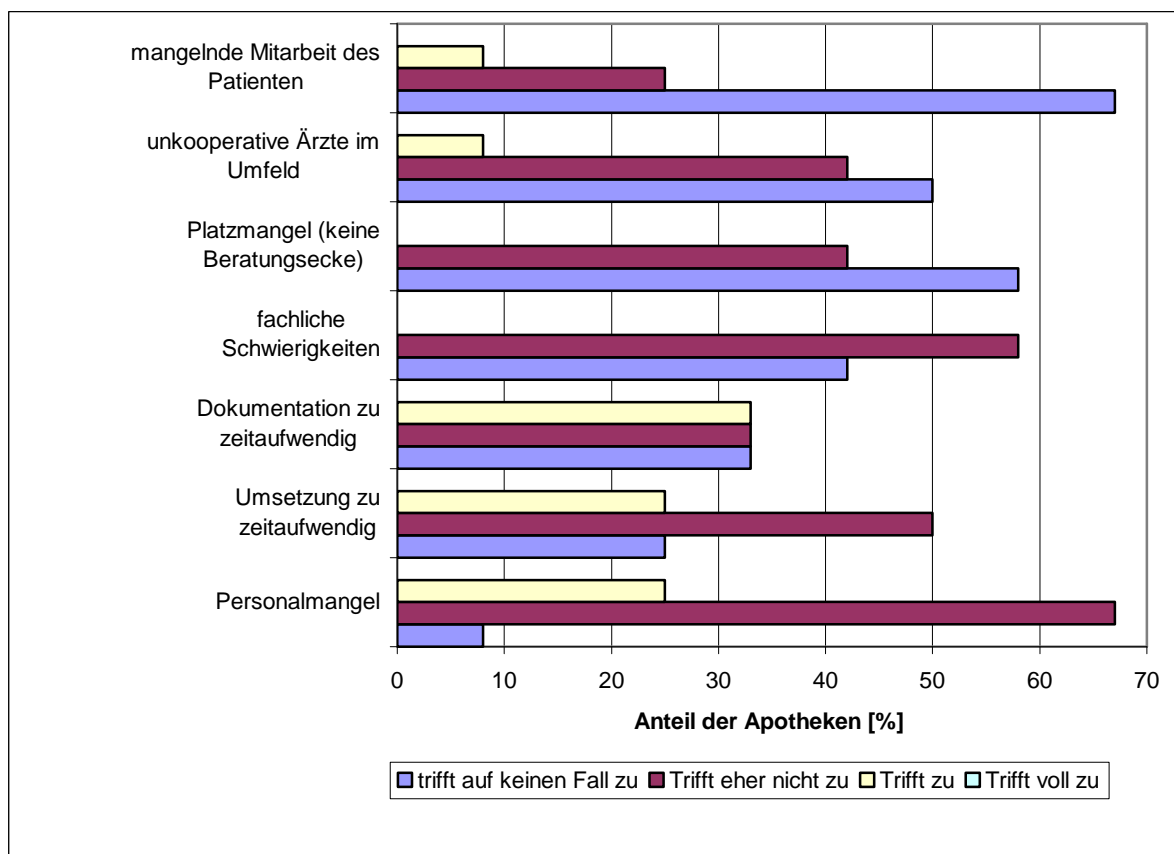


Abbildung 4.2-12 Häufigkeitsverteilung der während der ambulanten Pharmazeutischen Betreuung aufgetretenen Probleme in den niedergelassenen Apotheken (n=12)

8 weitere während der Betreuung erlebte Probleme wurden von den Apothekern als Freitext formuliert. Diese sind der Tabelle 4.2-17 zu entnehmen.

Tabelle 4.2-17 Von niedergelassenen Apothekern berichtete Probleme während der ambulanten Pharmazeutischen Betreuung

- Durch körperliche Schwäche war es dem Patienten nicht immer möglich an Gesprächen teilzunehmen.
- Der Patient hat gegen Ende der Studie Termine nicht eingehalten und war nur noch schwer zu erreichen.
- Der Patient ist jung und motiviert ein „normales“ Leben zu führen. Er ist zwar sehr offen, aber evtl. doch bemüht kleine Probleme zu überspielen.
- Der Patient befindet sich für einen langen Urlaub in den USA, deshalb kann vorerst kein Gespräch stattfinden.
- Die meisten Gespräche haben wir mit dem Ehegatten geführt. Durch häufige Dosierungsumstellungen war das Medikationsprofil sehr unübersichtlich.
- Häufige Umstellungen und Dosisanpassungen machen es schwierig beim Medikationsbogen auf dem Laufenden zu bleiben. Insbesondere dann, wenn Medikamente nicht durch den pharmazeutisch betreuten Patienten, sondern durch Verwandte abgeholt werden.
- Ausführliche Beratungsgespräche und Dokumentationen waren während der Arbeitszeit, aufgrund der Personalstruktur und wechselnder Arbeitszeiten kaum möglich. Gespräche wurden aus diesem Grund außerhalb der Arbeitszeit geführt.
- Als Apotheke mit relativ vielen Mitarbeitern war es schwierig, trotz Kundenkarteneintrag, jedem bewusst zu machen, dass der Patient pharmazeutisch betreut wird.

Das Manual zur Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierte Patienten wurde von den niedergelassenen Apothekern unterschiedlich genutzt. Obwohl 92 % der Apotheker das Manual hilfreich fanden, gab die Hälfte der Apotheker an, dieses eher nicht genutzt zu haben. Weitere Bewertungen der Apotheker zum Manual sind der Abbildung 4.2-13 zu entnehmen.

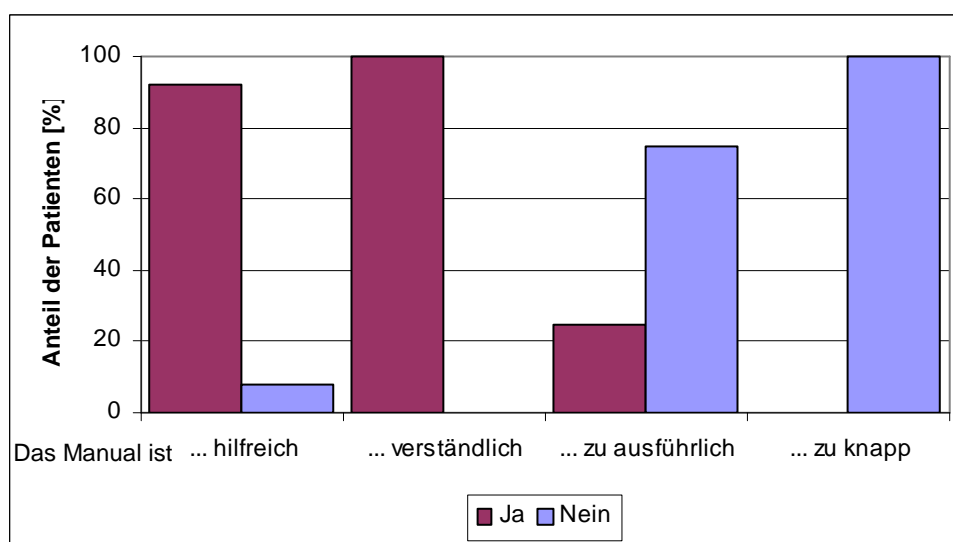


Abbildung 4.2-13 Meinungsbild der niedergelassenen Apotheker zum Manual der Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierte Patienten (n=12)

Bei Entlassung des Patienten aus dem Krankenhaus erstellte der Krankenhausapotheker für jeden betreuenden niedergelassenen Apotheker einen ausführlichen Medikationsplan. Dieser wurde von allen niedergelassenen Apothekern als sehr hilfreich bewertet. 84 % der Apotheker hatten den Eindruck, dass ihr Patient gerne an dem Projekt teilgenommen hat und 92 % der Apotheker schätzten die Zusammenarbeit mit dem Patienten als „gut“ ein. Weitere Einschätzungen der niedergelassenen Apotheker zu ihren Patienten enthält Abbildung 4.2-14.

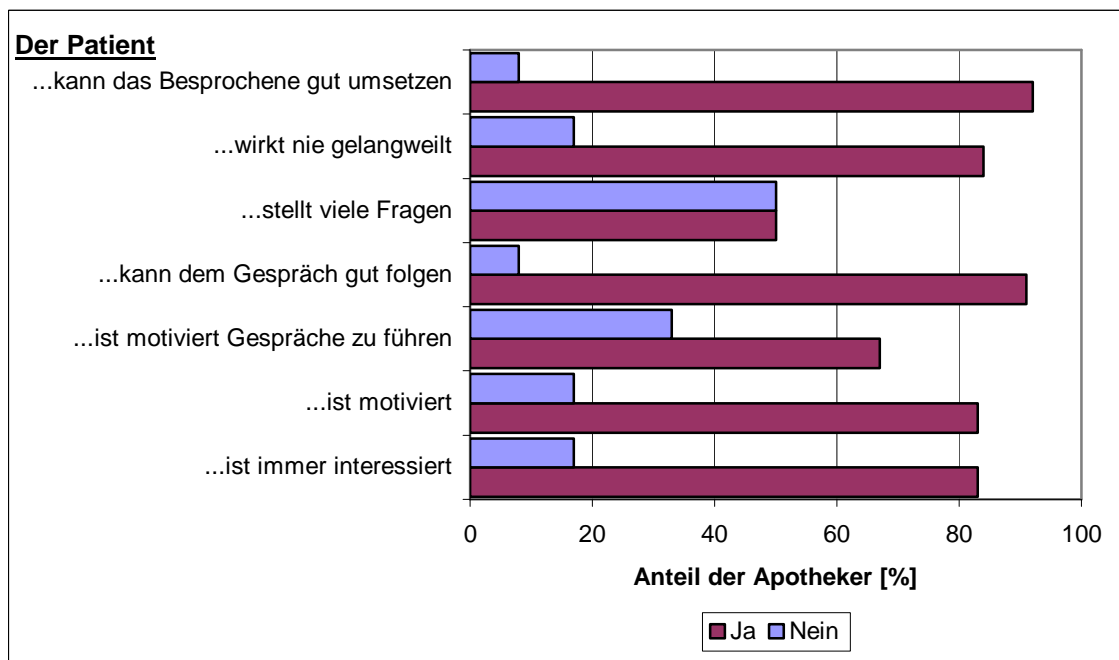


Abbildung 4.2-14 Ausgewählte Ergebnisse der Befragung der niedergelassenen Apotheker zur Beurteilung des betreuten Patienten (n=12)

Bei der Beurteilung der Zusammenarbeit mit den Ärzten, gaben 3 Apotheker (25 %) an, dass keine Zusammenarbeit mit Ärzten stattgefunden hätte. Lediglich 1 Apotheker gab an, dass durch die Pharmazeutische Betreuung die Zusammenarbeit mit den Ärzten verstärkt wurde und sich das Apotheker / Arzt – Verhältnis im Hinblick auf Kontakthäufigkeit und Qualität des Verhältnisses verbessert habe. Alle anderen Apotheker konnten dem nicht zustimmen. Ein Apotheker (11 %) gab an, dass er Schwierigkeiten hätte, dem Arzt gegenüber Kritik zu äußern. 89 % der Apotheker hatten hiermit keine Schwierigkeiten. 4 Apotheker (67 %) gaben an, dass eigene Anregungen von den Ärzten akzeptiert wurden. 2 Apotheker (33 %) gaben an, dass dies nicht der Fall wäre und 3 Apotheker wollten hierzu keine Angaben machen. 57 % der Apotheker gaben an, dass die Zusammenarbeit mit den Ärzten zum Klären AbP gut funktioniert hat. 43 % gaben an, dass dies nicht der Fall wäre. 2 Apotheker (22 %) wollten hierzu keine Aussage treffen.

Einige Apotheker nutzten die Möglichkeit eigene Anmerkungen und Kommentare abzugeben. Diese sind in Tabelle 4.2-18 aufgeführt.

Tabelle 4.2-18 Anmerkungen der niedergelassenen Apotheker am Studienende

- Der Patient war bezüglich seiner Medikamente sehr selbständig und gut informiert.
 - Hat Spaß gemacht und war eine schöne Abwechslung zum Apothekenalltag.
 - Der Patient bedurfte keiner besonderen intensiven Betreuung. Er ist gut informiert und ist inzwischen ein ganz „normaler“ Patient.
 - Zwischen Hausarzt und uns entstand kein besonderer Kontakt. Man hatte den Eindruck, dass lediglich die Empfehlungen der Klinik rezeptiert wurden und kein Bedarf an einer gemeinsamen Betreuung bestand.
 - Der Medikationsbogen von der Klinik ist für den Einstieg sehr wichtig! Auch Berichte von Hausärzten und Fachärzten sind wichtig. Diese erhielt ich durch den Patienten. Die Zusammenarbeit war gut!
 - Das Erkennen AbP fand ich sehr schwer. Was gehört alles dazu? Wie erkenne ich alle am besten? Vielleicht könnte man hier weitere und viele Beispiele ins Manual aufnehmen.
 - Dadurch, dass der Patient sehr motiviert und eigenständig war, hat er selbst viel mit den Ärzten gesprochen (was sicherlich auch gut so ist). Allerdings ist sein Vertrauen zu den Fachärzten der Uniklinik weitaus größer als zu seinem Hausarzt. Es war nicht leicht mehr Vertrauen in den Hausarzt aufzubauen. Ist aber vielleicht nicht in allen Fällen Apothekeraufgabe.
 - Z.T. gab es Unsicherheiten bei Fachärzten (z. B. Zahnarzt), die nicht im Umgang mit transplantierten Patienten vertraut sind. Probleme wurden an uns weiterdelegiert.
 - Der Patient ist sehr froh darüber, dass er uns als Ansprechpartner hat, an den er sich mit Fragen und Unsicherheiten immer wenden kann.
 - In den Beratungsgesprächen wurden Dosisänderungen und Therapieänderungen besprochen. Es traten keinerlei Probleme auf.
-

4.2.5.3 Kontakte niedergelassene Apotheker / Krankenhausapotheker

9 Apotheker kontaktierten während des Studienzeitraumes den Krankenhausapotheker. In 12 Fällen erfolgte die Kontaktaufnahme telefonisch und in 2 Fällen per Email. 6 Apotheker nahmen während des Studienzeitraumes keinen Kontakt, 5 Apotheker nahmen einmal, 3 Apotheker nahmen zweimal und ein Apotheker dreimal Kontakt auf. Schwerpunktmäßig wurde der Krankenhausapotheker aufgrund von Fragen zu UAW und Interaktionen kontaktiert. Die zwischen Krankenhausapotheker und niedergelassenen Apotheker besprochenen Themen sowie deren Anzahl sind der Tabelle 4.2-19 zu entnehmen.

Tabelle 4.2-19 Beratungsinhalte zwischen Krankenhausapotheker und niedergelassenen Apothekern unter Angabe der Art und Häufigkeit (gesamt: 26)

Beratungsinhalte	Anzahl
• UAW	5
• Interaktionen	5
• Spezifische Fragen zur Immunsuppression	3
• Laborwerte / Blutspiegel	3
• Arzneimittelleinnahme / Anwendung	3
• Fehlender Patientenkontakt	2
• Arzneimittelauswahl	2
• Lebertransplantation	1
• Reimport	1
• Organisatorisches bezüglich der Studie	1

4.2.5.4 Kontakte Patienten / Krankenhausapotheker

9 Patienten suchten während der ambulanten Studienphase insgesamt 24 mal den Krankenhausapotheker auf und baten um ein Beratungsgespräch bzw. um die Beantwortung von Fragen. Erstaunlich ist die hohe Anzahl an Kontaktaufnahmen (20 x) von niedergelassenen Apothekern betreuten Patienten. Der Krankenhausapotheker führte 5 ausführliche Beratungsgespräche mit Patienten, die stationär wiederaufgenommen wurden und 5 ausführliche Beratungsgespräche mit Patienten, die ambulant die Krankenhausapotheke besuchten. Zusätzlich fanden 3 kurze Rücksprachen zwischen Patienten und Krankenhausapotheker statt. 9 Patienten nahmen telefonisch Kontakt zum Krankenhausapotheker auf und zweimal erfolgte der Kontakt über Email. Die Beratungsdauer betrug durchschnittlich 17 Minuten. Das kürzeste Gespräch betrug 5 Minuten, das längste 35 Minuten. 4 der Beratungsgespräche wurden mit Patienten geführt, die nicht von einem niedergelassenen Apotheker betreut wurden.

Abbildung 4.2-15 stellt die Art und Häufigkeit der geführten Gespräche für jeden einzelnen Patienten dar.

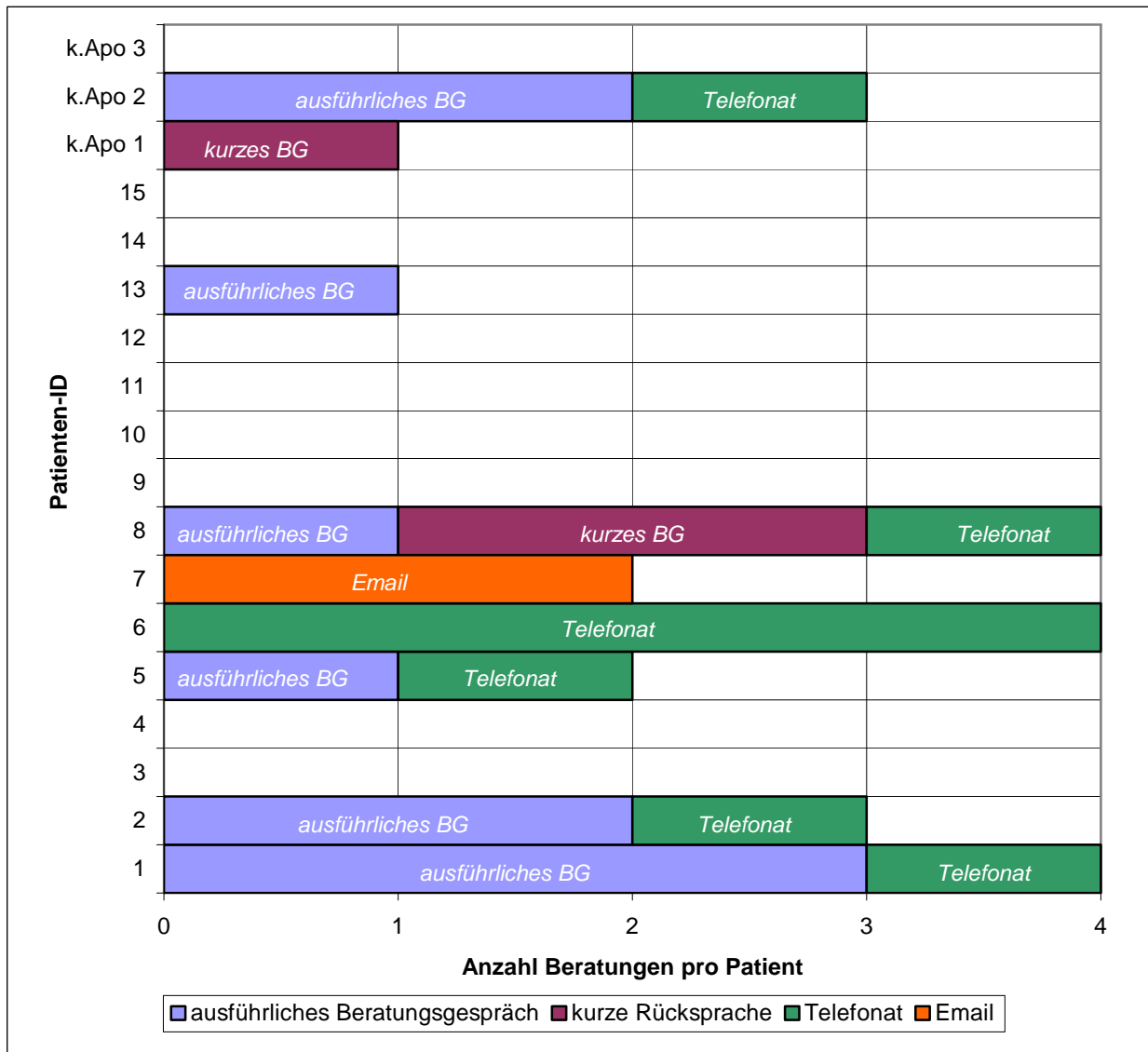


Abbildung 4.2-15 Art und Häufigkeit der Patientenberatungen durch den Krankenhausapotheker nach Entlassung der Patienten aus dem Krankenhaus (BG=Beratungsgespräch, k.Apo=keine betreuende Apotheke, gesamt: 24)

Die von den Patienten nachgefragten Beratungsinhalte sind der Tabelle 4.2-20 zu entnehmen. Am häufigsten wurden Fragen zur Arzneimittelanwendung, zur Ernährung und zu Blutspiegel- sowie Laborwerten gestellt. In 4 Fällen wünschten die Patienten die Erstellung eines Medikamenteneinnahmeplans.

Tabelle 4.2-20 Beratungsinhalte der vom Krankenhausapotheker nach Abschluss des Krankenhausaufenthaltes geführten Gespräche mit den Studienpatienten (gesamt: 37)

Beratungsinhalte	Anzahl
• Blutspiegel- und Laborwerte	4
• Ernährung	4
• Dosierung und Anwendung	4
• Integration der Tabletteneinnahme in den Alltag	4
• Erstellung eines Medikamenteneinnahmeplans	4
• Beratung bei Abstoßungsreaktionen	3
• Koordination einer Verordnung / Bestellung eines Medikamentes	3
• Substitution	2
• Interaktionen	2
• UAW	2
• Motivation des Patienten	1
• Verordnungsfehler	1
• Beratung zu spezifischen Arzneimitteln	1
• Verträglichkeit der Medikamente / Allgemeinbefinden	1
• Unterstützung bei der Hausarztsuche	1

5 Diskussion

5.1 Langzeitcompliance lebertransplantiertes Patienten mit der immunsuppressiven Therapie

5.1.1 Studienteilnahme

Es konnten weniger Patienten als gewünscht in die Studie eingeschlossen werden. Nur 56 % der angeschriebenen Patienten waren interessiert an der Studie teilzunehmen. Das mangelnde Interesse könnte darin begründet sein, dass die Einladung zur Studie nicht im persönlichen Gespräch erfolgte, sondern die Patienten die Unterlagen per Post erhielten. Der Postweg war gewählt worden, weil aufgrund des länger zurückliegenden Transplantationszeitpunktes die Patienten nur sehr unregelmäßig und selten die Transplantationsambulanz besuchten. Je länger die Lebertransplantation zurücklag, umso weniger Patienten konnten angeschrieben werden, da vor einigen Jahren die Zahl durchgeführter Transplantationen geringer war. 1997 beispielsweise wurden in Mainz nur 6 Lebertransplantationen durchgeführt. Hinzu kommt, dass im Laufe der Zeit einige Patienten verstorben und verzogen sind. Das Studiendesign sah eine Einteilung in 4 Subgruppen vor. Die Zahl der Patienten pro Subgruppe, die einer Teilnahme zustimmten, unterschied sich stark voneinander. Je länger der Transplantationszeitpunkt zurücklag, umso weniger Patienten willigten ein an der Studie teilzunehmen. 66 % der Patienten 2 y.p.t., 56 % der Patienten 5 y.p.t., 45 % der Patienten 7 y.p.t. und 33 % der Patienten 10 y.p.t. stimmten einer Teilnahme zu. Ein Grund könnte sein, dass Patienten, deren Transplantation weiter zurücklag weniger motiviert waren an der Studie teilzunehmen.

5.1.2 MEMS®

In vielen Studien wird berichtet, dass Selbsteinschätzungen und Arzneimittelschwundmessungen die Compliance um 20 bis 30 % überschätzen.^{51;224-227} Ebenso eignet sich die Auswertung von Blutspiegeln aufgrund ihrer Zuverlässigkeit nur begrenzt zur alleinigen Compliance-Ermittlung. MEMS® werden aufgrund ihrer Zuverlässigkeit und der hohen Datenqualität von vielen Autoren als Goldstandard der Compliance-Messung bezeichnet.⁵¹ Sicherlich stellt die Compliance-Messung mittels MEMS® für Forschung und klinische Praxis einen großen Fortschritt dar. Doch vermuten Liu et al., dass MEMS®-Auswertungen die Compliance aufgrund von Fehlinterpretationen unterschätzen.²²⁴ Bova et al. stellten fest, dass 36 % der Patienten die MEMS® nicht richtig anwenden. 41 % der Studienpatienten entnahmen beim Öffnen des MEMS® teilweise bzw. immer mehr als eine Dosis. 26 % der Patienten öffneten manchmal den MEMS® ohne eine Dosis zu entnehmen.²²⁸ Bei der Datenauswertung muss somit bedacht werden, dass nicht jedes Öffnen des Behälters ohne

weiteres einer Arzneimitteleinnahme gleichgesetzt werden kann. Ebenso entspricht nicht jedes Nichtöffnen einer fehlenden Arzneimitteleinnahme. Das größte Problem in diesem Zusammenhang ist die Verwendung von Arzneimitteldispensern (Tages-, Wochendosetten) durch die Studienpatienten.^{228;229} In der vorliegenden Studie wurden die Patienten instruiert, während des Beobachtungszeitraumes von Arzneimitteldosetten abzusehen. Da das Studiendesigns eine verdeckte Messung vorsah, konnten die Patienten nur begrenzt aufgeklärt werden und nicht alle Patienten hatten somit das Bewusstsein für diese Problem. Bei 26 % der Patienten bestand der dringende Verdacht, dass sie eine Wochendosette verwendeten, da ein Öffnen des Behälters nur etwa wöchentlich erfolgte. Dies erklärt die hohe Drop-out-Rate bei der Untersuchung mittels MEMS[®] in der vorliegenden Studie. Bei Studien mit HIV-Patienten werden ebenfalls von 26 % und von 37 % der Patienten berichtet, die trotz Aufklärung ihre Arzneimittel vorrichteten.^{228;230} Bei den genannten Studie handelte es sich um offene Compliance-Messungen. In der Studie von Klein mit lebertransplantierten Patienten benutzten 12 % der Patienten Wochendosetten.¹⁴⁹ Der geringere Prozentsatz ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass diesem Patientenkollektiv die MEMS[®] direkt nach ihrer Transplantation ausgehändigt wurden und sie es bisher noch nicht gewohnt waren, ihre Arzneimittel in Wochendosetten vorzurichten. Liu et al. berichteten in ihrer Studie an HIV-Patienten von einem Datenverlust in Höhe von 20 % aufgrund des Vorrichtens von Medikamenten.²²⁴ Laut Bova et al. gebrauchen mehr als 1/3 der Patienten, die ursprünglich Arzneimitteldosetten verwendeten und einer Beobachtung mittels MEMS[®] zustimmten, im Laufe der Zeit wieder ihre Dosetten statt der MEMS[®]. Es wäre daher zu überlegen, Patienten, die Arzneimitteldosen verwenden, grundsätzlich von einer Untersuchung mittels MEMS[®] auszuschließen. Dies könnte allerdings zu einer erheblichen Verkleinerung potentieller Studienkollektive führen. Nicht nur Wochendosetten sind ein Problem, auch das Vorrichten für den kommenden Einnahmezeitpunkt stellt ein Problem dar. Vielen Patienten sind die MEMS[®]-Behälter zu groß und somit umständlich zu transportieren. Die nächste Dosis wird deshalb von manchen Patienten aus dem Behälter in ein handlicheres Gefäß umgefüllt.²²⁸ Bei 6 der 29 Patienten (21 %) konnte aus diesem Grund nur ein 1 x tägliches Öffnen bei regelhafter 2 x täglicher Einnahme ausgewertet werden. In der früheren Studie berichtete Klein ebenfalls von 20 % der Patienten, die Tagesdosetten verwendeten.¹⁴⁹ Aus den genannten Gründen sollten zur Compliance-Bestimmung immer mehrere Messmethoden genutzt werden, da eine isolierte Betrachtung einzelner Compliance-Parameter zu einer Fehleinschätzung der Compliancerate führt.

Es ist schwierig die Ergebnisse verschiedener Studien miteinander zu vergleichen, da es keine Standards bezüglich der Messmethoden und der methodischen Vorgehensweise sowie der Definition von Non-Compliance gibt. Unterschiede bezüglich der gefundenen

Complianceraten sind aus diesen Gründen unvermeidbar und der Vergleich der Ergebnisse aus verschiedenen Studien äußerst schwierig. Es stellt sich auch die Frage, ob korrigierend in die mit MEMS[®] erhaltenen Daten eingegriffen werden sollte. Über die Anpassung von MEMS[®]-Protokollen gibt es bisher keinen Konsens. Andererseits darf auch die Anpassung der Daten keinen Bias erzeugen. Manche Autoren geben an, die Daten nie anzupassen, andere Autoren wiederum nehmen in bestimmten Fällen Änderungen vor. In der vorliegenden Studie wurden Daten, bei denen offensichtlich war, dass die registrierten Daten nicht mit dem Einnahmeverhalten korrespondierten, angepasst. Jedoch wurde stets darauf geachtet, eine Verzerrung der Ergebnisse zu vermeiden. Der Algorithmus der Datenanpassung ist in Kapitel 3.1.2 ausführlich beschrieben. Ohne Anpassung der MEMS[®]-Ereignisse, wären die Complianceraten wahrscheinlich zu niedrig eingestuft. Es bleibt offen, ob manche Patienten tatsächlich nur einmal statt zweimal täglich ihr Immunsuppressivum eingenommen haben und die Compliance-Werte durch die Anpassung fälschlicherweise zu hoch eingeschätzt wurden. Patienten, die ihren Behälter annähernd nur einmal wöchentlich öffneten, wurden von der Auswertung der Dosing, Taking und Timing Compliance sowie der Drug Holidays ausgenommen, da mit hoher Wahrscheinlichkeit davon auszugehen war, dass diese ihre Arzneimittel in einer Wochendosette vorrichteten. Bei diesen Patienten wurde die Compliance mit Annahme einer wöchentlichen Einnahme überprüft. Die Ergebnisse waren jedoch nicht aussagekräftig, da die Behälter nicht regelmäßig immer am gleichen Wochentag geöffnet wurden, sondern teilweise einen Tag früher oder später und bei vielen Patienten zusätzliche Öffnungen der Behälter, beispielsweise vor Wochenenden, vorlagen. Eine Möglichkeit, um Anpassungsprobleme zu umgehen, könnte darin bestehen, allen Patienten anzuraten, jegliche Unstimmigkeiten aufzuschreiben, d. h. öffnet der Patient seine MEMS[®]-Dose ohne eine Dosis zu entnehmen oder entnimmt er mehr als eine Dosis, so sollte er dies auf einem ihm mitgegebenem Formular notieren. So können im nachhinein Anpassungen bei der Auswertung vorgenommen werden. Allerdings lässt sich dies nur bei einer offenen Compliance-Messung realisieren. Deswegen musste in vorliegender Studie darauf verzichtet werden.

Die Compliance-Messung der vorliegenden Studie erfolgte verdeckt, da Studien belegt haben, dass eine offene Compliance-Messung die Studienergebnisse signifikant verfälscht.^{215;231-233} Die Autoren argumentieren, dass eine offene Compliance-Messung das normale Einnahmeverhalten der Patienten beeinflusst, da sich die Patienten beobachtet fühlen. Die Compliance ist aus diesem Grund häufig besser als außerhalb der Studie. Allerdings haben kürzlich Denhaerynck et al. eine interessante Studie veröffentlicht. Demnach erhöhe sich im ersten Monat einer offenen Compliance-Messung die Taking Compliance um 30 % und die Timing Compliance um 25 %. Doch hält dieser Zustand nur

über 5 Wochen an. Nach 35 Tagen stabilisieren sich die Compliance-Werte.²³⁴ Eine weitere Studie spricht von 40 Tagen bis das Einnahmeverhalten wieder seinen Ursprungswert einnimmt.²³⁵ Es wäre somit zu überlegen, in zukünftigen Studien ein offenes Design zu wählen. Der Vorteil wäre, dass die Patienten durch Einweisung in das System dieses besser verstehen und Unstimmigkeiten durch Fehlbenutzung der MEMS[®] mit großer Wahrscheinlichkeit verringert werden könnten. Den Patienten sollte allerdings eine Experimentierzeit von 4 bis 5 Wochen gegeben werden, bevor die eigentliche Messung beginnt, damit sich die Studienteilnehmer an die Beobachtung und an das Gerät gewöhnen können.

Eine weitere Möglichkeit um Unstimmigkeiten bei der Compliance-Messung zu vermeiden, ist die Messung mittels OtCM-Blister. Anhand eines auf den Blister aufgebrachten selbstklebenden RFID-Etiketts werden Datum und Uhrzeit der Tablettenentnahme aufgezeichnet. Der größte Fortschritt solcher Systeme besteht darin, dass jede einzelne Tablettenentnahme registriert wird und Überdosierungen sowie Dose Dumping erkennbar werden. Zu Beginn der Studie waren OtCM-Blister allerdings noch kein validiertes Studieninstrument. Jedoch beschäftigen sich derzeit in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz 2 Studien mit der Validierung und dem Einsatz solcher Systeme am Patienten.⁶³

Die MEMS[®]-Elektronik ist ein sehr robustes Messinstrument. Von technischen Problemen wird nur selten berichtet. Die Firma Aardex Ltd (Zug, Schweiz) bestätigt die Wasser-, Wärme- und Kältebeständigkeit sowie die Erschütterungsfestigkeit ihrer Geräte. Es wird eine potentielle Ausfallquote von 0,5 % angegeben.²³⁶ Auch in der vorliegenden Studie war ein MEMS[®] (3 %) defekt und die Daten nicht auslesbar.

Ein Patient (3 %) der vorliegenden Studie entsorgte sein MEMS[®]-Behälter inklusive Deckel, sodass die Daten nicht erfasst werden konnten. Vermutlich lag dies daran, dass dieser Patient nur sehr schlechte Deutschkenntnisse aufwies und die Studiendurchführung nicht voll verstanden hatte. Dies scheint allerdings kein Einzelfall zu sein. Bova et al. berichteten in ihrer Studie sogar von einer Quote von 10 % entsorgter MEMS[®]-Behälter.²²⁸

Tabelle 5.1-1 vergleicht die mittels MEMS[®] erhaltenen Compliance-Daten mit den Daten anderer Studien, in denen ebenfalls die Compliance bei lebertransplantierten Patienten mittels MEMS[®] bestimmt wurde.

Tabelle 5.1-1 Vergleich der mittels MEMS® bestimmten Complianceraten bei lebertransplantierten Patienten in publizierten Compliance-Studien (n.d.=nicht definiert)

	Vorliegende Studie n=29	Klein ⁴² (nicht betreuter Patientenanteil) n=21	Klein ⁴² (betreuter Patientenanteil) n=20	Drent et al. ⁷⁶ n=108	Maikranz et al. ⁷⁷ n=70
Dosing Compliance	81 %	81 %	90 %	100 %	n.d.
Taking Compliance	92 %	97 %	100 %	99 %	69 %
Timing Compliance	74 %	81 %	88 %	94 %	n.d.
Patienten ohne Drug Holidays	73 %	52 %	80 %	n.d.	n.d.

Die gefundenen Complianceraten für die Langzeitcompliance sind denen von Klein im nicht pharmazeutisch betreuten Patientenkollektiv im ersten Jahr nach Transplantation vergleichbar. Die gefundene Dosing Compliance ist in beiden Studien sogar identisch. Die Taking Compliance ist mit 92 % und die Timing Compliance mit 74 % schlechter als die von Klein ermittelten Werte. Andererseits legten weniger Patienten Drug Holidays ein. Einen deutlichen Unterschied zeigt der Vergleich mit dem pharmazeutisch betreuten Patientenkollektiv. Patienten dieser Gruppe erreichten höhere Complianceraten bezüglich Dosing, Taking und Timing Compliance sowie bezüglich fehlender Drug Holidays.⁴² Dies verdeutlicht die Wichtigkeit einer intensiven Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierten Patienten und zeigt, dass diese einen wesentlichen Einfluss auf die Compliance der Patienten hat. Die in der Studie von Drent et al. gefundenen Complianceraten lagen für jeden Compliancetyp wesentlich höher, welches auf methodische Unterschiede zurückgeführt werden kann. Die Compliance-Messung erfolgte offen. Außerdem wurde die Compliance mit Prednisolon bestimmt, welches nur einmal täglich einzunehmen ist.⁷⁶ Die Taking Compliance der Studienpatienten von Maikranz et al. war im Vergleich wesentlich niedriger als bei den anderen Studien, dies könnte dem Patientenkollektiv geschuldet sein, welches nur aus Kindern und Jugendlichen bestand.⁷⁷

Die gefundene Timing Compliance lag mit 74 % auf einem recht niedrigen Niveau. Eine korrekte zeitliche Einnahme spielt bei den Calcineurin-Inhibitoren aufgrund ihrer geringen therapeutischen Breite und der kurzen Halbwertszeit jedoch eine große Rolle. Die Patienten haben, aufgrund der guten Ergebnisse der Taking Compliance, scheinbar das Bewusstsein für eine regelmäßige Arzneimiteleinahme. Allerdings scheint einigen Patienten entweder nicht bewusst zu sein, dass ein 12-stündiger Abstand von Bedeutung ist oder sie haben Schwierigkeiten, das 12-stündige Intervall einzuhalten. Drent et al. berichteten ebenfalls von

bedenklich niedrigen Werten der Timing Compliance bei lebertransplantierten Patienten.⁷⁶ Bei herztransplantierten Patienten stellte De Geest fest, dass Abweichungen von 3 Stunden im Zeitintervall ein höheres Risiko für Abstoßungen darstellen.⁹² Anhand der Ergebnisse der vorliegenden Studie und der Ergebnisse der Studie von Klein, scheint eine schlechte Timing Compliance bei lebertransplantierten Patienten weniger bedeutend zu sein als bei herztransplantierten Patienten.

Zwei der Studienteilnehmer wurden in der vorhergehenden Studie von Klein pharmazeutisch betreut. Einer der Patienten wurde bezüglich der objektiven und subjektiven Messmethoden als compliant eingestuft, der andere Patient wurde bezüglich der objektiven Compliance-Parameter als compliant, bezüglich der subjektiven Messparameter jedoch als non-compliant eingestuft.

Die Auswertung der Complianceraten bezüglich der Wochentage zeigte, dass bevorzugt samstags Dosisauslassungen aufgetreten sind. Vrijens konnte ebenfalls zeigen, dass antihypertensive Arzneimittel bevorzugt samstags ausgelassen wurden.²³⁷ Auffällig war außerdem, dass 43 % der Patienten bevorzugt ihre Abenddosen vergaßen. Bei diesen Patienten könnte ein einmal tägliches Einnahmeregime Vorteile bringen. Sirolimus mit seiner längeren Halbwertszeit und Advagraf[®], eine spezielle Formulierung von Tacrolimus bieten die Möglichkeit einer einmal täglichen Einnahme und können einen Vorteil für die Patienten darstellen. Ob aus der Umstellung auf diese Formulierung wirklich eine Compliance-Verbesserung resultiert, wird derzeit in einer ebenfalls von der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz durchgeführten Studie untersucht.

Nach zweimonatiger Beobachtungszeit war durch eine Diplomandin eine Zwischenauswertung der vorliegenden Studie erfolgt. Die MEMS[®]-Daten von 34 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt ausgewertet werden. Nach zweimonatiger Beobachtungszeit fielen die Complianceraten bei vielen Parametern niedriger aus als im Vergleich zur 6-monatigen Beobachtungszeit. Sowohl die Mittelwerte der einzelnen Compliance-Parameter als auch die Anzahl der bei den jeweiligen Methoden als compliant eingestuften Patienten sind unterschiedlich. Obwohl die Compliance-Werte bereits nach einer 4 bis 5-wöchigen Messung stabil sein sollten, liegen die Werte der Zwischenauswertung niedriger als die Werte der Endauswertung.^{234,235} Begründet werden kann dieses Ergebnis mit einer unterschiedlichen Vorgehensweise der Datenanpassung.

5.1.3 Pharmacy Refill

76 % der Patienten wurden anhand des Pharmacy Refills als compliant eingestuft. Dies entspricht in etwa dem Ergebnis der früheren Studie, in der 71 % der Patienten bezüglich des Pharmacy Refills als compliant ermittelt wurden.¹⁴⁹ Die Ergebnisse des Pharmacy Refills bestätigten die Vermutung, dass manche Patienten ihre Arzneimittel in Dosetten vorrichteten.

5.1.4 Fragebogen nach Morisky und Selbsteinschätzung der Patienten

Wie zu erwarten, waren die mittels Morisky-Fragebogen und Selbsteinschätzung der Patienten ermittelten Complianceraten höher als die mittels MEMS[®] ermittelten. Dies lässt vermuten, dass den Patienten entweder nicht bewusst war, dass sie sich non-compliant verhalten haben oder sie versuchten ihre Non-Compliance zu verheimlichen. Tendenziell hatten diejenigen Patienten, die vergessene Einnahmen angaben, auch niedrigere Complianceraten bei der MEMS[®]-Bestimmung. Allerdings muss die eingeschränkte Zuverlässigkeit solcher Patientenaussagen berücksichtigt werden. Tabelle 5.1-2 vergleicht die Anzahl als compliant eingestufte Patienten bezüglich Morisky- und Selbsteinschätzungs-Fragebogen dieser Studie mit der Studie von Klein und der Pilotstudie zur intersektoralen Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierte Patienten (Kapitel 4.2.4.6).

Tabelle 5.1-2 Vergleich der Complianceraten (Morisky, Selbsteinschätzung) der Langzeitcompliance-Studie mit den Ergebnissen der Studie von Klein und den Ergebnissen der Pilotstudie zur intersektoralen Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierte Patienten

	Complianceraten Langzeitcompliance- Studie n=39	Klein¹⁴⁹ (nicht betreute Patienten) n=21	Klein¹⁴⁹ (betreute Patienten) n=23	Pilotstudie zur intersektoralen Betreuung n=17
Morisky	77 %	62 %	87 %	76 %
Selbstein- schätzung	87 %	76 %	91 %	79 %

In vorliegender Langzeitcompliance-Studie wurden relativ hohe subjektive Complianceraten gemessen. Die Compliance liegt höher als in dem nicht betreuten Patientenkollektiv der Studie von Klein. Die Complianceraten der Langzeitcompliance-Studie übertreffen sogar die Complianceraten der pharmazeutisch betreuten Patienten der intersektoralen pharmazeutischen Betreuungsstudie. Die Ursache ist sehr wahrscheinlich darin zu sehen, dass die Patienten in vorliegender Studie im Vergleich zu den anderen Studien keinen direkten persönlichen Kontakt zum Krankenhausapotheker hatten und somit möglicherweise gehemmt waren, eine Non-Compliance zuzugeben.

5.1.5 MESI-Fragebogen

Die Medikamenten-Erfahrungs-Skala für Immunsuppressiva (MESI) ist ein in der Praxis einfach einzusetzender validierter Fragebogen zur Einschätzung der Compliance, in der das Erleben sowie die kognitive Verarbeitung unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei organtransplantierten Patienten gemessen werden. Das relativ neue Instrument wurde mit verschiedenen psychosozialen Methoden, wie beispielsweise dem SF-36 (Fragebogen zum Gesundheitszustand), SOC-13 (Sense of coherence) sowie dem HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale) abgeglichen.²¹⁷ Die durchschnittlich erreichte Punktzahl des MESI-Fragebogens war mit 13,7 Punkten höher und damit das Risiko für Non-Compliance höher als der durchschnittliche MESI-Wert bei lebertransplantierten Patienten, der bei 12,87 Punkten liegt.²¹⁷ Es zeigte sich, dass tendenziell die MESI-Werte mit länger zurückliegendem Transplantationszeitpunkt höher lagen und somit das Risiko für Non-Compliance verstärkt ist. In der intersektoralen Studie betrug die erreichte Punktzahl im MESI-Fragebogen 12,2 Punkte und lag somit hinsichtlich der zu erwartenden Compliance besser als im Patientenkollektiv der Langzeitcompliance-Untersuchung und als der Durchschnitt. Ursache könnte der weiter zurückliegende Zeitpunkt der Transplantation und die fehlende Pharmazeutische Betreuung sein. Rath setzte den MESI-Fragebogen in einer Querschnittsstudie bei 167 nierentransplantierten Patienten ein.²³⁸ 48 % der Patienten wiesen 15 oder mehr MESI-Punkte auf und zeigten somit ein erhöhtes Risiko für Non-Compliance. Im Vergleich dazu wurden in vorliegender Langzeitcompliance-Studie für 50 % der Patienten 15 oder mehr MESI-Punkte ermittelt. Rath bestätigte in seiner Studie, dass ein längeres Zurückliegen der Transplantation zu einem stärkeren Empfinden für störende unerwünschte Arzneimittelwirkungen führt. Ein Vergleich der nach MESI als non-compliant eingestuften Patienten mit den nach Morisky bzw. Selbsteinschätzung als non-compliant eingestuften Patienten ergibt, dass wesentlich weniger Patienten unter Morisky bzw. Selbsteinschätzung als non-compliant eingestuft wurden. 23 % der Patienten wurden nach Morisky, 13 % der Patienten anhand der Selbsteinschätzung und 50 % der Patienten wurden nach MESI als non-compliant eingestuft. Gründe hierfür könnten sein, dass im Morisky-Fragebogen und bei der Frage zur Selbsteinschätzung die Fragestellung zur Häufigkeit vergessener Einnahmen wesentlich konkreter ist als im MESI-Fragebogen und Patienten, die den Wunsch haben therapietreu zu erscheinen die Fragen positiver beantworten.

5.1.6 Blutspiegelmessungen

In vorliegender Studie waren die Ergebnisse der Blutspiegel erstaunlich gut. Nur 15 % der Patienten wiesen subtherapeutische Blutspiegel der Immunsuppressiva auf. Schweizer et al. berichteten in ihrer Studie von 23 % lebertransplantierten Patienten mit subtherapeutischen Blutspiegeln, Berlakovich et al. von 16 % der Patienten.^{80;83} In der Studie von Klein wiesen

54 % der Patienten des nicht betreuten Patientenkollektivs subtherapeutische Blutspiegel auf, dagegen nur 33 % der pharmazeutisch betreuten Patienten.¹⁴⁹ In der Pilotstudie zur intersektoralen Pharmazeutischen Betreuung wiesen mit 47 % ebenfalls eine hohe Patientenanzahl subtherapeutische Blutspiegel auf. Der Unterschied zu Klein und zur intersektoralen Studie ist sicherlich darin zu sehen, dass sich die Patienten im ersten Jahr nach Transplantation befanden und die Blutspiegel vor allem kurze Zeit nach Transplantation häufiger im subtherapeutischen Bereich liegen. Außerdem wurden bei diesen Patienten wesentlich mehr Blutspiegel bestimmt, da in der Regel die Kontrollen engmaschiger erfolgen, je kürzer die Transplantation zurückliegt. Ferner war der Beobachtungszeitraum bei Klein und in der intersektoralen Studie mit jeweils 12 Monaten doppelt so lang wie in der hier diskutierten Studie und somit die Wahrscheinlichkeit für subtherapeutische Blutspiegel größer.

Bei nierentransplantierten Patienten wurde untersucht inwiefern Blutspiegelwerte der Immunsuppressiva mit den Ergebnissen der MEMS[®] korrelieren. Die Ergebnisse zeigen eine fehlende Korrelation.²⁸ Dies bestätigt, dass zur Erfassung der Compliance mehrere Messmethoden heranzuziehen sind.

5.1.7 Korrelation von Compliance und ausgewählten Parametern

Art der Immunsuppression

Ein Zusammenhang zwischen Compliance und der Art der Immunsuppression war ersichtlich. Patienten unter Sandimmun[®] Optoral-Therapie hatten eine deutlich schlechtere Compliance bezüglich der Dosing und Taking Compliance als Patienten unter Prograf[®]-Therapie. Die Kapseln unterscheiden sich in mehreren Punkten. Bei den Sandimmun[®] Optoral-Kapseln handelt es sich um Weichgelatine-Kapseln. Sie sind wesentlich größer als Prograf[®]-Hartgelatine-Kapseln. Hinzu kommt, dass Sandimmun[®] Optoral-Kapseln einen penetranten Geruch aufweisen. Sandimmun[®] Optoral muss in zugeschnittenen Blistern in die MEMS[®]-Behälter gefüllt werden. Prograf[®]-Kapseln werden ausgeblistert in die MEMS[®] gefüllt. Dies könnten Gründe für die niedrigere Compliance der Sandimmun[®] Optoral-Patienten sein. Letztes könnte den höheren Anteil an Patienten in der Sandimmun[®] Optoral-Gruppe erklären, die ihren MEMS[®] nicht vorschriftsmäßig verwendeten. 43 % der Sandimmun[®] Optoral-Patienten wurden von der MEMS[®]-Auswertung ausgeschlossen, im Vergleich zu 27 % der Patienten in der Prograf[®]-Gruppe.

Abstoßungsreaktionen

Non-compliant Verhalten als determinierender Faktor für eine Abstoßungsreaktion konnte nicht gezeigt werden. Zurückzuführen ist dies zum einen auf das seltene Auftreten einer Abstoßungsreaktion und zum anderen auf die im Verhältnis dazu geringe Patientenzahl.

Auffällig war die überdurchschnittlich hohe Zahl an Abstoßungsreaktionen bei Patienten, die ihren MEMS[®] nicht vorschriftsmäßig verwendeten. Bei 4 dieser 10 Patienten (40 %) wurden 7 Abstoßungen registriert. Im nachhinein könnte man vermuten, dass diese Patienten nicht wie vermutet eine Wochendosette benutzten, sondern de facto non-compliant waren. Andererseits zeigten 8 der 10 (80 %) aufgrund der Messung mittels MEMS[®] als non-compliant eingestuft Patienten noch keine Abstoßungsreaktion. Bei diesen Patienten könnte man eine Immuntoleranz vermuten, jedoch sind weitere und umfangreichere Studien für dieses hochinteressante Thema notwendig.

5.1.8 Gesamtcompliance

Derzeit existiert kein Compliance-Messparameter, mit dem sich die Compliance eindeutig bestimmen lässt. Außerdem ist es schwierig die Compliance nur einem Parameter zuzuordnen. Aus diesen Gründen erfolgte für jeden Patienten die Zusammenschau der Ergebnisse der verschiedenen Compliance-Messmethoden. Anhand der Ergebnisse der unterschiedlichen Compliance-Messmethoden wurden die Patienten als compliant bzw. non-compliant dichotomisiert, wenn sie mindestens bei der Hälfte der Messmethoden als compliant eingestuft waren. Eine andere Möglichkeit wäre eine summarische Verknüpfung der einzelnen Parameter gewesen. Jedoch ist die Aussagekraft einer solchen Verknüpfung von mengen- und zeitraumbezogenen Complianceraten als äußerst fragwürdig anzusehen und eine Interpretation der Daten schwierig.

Die methodischen Unterschiede verschiedener Studien sowie die uneinheitlichen und manchmal willkürlich festgelegten Untersuchungsmethoden verhindern eine objektive Vergleichbarkeit von Compliance-Ergebnissen unterschiedlicher Compliance-Studien. Wünschenswert wäre die Festlegung einheitlicher Standards zur Messung und Auswertung der Compliance sowie bei der Dichotomisierung der Patienten in compliant bzw. non-compliant.

5.1.9 Vergleich der Compliance-Messmethoden

Die nach verschiedenen Methoden gemessene Compliance ergab unterschiedliche Ergebnisse. Erwartungsgemäß lagen bei den objektiven Messparametern die Complianceraten der Taking Compliance und des Pharmacy Refills am höchsten. Allerdings ermöglichen diese Parameter nur eine Aussage darüber, wie viele Dosierungen über den Messzeitraum definitiv nicht eingenommen wurden. Die Qualität der Einnahme bleibt unberücksichtigt. Beide Messmethoden überschätzen in der Regel die Compliance. Zeitlich variierende Einnahmemuster bleiben unbewertet. Zeiträume mit Überdosierungen und Zeitabschnitte mit Unterdosierungen nivellieren sich gegenseitig. Patienten, die beispielsweise zuerst Einnahmen ihrer Medikamente versäumen und dann zur Kompensation zu viele Dosen

einnehmen, erscheinen compliant obwohl diese sich tatsächlich in zweifacher Weise non-compliant verhalten haben. Die Dosing Compliance, die charakterisiert ist durch die Anzahl der Tage mit korrekter Einnahme der Medikamente, liefert aussagekräftigere Ergebnisse, da die Compliance nur bestätigt wird, wenn die Tagesgesamtdosis korrekt ist. Tageszeitliche Schwankungen werden jedoch nicht erfasst. Die Timing Compliance zeigt erwartungsgemäß unter den objektiven Messmethoden aufgrund des strengen Parameters der zeitlich korrekten Einnahme die niedrigsten Compliancewerte. Transplantierte Patienten scheinen nicht genügend informiert zu sein, dass ein korrekter zeitlicher Abstand der Arzneimittelaufnahme von Bedeutung ist oder den Patienten fällt es schwer die zeitlich richtige Einnahme im Alltag umzusetzen.

Bei vielen Messmethoden (Dosing Compliance, Taking Compliance, Timing Compliance) waren die Complianceraten in der Gruppe 2 y.p.t. am höchsten. Der Unterschied zwischen den Gruppen ist jedoch nicht auffällig und aufgrund der kleinen Subgruppen sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren. Der Trend der höheren Compliance dieser Gruppe könnte damit zusammenhängen, dass die Patienten noch motivierter sind, ihre Arzneimittel einzunehmen und dass ein weiteres Zurückliegen der Erkrankung dazu führt, dass die Bedeutung und Wichtigkeit einer korrekten Arzneimittelanwendung aus Patientensicht abnimmt und sich die Patienten nicht mehr krank fühlen. Außerdem haben viele Patienten schon die Erfahrung gemacht, dass eine oder mehrere vergessene Dosen keine Nachteile mit sich bringen und wurden somit nachlässiger. Da die meisten Patienten keine kontinuierliche Betreuung und Beratung zu ihrer immunsuppressiven Therapie erfahren haben und die letzte Beratung sicherlich schon sehr weit zurückliegt, könnte auch dieser Umstand zu höherer Nachlässigkeit führen. Ein Unterschied zwischen der 5 y.p.t. und der 7.y.p.t.-Gruppe war nicht erkennbar. Je nach Messmethode wurden mehr Patienten der 5 y.p.t. oder der 7.y.p.t.-Gruppe als compliant eingeordnet. Beim Vergleich der Gruppen ist allerdings zu bedenken, dass sich die Ergebnisse auf unterschiedlich große Gruppen beziehen (2 y.p.t.: 15 Patienten, 5 y.p.t.: 8 Patienten, 7 y.p.t.: 6 Patienten) und Rückschlüsse somit schwierig sind.

Die Auswertungen der subjektiven Compliance-Parameter ergab die höchsten Complianceraten für Patienten der 5 y.p.t.-Gruppe. Mittels Morisky-Fragebogen und dem Fragebogen zur Selbsteinschätzung konnten die meisten Patienten als compliant eingestuft werden. Erstaunlicherweise waren gleichzeitig anhand des MESI-Fragebogens die wenigsten Patienten als compliant einzustufen. Auch hier muss auf die kleine Patientenzahl und die statistisch unzureichende Auswertung verwiesen werden.

5.2 Pilotstudie zur intersektoralen Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantiertter Patienten

In der randomisierten kontrollierten Studie von A. Klein konnte deutlich gezeigt werden, dass lebertransplantierte Patienten von einer Pharmazeutischen Betreuung profitieren.⁴² Patienten der Interventionsgruppe wurden nach Lebertransplantation stationär und ambulant von einem Krankenhausapotheker betreut. Die mittels MEMS[®] gemessene Compliance und das Patientenwissen konnten signifikant gesteigert werden. Die lebenslange Weiterbetreuung aller Patienten durch einen Krankenhausapotheker ist im deutschen Gesundheitssystem nicht realisierbar. Das Hauptaugenmerk der vorliegenden Studie lag in dem Versuch der Einbindung und der Prüfung der Machbarkeit bzw. Nutzen eines intersektoralen interdisziplinären Betreuungskonzepts. In die ambulante Betreuung sollten niedergelassene Apotheker eingebunden werden. Es war fraglich, ob solch eine intensive Pharmazeutische Betreuung in niedergelassenen Apotheken realisierbar ist. Aufgrund des wirtschaftlichen Drucks müssen niedergelassene Apotheker genau abwägen ob der Betreuungsaufwand leistbar ist.

5.2.1 Studiendesign

In der vorliegenden Studie wurde auf eine Kontrollgruppe und somit auf ein randomisiertes kontrolliertes Studiendesign verzichtet, obwohl diesem bekanntermaßen ein sehr hoher wissenschaftlicher Stellenwert zugesprochen wird. Im Vordergrund stand zunächst die Machbarkeit der intersektoralen Betreuung, da es ethisch und wirtschaftlich schwer vertretbar ist einem Teil der Patienten eine Beratung in der niedergelassenen Apotheke vorzuenthalten. Das potentielle Studienkollektiv ist begrenzt. Um einen Effekt der Pharmazeutischen Betreuung hinreichend nachzuweisen, wäre eine größere Anzahl an Studienpatienten notwendig. Dies wäre nicht zu realisieren gewesen, da die Anzahl lebertransplantiertter Patienten begrenzt ist. Es wurden 20 Patienten in die Pilotstudie eingeschlossen. Ein multizentrischer Ansatz bezüglich der niedergelassenen Apotheken musste gewählt werden, da eine niedergelassene Apotheke in der Regel nur einen lebertransplantierten Patienten betreut. Mit dem multizentrischen Ansatz steht erschwerend im Zusammenhang, dass trotz klarer Definition der Interventionen viele Störfaktoren nicht ausgeschlossen werden können. Zudem können zufällige und systematische Fehler, z. B. durch unterschiedliche Betreuer zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen. Aus diesen Gründen hätte sich der Nachweis eines ursächlichen Zusammenhangs zwischen der Intervention „Pharmazeutische Betreuung“ und erzielten Ergebnissen nur schwer bewerkstelligen lassen. Dies war auch nicht das Hauptziel vorliegender Studie, da in der vorausgegangenen Studie bereits der Nutzen der Pharmazeutischen Betreuung belegt werden konnte.⁴² Die

Zielsetzung der vorliegenden Studie war die Betrachtung der praktischen Umsetzung des Betreuungskonzepts und der Machbarkeit unter realen Bedingungen in der niedergelassenen Apotheke.

5.2.2 Studienteilnahme

Es willigten bis auf einen alle angefragten Patienten ein, an der Studie teilzunehmen. Somit kann ein Selektionsbias bezüglich der Patientenrekrutierung ausgeschlossen werden. Allerdings lehnten zwei Patienten die ambulante Weiterbetreuung durch eine niedergelassene Apotheke ab. Ein Patient, dessen Apotheker von der Studie zurücktrat, wollte aus Bequemlichkeit seine Apotheke nicht wechseln und blieb unbetreut. Gründe für die Nichtteilnahme könnten in mangelndem Interesse an einer kontinuierlichen Betreuung liegen und es wäre denkbar, dass nur interessierte Patienten von niedergelassenen Apotheken betreut wurden. Das Interesse und die Bereitschaft an der Studie teilzunehmen, war grundsätzlich bei allen angefragten niedergelassenen Apothekern trotz fehlender finanzieller Anreize vorhanden. Große Schwierigkeiten gab es allerdings bei der Aufrechterhaltung der Studienbedingungen über den Studienzeitraum sowie der Rücklaufquote der Dokumentationsbögen. Ein weiteres Problem zeigte sich dahingehend, dass sich Patienten trotz umfangreicher Betreuung von ihrer Apotheke abwendeten.

Das Patientenkollektiv war bezüglich Alter, Indikation zur Lebertransplantation und Bildungsstand sehr heterogen, da Ein- und Ausschlusskriterien sehr weit gefasst wurden. Sogar Patienten mit sehr schlechten Deutschkenntnissen wurden eingeschlossen, da reale Bedingungen untersucht werden sollten. Für 18 % der Studienpatienten übernahm ein Familienmitglied die Organisation der Arzneimittelaufnahme. Dies unterstreicht die Bedeutung der Einbindung von Angehörigen in Beratungsgespräche.

5.2.3 Die Erhebungsinstrumente der Pharmazeutischen Betreuung

Ziel einer Pharmazeutischen Betreuung ist auch die Verbesserung der Lebensqualität.¹¹⁸ Jedoch ist die Lebensqualität nur sehr schwer bestimmbar, denn nicht nur die Pharmazeutische Betreuung hat Auswirkungen auf die Lebensqualität. Die Lebensqualität wird von vielen verschiedenen Faktoren beeinflusst, unter anderem durch Ereignisse aus dem Alltag, der Familie und dem Beruf der Patienten. Bei lebertransplantierten Patienten kommt erschwerend hinzu, dass diese häufig durch resultierende UAW unter der Einnahme ihrer Immunsuppressiva leiden. Die regelmäßige Einnahme dieser Medikamente kann damit zu einer Einschränkung der Lebensqualität führen. Aus diesen Gründen wurde in der Studie auf die Lebensqualität als Ergebniskriterium verzichtet. Klinische Surrogatparameter als Ergebniskriterium der Pharmazeutischen Betreuung, wie sie für andere Erkrankungen existieren, gibt es für die immunsuppressive Therapie bei lebertransplantierten Patienten

nicht. Für die Bewertung wurden stattdessen Parameter wie Patientenwissen, Patientenzufriedenheit mit der Betreuung, Compliance, sowie die Identifikation und das Vermeiden arzneimittelbezogener Probleme herangezogen.

Die Datenerhebung erfolgte überwiegend anhand der Gesprächsprotokolle zur Pharmazeutischen Betreuung und Fragebögen, die von den niedergelassenen Apothekern und Patienten beantwortet wurden. Es muss bedacht werden, dass diese stets subjektiven Charakter tragen und die Patienten zu einem vermeintlich erwünschten Antwortverhalten tendieren. Bei Patientenstudien wird außerdem beobachtet, dass die Patienten allein schon wegen der ihnen entgegengebrachten erhöhten Aufmerksamkeit profitieren (Hawthorne-Effekt).²³⁹ Dies kann die Aussagekraft von Fragebogenerhebungen schwächen und zu Fehlinterpretationen führen. Die eingesetzten Fragebögen waren überwiegend nicht validiert. Viele Fragen wurden jedoch bereits in anderen Studien eingesetzt. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die Fragen für die Patienten verständlich formuliert waren und die Antworten Aussagekraft besitzen. Die Rücklaufquote der Fragebögen war sehr hoch und es konnte eine umfassende Datenerhebung erfolgen. Schwierigkeiten gab es jedoch bei der Auswertung der Gesprächsprotokolle von den niedergelassenen Apothekern, da viele Beratungsinhalte nicht dokumentiert wurden.

Da die Kosten-Nutzen-Relation in der Pharmazeutischen Betreuung nur schwer zu bewerten ist, wurde in der vorliegenden Studie keine pharmakoökonomische Analyse durchgeführt. Für den Nutzen der Pharmazeutischen Betreuung sprechen in der vorliegenden Studie die Reduktion und die Prävention von Medikationsfehlern, sowie die guten Compliance-ergebnisse. Jedoch wäre für eine Kosten-Nutzen-Analyse eine Kontrollgruppe notwendig gewesen und weitere Parameter, wie die Anzahl der Krankenhauseinweisungen, Dauer der Krankenhausaufenthalte, Anzahl der Arztbesuche sowie der Krankenfehltag von der Arbeit hätten mit erfasst werden müssen. Das flächendeckende Anbieten der Pharmazeutischen Betreuung für ausgewählte Patientengruppen ist trotz des belegten Nutzens derzeit in Deutschland kaum möglich, da keine Finanzierung durch die Kostenträger erfolgt. Daher wird die Pharmazeutische Betreuung derzeit hauptsächlich im Rahmen von Studien angeboten.

5.2.4 Stationäre Patientenbetreuung

In einer früheren Studie wurde bereits ein Konzept zur stationären Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierten Patienten in der Universitätsmedizin Mainz etabliert.⁴² Weitestgehend wurden die einzelnen Betreuungsschritte in der vorliegenden Studie übernommen. Entsprechend der früheren Studie erwies sich die Umsetzung der stationären Betreuung der Patienten nach Lebertransplantation auch in dieser Studie als praktikabel. Der

Grossteil der Patienten zeigte sich hochmotiviert und sehr dankbar. Von den meisten Patienten und deren Angehörigen wurden Informationen regelrecht „aufgesogen“. Lediglich 2 Patienten zeigten Anzeichen von Desinteresse und Teilnahmslosigkeit. Beide Patienten wurden im weiteren Verlauf nicht von niedergelassenen Apothekern betreut, da der eine Patient dem nicht zustimmen wollte und beim zweiten Komplikationen auftraten, an denen er noch während seines Krankenhausaufenthaltes verstarb.

Obwohl viele Patienten zu Beginn der Studie unzureichende Kenntnisse über ihre Arzneimittel aufwiesen, zeigte sich bei den meisten, dass sie Verantwortung für ihre Gesundheit übernehmen wollten und mit großem Interesse engagiert die Schulung mitmachten. Die Auswertung der stationären Gespräche zeigte einen durchschnittlichen Betreuungsaufwand von 2 Stunden und 22 Minuten pro Patient. Dabei handelt es sich um die reine Gesprächsdauer. Der Zeitaufwand für die Gesprächsvorbereitung, Rücksprachen mit Ärzten und Pflegekräften und die Erstellung der Medikationspläne wurden nicht mit eingerechnet. Es war ersichtlich, dass Patienten einen unterschiedlichen Beratungsbedarf haben. 4 Patienten verlangten zusätzliche stationäre Beratungsgespräche und 4 Patienten hingegen gaben im Bewertungsbogen an, dass sie die stationäre Betreuung als zu ausführlich erlebten. Gründe für die unterschiedliche Wahrnehmung könnten Vorwissen, Interesse oder Ängstlichkeit einzelner Patienten sein.

5.2.5 Ambulante Patientenbetreuung

Die grundlegenden Informationen der immunsuppressiven Therapie erhielten die Patienten vom Krankenhausapotheker. Darauf aufbauend sollten die niedergelassenen Apotheker die Kenntnisse der Patienten durch regelmäßige Gespräche festigen und sicherstellen, dass schon vermittelte Informationen nicht wieder vergessen wurden. Individuelle Themen sollten nach Bedürfnissen der Patienten besprochen werden. Eine Weiterbetreuung im ambulanten Bereich erschien nach der vorhergehenden Studie sinnvoll, um das Wissen der Patienten und deren Compliance weiter zu steigern sowie AbP zu identifizieren und zu lösen. Die in der vorhergehenden Studie etablierte ambulante Betreuung mit mindestens einem Beratungsgespräch pro Quartal war Muster für die Weiterbetreuung der Patienten durch niedergelassene Apotheker. Obwohl die niedergelassenen Apotheker die Pharmazeutische Betreuung grundsätzlich positiv bewerteten, war die Betreuung von einer lückenhaften Dokumentation gekennzeichnet. Die Zielvorgabe von 4 ausführlichen Beratungsgesprächen wurde von den meisten Apothekern nicht dokumentiert. Dies kann an einer mangelnden Betreuung liegen oder allein auf eine lückenhafte Dokumentation der Betreuungsleistung zurückzuführen sein. Eine geringe Anzahl von Gesprächsprotokollen muss nicht zwingend bedeuten, dass die Patienten keine kontinuierliche Betreuung erfahren haben. Dies bestätigt auch die folgende Angabe eines niedergelassenen Apothekers: „Der Patient wird bei jeder

Arzneimittelabholung beraten, es erfolgt aber keine Dokumentation“. Der Betreuungsbedarf ist daneben sicherlich von Patient zu Patient unterschiedlich und orientiert sich individuell an den Vorkenntnissen, erfahrenen Problemen und Komplikationen, sowie dem Patienten selbst. Der Betreuungsumfang lässt sich jedoch ohne Betreuungsprotokolle nicht nachvollziehen. Nach Durchsicht der Protokolle und Fragebögen waren folgende Gründe für fehlende Beratungsprotokolle erkennbar:

- Der Patient befindet sich häufig in Kur, im Krankenhaus, im Urlaub oder kann aufgrund gesundheitlicher Probleme nicht in die Apotheke kommen
- Personalmangel
- Zu hoher Zeitaufwand der Betreuung
- Zu hoher Zeitaufwand der Dokumentation
- Die Arzneimittel werden meist von Angehörigen abgeholt, sodass eine Beratung nicht stattfinden kann
- Mangelnde Mitarbeit des Patienten
- Der Patient ist schon gut genug informiert
- Nichterkennen des Studienpatienten in der Apotheke

Andere Studien zur Pharmazeutischen Betreuung in niedergelassenen Apotheken zeigten vergleichbare Phänomene. Eine unzureichende Dokumentation bzw. eine hohe Drop-out-Rate wurde auch von Winterstein (ältere multimorbide Patienten)²²³, Kahmen (Diabetes-Patienten)¹³⁰, Birnbaum (Patienten mit Fettstoffwechselstörungen)¹³⁵ sowie Hohmann (Schlaganfall-Patienten)²⁰⁴ berichtet. Mit Hilfe einer geeigneten Software kann eventuell die Dokumentation einer kontinuierlichen Pharmazeutischen Betreuung in niedergelassenen Apotheken einfacher erfolgen. Wünschenswert wäre die intensive Nutzung solcher Systeme von niedergelassenen Apotheken. Andererseits führte beispielsweise ein teilnehmender Apotheker 6 ausführliche Beratungsgespräche und 8 kürzere Rücksprachen mit seinem Patienten. Das Betreuungskonzept, einschließlich der kontinuierlichen Dokumentation, ist also prinzipiell durchführbar. Bemerkenswert ist außerdem, dass manche Apotheker, aufgrund personeller Engpässe, Beratungsgespräche außerhalb der Arbeitszeiten führten. Dies zeigt das hohe Engagement einzelner Apotheker.

Eine große Schwierigkeit ist sicherlich im Betreuungsaufwand des ausgewählten Patientenkollektivs zu sehen. Aufgrund des nicht alltäglichen Krankheitsbildes müssen sich die Apotheker einlesen und ausreichend informieren. Dieser Aufwand ist für nur einen zu

betreuenden Patienten enorm. Die Hälfte der Apotheker gab an, das Manual nicht benutzt zu haben, obwohl sie dieses sehr positiv beurteilten.

Anhand der selbst formulierten Kommentare fällt auf, dass einige Apotheker die Pharmazeutische Betreuung sehr positiv erlebten, wie beispielhafte Aussagen der niedergelassenen Apotheker zeigten: „hat Spaß gemacht“ oder es „war eine schöne Abwechslung zum Apothekenalltag“. Auch stellten einige Apotheker die gute Zusammenarbeit mit ihrem Patienten heraus: „Der Patient ist sehr froh darüber, dass er uns als Ansprechpartner hat“ oder „Der Patient arbeitete voll mit“ sowie die „Zusammenarbeit war gut“.

Die Analyse der Beratungsinhalte zeigte, dass in den meisten Gesprächen Dosierung und Anwendung von Medikamenten vermittelt wurden. An zweiter Stelle folgten Beratungen zu UAW, die sicherlich ein zentrales Thema vieler Betreuungsgespräche waren. Dies zeigt auch die Analyse AbP und die Auswertung der Themen, aufgrund dessen niedergelassene Apotheker den Krankenhausapotheker kontaktierten. Vorwiegend befassten sich die Gespräche in der Apotheke mit alltäglichen gewohnten Beratungsthemen. Hierzu gehören Erklärungen zu Anwendung und Dosierung der Arzneimittel, die Beratung zu spezifischen apothekenüblichen Erkrankungen, wie Osteoporose, Schlafstörungen, Diabetes, Kopfschmerzen, Antibiotika, etc. Die Möglichkeit der Kontaktaufnahme der niedergelassenen Apotheker zum Krankenhausapotheker wurde unterschiedlich genutzt. Erstaunlich hoch war allerdings die Anzahl Patienten, die trotz ambulanter Betreuung durch einen niedergelassenen Apotheker für Fragen oder Betreuungsgespräche Kontakt zum Krankenhausapotheker aufnahmen. Dies zeigt, dass viele Patienten von sich aus Kontakt suchen und einen hohen Informationsbedarf haben. Dass sie, anstatt ihren niedergelassenen Apotheker den Krankenhausapotheker kontaktierten, lässt vermuten, dass sie entweder zu wenig Vertrauen in ihren niedergelassenen Apotheker hatten und die Kompetenzen eher in der Klinik sahen oder dass der niedergelassene Apotheker sich für Fragen nicht zugänglich zeigte. Man könnte annehmen, dass hauptsächlich diejenigen Patienten, für die keine oder nur wenige Betreuungsunterlagen vorlagen, den Krankenhausapotheker kontaktierten. Doch dies war nicht der Fall. Sowohl Patienten, bei denen viele Betreuungsunterlagen als auch Patienten, bei denen wenige bzw. keine Betreuungsunterlagen vorlagen, kontaktierten gleichermaßen den Krankenhausapotheker. Ein Unterschied war nicht erkennbar. Dass Krankenhaus und Krankenhausapotheker einen hohen Stellenwert bei den Patienten besaßen, zeigte die Abschlussbewertung, in der die Patienten Anmerkungen formulieren konnten. Hier gaben einige Patienten eine positive Beurteilung über das Krankenhaus und den Krankenhausapotheker.

Die Auswertung der Zufriedenheitsfragebögen am Studienende ergab, dass die ausführliche Betreuung in den niedergelassenen Apotheken von den meisten Patienten positiv ange-

nommen wurde. Die hohe Zufriedenheit einer intensiven pharmazeutischen Betreuungsleistung durch niedergelassene Apotheker geht konform mit anderen zu diesem Thema durchgeführten Studien.^{128;132;133;135} Zugleich bewerteten die meisten Apotheker die Zusammenarbeit mit ihrem Patienten positiv. Obwohl große Lücken in der Dokumentation der Beratungsgespräche vorhanden waren, gaben bis auf eine Ausnahme alle Patienten an, von ihrem niedergelassenen Apotheker in regelmäßigen Abständen zu ihren Arzneimitteln eine Beratung erhalten zu haben. Dies bestätigt die Vermutung, dass die Patienten zwar eine regelmäßige Beratung erfahren haben, diese aber aus unterschiedlichen Gründen nicht dokumentiert wurde. Die meisten Patienten scheinen im Verlauf der Studie eine gute Beziehung zu ihrem Apotheker aufgebaut zu haben und die Anzahl der Patienten, die ihre Arzneimittel auch schon mal in einer anderen Apotheke abholten, war sehr gering. Die Patienten beziehen in aller Regel ihre Arzneimittel immer von der gleichen Apotheke. Durch Pharmazeutische Betreuung und der daraus sichtlich verbesserten Zufriedenheit der Patienten, kann folglich eine starke Bindung an die Apotheke erzielt werden und somit auch für die Apotheke selbst Vorteile bringen. Erfreulicherweise gaben durchweg alle Patienten, die den Abschlussfragebogen beantworteten an, sich sehr gut mit ihrer Lebertransplantation, ihren Arzneimitteln und den Laborwerten auszukennen. Vergleicht man die innerhalb der Studie von niedergelassenen Apothekern betreute Patientengruppe mit Patienten, die nicht ambulant betreut wurden, ist erkennbar, dass Patienten außerhalb der Studie wesentlich schlechter beraten wurden. Aufgrund der sehr kleinen Patientenzahl ist der Vergleich mit Vorsicht zu betrachten, eine Tendenz ist jedoch ersichtlich.

Abschließend kann festgestellt werden, dass die Pharmazeutische Betreuung lebertransplantierte Patienten in niedergelassenen Apotheken in Deutschland durchführbar ist. In diesem Projekt wurde erstmalig versucht, anhand eines neu entwickelten schnittstellenübergreifenden, integrierten Betreuungskonzepts, niedergelassene Apotheker in die Pharmazeutische Betreuung lebertransplantierte Patienten einzubinden. Die Ergebnisse der Studie zeigen eine hohe Zufriedenheit der Patienten und Apotheker mit dem Betreuungsservice. Letztere gaben an, dass ihrer Meinung nach, eine Betreuung lebertransplantierte Patienten in niedergelassenen Apotheken durchführbar sei. Anhand der Dokumentationsprotokolle lässt sich allerdings nur sehr schwer beurteilen, in welchem Maße die Betreuung tatsächlich erfolgte. Ein limitierender Faktor der Betreuung ist sicherlich der erhebliche Aufwand für nur einen Patienten mit einem doch recht seltenen Krankheitsbild. Jedoch könnte allein die Zuwendung eines Apothekers und eine vertrauensvolle Bindung zu diesem zu einer erhöhten Therapieaufmerksamkeit der Patienten beitragen.

Einige in Deutschland bei anderen Indikationen durchgeführte Studien zur Pharmazeutischen Betreuung in niedergelassenen Apotheken zeigen ebenfalls großen Nutzen einer intensiven Betreuung^{125;128;132;133;135;204;240}

5.2.6 Arzneimittelbezogene Probleme

Ein wesentliches Merkmal einer kontinuierlich erfolgten Pharmazeutischen Betreuung ist die Anzahl identifizierter AbP. Aufgrund des multizentrischen Charakters der Studie ist die Anzahl der erkannten AbP stark von der Fachkompetenz sowie dem Engagement der einzelnen Apotheker abhängig. Zwischen der Anzahl an Beratungsprotokollen und der Anzahl dokumentierter AbP, zeigte sich ein direkter Zusammenhang. Dies kann zum einen darin begründet sein, dass aufgrund vieler Probleme mehr Beratungsgespräche geführt wurden oder aber auch, dass eine umfassende Betreuung dazu führte, dass mehr Probleme erkannt wurden.

Mit 2,4 vom Krankenhausapotheker erkannten AbP pro Patient wurden etwas mehr Probleme identifiziert als von Wang et al., der in seiner Studie von 1,5 AbP pro nieren-transplantierten Patient berichtete.¹⁵³ Die niedergelassenen Apotheker dokumentierten durchschnittlich 2,1 AbP pro Patient. Diese Zahl liegt sogar etwas höher als von Friedman et al. dargelegt. Nach seinen Untersuchungen wurden während eines Betreuungszeitraumes von 12 Monaten bei ambulant behandelten transplantierten Patienten (Leber, Niere, Pankreas) 1,6 AbP pro Patient erkannt.²⁴¹ Fasst man die Ergebnisse aus dem stationären und ambulanten Sektor zusammen, so wurden pro lebertransplantierten Patienten 4,5 AbP erkannt. In der früheren Studie wurden 6 Probleme pro Patient identifiziert. Obwohl die ermittelte Zahl an AbP im Vergleich zu Wang et al. und Friedman et al. höher ist, bleibt zweifelhaft, ob alle AbP erkannt wurden. Daneben zeigt die Wahrnehmung der Problemerkennung Unterschiede. In der vorliegenden Studie wurden hauptsächlich Dosierungsprobleme (22 %), gefolgt von Anwendungsproblemen (19 %) ermittelt. In früherer Studie wurden überwiegend Anwendungsprobleme erkannt (30 %), gefolgt von Problemen der Kategorie „unzweckmäßige Wahl eines Arzneimittels“ (13 %).¹⁴⁹ Allerdings ist ein derartiger Vergleich nur bedingt möglich, da die Anzahl AbP von vielen Faktoren abhängt, wie beispielsweise der Fachkompetenz sowie dem Engagement der Apotheker und der verschreibenden Ärzte, dem Ausmaß der Pharmazeutischen Betreuung sowie der Bereitschaft zur Dokumentation der AbP. Wird die Anzahl AbP allerdings mit Betreuungsstudien anderer Indikationen in deutschen niedergelassenen Apotheken verglichen, so zeigt sich ein doch hoher Identifikationsgrad in der vorliegenden Studie. Der Grund könnte in der problembehafteten immunsuppressiven Therapie liegen. Folgende Häufigkeitsverteilungen von AbP konnten in Betreuungsstudien in deutschen niedergelassenen Apotheken ermittelt werden:

- 0,8 AbP pro Patient während 12 Monaten bei Schlaganfall-Patienten (allerdings nur 0,4 Probleme von niedergelassenen Apothekern erkannt, weitere 0,4 Probleme wurden von der Studienleitung nachträglich anhand der Medikationsprofile ermittelt)²⁰⁴
- 1,6 AbP pro Patient während 18 Monaten bei älteren multimorbiden Patienten¹²³
- 1,6 AbP pro Patient während 6 Monaten bei Hypertoniepatienten²⁴⁰
- 2 AbP pro Patient während 12 Monaten bei Diabetespatienten¹³¹

Das Pi-Doc[®]-System eignete sich sehr gut für die Erfassung und Codierung der AbP. Um Probleme und Interventionen eindeutiger klassifizieren zu können, wurde das Pi-Doc[®]-System um 2 Problemkategorien und eine Intervention erweitert. Insgesamt hat sich gezeigt, dass die Pharmazeutische Betreuung einen wichtigen Beitrag leistet, AbP zu identifizieren, zu lösen und dadurch die Arzneimitteltherapiesicherheit deutlich zu verbessern.

5.2.6.1 Pharmazeutische Betreuungsleistung

Eine Pharmazeutische Betreuung im ambulanten Sektor ist vielen schlecht kontrollierbaren Einflüssen ausgesetzt. Ebenso ist es kaum möglich, Interventionen zu standardisieren. Zudem gestaltet es sich als sehr schwierig, die geleistete Pharmazeutische Betreuung zu quantifizieren. Um Zusammenhänge darzustellen und eine ausreichende Pharmazeutische Betreuung zu bewerten, wurden in der vorliegenden Studie als Mindestmaß der Dokumentation mindestens drei vorliegende Gesprächsprotokolle und die Detektion mindestens eines AbP oder die regelmäßige Abgabe von Medikationsprofilen herangezogen. Bei drei Gesprächsprotokollen lässt sich annehmen, dass eine kontinuierliche Betreuung erfolgte. Auch bei Patienten, die keinen hohen Beratungsbedarf haben, ist es sicherlich erforderlich mindestens ein Gespräch zu Beginn der Betreuung, ein Gespräch zum Ende der Betreuung und ein Zwischengespräch zu führen. Die Anzahl detektierter AbP gibt sicherlich Aufschluss über die von den Apothekern erbrachten Leistung in der Pharmazeutischen Betreuung. Doch ist der Parameter „Detektion AbP“ alleine nicht hinreichend, da bei manchen Patienten tatsächlich kein AbP vorliegt. Aus diesem Grund wurde das alternative Erstellen von Medikationsprofilen als Beleg für die Betreuungsleistung gewertet. Es ist anzunehmen, dass diejenigen Apotheker, die Medikationsprofile führten, die Arzneimitteltherapie auch auf mögliche Probleme hin überprüften.

5.2.7 Patientenwissen

Die Erhebung des Patientenwissens ist ein weiteres wichtiges Element der Pharmazeutischen Betreuung, obwohl ein größeres Wissen keine Garantie für eine einwandfreie und hoch-compliance Arzneimittelanwendung darstellt. Jedoch wird ein gut informierter Patient eher in der Lage sein, Therapieanweisungen korrekt zu befolgen. Die Ergebnisse zum

Patientenwissen kurze Zeit nach Krankenhausentlassung waren mit einem Median von 16,5 Punkten in der vorliegenden Studie fast identisch zu der früheren Studie, bei der die betreute Gruppe einen Median von 16,1 Punkten erreichte. Es zeigen sich deutliche Unterschiede im Patientenwissen beim Vergleich mit Patienten, die keine Beratung durch einen Apotheker erfahren haben. Beispielsweise wurde in der Kontrollgruppe der früheren Studie nur ein Median von 11,0 ermittelt. Auch Monnier et al. konnte bei lebertransplantierten Patienten zeigen, dass sich der Wissensscore von 54 % vor der Betreuung auf 75 % nach der Betreuung erhöhte.²⁴² Anzunehmen wäre, dass die an den Krankenhausaufenthalt anschließende Pharmazeutische Betreuung durch niedergelassene Apotheker auch in der vorliegenden Studie zu einem Wissenszuwachs führte. Jedoch blieb der Median des Patientenwissens nach der 12-monatigen Betreuung unverändert. In der früheren Studie konnten allerdings nach 12-monatiger Betreuung durch den Krankenhausapotheker verbesserte Kenntnisse des Patientenwissens um fast 2 Skalenpunkte nachgewiesen werden. Dies könnte möglicherweise in einer etwas intensiveren Betreuung durch den Krankenhausapotheker begründet sein. Wie in der Studie von Klein auch schon darlegt, konnten die Patienten Fragen zu Indikation, Dosierung und Anwendung der Arzneimittel mühelos beantworten. Das geringste Wissen zum Zeitpunkt kurz nach Entlassung zeigten Patienten bei Fragen zu UAW. Dies ist sicherlich in der noch geringen Auseinandersetzung mit dem Thema zu diesem Zeitpunkt zu erklären. In der ambulanten Betreuung waren allerdings Gespräche zu UAW ein wesentliches Element der Pharmazeutischen Betreuung. Dies sowie selbst erlebte UAW erklären sicherlich die verbesserten Kenntnisse diesbezüglich zum Studienende.

5.2.8 Compliance

Zur Evaluation der Compliance wurden, neben der direkten Messmethode mittels Blutspiegelbestimmung, indirekte Messmethoden herangezogen. Diese tragen subjektiven Charakter. Um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten, hätten elektronische Messmethoden, wie beispielsweise MEMS[®], eingesetzt werden können. Dass eine Pharmazeutische Betreuung bei lebertransplantierten Patienten signifikant die Compliance steigert, wurde bereits in der Studie von Klein belegt, sodass der Mehraufwand hierfür unangemessen erschien. Am höchsten bewerteten die niedergelassenen Apotheker die Compliance ihrer Patienten. Durchweg alle Apotheker waren anhand geführter Medikationsprofile der Überzeugung, dass ihre Patienten die Arzneimittel regelmäßig einnahmen. Es ist allerdings nicht bekannt, wie exakt die Medikationsprofile tatsächlich geführt wurden. Zudem ist bekannt, dass Ärzte und vermutlich auch Apotheker die Compliance ihrer Patienten überschätzen.²⁴³ Wesentlich mehr Patienten wurden erwartungsgemäß anhand der Ergebnisse der subjektiven Methoden (Morisky, Selbsteinschätzung, MESI, Einschätzung

durch Apotheker) als compliant eingestuft als anhand der Blutspiegel. Anhand des Morisky-Fragebogens konnte festgestellt werden, dass sich die Compliance im Verlauf der Studie steigerte. Grund dafür sollte die intensive Pharmazeutische Betreuung sein, in der die Patienten die Bedeutung einer korrekten Anwendung ihrer Arzneimittel erfahren haben. Dies belegt auch das Ergebnis des MESI-Fragebogens. Denn mit 12,2 Punkten liegt dieser etwas besser als der allgemein durchschnittliche MESI-Wert bei lebertransplantierten Patienten, der 12,87 Punkte beträgt.²¹⁷ Die Messung der Blutspiegel ergab methodenbedingt deutlich niedrigere Complianceraten. Allein ein Blutspiegel im subtherapeutischen Bereich reichte aus, um einen Patienten als non-compliant einzustufen. Die Anzahl der Blutspiegel war außerdem von Patient zu Patient unterschiedlich, sodass die Wahrscheinlichkeit der Einordnung als non-compliant bei den Patienten höher war, bei denen mehr Blutspiegel-Ergebnisse vorlagen. Studienergebnisse zur Compliance mit immunsuppressiver Therapie sind schlecht vergleichbar und unterliegen stark dem Einfluss des Beobachtungszeitraumes und der Anzahl gemessener Blutspiegel. Vorteile der Compliance-Bestimmung mittels Blutspiegel ist die Objektivität der Methode. Zu beachten ist allerdings, dass die Blutspiegel starken inter- und intraindividuellen Schwankungen unterliegen und ein direkter Zusammenhang mit der Compliance nicht immer gegeben ist. Blutspiegelwerte außerhalb des Zielbereichs haben nicht nur verhaltensbedingte Ursachen, sondern können auch beeinflusst vom Einnahmeverhalten auf Blutspiegelmessungen basierende Studien variieren. Die Blutspiegel hängen vom Ausmaß der Absorption des Immunsuppressivums aus dem Darm und von der Intensität der Metabolisierung durch das Cytochrom P 450-Enzymsystem in der Leber ab. Veränderungen dieser Systeme beeinflussen die Blutspiegel wesentlich. Darüber hinaus könnten vor allem Interaktionen mit sonstigen Arzneimitteln, Nahrungsmittel, aber auch Schwankungen der Hämatokrit- oder Albuminkonzentrationen die Blutspiegel beeinflussen.⁵¹ Auch andere Autoren sprechen davon, dass Blutspiegelbestimmungen nicht die geeignetste Methode zur Bestimmung der Compliance ist.^{28;41} De Geest et al. sind der Meinung, dass ein Blutspiegelwert keine Informationen über einen länger zurückliegenden Zeitraum geben kann.²⁴⁴ Schäfer-Keller et al. schlussfolgern, dass Blutspiegel der Immunsuppressiva aufgrund ihrer Variabilität zur Aussage des Compliance-Status bezüglich der Patienten-Compliance vorsichtig zu interpretieren sind. Da die Methode nur Informationen zum Einnahmeverhalten über die letzten Tage vor der Blutabnahme bringt, kann Non-Compliance vom Patienten maskiert werden, indem ein sonst non-complianter Patient seine Medikamente gezielt vor der Blutentnahme korrekt einnimmt. Dieses Phänomen wird Weißkittel-Compliance genannt.

Anzumerken ist, dass in der Vergangenheit in Studien mit transplantierten Patienten sehr häufig Blutspiegelbestimmungen zur Einschätzung der Compliance herangezogen wurden.^{66;78;79;81;82}

Die Analyse der 5 Messmethoden zur Abschätzung der Compliance der Patienten zeigte, dass insgesamt 76 % der Studienpatienten als compliant einzustufen waren. Betrachtet man ausschließlich die Studienpatienten, die von niedergelassenen Apothekern betreut wurden, waren immerhin 86 % der Patienten als compliant einzustufen. Dies könnte zum einen darin begründet sein, dass die Patienten über ein Jahr eine kontinuierliche Betreuung erfahren haben, oder aber auch darin, dass die beiden Patienten, die keiner Betreuung durch eine niedergelassene Apotheke zustimmten bzw. der Patient, der seine Apotheke für die Betreuung nicht wechseln wollte, von sich aus weniger Motivation bzw. Interesse für ihre Arzneimitteltherapie zeigten. In der früheren Studie wurden 92 % der vom Krankenhausapotheker betreuten Patienten als compliant eingestuft. Die ermittelten Complianceraten für betreute Patienten sind also vergleichbar. Vergleicht man die Compliancerate der vorliegenden Studie mit der Compliancerate der nicht betreuten Gruppe von 58 % in der früheren Studie, so ist diese deutlich höher. Dies lässt den Schluss zu, dass eine kontinuierliche Betreuung lebertransplantierten Patienten durch niedergelassene Apotheker eine positive Auswirkung auf die Compliance hat. Einschränkend muss festgehalten werden, dass die Complianceraten mit unterschiedlichen Methoden gemessen wurden.

5.2.9 Intersektorale Pharmazeutische Betreuung (Seamless Care)

Da in den literaturbekannten Studien zu Seamless Care kaum die Apothekerzufriedenheit erfasst wurde, musste Neuland betreten werden und die meisten Fragen im Fragebogen zur Zufriedenheit der niedergelassenen Apotheker wurden selbst formuliert. Die Eignung der Fragen war gegeben.

Ein schnittstellenübergreifendes Versorgungskonzept ist realisierbar. Die Übermittlung der Entlassungsbriefe an niedergelassene Ärzte und Apotheker funktionierte problemlos. Erstrebenswert wäre eine Übermittlung aktueller Medikationspläne von niedergelassenen Ärzten oder niedergelassenen Apothekern bei Einlieferung der Patienten in das Krankenhaus um eine lückenlose und korrekte Versorgung des Patienten mit seinen Arzneimitteln auch von dieser Seite zu gewährleisten. Alle lebertransplantierten Patienten sollten die Möglichkeit haben, durch einen Krankenhausapotheker während des stationären Aufenthaltes nach Transplantation betreut zu werden. Manche Patienten bewerteten die stationäre Betreuung zu ausführlich, sodass zu überlegen wäre, die Beratung für alle Patienten relativ knapp zu halten und je nach Interesse und Kenntnisse der Patienten zusätzliche Informationen anzubieten. Beim Wechsel von Versorgungsebenen sollten Fehler und

Unstimmigkeiten verhindert werden, indem die Medikation an den niedergelassenen Arzt, aber auch an den niedergelassenen Apotheker sicher und umfangreich übermittelt wird. Die Nachbetreuung im ambulanten Bereich ist nach Patienten- und Apothekermeinung sehr zu begrüßen und sollte mehr gefördert werden. Schriftliche Informationen erleichtern den Apothekern ein Einstieg in die Betreuung. Von besonderer Bedeutung aber ist für die niedergelassenen Apotheker ein Ansprechpartner in der Klinik, also ein versierter Krankenhausapotheker, der bei Fragen, Problemen oder für weiterführende Informationen zur Verfügung steht. Für die intensivierete pharmazeutische Beratungsleistung muss eine Vergütung für niedergelassene Apotheken angedacht werden.

Zusammengefasst zeigt die vorliegende Studie positive Effekte der intersektoralen Pharmazeutischen Betreuung bezüglich des Patientenwissens und der Compliance lebertransplantierte Patienten. Die Therapiesicherheit wird maßgeblich durch Identifikation und Lösen von AbP erhöht. Zudem trägt die hohe Zufriedenheit mit dem Betreuungsservice sicherlich zur Motivation der Patienten bei, ihre Arzneimittel in korrekter Weise anzuwenden.

5.3 Ausblick

Die Ergebnisse der Studie zur Evaluation der Langzeitcompliance zeigen, dass die Compliance lebertransplantierte Patienten auch Jahre nach Transplantation gefördert werden muss. Möglicherweise ist die morgendliche Einmalgabe des Immunsuppressivums von Vorteil. Ob die einmal tägliche Einnahme von Tacrolimus tatsächlich Vorteile bringt und welche Patienten hiervon profitieren, wird derzeit in einer Studie in der Universitätsmedizin Mainz untersucht. Da in der vorliegenden Studie Probleme bei der verdeckten Compliance-Messung mittels MEMS[®] auftraten, ist eine Weiterentwicklung elektronischer Systeme zur Compliance-Messung für zukünftige Studien von großer Bedeutung. Ein neuartiges System, welches derzeit ebenfalls in der Universitätsmedizin Mainz auf Zuverlässigkeit und Praktikabilität getestet wird, sind elektronische Blister, welche die Compliance mittels RFID-Technik erfassen. Eine selbstklebende Folie ermöglicht das Aufbringen der Elektronik auf jeden Standardblister. Eine weitere sehr interessante und sicherlich erfolgversprechende Möglichkeit, Patienten das Bewusstsein für Compliance zu verstärken, wäre die engmaschige Betreuung von ausgewählten, Non-Compliance-„verdächtigen“ Patienten. Diese Patienten könnten für einige Wochen oder Monate mit einem MEMS[®]-Behälter ausgestattet werden. Den Patienten könnten dann in regelmäßigen Abständen die Compliance-Muster gezeigt, diskutiert und Strategien zur Verbesserung des Verhaltens erarbeitet werden.

Die Pilotstudie zur intersektoralen Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierte Patienten belegte die Machbarkeit und positive Effekte bezüglich Patientenwissen, Compliance und Zufriedenheit konnten dokumentiert werden. Die Patienten-Aussagen

verdeutlichen die Wichtigkeit einer engmaschigen Pharmazeutischen Betreuung transplantierte Patienten, weshalb allen Patienten zukünftig dauerhaft ein pharmazeutischer Betreuungsservice angeboten werden sollte. Auch außerhalb des Krankenhauses muss auf lange Sicht die Compliance transplantierte Patienten gefördert und eine Betreuung gewährleistet werden. In der Praxis gestaltet sich dies allerdings als sehr zeitaufwendig und lässt sich nicht ohne weiteres in allen Apotheken realisieren, auch wenn der Nutzen für die Patienten eindeutig ist. Von besonderer Bedeutung ist die Förderung der Kooperation zwischen Krankenhausapothekern und niedergelassenen Apothekern, da aufgrund steigender Patientenzahlen eine dauerhafte ambulante Betreuung transplantierte Patienten allein durch einen Krankenhausapotheker nicht realisierbar ist. Eine knappe, maximal 10-seitige Information wäre wahrscheinlich ausreichend, um den Einstieg in die Betreuung zu ermöglichen. Interessierten Apothekern könnten dann weiterführende Informationen zur Verfügung gestellt werden. Zukunftsorientiert wäre die Erstellung von Betreuungsleitfäden und die Möglichkeit diese über eine Internet-Plattform abzurufen. Denkbar wäre auch die Einrichtung eines Internet-Forums zum Informationsaustausch für Apotheker, Patienten und auch niedergelassene Ärzte. Allerdings sind weitere, breiter angelegte Studien notwendig, damit das pharmazeutische Betreuungskonzept konsequenter umgesetzt werden sowie Vor- und Nachteile und Bedürfnisse erkannt werden können. Die Kooperation von Ärzten und Apothekern im stationären sowie im ambulanten Bereich sollte zukünftig noch stärker an Bedeutung gewinnen, um eine integrierte Versorgung über Schnittstellen hinweg langfristig zu ermöglichen. Konzepte und Strategien für eine erfolgversprechende Zusammenarbeit zwischen den beteiligten Berufsgruppen sollten weiterentwickelt und evaluiert werden. Obwohl sich die Pharmazeutische Betreuung in niedergelassenen Apotheken in den letzten Jahren weiterentwickelt hat, sollten weitere Untersuchungen mit dem Ziel erfolgen, die Akzeptanz der Pharmazeutischen Betreuung dauerhaft zu verbessern. Nichtsdestotrotz sollte die Pharmazeutische Betreuung in niedergelassenen Apotheken stärker bewertet und über eine Vergütung der Betreuungsleistung diskutiert werden.

6 Zusammenfassung

Ein wichtiger Baustein für den langfristigen Erfolg einer Lebertransplantation ist die Compliance mit der lebenslang einzunehmenden immunsuppressiven Therapie. Abstoßungen, Organverlust, Retransplantationen und sogar Tod können die Folgen einer Non-Compliance mit der immunsuppressiven Therapie sein. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde erstmals mittels MEMS[®] die Compliance bei lebertransplantierten Patienten untersucht, deren Transplantation einige Jahre zurücklag. Rekrutiert wurden Patienten, die vor 2, 5, 7 oder 10 Jahren (Gruppe 2 y.p.t., 5 y.p.t., 7 y.p.t., 10 y.p.t.) in der Universitätsmedizin Mainz lebertransplantiert wurden und als Basisimmunsuppression Prograf[®], Rapamune[®] oder Sandimmun[®] Optoral einnahmen. 39 Patienten nahmen an der prospektiven Anwendungsbeobachtung teil. Die Compliance wurde mittels MEMS[®] über eine Beobachtungszeit von 6 Monaten erfasst. Zur Verifizierung der mittels MEMS[®] gesammelten Compliancedaten wurden außerdem folgende Methoden der Compliancemessung angewendet: Pharmacy Refill, Fragebogen nach Morisky, Selbsteinschätzung der Patienten, Blutspiegel sowie der MESI-Fragebogen. Bei der MEMS[®]-Auswertung war zu vermuten, dass 10 Patienten diese nicht wie vorgesehen verwendet hatten. Folglich konnten die mittels MEMS[®] gemessenen Compliance-Parameter nur für 29 Patienten valide ermittelt werden (15 Patienten 2 y.p.t., 8 Patienten 5 y.p.t., 6 Patienten 7 y.p.t.). Die mittlere Dosing Compliance betrug $81 \pm 21 \%$, wobei die Gruppe 2 y.p.t. mit $86 \pm 14 \%$ bessere Werte zu verzeichnen hatte als die Gruppe 5 y.p.t. ($75 \pm 27 \%$) und 7 y.p.t. ($74 \pm 28 \%$). Die Ergebnisse waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich ($p=0,335$, Kruskal-Wallis-Test). Auch die Taking und Timing Compliance waren für die Gruppe 2 y.p.t. tendenziell höher als für die beiden anderen Gruppen. Unter Einbeziehung aller mittels MEMS[®] gemessenen Compliance-Parameter wurden 19 von 29 Patienten (66 %) als compliant und 10 Patienten (34 %) als non-compliant eingestuft. Bezogen auf den Zeitabstand zur Transplantation waren 27 % der 2 y.p.t., 38 % der 5 y.p.t. und 50 % der 7 y.p.t.-Gruppe non-compliant einzustufen. Die wochentagsbezogene Auswertung zeigte, dass am häufigsten samstags Dosisentnahmen aus dem MEMS[®] fehlten. Bezüglich des Zeitpunktes fehlender Einnahmen zeigte sich, dass 43 % der Patienten bevorzugt die Abenddosen ihres Immunsuppressivums vergaßen. Im Vergleich dazu hatten nur 5 % der Patienten Schwierigkeiten die Morgendosen zeitgerecht einzunehmen. Es war festzustellen, dass Patienten unter Prograf[®]-Therapie bezüglich der Dosing- und Taking Compliance deutlich bessere Compliance-Werte zu verzeichnen hatten als unter Sandimmun[®] Optoral-Therapie ($p=0,025$ bzw. $p=0,007$ Mann-Whitney U-Test). Bei der Analyse der Gesamtcompliance basierend auf den subjektiven Compliance-Messmethoden (Morisky-Fragebogen, MESI-Fragebogen, Selbsteinschätzung),

der Arzneimittel-Blutspiegel und der Anzahl an Abstoßungsreaktionen, in der alle 39 Patienten einbezogen werden konnten, wurden 35 Patienten (90 %) als compliant und 4 Patienten (10 %) als non-compliant eingestuft.

Im zweiten Teil der Arbeit wurde die Etablierung und Bewertung eines intersektoralen Pharmazeutischen Betreuungskonzepts für lebertransplantierte Patienten untersucht. Erstmals wurden anhand eines entwickelten schnittstellenübergreifenden, integrierten Betreuungskonzepts niedergelassene Apotheker in die Pharmazeutische Betreuung lebertransplantierten Patienten eingebunden. 20 Patienten wurden rekrutiert und während ihres stationären Aufenthaltes nach Transplantation pharmazeutisch betreut. Die Betreuung umfasste eine intensive Patientenschulung mit drei bis vier Gesprächen durch einen Krankenhausapotheker. Während des stationären Aufenthaltes wurden arzneimittelbezogene Probleme erkannt, gelöst und dokumentiert. Bei Entlassung stellte der Krankenhausapotheker einen Medikationsplan für den Hausarzt sowie für den niedergelassenen Apotheker aus und führte mit den Patienten ein ausführliches Entlassungsgespräch. Darüber hinaus wurden den Patienten Arzneimittleinnahmepläne und eine Patienteninformation über ihr immunsuppressives Arzneimittel übergeben. 15 Patienten konnten daraufhin ambulant von niedergelassenen Apothekern pharmazeutisch weiterbetreut werden. Das kooperierende pharmazeutische Personal wurde durch ein eigens für die Studie erstelltes Manual zur Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierten Patienten geschult und unterstützt. Die niedergelassenen Apotheker sollten die Patienten in ihrer Arzneimitteltherapie begleiten, indem Beratungsgespräche geführt und arzneimittelbezogene Probleme erkannt und gelöst wurden. Die Nutzeffekte der intensiven Pharmazeutischen Betreuung konnte anhand verschiedener Erhebungsinstrumente dargelegt werden. Im Ergebnis resultierte eine hohe Zufriedenheit der Patienten und Apotheker mit dem Betreuungskonzept, die mittels Selbstbeurteilungsfragebögen ermittelt wurde. Die Compliance der Patienten wurde anhand des Morisky- und MESI-Fragebogens, der Selbsteinschätzung der Patienten, Blutspiegelbestimmungen sowie der Einschätzung durch den niedergelassenen Apotheker bestimmt. 86 % der Patienten wurden als compliant eingeordnet. Die Kenntnisse der Patienten über ihre immunsuppressive Therapie, welche anhand von Interviews erfragt wurden, lagen auf einem sehr hohen Niveau. Abschließend kann festgestellt werden, dass die Pharmazeutische Betreuung lebertransplantierten Patienten in den niedergelassenen Apotheken durchführbar ist. Anhand der Dokumentationsprotokolle lässt sich allerdings nur sehr schwer beurteilen, in welchem Maße die Betreuung tatsächlich erfolgte. Das tatsächliche Vorliegen einer mangelnden Betreuung oder aber eine lückenhafte Dokumentation der Betreuungsleistung war nicht zu differenzieren. Ein limitierender Faktor für die intensivierete Betreuung ist sicherlich der erhebliche Aufwand für nur einen Patienten

mit einem seltenen Krankheitsbild. Das Erkennen und Lösen von 48 ABP durch den Krankenhausapotheker und 32 ABP durch die niedergelassenen Apotheker, d. h. insgesamt 4,5 ABP pro Patient zeigt, dass die Pharmazeutische Betreuung einen wichtigen Beitrag für eine qualitätsgesicherte Arzneimitteltherapie leistet. Die intersektorale Pharmazeutische Betreuung stellt eine wesentliche Hilfe und Unterstützung der Patienten im sicheren Umgang mit ihrer Arzneimitteltherapie dar.

7 Literaturverzeichnis

- (1) The European Liver Transplant Registry (ELTR). URL: <http://www.eltr.org>. (Stand: 18.03.2009).
- (2) Organspende und Transplantation in Deutschland, Jahresbericht 2008. DSO 2009.
- (3) Ärztliche Praxis. URL: http://www.aerztlichepraxis.de/artikel_homepage_aktuell_organspende_1200563183.htm. (Stand: 17.01.2008).
- (4) Laederach-Hofmann K, Bunzel B. Noncompliance in organ transplant recipients: a literature review. *Gen Hosp Psychiatry* 2000; 22(6):412-424.
- (5) Rovelli M, Palmeri D, Vossler E, Bartus S, Hull D, Schweizer R. Noncompliance in organ transplant recipients. *Transplant Proc* 1989; 21(1 Pt 1):833-834.
- (6) Cramer JA. Practical issues in medication compliance. *Transplant Proc* 1999; 31(4A):-7S-9S.
- (7) Haynes R, Taylor D, Sackett D. Compliance in health care. Johns Hopkins University Press, Baltimore, Maryland; 1979.
- (8) World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva WHO 2003.
- (9) Zuger A. The "other" drug problem: Forgetting to take them. *New York Times* 1998. URL: <http://www.nytimes.com/1998/06/02/science/the-other-drug-problem-forgetting-to-take-them.html> (Stand: 6.10.2008).
- (10) Urquhart J. The odds of the three nons when an aptly prescribed medicine isn't working: non-compliance, non-absorption, non-response. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54(2):212-220.
- (11) Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353(5): 487-497.
- (12) Urquhart J, Vrijens B. New findings about patient adherence to prescribed drug dosing regimes: an introduction to pharmionics. *Europ J Hosp Pharm Science* 2008; 11(5):103-1.
- (13) McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36(9):1331-1336.
- (14) Col N, Fanale JE, Kronholm P. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med* 1990; 150(4):841-845.
- (15) Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J* 2001; 31(4):199-205.
- (16) Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333(7557):15.

- (17) Senst BL, Achusim LE, Genest RP, Cosentino LA, Ford CC, Little JA et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58(12):1126-1132.
- (18) Non-Compliance kostet 10 Milliarden Euro. *Apotheker Zeitung* 2007; 23(24):1, 8.
- (19) Volmer T, Kielhorn A. Compliance und Gesundheitsökonomie. Compliance und Selbstmanagement. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe; 1998.
- (20) Soumerai SB, Pierre-Jacques M, Zhang F, Ross-Degnan D, Adams AS, Gurwitz J et al. Cost-related medication nonadherence among elderly and disabled medicare beneficiaries: a national survey 1 year before the medicare drug benefit. *Arch Intern Med* 2006; 166(17):1829-1835.
- (21) Hsu J, Price M, Huang J, Brand R, Fung V, Hui R et al. Unintended consequences of caps on Medicare drug benefits. *N Engl J Med* 2006; 354(22):2349-2359.
- (22) Thorpe KE. Cost sharing, caps on benefits, and the chronically ill--a policy mismatch. *N Engl J Med* 2006; 354(22):2385-2386.
- (23) Rahimi AR, Spertus JA, Reid KJ, Bernheim SM, Krumholz HM. Financial barriers to health care and outcomes after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007; 297(10):1063-1072.
- (24) 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.
- (25) Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990; 150(9):1881-1884.
- (26) 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.
- (27) Geisler L. *Arzt und Patient - Begegnung im Gespräch*. Pharma Verlag Frankfurt; 1992.
- (28) Butler JA, Peveler RC, Roderick P, Horne R, Mason JC. Measuring compliance with drug regimens after renal transplantation: comparison of self-report and clinician rating with electronic monitoring. *Transplantation* 2004; 77(5):786-789.
- (29) Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Medication adherence and persistence: a comprehensive review. *Adv Ther* 2005; 22(4):313-356.
- (30) Rashid A. Do patients cash prescriptions? *Br Med J* 1982; 284(6308):24-26.
- (31) Waters WH, Gould NV, Lunn JE. Undispensed prescriptions in a mining general practice. *Br Med J* 1976; 1(6017):1062-1063.
- (32) Beardon PH, McGilchrist MM, McKendrick AD, McDevitt DG, MacDonald TM. Primary non-compliance with prescribed medication in primary care. *BMJ* 1993; 307(6908):846-848.
- (33) Begg D. Do patients cash prescriptions? An audit in one practice. *J R Coll Gen Pract* 1984; 34(262):272-274.

-
- (34) Bedell SE, Jabbour S, Goldberg R, Glaser H, Gobble S, Young-Xu Y et al. Discrepancies in the use of medications: their extent and predictors in an outpatient practice. *Arch Intern Med* 2000; 160(14):2129-2134.
- (35) Greenstein S, Siegal B. Compliance and noncompliance in patients with a functioning renal transplant: a multicenter study. *Transplantation* 1998; 66(12): 1718-1726.
- (36) Gaston RS, Hudson SL, Ward M, Jones P, Macon R. Late renal allograft loss: noncompliance masquerading as chronic rejection. *Transplant Proc* 1999; 31(4A): 21S-23S.
- (37) Siegal BR, Greenstein SM. Postrenal transplant compliance from the perspective of African-Americans, Hispanic-Americans, and Anglo-Americans. *Adv Ren Replace Ther* 1997; 4(1):46-54.
- (38) Raiz LR, Kilty KM, Henry ML, Ferguson RM. Medication compliance following renal transplantation. *Transplantation* 1999; 68(1):51-55.
- (39) Nevins TE, Kruse L, Skeans MA, Thomas W. The natural history of azathioprine compliance after renal transplantation. *Kidney Int* 2001; 60(4):1565-1570.
- (40) Hilbrands LB, Hoitsma AJ, Koene RA. Medication compliance after renal transplantation. *Transplantation* 1995; 60(9):914-920.
- (41) Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL, Jagadeesan M, Wynn JJ, Rogers HE et al. Renal transplant patient compliance with free immunosuppressive medications. *Transplantation* 2000; 70(8):1240-1244.
- (42) Klein A, Otto G, Kramer I. Impact of a pharmaceutical care program on liver transplant patients' compliance with immunosuppressive medication: a prospective, randomized, controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* 2009; 87(6):839-847.
- (43) Maenpaa H, Javela K, Pikkarainen J, Malkonen M, Heinonen OP, Manninen V. Minimal doses of digoxin: a new marker for compliance to medication. *Eur Heart J* 1987; 8 Suppl I:31-37.
- (44) Frick MH, Elo O, Haapa K, Heinonen OP, Heinsalmi P, Helo P et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 1987; 317(20):1237-1245.
- (45) Feely M, Cooke J, Price D, Singleton S, Mehta A, Bradford L et al. Low-dose phenobarbitone as an indicator of compliance with drug therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24(1):77-83.
- (46) Bignell CJ, Mulcahy FM, Peaker S, Pullar T, Feely MP. Measuring treatment compliance of men with non-gonococcal urethritis receiving oxytetracycline combined with low dose phenobarbitone. *Genitourin Med* 1988; 64(5):312-315.
- (47) Olivieri NF, Matsui D, Hermann C, Koren G. Compliance assessed by the Medication Event Monitoring System. *Arch Dis Child* 1991; 66(12):1399-1402.
- (48) Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Measurement of patient compliance. *Pharm World Sci* 1998; 20(2):73-77.

-
- (49) Straka RJ, Fish JT, Benson SR, Suh JT. Patient self-reporting of compliance does not correspond with electronic monitoring: an evaluation using isosorbide dinitrate as a model drug. *Pharmacotherapy* 1997; 17(1):126-132.
- (50) Wagner GJ, Rabkin JG. Measuring medication adherence: are missed doses reported more accurately than perfect adherence? *AIDS Care* 2000; 12(4):405-408.
- (51) Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther* 1999; 21(6):1074-1090.
- (52) Burney KD, Krishnan K, Ruffin MT, Zhang D, Brenner DE. Adherence to single daily dose of aspirin in a chemoprevention trial. An evaluation of self-report and microelectronic monitoring. *Arch Fam Med* 1996; 5(5):297-300.
- (53) Frick PA, Gal P, Lane TW, Sewell PC. Antiretroviral medication compliance in patients with AIDS. *AIDS Patient Care STDS* 1998; 12(6):463-470.
- (54) Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med* 2001; 134(10):968-977.
- (55) Schwed A, Fallab CL, Burnier M, Waeber B, Kappenberger L, Burnand B et al. Electronic monitoring of compliance to lipid-lowering therapy in clinical practice. *J Clin Pharmacol* 1999; 39(4):402-409.
- (56) Moulding T. Proposal of a time-recording pill dispenser as a method for studying and supervising the self-administration of drugs. *American Review of Respiratory Diseases* 1962; 48:32-37.
- (57) Gong H, Jr., Simmons MS, Clark VA, Tashkin DP. Metered-dose inhaler usage in subjects with asthma: comparison of Nebulizer Chronolog and daily diary recordings. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82(1):5-10.
- (58) Kass MA, Meltzer DW, Gordon M. A miniature compliance monitor for eyedrop medication. *Arch Ophthalmol* 1984; 102(10):1550-1554.
- (59) Urquhart J. The electronic event monitor: lessons for pharmacotherapy. *Clinical Pharmacokinetics* 1997; 32:345-356.
- (60) Petermann F. *Compliance und Selbstmanagement*. Göttingen: Hogrefe; 1998.
- (61) Schneider MP. *Transfer to practice: the experience of an adherence clinic in Lausanne, Switzerland*. Espacomp Basel 5 09 2008.
- (62) Information Mediary Corp. (ICM). <http://med-ic.biz/index.shtml>. (Stand: 17.02.2009).
- (63) Jekle C, Krämer I. Evaluation eines innovativen Systems zur elektronischen Compliancemessung: OtCM (Objective therapy compliance measurement). *Krankenhauspharmazie* 2009; 30(2):69-74.
- (64) Nevins TE, Matas AJ. Medication noncompliance: another iceberg's tip. *Transplantation* 2004; 77(5):776-778.

-
- (65) Morrissey PE, Reinert S, Yango A, Gautam A, Monaco A, Gohh R. Factors contributing to acute rejection in renal transplantation: the role of noncompliance. *Transplant Proc* 2005; 37(5):2044-2047.
- (66) Shemesh E, Shneider BL, Savitzky JK, Arnott L, Gondolessi GE, Krieger NR et al. Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients. *Pediatrics* 2004; 113(4):825-832.
- (67) Shaw RJ, Palmer L, Blasey C, Sarwal M. A typology of non-adherence in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2003; 7(6):489-493.
- (68) Chisholm MA, Lance CE, Mulloy LL. Patient factors associated with adherence to immunosuppressant therapy in renal transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm* 2005; 62(17):1775-1781.
- (69) Kiley DJ, Lam CS, Pollak R. A study of treatment compliance following kidney transplantation. *Transplantation* 1993; 55(1):51-56.
- (70) Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004; 77(5):769-776.
- (71) De GS, Dobbels F, Fluri C, Paris W, Troosters T. Adherence to the therapeutic regimen in heart, lung, and heart-lung transplant recipients. *J Cardiovasc Nurs* 2005; 20(5 Suppl):S88-S98.
- (72) Dew MA, Kormos RL, Roth LH, Murali S, DiMartini A, Griffith BP. Early post-transplant medical compliance and mental health predict physical morbidity and mortality one to three years after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 1999; 18(6):549-562.
- (73) Bunzel B, Laederach-Hofmann K. Solid organ transplantation: are there predictors for posttransplant noncompliance? A literature overview. *Transplantation* 2000; 70(5):711-716.
- (74) Yen EF, Hardinger K, Brennan DC, Woodward RS, Desai NM, Crippin JS et al. Cost-effectiveness of extending Medicare coverage of immunosuppressive medications to the life of a kidney transplant. *Am J Transplant* 2004; 4(10):1703-1708.
- (75) Hagenmeyer EG, Haussler B, Hempel E, Grannas G, Kalo Z, Kilburg A et al. Resource use and treatment costs after kidney transplantation: impact of demographic factors, comorbidities, and complications. *Transplantation* 2004; 77(10):1545-1550.
- (76) Drent G, Haagsma EB, Geest SD, van den Berg AP, Ten Vergert EM, van den Bosch HJ et al. Prevalence of prednisolone (non)compliance in adult liver transplant recipients. *Transpl Int* 2005; 18(8):960-966.
- (77) 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. *J Pediatr Psychol* 2007; 32(5):571-581.
- (78) O'Carroll RE, McGregor LM, Swanson V, Masterton G, Hayes PC. Adherence to medication after liver transplantation in Scotland: a pilot study. *Liver Transpl* 2006; 12(12):1862-1868.

- (79) Berlakovich GA, Steininger R, Herbst F, Barlan M, Mittlbock M, Muhlbacher F. Efficacy of liver transplantation for alcoholic cirrhosis with respect to recidivism and compliance. *Transplantation* 1994; 58(5):560-565.
- (80) Berlakovich GA, Langer F, Freundorfer E, Windhager T, Rockenschaub S, Sporn E et al. General compliance after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transpl Int* 2000; 13(2):129-135.
- (81) Fredericks EM, Magee JC, Opiari-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.
- (82) Shemesh E, Annunziato RA, Shneider BL, Dugan CA, Warshaw J, Kerkar N et al. Improving adherence to medications in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008; 12(3):316-323.
- (83) Schweizer RT, Rovelli M, Palmeri D, Vossler E, Hull D, Bartus S. Noncompliance in organ transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49(2):374-377.
- (84) Osorio RW, Ascher NL, Avery M, Bacchetti P, Roberts JP, Lake JR. Predicting recidivism after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994; 20(1 Pt 1):105-110.
- (85) 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.
- (86) 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.
- (87) Weng FL, Israni AK, Joffe MM, Hoy T, Gaughan CA, Newman M et al. Race and electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(6):1839-1848.
- (88) Gerson AC, Furth SL, Neu AM, Fivush BA. Assessing associations between medication adherence and potentially modifiable psychosocial variables in pediatric kidney transplant recipients and their families. *Pediatr Transplant* 2004; 8(6):543-550.
- (89) Denhaerynck K, Steiger J, Bock A, Schafer-Keller P, Kofer S, Thannberger N et al. Prevalence and risk factors of non-adherence with immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2007; 7(1):108-116.
- (90) Shellmer DA, Zelikovsky N. The challenges of using medication event monitoring technology with pediatric transplant patients. *Pediatr Transplant* 2007; 11(4):422-428.
- (91) Blowey DL, Hebert D, Arbus GS, Pool R, Korus M, Koren G. Compliance with cyclosporine in adolescent renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 1997; 11(5):547-551.
- (92) De GS, Abraham I, Moons P, Vandeputte M, van CJ, Evers G et al. Late acute rejection and subclinical noncompliance with cyclosporine therapy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1998; 17(9):854-863.

- (93) Schneider J, Kaplan SH, Greenfield S, Li W, Wilson IB. Better physician-patient relationships are associated with higher reported adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med* 2004; 19(11):1096-1103.
- (94) Rosenow EC, III. Patients' understanding of and compliance with medications: the sixth vital sign? *Mayo Clin Proc* 2005; 80(8):983-987.
- (95) Denhaerynck K, Dobbels F, Cleemput I, Desmyttere A, Schafer-Keller P, Schaub S et al. Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int* 2005; 18(10):1121-1133.
- (96) Kugler C, Fischer S, Simon A, Haverich A, Strüber M. Compliance nach Organtransplantation - Einfluss von Lebensqualität und Arzt-Patienten-Beziehung. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 2007; 132(1):40-44.
- (97) Nevins TE. Non-compliance and its management in teenagers. *Pediatr Transplant* 2002; 6(6):475-479.
- (98) Beck DE, Fennell RS, Yost RL, Robinson JD, Geary D, Richards GA. Evaluation of an educational program on compliance with medication regimens in pediatric patients with renal transplants. *J Pediatr* 1980; 96(6):1094-1097.
- (99) Dobbels F, Van Damme-Lombaert R, Vanhaecke J, De GS. Growing pains: non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2005; 9(3):381-390.
- (100) Morrissey PE, Flynn ML, Lin S. Medication noncompliance and its implications in transplant recipients. *Drugs* 2007; 67(10):1463-1481.
- (101) Kalb LM, Loeber R. Child disobedience and noncompliance: a review. *Pediatrics* 2003; 111(3):641-652.
- (102) De GS, Moons P. The patient's appraisal of side-effects: the blind spot in quality-of-life assessments in transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(4):457-459.
- (103) Vasquez EM, Tanzi M, Benedetti E, Pollak R. Medication noncompliance after kidney transplantation. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60(3):266-269.
- (104) Randolph S, Scholz K. Self-care guidelines: finding a common ground. *J Transpl Coord* 1999; 9(3):156-160.
- (105) Peters TG, Spinola KN, West JC, Aeder MI, Danovitch GM, Klintmalm GB et al. Differences in patient and transplant professional perceptions of immunosuppression-induced cosmetic side effects. *Transplantation* 2004; 78(4): 537-543.
- (106) McCaughan GW. Withdrawal of immunosuppression in liver transplant recipients: is this as good as it gets? *Liver Transpl* 2002; 8(4):408-410.
- (107) Calne RY, Sells RA, Pena JR, Davis DR, Millard PR, Herbertson BM et al. Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts. *Nature* 1969; 223(5205):472-476.
- (108) Kamada N, Davies HS, Roser BJ. Fully allogeneic liver grafting and the induction of donor-specific unreactivity. *Transplant Proc* 1981; 13(1 Pt 2):837-841.

-
- (109) Kamada N, Davies HS, Roser B. Reversal of transplantation immunity by liver grafting. *Nature* 1981; 292(5826):840-842.
- (110) Cantor HM, Dumont AE. Hepatic suppression of sensitization to antigen absorbed into the portal system. *Nature* 1967; 215(5102):744-745.
- (111) Starzl TE, Demetris AJ, Trucco M, Murase N, Ricordi C, Ildstad S et al. Cell migration and chimerism after whole-organ transplantation: the basis of graft acceptance. *Hepatology* 1993; 17(6):1127-1152.
- (112) Takatsuki M, Uemoto S, Inomata Y, Egawa H, Kiuchi T, Fujita S et al. Weaning of immunosuppression in living donor liver transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72(3):449-454.
- (113) Martinez-Llordella M, Puig-Pey I, Orlando G, Ramoni M, Tisone G, Rimola A et al. Multiparameter immune profiling of operational tolerance in liver transplantation. *Am J Transplant* 2007; 7(2):309-319.
- (114) Reyes J, Zeevi A, Ramos H, Tzakis A, Todo S, Demetris AJ et al. Frequent achievement of a drug-free state after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25(6):3315-3319.
- (115) Pons JA, Ramirez P, Revilla-Nuin B, Pascual D, Baroja-Mazo A, Robles R et al. Immunosuppression withdrawal improves long-term metabolic parameters, cardiovascular risk factors and renal function in liver transplant patients. *Clin Transplant* 2009.
- (116) Starzl TE, Demetris AJ, Rao AS, Thomson AW, Trucco M, Murase N et al. Spontaneous and iatrogenically augmented leukocyte chimerism in organ transplant recipients. *Transplant Proc* 1994; 26(5):3071-3076.
- (117) Tokita D, Mazariegos GV, Zahorchak AF, Chien N, Abe M, Raimondi G et al. High PD-L1/CD86 ratio on plasmacytoid dendritic cells correlates with elevated T-regulatory cells in liver transplant tolerance. *Transplantation* 2008; 85(3):369-377.
- (118) Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47(3):533-543.
- (119) Schulz M, Morck H, Braun R. Neues Apothekenprofil: Good Pharmacy Practice and Pharmaceutical Care. *Pharmazeutische Zeitung* 1993; 138(41):3191-3197.
- (120) Vollmer R. Ausblick und Bilanz auf der Schwelle zwischen zwei Legislaturperioden. *Pharmazeutische Zeitung* 1994; 139(42):3545-3555.
- (121) Schaefer M. Sind die Apotheken noch zu retten? *Pharmazeutische Zeitung* 1994; 134(48):26-28.
- (122) Winterstein A, Jopp R, Schaefer M. Gesundheitsbezogene Lebensqualität als wichtiges Zielkriterium. *Pharmazeutische Zeitung* 2001; 146(12):936-942.
- (123) Winterstein A, Jopp R, Schaefer M. Ältere multimorbide Patienten in Apotheken gut betreut. *Pharmazeutische Zeitung* 2001; 146(11):833-841.
- (124) Winterstein A, Jopp R, Schaefer M. Patienten profitieren von der Pharmazeutischen Betreuung. *Pharmazeutische Zeitung* 2001; 146(13):1024-1033.

- (125) Mangiapane S, Mühlig S, Ihle P, Schubert I, Schulz M. Resultate der Asthmastudie im KV-Bezirk Trier. *Pharmazeutische Zeitung* 2005; 150(2):108-114.
- (126) Hämmerlein A, Müller U, Schulz M. Verbesserung der Inhalationstechnik von Menschen mit Asthma und COPD in Apotheken - VITA -. URL: <http://www.abda.de/1582.html>. (Stand: 15.03.2009).
- (127) Schulz M, Verheyen F, Mühlig S, Mühlbauer K, Knop-Schneickert E, Petermann F et al. Pharmaceutical care services for asthma patients: a controlled intervention study. *J Clin Pharmacol* 2001; 6(41):668-676.
- (128) ABDA. Asthmastudie belegt Effizienz der Pharmazeutischen Betreuung. *Pharmazeutische Zeitung* 1999; 144(37):2877-2881.
- (129) Mangiapane S, Schulz M, Mühlig S, Ihle P, Schubert I, Waldmann HC. Community pharmacy-based pharmaceutical care for asthma patients. *Ann Pharmacother* 2005; 11(39):1817-1822.
- (130) Kahmen U, Schaefer M. Betreuungsmodell in Baden-Württemberg getestet. *Pharmazeutische Zeitung* 2001; 145(43):3774-3779.
- (131) Kahmen U, Schaefer M. Vor allem ältere Patienten lassen sich kaum beeinflussen. *Pharmazeutische Zeitung* 2001; 145(44):3865-3875.
- (132) Kahmen U, Schaefer M. Patienten profitieren von intensiver Betreuung. *Pharmazeutische Zeitung* 2001; 145(45):3942-3946.
- (133) Krishnan HS, Schulz M. Pharmazeutische Beratung von Patienten mit dyspeptischen Beschwerden. *Pharmazeutische Zeitung* 1999; 144(36):2809-2814.
- (134) Krishnan HS, Schaefer M. Evaluation of the impact of pharmacist's advice giving on the outcomes of self-medication in patients suffering from dyspepsia. *Pharm World Sci* 2000; 22(3):102-108.
- (135) Birnbaum U, Schaefer M, Verheyen F, Schulz M, Mast O, Evers T. Pharmazeutische Betreuung von Patienten mit Fettstoffwechselstörungen. *Pharmazeutische Zeitung* 2003; 148(43):30-43.
- (136) Goebel R, Schaefer M. Blutdruckkontrolle in Apotheken: Ergebnisse zweier Studien in Brandenburg und Thüringen, Teil I. *Deutsche Apothekerzeitung* 2003; 143(8): 834-840.
- (137) Goebel R, Schaefer M. Blutdruckkontrolle in Apotheken: Ergebnisse zweier Studien in Brandenburg und Thüringen, Teil II. *Deutsche Apothekerzeitung* 2003; 143(9): 946-950.
- (138) Goebel R, Schaefer M. Blutdruckkontrolle in Apotheken: Ergebnisse zweier Studien in Brandenburg und Thüringen, Teil III. *Deutsche Apothekerzeitung* 2003; 143(12): 1314-1326.
- (139) Schulte van Werde M, Jopp R, Schaefer M. Apotheker als aktive Leistungsverbündete. *Pharmazeutische Zeitung* 2003;(31).
- (140) Hoffmann W, Janhsen K. Ein Bremer Beitrag zur Pharmazeutischen Betreuung. *Pharmazeutische Zeitung* 2000; 145(35):54.

-
- (141) Keiner D, Schaefer M. Effektbewertung auf die Lebensqualität von Osteoporose-Patienten. *Pharmazeutische Zeitung* 2006;(38).
- (142) Anwand T. Pharmazeutische Betreuung - was erwarten Patienten und Pharmazeuten? *Deutsche Apothekerzeitung* 2005; 145(24):3516-3521.
- (143) UNOS. UNOS-Appendix B-Attachment I--XIII-91.URL: http://www.unos.org/policiesandBylaws2/bylaws/UNOSByLaws/pdfs/bylaw_122.pdf. (Stand: 20.06.2008).
- (144) Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clin Transplant* 2001; 15(5):330-336.
- (145) Chapman JR. Compliance: the patient, the doctor, and the medication? *Transplantation* 2004; 77(5):782-786.
- (146) Morrissey PE, Flynn ML, Lin S. Medication noncompliance and its implications in transplant recipients. *Drugs* 2007; 67(10):1463-1481.
- (147) Monnier G, Charpiat B, Serratrice F, Bossaert S, Fourcade N, Ducerf C. Evaluation of drug therapy knowledge in liver transplant patients after pharmacy counseling. *Therapie* 2003; 58(4):305-311.
- (148) 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.
- (149) Klein A. Pharmazeutische Betreuung lebertransplantierte Patienten unter besonderer Berücksichtigung der Compliance mit der immunsuppressiven Therapie - eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie -. Dissertation 2006.
- (150) Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL, Jagadeesan M, Wade WE, DiPiro JT. Direct patient care services provided by a pharmacist on a multidisciplinary renal transplant team. *Am J Health Syst Pharm* 2000; 57(21):1994-1996.
- (151) Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, Martin BC, DiPiro JT. Effect of clinical pharmacy services on the blood pressure of African-American renal transplant patients. *Ethn Dis* 2002; 12(3):392-397.
- (152) Chisholm MA, Spivey CA, Mulloy LL. Effects of a medication assistance program with medication therapy management on the health of renal transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64(14):1506-1512.
- (153) Wang HY, Chan AL, Chen MT, Liao CH, Tian YF. Effects of pharmaceutical care intervention by clinical pharmacists in renal transplant clinics. *Transplant Proc* 2008; 40(7):2319-2323.
- (154) Mageean RJ. Study of "discharge communications" from hospital. *Br Med J* 1986; 293(6557):1283-1284.
- (155) Himmel W, Kron M, Hepe S, Kochen MM. Drug prescribing in hospital as experienced by general practitioners: East versus West Germany. *Fam Pract* 1996; 13(3):247-253.
- (156) Himmel W, Kochen MM, Sorns U, Hummers-Pradier E. Drug changes at the interface between primary and secondary care. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004; 42(2):103-109.

-
- (157) Taxis K. Seamless care - Arzneimittelversorgung ohne Lücken. Pharmazeutische Zeitung 2002; 37.
- (158) Korzilius H. Arzneimittelversorgung: Es hakt an der Schnittstelle. Deutsches Ärzteblatt 2008; 105(18):A-932.
- (159) Veith E. Entlassmedikation verbesserungswürdig. Pharmazeutische Zeitung 2008; 153:4617.
- (160) Pickrell L, Duggan C, Dhillon S. From hospital admission to discharge: an exploratory study to evaluate seamless care. The Pharmaceutical Journal 2001; 267:650-653.
- (161) Himmel W, Tabache M, Kochen MM. What happens to long-term medication when general practice patients are referred to hospital? Eur J Clin Pharmacol 1996; 50(4):253-257.
- (162) Brookes K, Scott MG, McConnell JB. The benefits of a hospital based community services liaison pharmacist. Pharm World Sci 2000; 22(2):33-38.
- (163) Cornish PL, Knowles SR, Marchesano R, Tam V, Shadowitz S, Juurlink DN et al. Unintended medication discrepancies at the time of hospital admission. Arch Intern Med 2005; 165(4):424-429.
- (164) Pickrell L, Duggan C, Dhillon S. From hospital admission to discharge: an exploratory study to evaluate seamless care. The Pharmaceutical Journal 2001; 267:650-653.
- (165) Lau HS, Florax C, Porsius AJ, De BA. The completeness of medication histories in hospital medical records of patients admitted to general internal medicine wards. Br J Clin Pharmacol 2000; 49(6):597-603.
- (166) Beers MH, Munekata M, Storrie M. The accuracy of medication histories in the hospital medical records of elderly persons. J Am Geriatr Soc 1990; 38(11):1183-1187.
- (167) Forster AJ, Murff HJ, Peterson JF, Gandhi TK, Bates DW. The incidence and severity of adverse events affecting patients after discharge from the hospital. Ann Intern Med 2003; 138(3):161-167.
- (168) Forster AJ, Clark HD, Menard A, Dupuis N, Chernish R, Chandok N et al. Adverse events among medical patients after discharge from hospital. CMAJ 2004; 170(3):345-349.
- (169) van WC, Weinberg AL. Quality assessment of a discharge summary system. CMAJ 1995; 152(9):1437-1442.
- (170) Wilson S, Ruscoe W, Chapman M, Miller R. General practitioner-hospital communications: a review of discharge summaries. J Qual Clin Pract 2001; 21(4):104-108.
- (171) Munday A, Kelly B, Forrester JW, Timoney A, McGovern E. Do general practitioners and community pharmacists want information on the reasons for drug therapy changes implemented by secondary care? Br J Gen Pract 1997; 47(422):563-566.
- (172) Roth-Isigkeit A, Harder S. Die Entlassmedikation im Arztbrief. Medizinische Klinik 2005; 100(2):87-93.

-
- (173) Penney TM. Delayed communication between hospitals and general practitioners: where does the problem lie? *BMJ* 1988; 297(6640):28-29.
- (174) Solomon JK, Maxwell RB, Hopkins AP. Content of a discharge summary from a medical ward: views of general practitioners and hospital doctors. *J R Coll Physicians Lond* 1995; 29(4):307-310.
- (175) Nüssler N, Schmidt-Schönthal C, Nüssler A, Langrehr J, Kaiser U, Neuhaus P et al. Mehr Wiederaufnahmen nach Krankenhausentlassung am Freitag. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103(14):927-932.
- (176) Duggan C, Bates I, Houg J. Discrepancies in prescribing - where do we occur? *The Pharmaceutical Journal* 1996; 256:65-67.
- (177) Cochrane RA, Mandal AR, Ledger-Scott M, Walker R. Changes in drug treatment after discharge from hospital in geriatric patients. *BMJ* 1992; 305(6855):694-696.
- (178) Canadian Society of Hospital Pharmacists and Canadian Pharmacists Association, Seamless Care Workshop. 1998.
- (179) MacKinnon NJ, Hepler CD. Seamless care: a pharmacist's guide to providing continuous care programs. Canadian Pharmacists Association; 2003.
- (180) ADKA-Thesen, ADKA-Zukunftspapier. URL: http://www.adka.de/daten/pdf/848_Zukunftspapier.pdf. (Stand: 11.02.2009).
- (181) McFadzean E, Isles C, Moffat J, Norrie J, Stewart D. Is there a role for a prescribing pharmacist in preventing prescribing errors in a medical admission unit? *The Pharmaceutical Journal* 2003; 270:896-899.
- (182) McRobbie D, Bednall R, West T. Assessing the impact of re-engineering of pharmacy services to general medical wards. *The Pharmaceutical Journal* 2003; 270:342-345.
- (183) Fertleman M, Barnett N, Patel T. Improving medication management for patients: the effect of a pharmacist on post-admission ward rounds. *Qual Saf Health Care* 2005; 14(3):207-211.
- (184) Boorman S, Cairns C. Another way forward for pharmaceutical care: a team-based clinical pharmacy. *The Pharmaceutical Journal* 2000; 264:343-346.
- (185) A simple discharge service that works. *The Pharmaceutical Journal* 2004; 272:418.
- (186) Smith L, McGowan L, Moss-Barclay C, Wheeler J, Knass D, Chrystyn H. An investigation of hospital generated pharmaceutical care when patients are discharged home from hospital. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44(2):163-165.
- (187) Eckhardt M, Bertsche T, Schulz M, Jaehde U. Seamless Care in der Pharmazie - Entwicklung und internationaler Vergleich. *Medizinische Monatszeitschrift für Pharmazeuten* 2005;150-157.
- (188) Cameron B. The impact of pharmacy discharge planning on continuity of care. *Can J Hosp Pharm* 1994; 47(3):101-109.

- (189) Foisy MM, Tseng A, Blaikie N. Pharmacists' provision of continuity of care to patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53(9):1013-1017.
- (190) Johnson KB, Butta JK, Donohue PK, Glenn DJ, Holtzman NA. Discharging patients with prescriptions instead of medications: sequelae in a teaching hospital. *Pediatrics* 1996; 97(4):481-485.
- (191) Kirk JK, Michael KA, Markowsky SJ, Restino MR, Zarowitz BJ. Critical pathways: the time is here for pharmacist involvement. *American College of Clinical Pharmacy. Pharmacotherapy* 1996; 16(4):723-733.
- (192) Kuehl AK, Chrischilles EA, Sorofman BA. System for exchanging information among pharmacists in different practice environments. *J Am Pharm Assoc* 1998; 38(3):317-324.
- (193) Dudas V, Bookwalter T, Kerr KM, Pantilat SZ. The impact of follow-up telephone calls to patients after hospitalization. *Am J Med* 2001; 111(9B):26S-30S.
- (194) King JL, Schommer JC, Wirsching RG. Patients' knowledge of medication care plans after hospital discharge. *Am J Health Syst Pharm* 1998; 55(13):1389-1393.
- (195) Sexton J, Ho YJ, Green CF, Caldwell NA. Ensuring seamless care at hospital discharge: a national survey. *J Clin Pharm Ther* 2000; 25(5):385-393.
- (196) Bolas H, Brookes K, Scott M, McElnay J. Evaluation of a hospital-based community liaison pharmacy service in Northern Ireland. *Pharm World Sci* 2004; 26(2):114-120.
- (197) Grund M. Organisation von Krankenhausapotheken. *Klinische Pharmazie in Holland. Krankenhauspharmazie* 2002; 23:558-562.
- (198) Bellingham C. A simple discharge service that works. *The Pharmaceutical Journal* 2004; 272:418.
- (199) Kastner B, Höllriegel M. Projekt Arzneimittelanamnesebogen. Poster bei der 10 ADKA-Fachtagung, Mannheim 2005.
- (200) Schwald M, Mansour M, Hoppe-Tichy T. Arzneimittelanamnese bei Patientenaufnahme - Ergebnisse einer Analyse. Poster bei der 10 ADKA-Fachtagung, Mannheim 2005.
- (201) Hoppe-Tichy T, Schwald M, Schimpf D, Swoboda S. Schnittstellenbetreuung bei Aufnahme in die Klinik. Eine systematische Analyse im Rahmen der Arzneimittelanamnese. *Krankenhauspharmazie* 2003;(24):218-225.
- (202) Litzinger A, Schweitzer E. Neue Wege einer intensivierten pharmazeutischen Betreuung. *Krankenhauspharmazie* 1998; 19(1):9-13.
- (203) Strobach D, Vetter-Kerkhoff C, Breugst W. Patient, Arzneimittel, klinischer Pharmazeut - ein Trias für Kommunikation, Compliance und Kostensenkung. Beratung des Patienten zur Medikation im Krankenhaus. *Krankenhauspharmazie* 2001;(22):203-206.
- (204) Hohmann C. Einfluss der Pharmazeutischen Betreuung auf die Versorgungsqualität von Schlaganfall-Patienten im Rahmen einer schnittstellenübergreifenden Nachbeobachtung zwischen Krankenhaus, Reha und ambulantem Bereich (EPASKA-Studie). Dissertation 2007.

- (205) Strobach D, Vetter-Kerkhoff C, Bogner J, Breugst W, Schlöndorff D. Patient Medication Counseling - Patientenberatung zur Entlassungsmedikation. *Medizinische Klinik* 2000; 95(10):548-551.
- (206) Keiner N. Pharmazeutische Betreuung von COPD-Patienten im Krankenhaus als Beitrag zu einer integrierten Versorgung. Dissertation 2006.
- (207) Hofmann G, Scherbel G. Umstellung der Hausarztmedikation auf Präparate der klinikeigenen Arzneimittelliste. *Krankenhauspharmazie* 1997; 18(11):514-518.
- (208) Hofmann G, Scherbel G. Arzneimittelanamnese - Aut-simile-Beratung durch den Apotheker. *Krankenhauspharmazie* 1999; 20(6):237-240.
- (209) Hofmann G, Rapke C, Scherbel G, Stedtfeld HW. Verordnungsinterventionen bei Irrtümern in der externen Begleitmedikation. *Krankenhauspharmazie* 2002; 23(9): 405-410.
- (210) Kellermann A, Brakebusch M. Schnittstellenbetreuung der Arzneimitteltherapie - ein Beitrag zur Arzneimitteltherapiesicherheit. *KTQ Forum Berlin* 2008.
- (211) Reissner P. Projekt Seamless Care. (7.11.2003).
- (212) Reissner P, Hoffmann D, Kinscheck A. Entwicklung intersektoraler Zusammenarbeit - Einführung des Medikamentenausweises. Poster beim XXX ADKA-Kongress, Weimar 2004.
- (213) Vaitiekunas H. Schnittstelle stationär - ambulant. München 2006; Vortrag beim Deutschen Apothekertag.
- (214) Mor E, Gonwa TA, Husberg BS, Goldstein RM, Klintmalm GB. Late-onset acute rejection in orthotopic liver transplantation--associated risk factors and outcome. *Transplantation* 1992; 54(5):821-824.
- (215) Bergmann K-C, Mühlig S, Petermann F. Ethische Probleme der elektronischen Compliance-Messung bei Asthmapatienten. *Pneumologie* 2001; 55:190-194.
- (216) Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986; 24(1):67-74.
- (217) Goetzmann L, Klaghofer R, Spindler A, Wagner-Huber R, Scheuer E, Buddeberg C. The "Medication Experience Scale for Immunosuppressants" (MESI): initial results for a new screening instrument in transplant medicine. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2006; 56(2):49-55.
- (218) Hermann C, Buss U, Snaith RP. HADS-D. Hospital Anxiety and depression scale - Deutsche Version. Testdokumentation und Handanweisung. Bern: Huber, 1995.
- (219) Kaiser V, Klein A, Krämer I. Hilfe für lebertransplantierte Patienten. *Pharmazeutische Zeitung* 2007; 152(36): 64-71.
- (220) Ganso M, Areschin S, Lange P, Emser A, Rössler J, Krämer I. Verlässlichkeit eines Klassifikationssystems für pharmazeutische Interventionen. *Krankenhauspharmazie* 2007; 28(7):273-283.

- (221) 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.
- (222) Schaefer M. Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc. *Pharm World Sci* 2002; 24(4):120-127.
- (223) Winterstein A. *Pharmaceutical Care - Grundlagen und Methoden zur Nutzevaluation dargestellt am Beispiel einer experimentellen Studie zur pharmazeutischen Betreuung älterer multimorbider Patienten*, Dissertation 1999.
- (224) Liu H, Golin CE, Miller LG, Hays RD, Beck CK, Sanandaji S et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Ann Intern Med* 2001; 134(10):968-977.
- (225) Burney KD, Krishnan K, Ruffin MT, Zhang D, Brenner DE. Adherence to single daily dose of aspirin in a chemoprevention trial. An evaluation of self-report and microelectronic monitoring. *Arch Fam Med* 1996; 5(5):297-300.
- (226) Straka RJ, Fish JT, Benson SR, Suh JT. Patient self-reporting of compliance does not correspond with electronic monitoring: an evaluation using isosorbide dinitrate as a model drug. *Pharmacotherapy* 1997; 17(1):126-132.
- (227) Olivieri NF, Matsui D, Hermann C, Koren G. Compliance assessed by the Medication Event Monitoring System. *Arch Dis Child* 1991; 66(12):1399-1402.
- (228) Bova CA, Fennie KP, Knafl GJ, Dieckhaus KD, Watrous E, Williams AB. Use of electronic monitoring devices to measure antiretroviral adherence: practical considerations. *AIDS Behav* 2005; 9(1):103-110.
- (229) Fennie KP, Bova CA, Williams AB. Adjusting and censoring electronic monitoring device data. Implications for study outcomes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43 Suppl 1:S88-S95.
- (230) 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.
- (231) Tashkin DP, Rand C, Nides M, Simmons M, Wise R, Coulson AH et al. A nebulizer chronolog to monitor compliance with inhaler use. *Am J Med* 1991; 91(4A):33S-36S.
- (232) 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.
- (233) Yeung M, O'Connor SA, Parry DT, Cochrane GM. Compliance with prescribed drug therapy in asthma. *Respir Med* 1994; 88(1):31-35.
- (234) Denhaerynck K, Schafer-Keller P, Young J, Steiger J, Bock A, De GS. Examining assumptions regarding valid electronic monitoring of medication therapy: development of a validation framework and its application on a European sample of kidney transplant patients. *BMC Med Res Methodol* 2008; 8:5.
- (235) Deschamps AE, Van WE, Denhaerynck K, De GS, Vandamme AM. Use of electronic monitoring induces a 40-day intervention effect in HIV patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43(2):247-248.

-
- (236) Firma Aardex, URL: www.aardexgroup.com. (Stand: 2.03.2009).
- (237) Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336(7653):1114-1117.
- (238) Rath T, Schallmaier P. Medikamentöse Adhärenz und Patientenzufriedenheit nach Nierentransplantation. 39. Kongress der Gesellschaft für Nephrologie, Tübingen . 27.09.2008.
- (239) van MF. Is Hawthorne bothering pharmaceutical care research? *Pharm World Sci* 2003; 25(2):37.
- (240) Goebel R, Schaefer M. Blutdruckkontrolle in Apotheken: Ergebnisse zweier Studien in Brandenburg und Thüringen, Teil III. *Deutsche Apothekerzeitung* 2003; 143(12): 1314-1326.
- (241) Friedman AL, Geoghegan SR, Sowers NM, Kulkarni S, Formica RN, Jr. Medication errors in the outpatient setting: classification and root cause analysis. *Arch Surg* 2007; 142(3):278-283.
- (242) Monnier G, Charpiat B, Serratrice F, Bossaert S, Fourcade N, Ducerf C. Evaluation of drug therapy knowledge in liver transplant patients after pharmacy counseling. *Therapie* 2003; 58(4):305-311.
- (243) Miller LG, Liu H, Hays RD, Golin CE, Beck CK, Asch SM et al. How well do clinicians estimate patients' adherence to combination antiretroviral therapy? *J Gen Intern Med* 2002; 17(1):1-11.
- (244) De GS, Vanhaecke J. Methodological issues in transplant compliance research. *Transplant Proc* 1999; 31(4A):81S-83S.

8 Anhang

- Anhang 1 Patienteninformation (Compliance-Studie)
- Anhang 2 Einwilligungserklärung (Compliance-Studie)
- Anhang 3 Fragebogen I Prograf[®] (Compliance-Studie)
- Anhang 4 Produktinformation MEMS[®] 6 (Aardex Ltd., Zug, Schweiz)
- Anhang 5 MESI-Fragebogen
- Anhang 6 HADS-D-Fragebogen
- Anhang 7 Fragebogen II Prograf[®] (Compliance-Studie)
- Anhang 8 Patienteninformation (Betreuungsstudie)
- Anhang 9 Einwilligungserklärung (Betreuungsstudie)
- Anhang 10 Manual für die Pharmazeutische Betreuung lebertransplantiertes Patienten
- Anhang 11 Detaillierter Medikamenteneinnahmeplan
- Anhang 12 Handlicher Arzneimiteleinahmeplan
- Anhang 13 Patienteninformation zur immunsuppressiven Therapie (Prograf[®])
- Anhang 14 Medikationsbogen als Anlage zum Entlassbrief
- Anhang 15 Patientenstammdatenblatt (stationär)
- Anhang 16 Dokumentationsbogen 1. stationäres Gespräch
- Anhang 17 Dokumentationsbogen 2. stationäres Gespräch
- Anhang 18 Dokumentationsbogen 3. stationäres Gespräch
- Anhang 19 Dokumentationsbogen Entlassungsgespräch
- Anhang 20 Dokumentationsbogen arzneimittelbezogener Probleme (stationär)
- Anhang 21 Dokumentationsbogen Aufnahmegespräch
- Anhang 22 Zufriedenheitsfragebogen mit der stationären Betreuung
- Anhang 23 Fragebogen zum Patientenwissen
- Anhang 24 Pi-Doc[®]-Klassifizierungssystem
- Anhang 25 Dokumentationsbogen für ambulante Beratungsgespräche
- Anhang 26 Medikationsbogen während der ambulanten Betreuung
- Anhang 27 Medikationsprofil während der ambulanten Betreuung
- Anhang 28 Dokumentationsbogen arzneimittelbezogener Probleme (ambulant)
- Anhang 29 Zufriedenheitsfragebogen mit der ambulanten Betreuung
- Anhang 30 Fragebogen zum Beratungsinhalt

- Anhang 31 Zufriedenheitsfragebogen mit der ambulanten Betreuung (Patienten ohne betreuenden Apotheker)
- Anhang 32 Fragebogen zum Gesundheitszustand
- Anhang 33 Fragebogen für niedergelassene Apotheker
- Anhang 34 Dokumentationsbogen für Kontaktaufnahmen von Patienten
- Anhang 35 Dokumentationsbogen für Kontaktaufnahmen niedergelassener Apotheker

Anhang 1 Patienteninformation (Compliance-Studie)**Patienteninformation****Anwendungsbeobachtung bei lebertransplantierten Patienten zum Einnahmeverhalten von immunsuppressiven Medikamenten.**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir laden Sie ein an oben genannter Anwendungsbeobachtung teilzunehmen.
Dazu lesen Sie bitte nachfolgende Informationen:

Derzeit startet am Universitätsklinikum Mainz ein Projekt zur Untersuchung des Einnahmeverhaltens von immunsuppressiven Medikamenten (Sandimmun® Optoral, Prograf®, Rapamune®).

Das Projekt wird in Kooperation mit der Abteilung für Transplantationschirurgie unter der Leitung von Professor Dr. Otto durchgeführt und ist von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz genehmigt worden.

Was ist das Ziel dieses Projektes?

Transplantierte Patienten müssen nach der Transplantation hochwirksame immunsuppressive Medikamente einnehmen. Die Langzeit-Einnahme der Arzneimittel ist oft kompliziert und mit Schwierigkeiten verbunden.

Wir möchten durch dieses Projekt feststellen, welche Probleme bei der Einnahme der Immunsuppressiva auftreten. Nebenwirkungen sollen erfasst werden und die Lebensqualität der Patienten ermittelt werden.

In einer vorherigen Studie untersuchten wir, ebenfalls am Uniklinikum Mainz, das Einnahmeverhalten von immunsuppressiven Medikamenten bis 1 Jahr nach der Transplantation, aber Langzeitdaten fehlen.

Ihre Daten sind von großer Bedeutung, um allen Patienten den Umgang mit den Medikamenten nach der Transplantation erleichtern zu können.

Das Projekt dient nicht der Erprobung neuer Arzneimittel!

Wie läuft das Projekt ab?

Teilnehmern an diesem Projekt werden Fragebögen ausgehändigt. Diese Fragebögen befassen sich mit Ihrem augenblicklichen Gesundheitszustand, Ihrer Lebensqualität, Ihrem Arzneimitteleinnahmeverhalten und Ihrer Meinung zu Ihren Arzneimitteln.

Während der Untersuchung erhalten Sie ihr Immunsuppressivum von den Krankenhausapothekerinnen des Universitätsklinikums Mainz.

Wie lange dauert die Teilnahme an dem Projekt?

6 Monate

Gibt es Risiken oder Nutzen bei einer Teilnahme?

Es entstehen für die Teilnehmer der Studie keinerlei Risiken, die vom Arzt verordnete Therapie wird beibehalten und nicht beeinflusst.

Ihr Krankenhausapotheker versorgt sie regelmäßig mit Ihrem Immunsuppressivum. Während der Dauer des Projektes braucht Ihr Hausarzt also kein Rezept über Ihr Immunsuppressivum auszustellen.

Die Teilnahme an diesem Projekt ist freiwillig. Sie können jederzeit ohne Angaben von Gründen die Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

Datenschutzrechtliche Informationen:

Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck des oben genannten Forschungsvorhabens. Erhoben werden Daten zur Anwendung Ihrer Arzneimittel, zum Gesundheitszustand, zu verordneten Medikamenten und zu Inhalten der Fragebögen.

Ihre Daten werden in anonymisierter Form, d.h. ohne direkten Bezug zu Ihrem Namen und Ihrer Adresse elektronisch gespeichert und ausgewertet.

Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Zugriff auf Ihre Daten haben nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremdem Zugriff geschützt.

Haben sie noch Fragen?

Sollten noch weitere Fragen zu diesem Projekt aufkommen, so werden diese gerne ausführlich und umfassend von der Diplom-Pharmaziestudentin Marion Eberlin oder der Krankenhausapothekerin Vanessa Kaiser beantwortet.

Bitte wenden Sie sich an:

Apotheke des Universitätsklinikums Mainz
Marion Eberlin und Vanessa Kaiser
Langenbeckstr.1
55131 Mainz
Tel.: 06131- 174573
Email: kaiser@apotheke.klinik.uni-mainz.de

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

Für Ihre Mitarbeit möchten wir uns ganz herzlich bedanken.

Mit freundlichen Grüßen

Marion Eberlin

Cand. Pharm.
Diplom-Pharmaziestudentin

Vanessa Kaiser

Apothekerin

Anhang 2 Einwilligungserklärung (Compliance-Studie)**Einwilligungserklärung**

Ich bin über das Projekt zum Einnahmeverhalten von immunsuppressiven Medikamenten aufgeklärt worden. Die Patienteninformation habe ich gelesen, sowie Ziel, Ablauf und Durchführung des Projektes verstanden.

Aufgetretene Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und erkläre mich bereit an diesem Projekt teilzunehmen. Ich habe zur Zeit keine weiteren Fragen mehr.

Ziel dieses Projektes ist, Probleme bei der Einnahme von Immunsuppressiva zu ermitteln. Nebenwirkungen werden erfasst und die Lebensqualität der Patienten soll beurteilt werden.

Die Krankenhausapotheke des Universitätsklinikums Mainz möchte dazu persönliche und klinische Daten zu meiner Medikation erfassen. Die Daten werden in anonymisierter Form gespeichert und ausgewertet.

Ich bin mit der Aufzeichnung und Auswertung meiner ermittelten Daten einverstanden.

Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Zugriff auf die Daten haben nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten werden Fremden nicht zugänglich gemacht, d.h. die wissenschaftliche Verwertung und ggf. eine Veröffentlichung der Daten erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. ohne Erfassung von Name, Anschrift und ähnlichen Angaben.

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

Ich nehme freiwillig an dem Forschungsvorhaben teil. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme schriftlich oder mündlich widerrufen kann, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Die Patienteninformation und eine Kopie der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Name des Patienten:

Anschrift:

Telefon-Nr.:



_____ Datum

_____ Unterschrift des Patienten

_____ Datum

_____ Vanessa Kaiser (Apothekerin)
Apotheke des Klinikums der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz

Anhang 3 Fragebogen I Prograf® (Compliance-Studie)

	Anwendungsbeobachtung bei lebertransplantierten Patienten zur Einnahme des immunsuppressiven Medikaments Tacrolimus (Prograf®)	
<p>Liebe Patientin, lieber Patient, Wir interessieren uns dafür, wie Sie die Einnahme Ihres immunsuppressiven Medikaments Tacrolimus (Prograf®) erleben. Bitte dokumentieren Sie anhand des Fragebogens Ihren Umgang mit dem Medikament und unerwünschte Wirkungen, die Sie erfahren mussten. Die Beantwortung des Fragebogens dauert etwa 15 Minuten. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt anonym und lässt keine Rückschlüsse auf Ihre persönlichen Daten zu.</p>		
Ihr Alter: _____	Ihr Geschlecht:	weiblich männlich
<p>1. Zu welchen Uhrzeiten nehmen Sie Ihr Prograf® ein?Uhr undUhr unterschiedlich</p> <p>2. Wann nehmen Sie Ihr Prograf® ein? nüchtern, und zwar mindestens 1 Stunde vor dem Essen nüchtern, und zwar mindestens 2 Stunden nach dem Essen direkt vor dem Essen während dem Essen direkt nach dem Essen unterschiedlich sonstiges:</p> <p>3. Mit welchem Getränk nehmen Sie in der Regel Ihr Prograf® ein?</p> <p>4. Wie oft haben Sie in den letzten vier Wochen vergessen Ihr Prograf® einzunehmen? Ca.</p> <p>5. Sind Sie manchmal nachlässig beim Einnehmen von Prograf®? Ja Nein</p> <p>6. Vergessen Sie manchmal Ihr Prograf® einzunehmen? Ja Nein</p> <p>7. Wenn Sie sich besser fühlen, nehmen Sie dann manchmal kein Prograf® mehr ein? Ja Nein</p> <p>8. Wenn Sie sich nach der Einnahme Ihrer Medikamente schlechter fühlen, verzichten Sie dann manchmal auf die nächste Einnahme? Ja Nein</p>		
Bitte wenden! ↳		
101		

9. Was könnte die regelmäßige Einnahme aus Ihrer Sicht verbessern?

(Mehrfachnennungen möglich)

eine geringere Tablettenanzahl pro Tag

wenn man Prograf® nur 1 x täglich einnehmen müßte

eine Einnahme unabhängig von den Mahlzeiten

besser verträgliche Tabletten

Erinnerungssysteme, z.B. eine Medikamentendose

Sonstiges:.....

10. Wie behelfen Sie sich, damit Sie die regelmäßige Einnahme Ihrer Medikamente nicht vergessen?:

Ein Familienmitglied unterstützt mich bei der Medikamenteneinnahme, z.B.

beim Richten meiner Medikamente

er/sie erinnert mich an die regelmäßige Einnahme meiner Medikamente

.....

Ich habe eine Medikamentendose

Ich assoziiere meine Medikamenteneinnahme an bestimmte Alltagssituationen

(z.B. Einnahme der Medikamente vor dem Zubettgehen, nach dem

Zähneputzen,...)

Wenn ja, an welche Alltagssituation(en).....

sonstiges

11. Wurde bei Ihnen schon mal auf ein anderes immunsuppressives Medikament aufgrund von Nebenwirkungen umgestellt?

Ja

Nein

Wechsel von Medikamentauf Medikament

Grund der Umstellung

12. Bitte kreuzen Sie an, wie stark Sie unter den folgenden Problemen leiden, die Sie in Zusammenhang mit Ihrem immunsuppressiven Medikament (Prograf®) sehen:

		Darunter leide ich überhaupt nicht	Darunter leide ich ein wenig	Darunter leide ich deutlich	Darunter leide ich sehr stark	Ich weiß nicht
1	Übelkeit					
2	Erbrechen					
3	Bauchschmerzen					
4	Durchfall					
5	Verstopfung					
6	Appetitminderung					
7	Gewichtsverlust					
8	Gewichtszunahme					

		Darunter leide ich überhaupt nicht	Darunter leide ich ein wenig	Darunter leide ich deutlich	Darunter leide ich sehr stark	Ich weiß nicht
9	Hautjucken					
10	Hautausschlag					
11	Vermehrtes Schwitzen					
12	Kopfschmerzen					
13	Zittrigkeit der Hände					
14	Einschlafstörungen					
15	Durchschlafstörungen					
16	Alpträume					
17	Taubheitsgefühl in Armen oder Beinen					
18	Schreibstörungen					
19	Verschwommenes Sehen					
20	Blutdruckerhöhung					
21	Diabetes					
22	Erhöhung der Blutfettwerte					
23	Nierenerkrankung					
24	Gelenkschmerzen					
25	Muskelkrämpfe					

Hier können Sie einzelne Probleme näher beschreiben. Geben Sie bitte in der Klammer zuerst die Nummer des Problems ein:

- ()
-
-
- ()
-
-
- ()
-
-
- ()
-
-
- ()
-
-

13. Gibt es sonstige Probleme, die Sie in Zusammenhang mit Ihrem Medikament Prograf® sehen?

Ja Nein

Wenn ja, welche?.....
.....
.....

14. Welche Nebenwirkungen machen Ihnen am meisten zu schaffen?

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

15. Was half oder hilft Ihnen besonders gut im Umgang mit speziellen Nebenwirkungen?

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

16. Gibt es sonst noch etwas das Sie gerne über Ihre Medikamente loswerden möchten?

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

Anhang 4 Produktinformation MEMS® 6 (Aardex Ltd., Zug, Schweiz)**MEMS® 6 Medication Event Monitoring System****MEMS® 6 TrackCap CR****Monitor**

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

Resultate

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

Wichtige Merkmale

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

MEMS® 6 Medication Event Monitoring System

Technische Spezifikationen

Uhr	Initialisierung nach GMT- Zeit (Greenwich Mean Time) Präzision von +/- 30 Sekunden pro Monat
Auflösung der Ereignisse	30 Sekunden
Speicherkapazität	3968 Ereignisse minus 150 Ereignisse (für internen Gebrauch) pro Jahr (siehe unten)
Batterieverfallsdatum	nach 36 Monaten
Gewinde	38 mm – Neck Finish 38-400 – Art. 1021-01 45 mm – Neck Finish 45-400 – Art. 1025-01 42 mm – Neck Finish 42-400 – Art. 1023-01
Plastikbehälter	Verfügbar in Grössen von 60 cc bis 200 cc
Material des Kolbens	HDPE : BOREALIS MG9641 Gemäss BGA, FDA (CFR21) und den Richtlinien 2002/72/EC, 2004/1/EC und 2004/19/EC
Aeusseres Material des Schraubdeckels	LUSTRAN ABS : ABS Polyac PA 737 Gemäss den Richtlinien CFR21 §177 und CFR21 §178 der FDA für Kontakt mit Lebensmitteln
Dichte	Wasserdicht
Identifizierung	Eindeutige Seriennummer am Deckelboden aufgedruckt

Speicherkapazität

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

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

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

Vorsichtsmassnahmen

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

Bemerkungen

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

Kindersicher

Der MEMS® 6 TrackCap CR hat einen "kindersicheren" Verschluss. Versuchen Sie nicht, den Deckel mit Gewalt ohne vorheriges Herunterdrücken zu öffnen.

Die MEMS® 6 TrackCap CR wurden als "kindersicher" bewertet (Tests wurden von Perritt Laboratories / USA gemäss deren Standard-Protokoll durchgeführt).

Für mehr Informationen kontaktieren Sie:

AARDEX® Ltd.
Untermüll 6
P.O. Box 2026
CH – 6302 Zug

☎ +41 41 768 01 01

Fax +41 41 763 22 35

Email info@aardex.ch
Web www.aardex.ch

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

☎ +1 510 476 1940
+1 877 227 3391

Fax +1 510 476 1946

Email marilyn@aardex.ch
Web www.aporex.com

Anhang 5 MESI-Fragebogen



Studie zur Evaluation eines pharmazeutischen Betreuungsmodells
für lebertransplantierte Patienten



MESI-Fragebogen

Patienten-Code: _____

Zentrums-Code: _____

Liebe Patientin, lieber Patient.

Mit den folgenden Fragen interessieren wir uns dafür, wie Sie Ihre immunsuppressiven Medikamente (Sandimmun®, Prograf®, ...) erleben und welche Vorstellungen Sie über die Wirkung dieser Medikamente haben. Bitte geben Sie bei jeder der folgenden Aussagen an, inwieweit diese Ihren Vorstellungen entspricht.

Die Ergebnisse werden selbstverständlich vertraulich behandelt.

	<i>habe keine Nebenwirkungen</i>	<i>sehr leicht</i>	<i>leicht</i>	<i>mittel</i>	<i>stark</i>	<i>sehr stark</i>
1						
2						
3	<i>habe keine Nebenwirkungen</i>	<i>weniger als ein halbes Jahr</i>	<i>weniger als ein Jahr</i>	<i>ein bis zwei Jahre</i>	<i>mehr als zwei Jahre</i>	<i>Nebenwirkungen werden immer bleiben</i>
4	<i>viel zu niedrig</i>	<i>eher zu niedrig</i>	<i>genau richtig</i>	<i>eher zu hoch</i>	<i>viel zu hoch</i>	
5	<i>bis zu 12 Stunden</i>	<i>bis zu 24 Stunden</i>	<i>bis zu 2 Tage</i>	<i>bis zu 3 Tage</i>	<i>länger als 3 Tage</i>	
	<i>trifft überhaupt nicht zu</i>	<i>trifft eher nicht zu</i>	<i>unentschieden</i>	<i>trifft eher zu</i>	<i>trifft genau zu</i>	
6						
7						

Vielen Dank für das Ausfüllen!

Anhang 6 HADS-D-Fragebogen



Name, Vorname: _____

Geburtsdatum: _____ Code-Nummer: _____

Datum: _____

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, daß körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung. Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutrif. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

Ich fühle mich angespannt oder überreizt

meistens
 oft
 von Zeit zu Zeit/gelegentlich
 überhaupt nicht

Ich kann mich heute noch so freuen wie früher

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

Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, daß etwas Schreckliches passieren könnte

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

Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen

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

Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf

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

Ich fühle mich glücklich

überhaupt nicht
 selten
 manchmal
 meistens

Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen

ja, natürlich
 gewöhnlich schon
 nicht oft
 überhaupt nicht

Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst

fast immer
 sehr oft
 manchmal
 überhaupt nicht

Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend

überhaupt nicht
 gelegentlich
 ziemlich oft
 sehr oft

Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren

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

Ich fühle mich rastlos, muß immer in Bewegung sein

ja, tatsächlich sehr
 ziemlich
 nicht sehr
 überhaupt nicht

Ich blicke mit Freude in die Zukunft

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

Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand

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

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

oft
 manchmal
 eher selten
 sehr selten



Anhang 7 Fragebogen II Prograf® (Compliance-Studie)



Anwendungsbeobachtung bei lebertransplantierten Patienten zur
Einnahme des immunsuppressiven Medikaments Tacrolimus (Prograf®)



Liebe Patientin, lieber Patient,

Dieser Fragebogen ist ähnlich aufgebaut wie der vor 6 Monaten. Bitte dokumentieren Sie anhand des Fragebogens Ihren Umgang mit dem Medikament Prograf® und unerwünschte Wirkungen, die Sie erfahren mussten. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt anonym und lässt keine Rückschlüsse auf Ihre persönlichen Daten zu.

Ihr Alter: _____

Ihr Geschlecht:

weiblich

männlich

1. Wieviele unterschiedliche Medikamente nehmen Sie täglich ein?

.....

2. Wieviele einzelne Tabletten/Kapseln nehmen Sie täglich in etwa ein?

Ca.

3. Wie oft haben Sie in den letzten vier Wochen vergessen Ihr Prograf® einzunehmen?

Ca.

4. Sind Sie manchmal nachlässig beim Einnehmen von Prograf®?

Ja Nein

5. Vergessen Sie manchmal Ihr Prograf® einzunehmen?

Ja Nein

6. Wenn Sie sich besser fühlen, nehmen Sie dann manchmal kein Prograf® mehr ein?

Ja Nein

7. Wenn Sie sich nach der Einnahme Ihrer Medikamente schlechter fühlen, verzichten Sie dann manchmal auf die nächste Einnahme?

Ja Nein

Bitte wenden! ↳

8. Haben sich seit der letzten Befragung neue Problemen ergeben, die Sie in Zusammenhang mit Ihrem immunsuppressiven Medikament (Prograf®) sehen? Bitte kreuzen Sie die Nebenwirkungen an, an denen Sie leiden.

		Darunter leide ich überhaupt nicht	Darunter leide ich ein wenig	Darunter leide ich deutlich	Darunter leide ich sehr stark	Ich weiß nicht
1	Übelkeit					
2	Erbrechen					
3	Bauchschmerzen					
4	Durchfall					
5	Verstopfung					
6	Appetitminderung					
7	Gewichtsverlust					
8	Gewichtszunahme					
9	Hautjucken					
10	Hautausschlag					
11	Vermehrtes Schwitzen					
12	Kopfschmerzen					
13	Zittrigkeit der Hände					
14	Einschlafstörungen					
15	Durchschlafstörungen					
16	Alpträume					
17	Taubheitsgefühl in Armen oder Beinen					
18	Schreibstörungen					
19	Verschwommenes Sehen					
20	Blutdruckerhöhung					
21	Diabetes					
22	Erhöhung der Blutfettwerte					
23	Nierenerkrankung					
24	Gelenkschmerzen					
25	Muskelkrämpfe					

Anhang 8 Patienteninformation (Betreuungsstudie)**Patienteninformation****Studie zur Evaluation eines pharmazeutischen Betreuungsmodells für lebertransplantierte Patienten**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Wir laden Sie ein an oben genanntem Studienprojekt teilzunehmen. Dazu lesen Sie bitte nachfolgende Informationen:

Seit März 2007 führen wir am Universitätsklinikum Mainz eine Studie zur Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierte Patienten durch. Das Projekt wird in Kooperation mit der Abteilung für Transplantationschirurgie unter der Leitung von Professor Dr. Otto durchgeführt.

Was ist das Ziel dieser Studie?

Transplantierte Patienten müssen nach der Transplantation hochwirksame immunsuppressive Medikamente einnehmen. Die Anwendung der Arzneimittel ist oft kompliziert und bedarf besonderer Aufmerksamkeit. So wird immer wieder festgestellt, dass die Arzneimittel nicht richtig angewendet werden. Nur das richtig eingenommene Medikament kann wirken und die Gefahr von ernsten Folgeerkrankungen minimieren.

In einer vorangegangenen Studie konnten wir zeigen, dass Patienten, die von einem Krankenhausapotheker beraten werden, ein besseres Verständnis für ihre Medikamente haben und weniger Komplikationen auftreten.

Wir möchten nun die Pharmazeutische Betreuung weiter ausweiten und Art, Inhalt, Umfang und Wirkung unserer Schulungsmaßnahmen überprüfen. Unser Ziel ist es, die Arzneimitteltherapie lebertransplantierte Patienten zu optimieren und sie sicherer im Umgang mit ihren Arzneimitteln zu machen um Behandlungsergebnisse noch weiter zu verbessern.

Wie läuft die Studie ab?

Lebertransplantierte Patienten werden während ihres Krankenhausaufenthalts von einem Krankenhausapotheker pharmazeutisch betreut. Er prüft die Medikamente auf arzneimittelbezogene Probleme und er berät die Patienten in Beratungsgesprächen zu ihren Medikamenten.

Nach dem Krankenhausaufenthalt werden die Patienten für 12 Monate von einem Apotheker einer öffentlichen Apotheke ihrer Wahl weiter betreut.

Die Apotheker werden

- Ihre Arzneimitteltherapie überwachen
- Ihnen den Sinn Ihrer Arzneimittel nach der Transplantation erläutern
- Ihnen die richtige Einnahme erklären
- Ihnen Nebenwirkungen und Wechselwirkungen der Medikamente erklären
- Ihre Selbstmedikation prüfen und besprechen
- Ihre Fragen zu Arzneimitteln und der Arzneimitteltherapie beantworten

Teilnehmer an diesem Projekt werden Fragebögen ausgehändigt. Diese Fragebögen befassen sich damit, wie zufrieden die Patienten mit der Betreuung waren und der Meinung zu ihren Arzneimitteln.

Ihre Teilnahme ist von großer Bedeutung, damit wir ein geeignetes Modell entwickeln können, um Patienten den Umgang mit den Medikamenten nach der Transplantation erleichtern zu können.

Wie lange dauert die Teilnahme an der Studie?

12 Monate

Gibt es Risiken oder Nutzen bei einer Teilnahme?

Es entstehen für die Teilnehmer der Studie keinerlei Risiken. Die Therapiefreiheit der Ärzte wird in keinster Weise beeinflusst.

Die Teilnahme an dieser Studie ist freiwillig.

Sie können jederzeit ohne Angaben von Gründen die Teilnahme beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile entstehen.

Datenschutzrechtliche Informationen:

Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck des oben genannten Forschungsvorhabens. Erhoben werden Daten zu Ihren Arzneimitteln und zu Inhalten der Fragebögen.

Ihre Daten werden in anonymisierter Form, d.h. ohne direkten Bezug zu Ihrem Namen und Ihrer Adresse elektronisch gespeichert und ausgewertet.

Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Zugriff auf Ihre Daten haben nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremdem Zugriff geschützt.

Haben sie noch Fragen?

Sollten noch weitere Frage zu dieser Studie aufkommen, so werden diese gerne ausführlich und umfassend von der Krankenhausapothekerin Frau V. Kaiser beantwortet.

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

Für Ihre Mitarbeit möchten wir uns ganz herzlich bedanken.

Mit freundlichen Grüßen.

Vanessa Kaiser
Apothekerin

Prof. Dr. I. Krämer
Direktorin der Krankenhausapotheke

Anhang 9 Einwilligungserklärung (Betreuungsstudie)

Einwilligungserklärung

Ich bin über die Studie „Evaluation eines pharmazeutischen Betreuungsmodells für lebertransplantierte Patienten“ informiert worden. Die Patienteninformation habe ich gelesen, sowie Ziel, Ablauf und Durchführung der Studie verstanden.

Die Pharmazeutische Betreuung durch einen Krankenhausapotheker und durch einen Apotheker einer öffentlichen Apotheke ist ein Angebot, das die Erkennung und Lösung arzneimittelbezogener Probleme und eine ausführliche Beratung zu meinen Medikamenten beinhaltet. Ziel ist die Arzneimitteltherapie zu optimieren und die Lebensqualität zu verbessern.

Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und erkläre mich bereit an dieser Studie teilzunehmen. Aufgetretene Fragen wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet. Ich habe zur Zeit keine weiteren Fragen mehr.

Die Krankenhausapotheke des Universitätsklinikums Mainz möchte im Rahmen der Studie gesundheitsbezogene Daten, Angaben zu meinen Medikamenten und Inhalt von Beratungsgesprächen und Fragebögen erfassen. Die Daten werden in anonymisierter Form gespeichert und ausgewertet.

Ich bin mit der Aufzeichnung und Auswertung meiner ermittelten Daten einverstanden.

Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Zugriff auf die Daten haben nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten werden Fremden nicht zugänglich gemacht, d.h. die wissenschaftliche Verwertung und ggf. eine Veröffentlichung der Daten erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. ohne Erfassung von Name, Anschrift und ähnlichen Angaben.

Ich nehme freiwillig an der Studie teil. Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme schriftlich oder mündlich widerrufen kann, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Die Patienteninformation und eine Kopie der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Name des Patienten	
Anschrift	
Telefon-Nummer	

Datum

Unterschrift des Patienten

Datum

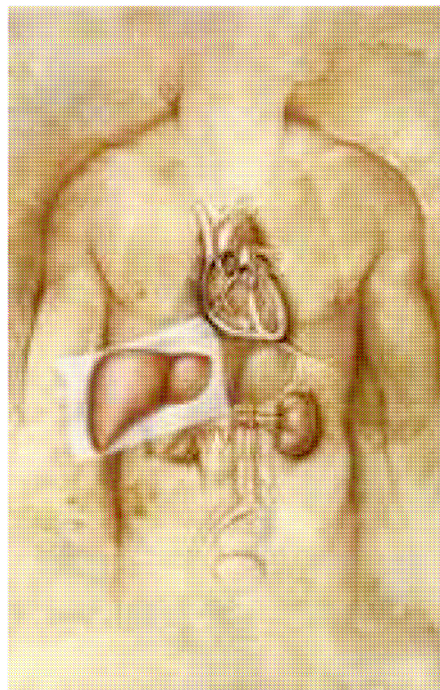
Vanessa Kaiser (Apothekerin)
Apotheke des Klinikums der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz

Anhang 10 Manual für die Pharmazeutische Betreuung lebertransplantierter Patienten

Manual für die Pharmazeutische Betreuung lebertransplantierter Patienten

**Pilotstudie zur intersektoralen Pharmazeutischen
Betreuung lebertransplantierter Patienten**

- eine prospektive Anwendungsbeobachtung -



Inhaltsverzeichnis

1. Studienkonzept	4
1.1 Hintergrund.....	4
1.2 Studiendurchführung	5
2. Ziele und Aufgaben der Pharmazeutischen Betreuung	8
2.1 Definierte Aufgaben und Ziele der Pharmazeutischen Betreuung.....	9
3. Methodik der Pharmazeutischen Betreuung	11
3.1 Organisatorischer Ablauf.....	11
3.2 Patientengespräche während des stationären Aufenthalts.....	12
3.3 Patientengespräche in der öffentlichen Apotheke	12
3.4 Laufende Betreuung	15
3.5 Erkennen und Lösen arzneimittelbezogener Probleme	17
3.6 Compliance	19
4. Zweck und Handhabung der Studienunterlagen	22
4.1 Patientenstammdatenblatt.....	22
4.2 Medikationsbogen	22
4.3 Medikationsprofil.....	23
4.4 Dokumentationsbogen für ein Beratungsgespräch.....	26
4.5 Dokumentationsbogen für arzneimittelbezogene Probleme	26
4.6 Zufriedenheitsfragebogen.....	27
5. Die Lebertransplantation	28
6. Arzneimittel nach Lebertransplantation	30
6.1 Ciclosporin.....	31
6.2 Tacrolimus.....	34
6.3 Sirolimus.....	36
6.4 Mycophenolatmofetil.....	37
6.5 Glucocorticoide.....	38
6.6 Umstellung der Medikation	39
7. Interaktionen mit Calcineurininhibitoren	40
7.1 Plasmaproteinbindung.....	40
7.2 CYP3A4-Inhibitoren.....	40
7.3 CYP3A4-Induktoren.....	40
7.4 Pharmakodynamische Verstärkung der Toxizität	42
7.5 Einfluss der Wirkung und Toxizität auf andere Arzneistoffe	42
8. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen	44
8.1 Maßnahmen zur Vermeidung/Verminderung der unerwünschten Arznei- ...	45
mittelwirkungen	45
9. Begleitmedikation	46
9.1 Antibakterielle Therapie.....	46
9.2 Antivirale Therapie.....	46
9.3 Impfungen	48
9.4 Antimykotische Therapie	49
9.5 Ulkusprophylaxe	49
9.6 Antihypertonika	49
9.7 Statine	50
9.8 Malignome	50

INHALTSVERZEICHNIS	2
10. Kontrolle von Laborparametern	51
10.1 Leberwerte	51
10.2 Nierenwerte	52
10.3 Blutdruck, Blutzucker, Blutfettwerte	52
11. Lebensführung	53
11.1 Beschwerden bei denen ein Arztbesuch empfohlen werden muss.....	53
11.2 Tipps für den Alltag.....	53
12. Erläuterung von Fachbegriffen	55
12.1 Fachwortverzeichnis.....	55
13. Weiterführende Literatur	57
13.1 Interessante Seiten im Internet.....	57
13.2 Bücher	57
13.3 Patientenbroschüren	58
14. Anhang	59

Sehr geehrtes Apothekenteam,

Wir freuen uns, dass Sie an unserem Projekt zur Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierte Patienten teilnehmen. Um Ihnen die Studiendurchführung zu erläutern und Ihnen die notwendigen Hintergrundinformationen zu geben, haben wir für Sie dieses Handbuch zusammengestellt.

Sie erhalten in den Kapiteln 1 bis 4 relevante Informationen zur Durchführung der Studie. In den Kapiteln 5 bis 13 finden Sie Hintergrundinformationen zur Lebertransplantation. Eine wichtige Hilfestellung sind die Monografien zu den einzelnen Immunsuppressiva. Aber auch Informationen zu Themen wie Interaktionen, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Begleitmedikamente und Alltag nach der Transplantation finden Sie auf den folgenden Seiten.

Leider ist es uns nicht möglich das komplette Spektrum der Lebertransplantation und die damit verbundenen Themen darzustellen. Sollten Fragen unbeantwortet bleiben, bzw. möchten Sie sich zu bestimmten Themen noch weiter informieren, so bitten wir Sie Kontakt mit uns aufzunehmen. Gerne sende wir Ihnen weiterführende Artikel zu gewünschten Themen zu. Die Kontaktdaten finden Sie auf Seite 5.

Wir wünschen Ihnen eine interessante Lektüre und freuen uns auf eine gute Zusammenarbeit.



1. Studienkonzept

1.1 Hintergrund

Nach einer Organtransplantation benötigen die Patienten eine lebenslange, oft umfangreiche Medikation. Zur Vermeidung der Transplantatabstoßung ist die langfristige Gabe von Immunsuppressiva üblich. Die Einnahme dieser Arzneimittel ist jedoch mit vielen Schwierigkeiten verbunden. Die therapeutische Breite ist sehr gering. Mittels Therapeutischen Drug Monitorings müssen Arzneistoffkonzentrationen im Blut bestimmt und die Dosierung angepasst werden. Liegen die Arzneistoffkonzentrationen außerhalb des Zielbereichs, so kann es einerseits zu Abstoßungsreaktionen und andererseits zu verstärkten Nebenwirkungen kommen. Außerdem zeigen die Immunsuppressiva ein hohes Interaktionspotential mit anderen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln. Mangelndes Wissen über die Lebertransplantation und die Medikamente fördern das Auftreten schwerwiegender Probleme. Die Patienten sind oft nicht ausreichend informiert und die Therapie könnte durch verbesserte Information und Betreuung erfolversprechender gestaltet werden. Deswegen ist das Ziel der Pharmazeutischen Betreuung für Patienten nach Organtransplantation den Umgang mit diesen Medikamenten zu erleichtern und die Arzneimittelsicherheit zu erhöhen.

Vor allem unmittelbar nach dem Krankenhausaufenthalt, wenn der lebertransplantierte Patient für den Umgang mit seinen Medikamenten selbstverantwortlich ist, können Schwierigkeiten mit der komplexen Medikation auftreten. Eine verbesserte Kommunikation zwischen Krankenhaus- und Offizinapothekern und eine verstärkte Pharmazeutische Betreuung können die Probleme mit der Arzneimitteltherapie nach einer Krankenhauserkrankung reduzieren und die Compliance und Arzneimittelsicherheit verbessern.

Um eine optimale Arzneimitteltherapie zu bewirken, können wir Apotheker unseren Beitrag leisten und dem Patienten helfen. Die Kooperation zwischen Arzt und Apotheker ist in Großbritannien und in den USA schon Berufsalltag, in Deutschland muss sie aber erst noch etabliert werden. Doch es zeichnet sich ab, dass die Pharmazeutische Betreuung auch in der deutschen öffentlichen Apotheke als Erweiterung des Dienstleistungsspektrums stetig an Bedeutung gewinnt, denn eine Vielzahl von Studien zur Pharmazeutischen Betreuung wurden schon durchgeführt (Asthma, Diabetes, Hypertonie, Schmerzen, Schlaganfall, Fettstoffwechselstörungen, Krebspatienten).

Das folgende Projekt basiert auf den Ergebnissen einer vorangegangenen Studie mit dem Titel „Pharmazeutische Betreuung lebertransplantierte Patienten unter besonderer Berücksichtigung der Compliance mit der immunsuppressiven Therapie“ am Universitätsklinikum Mainz. In einer prospektiven, randomisierten Studie mit Kontrollgruppensdesign wurde untersucht, ob diese Patientengruppe von einer Pharmazeutischen Betreuung profitieren. Ein besonderes Augenmerk wurde dabei auf die Compliance (=Therapietreue) gelegt.

Die Studie erbrachte folgende Ergebnisse für die pharmazeutisch betreute Patientengruppe:

- Signifikante Steigerung der Compliance
- Deutliche Steigerung des Patientenwissens
- Besserung der gesundheitlichen Lebensqualität
- Erhöhung der Therapiesicherheit durch Identifizierung und Lösen arzneimittelbezogener Probleme

- Geringere Inzidenz von Abstoßungen bei der complianten Patientengruppe
- Hohe Patientenzufriedenheit

Eine Zusammenfassung der Studie finden Sie im Anhang.

1.2 Studiendurchführung

Ziele der folgenden Studie

- Entwicklung eines Modells zur Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierter Patienten im stationären Bereich, an der Schnittstelle und im ambulanten Bereich
- Ermittlung der Praktikabilität und des erforderlichen Aufwands der Pharmazeutischen Betreuung im ambulanten Bereich
- Untersuchung der Effektivität der Pharmazeutischen Betreuung für den Patienten

Ansprechpartnerin der Studie:

Vanessa Kaiser (Projektleiterin)

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

55131 Mainz

Tel.: 06131-174573

Fax: 06131-172262

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



Zielgruppe:

Lebertransplantierte Patienten am Universitätsklinikum Mainz ab dem Zeitpunkt der Krankenhausentlassung nach Transplantation.

Rekrutierung:

Nach der Lebertransplantation im Universitätsklinikum Mainz wird der Patient über die Studie informiert. Der Patient benennt, nach Zustimmung zur Teilnahme, eine Apotheke seiner Wahl für die weitere Betreuung. Die benannte Apotheke wird kontaktiert und ebenfalls über die Studie informiert.

Studiendesign:

Prospektive Anwendungsbeobachtung

Ablauf:

Während seines stationären Aufenthalts hat der Patient in drei bis vier Gesprächen eine intensive Schulung zu seiner Medikation, v.a. zu seinen immunsuppressiven Medikamenten erhalten.

Ab dem Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus soll die öffentliche Apotheke die Pharmazeutische Betreuung des Patienten übernehmen und Beratungsgespräche für Patient und Arzt sowie die Überwachung der laufenden Medikation übernehmen.

Interventionszeitraum:

12 Monate.

Patient und Apotheker können jederzeit auf eigenen Wunsch die Einwilligung zur Teilnahme schriftlich oder mündlich widerrufen.

Datenerfassung:

Die Daten der Patienten und der Apotheken werden in anonymisierter Form, d.h. ohne direkten Bezug zu Name und Adresse elektronisch gespeichert und ausgewertet. Die Bestimmungen des Datenschutzgesetzes werden eingehalten. Zugriff auf die Daten haben nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind selbstverständlich vor fremdem Zugriff geschützt.

Die Pharmazeutische Betreuung des Patienten in der öffentlichen Apotheke ist ein Teilabschnitt einer größeren Studie. Zur Übersicht wird in der folgenden Grafik der organisatorische Ablauf der gesamten Studie kurz vorgestellt:

Aufnahme in die stationäre Behandlung

Arzneimittel-Anamnese der Hausarzt-Medikation

Stationärer Aufenthalt nach erfolgter Lebertransplantation

Prüfung auf arzneimittelbezogene Probleme während des gesamten Aufenthalts

Intensive Pharmazeutische Betreuung des Patienten (Schwerpunkt Immunsuppression)

Entlassung

Medikationsplan als Anhang zum Entlassbrief für den niedergelassenen Arzt und die öffentliche Apotheke

Entlassgespräch mit dem Patienten am Vortag der Entlassung und Mitgabe eines Medikamentenbegleiters

**Ambulante Patientenbetreuung**

Pharmazeutische Betreuung durch eine öffentliche Apotheke während 12 Monaten



Die öffentliche Apotheke übernimmt die Pharmazeutische Betreuung des Patienten für 12 Monate. Wir freuen uns über jede Apotheke, die an diesem Projekt teilnimmt, egal ob Sie schon Erfahrung mit Pharmazeutischer Betreuung hat oder nicht. Für das Apothekenteam ist es eine Chance, Pharmazeutische Betreuung mit einem Patienten zu üben.

Während des Projektzeitraums sind Dokumentationen durchzuführen und Fragebögen auszufüllen. Nach Studienende werden die Daten ausgewertet und die Ergebnisse publiziert. Nach Abschluss der Studie steht es Ihnen und dem Patienten frei, die Pharmazeutische Betreuung weiter zu führen.



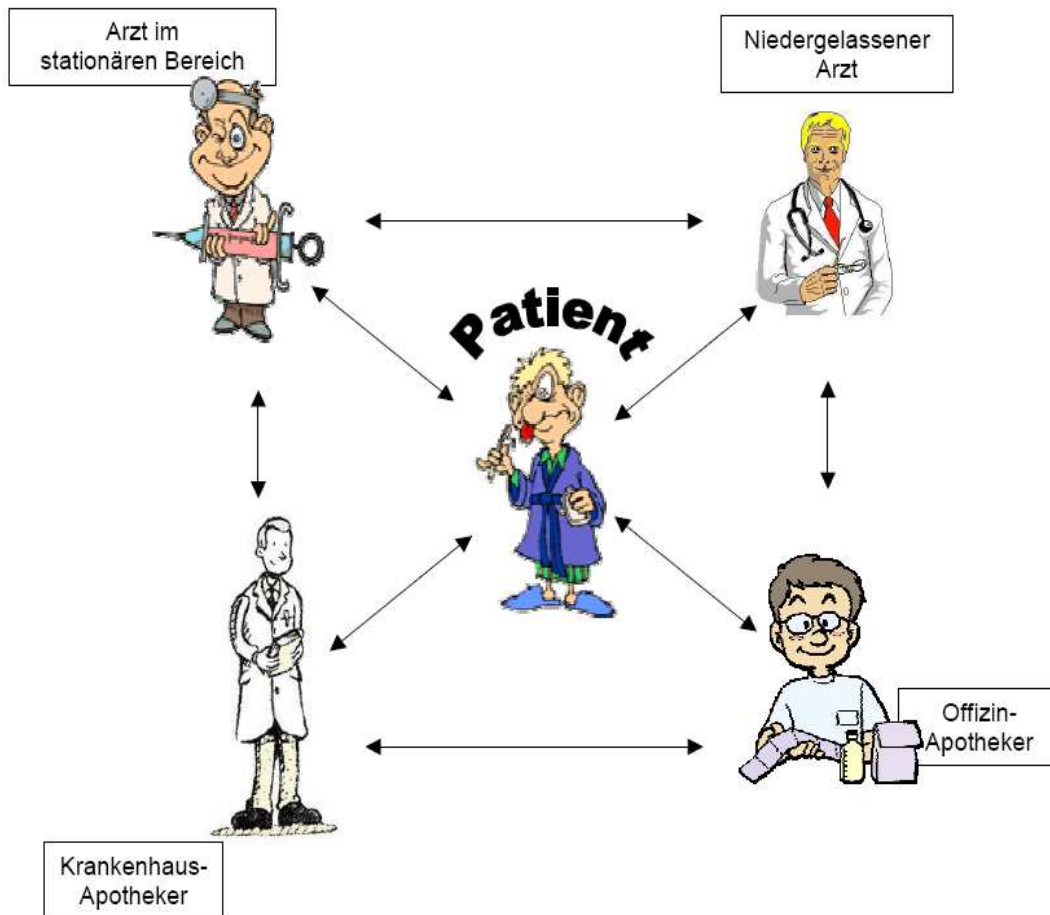
2. Ziele und Aufgaben der Pharmazeutischen Betreuung

Definition

Pharmazeutische Betreuung ist die in der Apotheke erfolgende systematische Erfassung und Optimierung der Arzneimitteltherapie beim Patienten zur Sicherung des Anwendungserfolgs und zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Die Pharmazeutische Betreuung ist ein kontinuierlicher Prozess, der den Patienten mit seiner Arzneimitteltherapie begleitet. Ziel ist die Arzneimittelanwendung zu optimieren, sowie das Patientenwissen und die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Die Therapie des Arztes wird unterstützt, der Patient wird informiert und beraten. Vorteil ist, dass Sie als Apotheker Einblick in die gesamte Medikation des Patienten haben, da Sie über Verschreibungen verschiedener Ärzte und über die Selbstmedikation des Patienten informiert sind.

Folgende Grafik zeigt die Kommunikationswege zwischen Patient, Ärzten und Apothekern, wenn Sie optimal gestaltet sind. Dabei sollte immer darauf geachtet werden, dass es um den Patienten geht, und dieser im Mittelpunkt steht!



2.1 Definierte Aufgaben und Ziele der Pharmazeutischen Betreuung

Die kontinuierliche Betreuung über einen längeren Zeitraum erhöht das Wissen des Patienten über seine Transplantation und seine Arzneimittel und fördert somit die Effektivität der Therapie.

Ihre Aufgaben als Apotheker:

- 1.) Die Kernaufgabe ist, den Patienten über seine Arzneimittel-Therapie aufzuklären, indem Sie ihn über Dosierung, Anwendung, Wirkung, Nutzen und Nebenwirkungen informieren.
- 2.) Im Rahmen intensiver Beratungsgespräche sollen Sie Therapie und therapie-relevante Lebensgewohnheiten erfassen und arzneimittelbezogene Probleme identifizieren. Individuelle Lösungsvorschläge werden in Zusammenarbeit mit Arzt und Patient ermittelt und gemeinsam mit dem Patienten umgesetzt.
- 3.) Letztendlich ist auch die Motivation des Patienten seine Therapieziele zu erreichen und die Förderung der Compliance ein wichtiger Teilaspekt des Betreuungsprozesses.

Die folgende Auflistung zeigt die sich daraus ergebenden Ziele, bzw. Ergebnisse einer erfolgreichen Betreuung.

Ziele der Pharmazeutischen Betreuung

- Reduktion von arzneimittelbezogenen Problemen und Medikationsfehlern
- Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit und der therapeutischen Effektivität
- Reduktion von Behandlungskosten und Krankheitsfolgen (unnötige Krankenhaus-Einweisungen, erhöhte Kosten aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen und Interaktionen)
- Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Verbesserung der Patientenzufriedenheit
- Erhöhung des Patientenwissens über die Erkrankung und der eingesetzten Arzneimittel
- Verbesserung der Motivation und der Therapiemitarbeit
- Verbesserung der Compliance
- Festigung der Arzt-Apotheker-Patienten-Beziehung
- Verbesserung klinischer Parameter
- Verbesserung des Gesundheitsverhaltens

Chancen der Pharmazeutischen Betreuung für die öffentliche Apotheke

- Patientenbindung
- Erweiterung des Dienstleistungsspektrums
- Höhere berufliche Zufriedenheit
- Festigung der Arzt - Patient - Apotheker - Beziehung
- Verbesserung der Kooperation mit Ärzten
- Vermeidung von Arzneimittel-Zwischenfällen und damit verbundenen ökonomischen Folgen



3. Methodik der Pharmazeutischen Betreuung

Nach ersten Informationen zum Studienhintergrund befasst sich das folgende Kapitel mit dem genauen Ablauf der Pharmazeutischen Betreuung. Hilfreich für den Ablauf wäre es, wenn Sie einen Ansprechpartner für die Studie benennen.

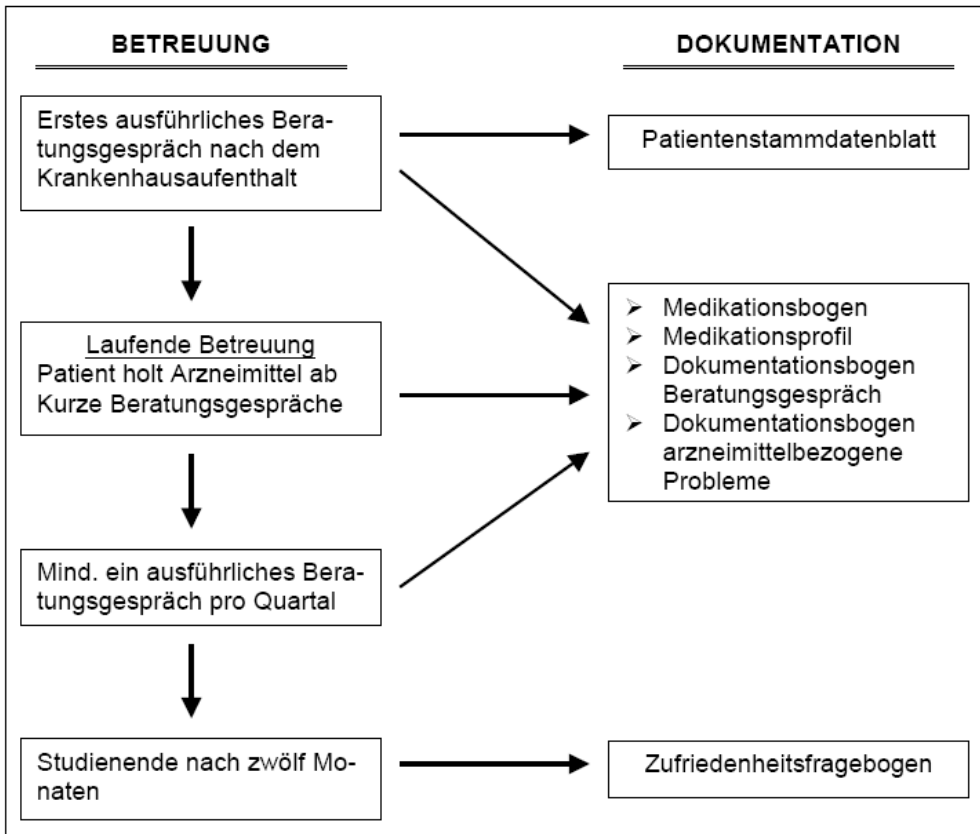
3.1 Organisatorischer Ablauf

Ablauf der Pharmazeutischen Betreuung

- Führen einer Medikationsdatei
- Erstellen von Medikationsprofilen
- Prävention, Identifizieren, Lösen und Dokumentation arzneimittelbezogener Probleme
- Führen von Beratungsgesprächen (mind. 1 Gespräch pro Quartal)

Schematischer Ablauf der Betreuung

Auf den ersten Blick scheint das Schema kompliziert zu sein. Es ist jedoch das, was Sie ohnehin tagtäglich tun. Hinzu kommt lediglich die Dokumentation. Die Dokumentationsbögen finden Sie im Anhang!



3.2 Patientengespräche während des stationären Aufenthalts

Der Patient hat während seines stationären Aufenthalts drei bis vier Beratungsgespräche von einem Krankenhausapotheker erhalten. Folgende Themen wurden dabei mit dem Patienten besprochen:

- Kurze Erklärung des Immunsystems und Probleme für das Transplantat
- Vorstellung des für den Patienten verordneten Immunsuppressivums
- Erläuterung der Dosierung, Zeitpunkt der Einnahme
- Dosierung nach Blutspiegel/Blutspiegelbestimmungen
- Nebenwirkungen, Vorgehen um Nebenwirkungen zu vermeiden
- Wechselwirkungen
- Kurze Erläuterung der Begleitmedikation
- Rituale zur Erinnerung der Arzneimittel-Einnahme
- Aufzeigen wichtiger Laborparameter
- Hinweise zur Lebensführung nach Transplantation
- Aufzeigen der Entlassmedikation

Dem Patienten wurde ein Einnahmeplan mit seiner Entlassmedikation ausgehändigt. Ebenso hat der Patient eine von uns erstellte Patienteninformation zu seinem Immunsuppressivum erhalten. In der Patienteninformation werden Dosierung, Anwendung, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen des Immunsuppressivums beschrieben. Auch Blutspiegel, Lagerung des Medikaments und Laborparameter, sowie Tipps für den Alltag kann der Patient in der Broschüre nachlesen.

Viele Patienten sind mit der Fülle an Informationen überfordert und Vieles wird schnell wieder vergessen, sodass Sie die oben genannten Inhalte nach und nach wiederholen sollten.

3.3 Patientengespräche in der öffentlichen Apotheke

Pro Quartal sollte mindestens ein ausführliches Patientengespräch durchgeführt werden. Weitere Beratungsgespräche können Sie mit dem Patienten nach Bedarf vereinbaren.

Sinn der Gespräche

- Förderung der Compliance und des Patientenwissens
- Abklärung arzneimittelbezogener Fragen
- Aktualisierung des Arzneimitteleinnahmeplans
- Besprechung von Laborwerten und Blutspiegelverläufen mit dem Patienten

Das Patientengespräch gestalten Sie am besten so individuell und patientenbezogen wie möglich, und gehen Sie auf persönliche Bedürfnisse, Fähigkeiten und Vorkenntnisse des Patienten ein. Daher werden hier keine festen Beratungsschemata vorgegeben, sondern nur Vorschläge gemacht, von denen Sie den Patientenbedürfnissen entsprechend jederzeit abweichen können.

Der Schwerpunkt der Betreuung sollte bei den Immunsuppressiva liegen, da diese zu den problematischen Arzneimitteln zählen. Der Patient soll Anwendung und Wirkung seiner Arzneimittel verstehen und in der Lage sein, diese korrekt einzunehmen.

Wichtig ist, dass Sie feste Termine für die Gespräche mit dem Patienten vereinbaren, damit ausreichend Zeit und Ruhe gewährleistet ist.

Das erste Gespräch sollte wenn möglich in den ersten 2 Wochen nach Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgen, da die Praxis zeigt, dass gerade in den ersten Tagen Probleme und Unsicherheiten auftreten. Entschließt sich der Patient direkt nach dem Krankenhausaufenthalt zu einem mehrwöchigen Aufenthalt in einer Rehaklinik, so führen Sie das Gespräch möglichst bald nach seiner Rückkehr durch.

1. Gespräch

- Patientendaten im Patientenstammdatenblatt aufnehmen
- Wie ist der Patient bisher mit seinen Arzneimitteln zurecht gekommen?
- Welche Probleme sind aufgetaucht? → Problemlösung
- Hat der Patient schon unerwünschte Arzneimittelwirkungen erlebt?
- Zusammenfassung der wichtigsten Punkte, die schon im Krankenhaus mit dem Patienten besprochen wurden, z.B.:
 - Immunsuppressivum kurz nochmals vorstellen
 - Lebenslange Einnahme bewusst machen
 - Dosierung, Zeitpunkt der Einnahme, Einnahme vor Kontrolluntersuchungen, Vorgehen bei Dosisauslassung
- Erklärung warum und welche Medikamente aus dem Krankenhaus im ambulanten Bereich substituiert wurden
- Mitgabe eines neuen Arzneimittel-Einnahmeplans
- Klärung von Fragen und Problemen

Sind Eltern, Ehepartner, Kinder oder andere Angehörige wesentlich an der Arzneimitteltherapie beteiligt, so beziehen Sie diese möglichst in die Gespräche ein. Ebenso ist es sinnvoll interessierte Angehörige in die Gespräche einzubinden, denn vier Ohren hören mehr als zwei!

Vielleicht fragen Sie sich an dieser Stelle, was Sie dem Patienten erzählen sollen. Unsere Erfahrung hat gezeigt, dass der Patient direkt nach der Entlassung eine Fülle an Fragen bezüglich seiner neuen Medikamente hat. Die meisten Patienten sind sich durchaus bewusst, dass diese Medikamente überlebenswichtig sind. Sie machen sich viele Gedanken darüber, vor allem wenn nach dem Krankenhausaufenthalt Medikamente im ambulanten Bereich substituiert werden.

Bitte bedenken Sie, dass der Patient in der Regel nicht mehr als 3 bis 4 Informationen auf einmal verarbeiten kann.

Gesprächsleitfaden für ein Patientengespräch:

Dieser Gesprächsleitfaden dient v.a. zur Identifizierung arzneimittelbezogener Probleme. Er kann Ihnen bei einem Patientengespräch hilfreich sein. Es kann auch nützlich sein, wenn Sie sich während des Gesprächs Stichpunkte notieren. Dazu befindet sich eine Kopiervorlage im Anhang.

Beispiel: Tacrolimus sollten wegen seiner Lipophilie und seiner geringen Bioverfügbarkeit 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Essen eingenommen werden. Ist es dem Patienten nicht möglich diese Zeiten einzuhalten, so kann man ihm durchaus raten, die Kapseln zu einem fettarmen Frühstück einzunehmen, damit die Compliance gewährleistet wird. Anstatt der Vorgabe fester Einnahmezeiten ist es sinnvoller, im gemeinsamen Gespräch mit dem Patienten einen günstigen Zeitpunkt für seine Medikamenteneinnahme zu finden. Statt dem Patienten vorzugeben sein Immunsuppressivum „morgens um acht und abends um acht“ einzunehmen, ist es besser mit dem Patienten ins Gespräch zu kommen und die einleitende Frage zu stellen: „Was denken Sie, wann würden Sie am ehesten an die Arzneimitteleinnahme denken?“

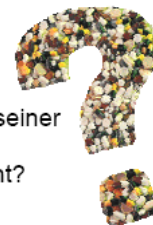
3.4 Laufende Betreuung

Neben den ausführlichen Beratungsgesprächen, erfolgt auch bei jeder Rezepteinlösung, unbeachtet ob es sich um eine Erst- oder um eine Wiederholungsverordnung handelt, eine kurze, aber ausreichende Beratung (siehe auch BAK-Leitlinien). Detailliert sollten Sie dabei Auskunft über die richtige Anwendung des Arzneimittels geben. Die Medikation sollte dokumentiert und überwacht werden.

Geben Sie dem Patienten die Möglichkeit, bei aufkommenden Fragen jederzeit mit Ihnen persönlich oder per Telefon Kontakt aufnehmen zu können.

Fragen, die sich der Apotheker stellen muss, wenn der Patient ein Arzneimittel abholt:

- Handelt es sich um eine Verschreibung oder eine Selbstmedikation?
- Ist es eine Erst- oder Wiederholungsverordnung?
- Für welche Indikation wird das Arzneimittel eingenommen?
- Kennt der Patient Dosierung, Einnahmezeitpunkt und Dauer seiner Medikation?
- Welche Erfahrungen hat der Patient mit seinen Medikamenten gemacht?
- Denkt der Patient, dass er das Arzneimittel sachgerecht anwendet?



Probleme bei der Verordnung neuer Arzneimittel:

- Der Patient weiß nicht genau wofür er das Arzneimittel bekommen hat.
- Der Patient kennt den Namen des Arzneimittels nicht.
- Der Patient kennt die Dosierung, den Einnahmezeitpunkt und die Dosierungsfrequenz nicht.
- Der Patient kennt die Nebenwirkungen nicht und weiß nicht welche Maßnahmen er beim Auftreten von Nebenwirkungen ergreifen muss.
- Der Patient lehnt die Einnahme eines Medikamentes ab.

Fragen, die man dem Patienten stellen kann:

- Wofür ist das Arzneimittel?
- Wie nehmen Sie dieses Arzneimittel ein?
- Was hat Ihnen der Arzt gesagt, wie Sie das Arzneimittel einnehmen sollen?
- Welche Dosierung hat der Arzt verordnet?
- Wie lange sollen Sie das Arzneimittel anwenden?
- Welche Probleme haben Sie mit Ihren Medikamenten?

Offene Fragen stellen!

3.5 Erkennen und Lösen arzneimittelbezogener Probleme

Definition

Arzneimittelbezogene Probleme sind Ereignisse oder Umstände bei der Arzneimitteltherapie des Patienten, die tatsächlich oder potentiell das Erreichen von angestrebten Therapiezielen verhindern.

Eine der Kernaufgaben der Pharmazeutischen Betreuung ist das Erkennen und Lösen arzneimittelbezogener Probleme. Aus dem Medikationsprofil und im Gespräch mit dem Patienten können Sie arzneimittelbezogene Probleme erkennen. Diese können sehr unterschiedlicher Natur sein. In der unteren Tabelle sind einige Beispiele für mögliche Probleme aufgeführt. Sie können dann in Zusammenarbeit mit dem Patienten und dem Arzt eine Lösung erarbeiten. Alle Daten und Lösungsvorschläge müssen auf dem dafür vorgesehenen Dokumentationsblatt erfasst werden. Ziel ist es die Arzneimitteltherapie optimal zu gestalten und die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Letztendlich können Sie durch die Vermeidung arzneimittelbezogener Probleme Folgekosten minimieren.

Beispiele für arzneimittelbezogene Probleme

Arzneimittel-Auswahl

Fehlende Indikation
Kontraindikation
Doppelverordnung
Falsche Stärke
Fehlerhafte Verordnung
Arzneimittel außer Handel
Unzweckmäßige Substitution mit einem Generikum

Dosierung

Patient kennt seine Dosierung nicht
Keine Stärke angegeben
Überdosierung
Unterdosierung
Unzweckmäßige Dosierungsintervalle

Unerwünschte Arzneimittelwirkung

Angst des Patienten vor unerwünschter Arzneimittelwirkung
Symptome einer unerwünschten Arzneimittelwirkung

Patientenbezogen

Mangelndes Wissen über die korrekte Einnahme
Patient wendet Arzneimittel nicht an
Selbständige Veränderung der empfohlenen Dosierung
Unzweckmäßiger Anwendungszeitpunkt
Patient hat begrenztes Wissen über seine Erkrankung

Arzneimittelinteraktion

Hinweis auf eine Interaktion
Symptome einer Interaktion
Angst des Patienten vor einer Interaktion

Sonstige Probleme

Fehlender ärztlicher Anwendungshinweis
Probleme mit der Krankenkasse (Kostenübernahme)
Sonderbeschaffung (Auslandspräparat, eilige Arzneimittel,...)
Schadhafte Arzneiform
Lieferschwierigkeiten

Analyse des Arzneimittels:

Fragen, die Sie sich stellen können um arzneimittelbezogene Probleme zu entdecken:

- Hat der Patient eine Indikation für das Arzneimittel?
- Bestehen Kontraindikationen?
- Ist die Medikation unter den gegebenen Umständen effektiv?
- Ist die Dosierung korrekt?
- Sind die Anwendungs-Hinweise korrekt?
- Sind die Anweisungen für den Patienten praktikabel?
- Gibt es klinisch signifikante Interaktionen?
- Gibt es unnötige Doppelverordnungen?
- Ist die Therapiedauer akzeptabel?
- Ist das Arzneimittel die kostengünstigste Alternative verglichen mit therapeutisch äquivalenten Medikamenten?
- Wie sieht es mit der Compliance des Patienten aus?

**Warnsignale:**

- Erhöhter Medikamentenverbrauch
- Auftreten / Verschlimmerung von Symptomen
- Blutspiegel der Immunsuppressiva nicht im Normbereich
- Auftreten von Nebenwirkungen

Arztgespräche:

Das Erkennen und Lösen arzneimittelbezogener Probleme setzt die Kooperation mit den behandelnden Ärzten voraus. Oft ist die Kommunikation schwierig, weil sich manche Ärzte im Vertrauensverhältnis Arzt / Patient gestört fühlen. Um das Vertrauensverhältnis nicht zu gefährden, darf der Arzt vor dem Patienten nie als inkompetent dargestellt werden. Dem Patienten kann zum Beispiel mitgeteilt werden: „Ich habe eine Unklarheit festgestellt und möchte gerne mit Ihrem Arzt Rücksprache halten.“ Sollte das Rezept in der Transplantationsambulanz des Universitätsklinikums Mainz ausgestellt worden sein, nehmen Sie am besten Kontakt mit uns auf. Wir nehmen die Klärung vor und rufen Sie dann zurück.

Kontaktaufnahme aufgrund eines arzneimittelbezogenen Problems

- Evtl. den Gesprächsaufbau vorstrukturieren!
- Vorstellung
- Frage nach einem günstigen Zeitpunkt für das Gespräch (Einschätzung der Dringlichkeit!)
- Darstellung des Problems (vorher Fachwissen aneignen, Kompetenz zeigen!)
- Darstellung der möglichen Lösungen
- Gesprächsabschluss



Eine andere Möglichkeit zur Kontaktaufnahme ist die Erstellung eines Infofaxes, welches dem Arzt in die Praxis gesendet wird. In diesem Fax wird kurz das Problem erläutert und Lösungen vorgeschlagen. Der Arzt wird um Stellungnahme gebeten.

Lösen arzneimittelbezogener Probleme nach dem **SOAP**-Schema:

Eine Hilfe zum Lösen arzneimittelbezogener Probleme bietet das international anerkannte SOAP-Schema.

S: Subjektive Patientendaten

O: Objektive Daten

A: Analyse der Daten

P: Plan

Vorgehen:

1. Aufgreifen subjektiver Patientendaten:
Aktuelle Beschwerden und Empfindungen des Patienten
z.B. Schmerzen, Verstopfung, Unwohlsein
2. Objektivierung der subjektiven Beschwerden:
z.B. Kontrolle der Blutspiegel, des Gewichts, der Labordaten, des Blutdrucks
3. Beurteilung des Problems und kritische Bewertung der Medikation
z.B. Welche Nebenwirkungen und Wechselwirkungen können auftreten?
4. Empfehlung für das weitere Vorgehen (wenn nötig in Kooperation mit dem Arzt)
z.B. Dosierung korrigieren, alternative Medikation vorschlagen, Hinweise zum Lebensstil geben

3.6 Compliance

Definition

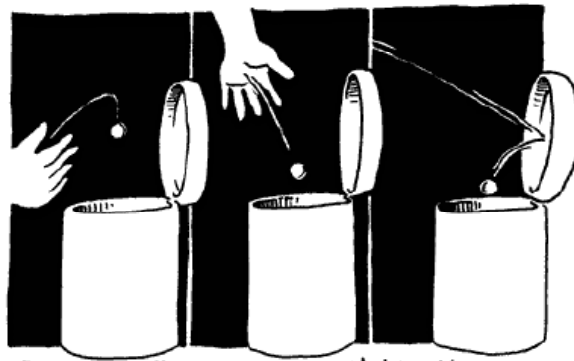
Compliance in der Arzneimitteltherapie ist das Ausmaß, in dem das Verhalten des Patienten bezüglich der Einnahme seiner Medikamente mit dem medizinischen Rat übereinstimmt.

Die Wirksamkeit eines Medikaments ist abhängig von einer zuverlässigen Einnahme, also einer guten Compliance des Patienten. Von Non-Compliance wird gesprochen, wenn der Patient von der verordneten Therapie abweicht. Dies kann bewusst oder unbewusst erfolgen. Konsequenzen der Non-Compliance mit der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantation sind Abstoßungen, Organverlust, Retransplantationen und sogar Tod. Dennoch werden in der Literatur Non-Complianceraten bei organtransplantierten Patienten von 20 bis 50 % beschrieben. Deswegen ist es von großer Bedeutung auf Zeichen von Non-Compliance zu achten und den Patienten Therapietreue zu vermitteln. Studien belegen, dass durch pharmazeutische Betreuung die Compliance gesteigert wird.

Die Compliance kann über das Medikationsprofil und durch Befragung des Patienten eingeschätzt werden.

Arten der Non-Compliance

- Nicht-Einlösen eines Rezepts
- Unterlassung (eine oder mehrere Dosen des Medikaments werden nicht eingenommen)
- Unterdosierung / Überdosierung
- Frequenzfehler (statt 4 x nur 2 x tägliche Anwendung)
- Anwendung zum falschen Zeitpunkt (Nichtbeachtung der Arzneimittelaufnahmen vor, zu oder nach der Mahlzeit)
- Längere Pausen (Arzneimittelferien)



Dreimal täglich vor den Mahlzeiten.

Cartoons: T. Triesen

Gründe für noncompliantes Verhalten

- Vergesslichkeit, nicht griffbereite Packung
- Angst vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen
- Zu schwieriges Therapieschema
- Übermäßige Medikamenten-Einnahme nach dem Motto „viel hilft viel“
- Zwischenzeitliche Besserung der Erkrankung, vermindertes Krankheitsgefühl
- Unfähigkeit den Einnahmeverordnungen zu folgen
- Fehlende, falsche oder ungenügende Information
- Kommunikationsprobleme zwischen Arzt und Patient oder Apotheker und Patient

Maßnahmen zur Förderung der Compliance

- Möglichst einfache Therapieschemata
- Fixe Arzneistoffkombinationen und Retardformulierungen bevorzugen
- Erinnerungshilfen, z.B. Tages- oder Wochendosetten, elektronische Pillenbox
- Individuelle Abstimmung der Einnahmezeiten auf den Tagesablauf des Patienten
- Information des Patienten über die Notwendigkeit und den Nutzen seiner Arzneimitteltherapie sowie dem möglichen Schaden bei Nichtanwenden
- Genaue Anwendungshinweise geben: Dosierung, Dosierungsintervall, Zeitpunkt der Einnahme, Wechselwirkungen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Regelmäßige Betreuungsgespräche
- Förderung der Motivation
- Therapieziele zur Erhöhung des Durchhaltevermögens definieren
- Abgabe von Informationsblättern

- Einbeziehen des Partners in die Therapie (z.B. durch Teilnahme an Beratungsgesprächen)
- Besprechen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Es ist von großer Bedeutung, dem Patienten den Nutzen seiner Arzneimittel zu vermitteln: Wenn dieser nicht weiß, warum er seine Arzneimittel einzunehmen hat, wird er wenig motiviert sein, diese auch wirklich einzunehmen.

Ebenso ist die Umsetzung des theoretischen Wissens für den Patienten oft schwierig, deswegen sollte individuell auf den Patienten eingegangen werden, um mit ihm zusammen Möglichkeiten zu finden seine Arzneimittelaufnahme in den Alltag zu integrieren. Andererseits muss aber auch der Patient gewillt sein, sein Leben an seine Erkrankung anzupassen!

Bei Unstimmigkeiten im Medikationsprofil sprechen Sie den Patienten darauf an, um die möglichen Gründe zu hinterfragen. Beispiel: „Ihr Medikament hätten schon vor 10 Tagen aufgebraucht sein müssen. Gibt es einen Grund warum Sie erst heute eine Folgeverordnung haben? Habe ich eine Dosierungsänderung verpasst?“ Dabei sollte nicht mit erhobenem Zeigefinger gesprochen werden, da sonst der Patient wenig kooperativ sein wird. Außerdem sollten Sie auch bedenken, dass es andere Ursachen für vermeintliche Complianceprobleme geben kann: Verordnete Therapiepausen durch den Arzt, Dosierungsänderungen, der Patient kann auch mal ein Arzneimittel in einer anderen Apotheke gekauft haben, im Krankenhaus gewesen sein, etc.

Falls ein Complianceproblem wahrscheinlich ist, sollten Sie intensiv auf den Patienten eingehen und mit ihm Möglichkeiten finden, sein Verhalten zu ändern. Dabei ist es auch wichtig, Bedenken, die der Patient zu seiner Medikation hat, ernst zu nehmen.

Mögliche Aussagen des Patienten:

„Ich habe keinen geregelten Tagesablauf und es fällt mir somit schwer die Medikamente regelmäßig einzunehmen.“

„Ich vergesse oft meine Medikamente einzunehmen“

„Ich habe Angst, dass das Medikament mir schadet“

Möglichkeiten dem Patienten aufzuzeigen, um ihn an seine Tabletteneinnahme zu erinnern.

Beispiele:

- Tabletten gut sichtbar deponieren
- Blister mit einem Gummi um die Zahnbürste befestigen
- Einbindung der Tabletteneinnahme in Rituale (während der Tagesschau, beim Zeitungslernen, während einer Mahlzeit, nach dem Aufstehen)
- Wochen-/ Tages-Dosetten
- Elektronische Pillenbox
- Wecker, Handy stellen
- Notizen anbringen (z.B. an Spiegel, Tür)



4. Zweck und Handhabung der Studienunterlagen

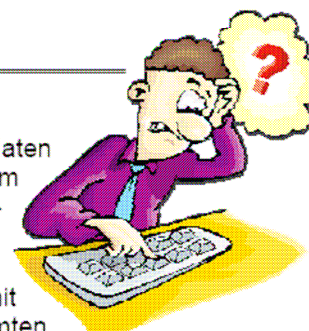
Die für Sie relevanten Studienunterlagen umfassen folgende Dokumente:

- Patientenstammdatenblatt
- Medikationsbogen
- Medikationsprofil
- Dokumentationsbogen für ein Beratungsgespräch
- Dokumentationsbogen für arzneimittelbezogene Probleme
- Zufriedenheitsfragebogen

4.1 Patientenstammdatenblatt

Siehe Anhang

Zu Beginn der Pharmazeutischen Betreuung werden die Stammdaten des Patienten erhoben. Sie erhalten eine Kopie des von uns im Rahmen der stationären Betreuung erstellten Patientenstammdatenblatts und der Daten aus dem Aufnahmegespräch. Sie können diese Einträge teilweise in Ihr Patientenstammdatenblatt übernehmen. Die restlichen Angaben können Sie im Gespräch mit dem Patienten vervollständigen und während des gesamten Betreuungsprozesses ergänzen.



Im ersten Teil werden Daten erfragt, die der Kontaktaufnahme zum Patienten oder zu behandelnden Ärzten dienen.

Die Daten aus dem zweiten Teil sind für eine individuell abgestimmte Betreuung sinnvoll. Individuelle Faktoren, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Arzneimitteln beeinflussen, können schon im Vorfeld erkannt werden.

Mittels des letzten Teils können Sie erfahren, wie der Patient seine Arzneimittelaufnahme organisiert. Gibt der Patient beispielsweise an, dass ein Familienmitglied seine tägliche Arzneimittelaufnahme koordiniert, so ist es auf jeden Fall sinnvoll, dieses Familienmitglied in die Pharmazeutische Betreuung zu integrieren. Benutzt der Patient noch keine Dose und zeichnet sich während der Betreuung ab, dass der Patient vergesslich bezüglich seiner Einnahme ist, so kann man dem Patienten zu einer Dosierdose raten.

4.2 Medikationsbogen

Siehe Anhang

Das Führen eines Medikationsbogens dient dem Erkennen und Lösen arzneimittelbezogener Probleme, um die Arzneimittelsicherheit und die therapeutische Effektivität zu erhöhen. Jedes abgegebene Medikament, ob verschrieben oder als Selbstmedikation gekauft, wird im Medikationsbogen dokumentiert.

Folgende Daten werden erfasst:

- Handelsname, Stärke, PZN
- Dosis
- Indikation
- Verträglichkeit, Bemerkungen



Ist in Ihrer Apotheke ein Softwareprogramm zur Erfassung der Medikation verfügbar, so kann selbstverständlich auf dieses zurückgegriffen werden. Dieser Bogen entfällt dann für Sie.

Durch die Erstellung des Medikationsbogens können viele Informationen zum Patienten in Erfahrung gebracht werden.

Beispiele für Fragen an den Patienten:

„Wofür nehmen Sie dieses Arzneimittel?“

→ Gibt Auskunft über seine Erkrankung

„In welcher Dosierung nehmen Sie das Medikament?“

→ Gibt Auskunft ob die Dosierung korrekt ist

„Bekommt Ihnen das Medikament?“

→ Gibt Auskunft über unerwünschte Arzneimittelwirkungen sowie seine Compliance

„Wie nehmen Sie das Medikament?“

→ Gibt Auskunft, ob der Patient sein Arzneimittel korrekt einnimmt und die Fähigkeit, seine Arzneimittel in seinen Alltag zu integrieren

Aus dem Medikationsbogen können nur begrenzt mögliche Probleme in der Arzneimittelanwendung erkannt werden. Daher wird aus dem Medikationsbogen das Medikationsprofil abgeleitet.

4.3 Medikationsprofil

Siehe Anhang

Definition

Ein Medikationsprofil stellt über einen definierten Zeitraum (hier 6 Monate) dar, welche Arzneimittel parallel angewendet werden, wobei aus dem Abgabezeitpunkt, der Packungsgröße und der Dosierung die Reichdauer errechnet werden kann.

Viele Softwareprogramme erstellen automatisch aus den gekauften Arzneimitteln das Medikationsprofil. Ist dies in Ihrer Apotheke möglich, so entfällt dieser Bogen ebenfalls für Sie.

Das Medikationsprofil als graphische Darstellung der errechneten Reichweite gibt Ihnen einen Überblick über die gesamte Medikation der letzten 6 Monate. Es wird schnell ersichtlich, welche Arzneimittel der Patient zur gleichen Zeit anwendet. Eine Abschätzung der Compliance ist möglich, da sich diese in Überlappungen (Hypercompliance) oder größeren Lücken (Non-Compliance) im Medikationsprofil abbilden kann.

Vorgehen:

- 1.) Tragen Sie alle aktuellen Arzneimittel mit Stärke, Packungsgröße und Dosierung ein. Zusätzlich können Sie eventuell die PZN notieren. Jedes Arzneimittel wird in eine Zeile eingetragen.
- 2.) Die weiteren Spalten symbolisieren die Monate der Arzneimittelanwendung. Jedes Medikationsprofil umfasst 6 Monate. Jeder Monat ist in 4 Wochen aufgeteilt. Tragen Sie in jede Spalte die aktuellen Monate ein.
- 3.) Wird ein Arzneimittel bei Ihnen gekauft, so markieren Sie die zeitlich korrekte Spalte mit einem Punkt.
Berechnen Sie nun die Reichweite des Medikaments. Die ermittelte Reichweite wird mit Hilfe eines Pfeils in das Medikationsprofil eingetragen.
Bsp.: Stückzahl: 50, Dosierung: 2 x 1 => errechnete Reichweite: 25 Tage (4 Wochen).
- 4.) Wird ein Arzneimittel vor der errechneten Reichweite abgesetzt, so markieren Sie dies mit einem Kreuz und den Worten „STOP“.
- 5.) Wird ein Arzneimittel „bei Bedarf“ eingenommen, so kann die Reichweite nicht eingetragen werden, sondern markieren Sie dann nur das Kaufdatum mit einem Punkt. Zur Abklärung eines Arzneimittelmisbrauchs ist es sinnvoll, für die Reichweite die Maximaldosierung zu verwenden.
- 6.) In der letzten Zeile können Bemerkungen eingefügt werden, beispielsweise über den Status rezeptpflichtig / OTC oder Änderungen der Medikation.

Auswertung eines ausgefüllten Medikationsprofils:

- Ist die Dosierung korrekt?
- Ist die Therapiedauer angemessen?
- Ist die Compliance zufriedenstellend? (Ergeben sich Lücken oder überlappende Linien?)
- Kann für jedes Arzneimittel eine Indikation zugeordnet werden?
- Bestehen Doppelverordnungen?
- Bestehen Interaktionen?
- Bestehen Kontraindikationen?
- Sind die Arzneimittel sinnvoll?

Bei Auffälligkeiten im Medikationsprofil sollten Sie den Patienten ansprechen und wenn notwendig den Arzt hinzuziehen. Stellen Sie ein arzneimittelbezogenes Problem fest, so dokumentieren Sie dieses auf dem Dokumentationsbogen für arzneimittelbezogene Probleme.

Das Medikationsprofil auf der nächsten Seite stellt verschiedene Einnahmemuster dar.

4.4 Dokumentationsbogen für ein Beratungsgespräch

Siehe Anhang

Jedes Beratungsgespräch dokumentieren Sie im „Dokumentationsbogen für ein Beratungsgespräch“. Hierbei können Sie durch Ankreuzen kennzeichnen, um welche Art von Gespräch es sich handelt:

- ausführliches Beratungsgespräch (mindestens 1 x pro Quartal)
- kurze Rücksprache, z.B. bei Abholung eines Medikaments
- Telefonat

Sehr wichtig ist es, die Dauer der Beratung zu notieren, damit Rückschlüsse zum Betreuungsaufwand gezogen werden können.

Folgende Punkte sollten kurz dargestellt werden:

- Themen der Beratung
- besondere Leistungen (beispielsweise Mitgabe eines Medikationsplans)
- Bemerkungen

Als letzten Punkt können Sie Themen aufführen, die im nächsten Gespräch angesprochen werden sollten.

Es geht hier nicht darum, Ihre Beratungsleistung zu bewerten! Einige Patienten wollen keine Beratung. Bitte notieren Sie auch das. Ebenso wenn Gespräche nicht möglich waren und die Gründe hierfür.

Auch für Sie selbst ist die Dokumentation sehr wichtig, damit Sie nachlesen können welche Themen Sie in vorangegangenen Gesprächen bereits angesprochen haben.

4.5 Dokumentationsbogen für arzneimittelbezogene Probleme

Siehe Anhang

Von großer Bedeutung ist die Dokumentation arzneimittelbezogener Probleme, da dies der Schwerpunkt der Pharmazeutischen Betreuung darstellt.

Dies geschieht folgendermaßen:

- Beschreibung des Arzneimittels
- Verbale Beschreibung des Problems
 - z.B. Patient kennt die Dosierung des Arzneimittels nicht
- Durch Ankreuzen wird die erfolgte Maßnahme beschrieben
- Aufführen der Intervention und der erreichten Lösung
 - z.B. Rücksprache mit dem Hausarzt: die Dosierung soll 2 x 2 Kps. betragen
- Ankreuzen, inwiefern das Problem gelöst werden konnte
- Wichtig ist auch hier den erforderlichen Zeitaufwand zu dokumentieren. Dieser kann sehr gering oder durch größere Recherchen sehr groß ausfallen

Kleiner Tipp zu arzneimittelbezogenen Problemen:

Überlegen Sie sich direkt nach dem Patientengespräch, welche arzneimittelbezogene Probleme auftraten. Dokumentieren Sie lieber zu viel als zu wenig. Dies ist gerade für den Anfang wichtig, wenn man sich noch nicht mit diesem Thema beschäftigt hat.

4.6 Zufriedenheitsfragebogen

Im Rahmen der Studie sind wir natürlich sehr interessiert, wie Sie die Pharmazeutische Betreuung des lebertransplantierten Patienten erfahren haben und bitten Sie darum am Ende der Studie einen mehrseitigen Fragebogen zu beantworten. Die Fragen lassen sich einfach durch Ankreuzen beantworten. Kommentare können sehr gerne hinzugefügt werden.

5. Die Lebertransplantation

Im folgendem haben wir einige Informationen über die Lebertransplantation, deren Medikation und den Alltag nach Lebertransplantation für Sie zusammengestellt. Dieser Abschnitt ist hilfreich für Beratungsgespräche, zur Beantwortung von Fragen und für Ihr Interesse.

Die Lebertransplantation ist eine Therapieoption für chronische Lebererkrankungen im Endstadium und bei akutem Leberversagen. Da es derzeit kein Verfahren gibt, die Funktion der Leber künstlich zu ersetzen, entscheidet dieser Eingriff über das Überleben der Patienten.

Beispiele für Indikationen einer Lebertransplantation:

1. Leberzirrhosen:

- Hepatitis B, C, D
- Autoimmunhepatitis
- Alkoholtoxische Leberzirrhose
- Leberzirrhose unklarer Genese

2. Cholestatische Erkrankungen:

- Primär biliäre Zirrhose (PBC)
- Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)

3. Auf die Leber begrenzte bösartige Tumore:

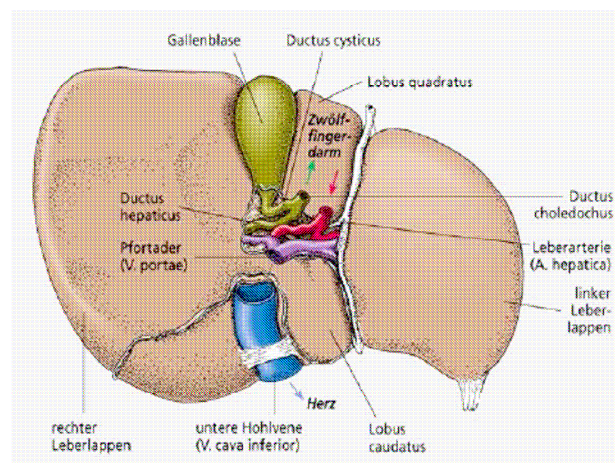
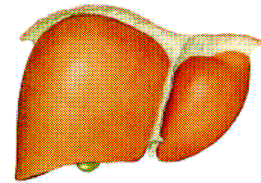
- Hepatozelluläres Karzinom (HCC) ohne Metastasen

4. Stoffwechselerkrankungen:

- Morbus Wilson

5. Akuter Leberausfall:

- Virushepatitis
- Medikamentöse Ursache (Paracetamol, Halothan, Tetrachlorkohlenstoff)
- Toxische Ursache (z.B. Knollenblätterpilz)

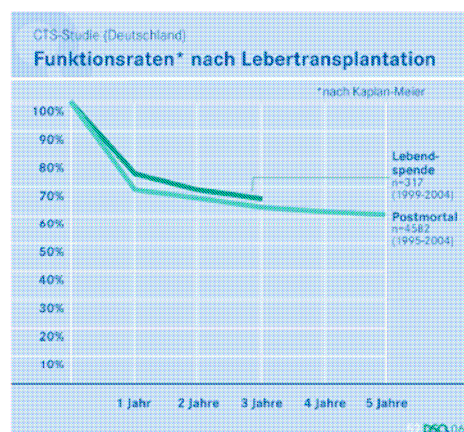


Indikationen erfolgter Lebertransplantationen in Deutschland im Jahr 2006:
Abgeleitet von der Deutschen Stiftung Organtransplantation

Erkrankung	Anzahl an Patienten
Zirrhose unbekannter Ursache	330
Ethyltoxische Zirrhose	289
Posthepatische Zirrhose	272
Hepatozelluläres Karzinom	158
Andere Lebererkrankung	134
Akutes Leberversagen	74
Akute oder subakute Hepatitis	69
Sklerosierende Cholangitis	68
Primäre biliäre Zirrhose	52
Stoffwechselerkrankung	47
Autoimmunzirrhose	41
Polyzystische Lebererkrankung	18
Budd-Chiari-Syndrom	16
Gallengangsatresie	14
Sekundäre biliäre Zirrhose	14
Gutartiger Lebertumor	11
Lebermetastasen	11
Andere bösartige Lebererkrankung	10
Gallengangskarzinom	6
Gallengangsstau	2
Gesamt	1636

Funktionsraten nach Lebertransplantation

Das Fünf-Jahres-Transplantatüberleben nach Lebertransplantation liegt bei der Übertragung von postmortal gespendeten Organen bei 60 %. Für die Transplantation nach einer Lebendspende kann ein Drei-Jahres-Transplantatüberleben von 66 % angegeben werden.



6. Arzneimittel nach Lebertransplantation

Um einer Abstoßung der Leber vorzubeugen, müssen ab dem Zeitpunkt der Lebertransplantation lebenslang immunsuppressive Medikamente eingenommen werden. Die Inzidenz von Abstoßungen ist vor allem im ersten Jahr nach Transplantation relativ hoch: 64 % der transplantierten Patienten zeigen innerhalb des ersten Jahres Abstoßungsreaktionen. Die meisten davon sind therapierbar, sodass es nicht zum Verlust des Organs kommt. Durch die Kombination immunsuppressiver Wirkstoffe mit unterschiedlichen Wirkmechanismen wird versucht, ein hohes immunsuppressives Potential zu erreichen und gleichzeitig dosisabhängige Nebenwirkungen zu reduzieren. Die immunsuppressive Therapie basiert heute hauptsächlich auf den Calcineurininhibitoren Ciclosporin und Tacrolimus.

Immunsuppressive Arzneimittel nach Lebertransplantation:

Calcineurininhibitoren	Ciclosporin (Sandimmun [®] Optoral) Tacrolimus (Prograf [®] , Advagraf [®])
Antimetabolite	Mycophenolatmofetil (CellCept [®]) Natrium-Mycophenolat (Myfortic [®]) Azathioprin (Imurek [®])
mTOR-Inhibitoren	Sirolimus (Rapamune [®]) Everolimus (Certican [®])
Glucocorticoide	Methylprednisolon (Urbason [®])
Polyklonale Antikörper	Antithymozytenglobulin (ATG) Antilymphozytenglobulin (ALG)
Monoklonale Antikörper	Basiliximab (Simulect [®]) Daclizumab (Zenapax [®]) Muromonab-Cd3 (Orthoclone OKT [®] 3)

Meist wird ein Calcineurininhibitor mit Methylprednisolon kombiniert. Besteht eine erhöhte Abstoßungsgefahr, so werden weitere Immunsuppressiva eingesetzt, wie z.B. Mycophenolatmofetil, Azathioprin oder mTOR-Inhibitoren. Die Steroid-Dosierung wird stetig reduziert und kann bei manchen Patienten schon nach 6-12 Monaten abgesetzt werden.

Warum gehören Immunsuppressiva zu den kritischen Arzneimitteln?

- Schmales therapeutisches Fenster mit ernsten Folgen bei Über- und Unterdosierung und mit der Notwendigkeit einer individualisierten Dosierung
- Interindividuelle und intraindividuelle Schwankungen der Bioverfügbarkeit
- Niedrige und variable gastrointestinale Resorptionsrate (je nach Formulierung und Nahrungsaufnahme)
- Notwendigkeit eines Blutspiegel-Monitorings



Die Hinweise zu den aufgeführten Immunsuppressiva auf den folgenden Seiten erheben kein Anspruch auf Vollständigkeit. Bitte beachten Sie immer auch die aktuellen Fachinformationen!

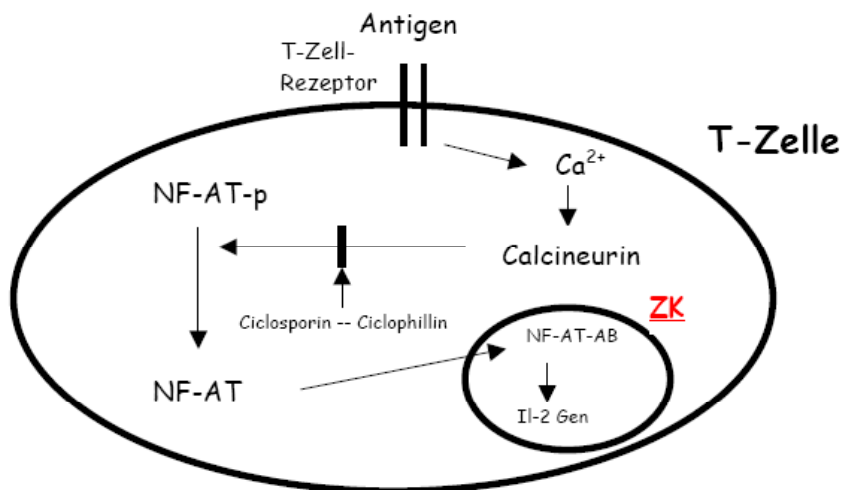


6.1 Ciclosporin

Synonyme	Cyclosporin A, CyA, CsA
Medikamente	<p><u>Novartis:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Sandimmun[®] Optoral (Lösung, Weichgelatine kapseln) - Sandimmun[®] (Infusionslösung, Lösung, Kapseln) Sandimmun[®] ist die ältere Formulierung. Orale Sandimmun[®]-Zubereitungen sollten wegen geringerer Resorption und erhöhter Variabilität der Wirkstoffspiegel nicht verwendet werden. Nur Sandimmun[®] Optoral einsetzen! - Sandimmun[®] Neoral internationale Bezeichnung, identisch mit Sandimmun[®] Optoral <p><u>Hexal:</u> Cicloral[®] (Lösung, Weichgelatine kapseln)</p> <p><u>1A-Pharma:</u> Ciclosporin[®] 1A Pharma (Lösung, Weichgelatine kapseln)</p> <p>Sandimmun[®] Optoral , Cicloral[®] und Ciclosporin[®] 1A Pharma dürfen nicht ohne weiteres gegeneinander ausgetauscht werden. Die Substitution und wahrscheinlich erforderliche Dosierungsänderung sollte nur durch einen Transplantationsmediziner durchgeführt werden.</p>
Indikation	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Prophylaxe der Transplantat-Abstoßung (Leber-, Niere-, Herz-, Lunge-, Pankreas-, Knochenmarkstransplantation) ➤ Weitere Indikationen: Uveitis, nephrotisches Syndrom, Psoriasis, Dermatitis, Rheumatoide Arthritis
Wirkung	<p>Hemmstoff der Calcineurin-Aktivierung. Dadurch Hemmung der Bildung und Freisetzung verschiedener Zytokine und somit Hemmung der T-Zell-Aktivierung. <i>Siehe auch Abbildung auf S. 33</i></p>
Dosierung (bei Organ- transplantation)	<p>Etwa 2 x 1-3 mg/kg Körpergewicht Die Dosierung erfolgt nach Blutspiegelkonzentration! Diese werden individuell festgelegt. <u>Blutspiegelbestimmungen:</u> In der Regel werden Talspiegel gemessen, d.h. die Blutabnahme erfolgt direkt vor der nächsten Ciclosporin-Einnahme. Die folgenden Zielspiegel sind nur Richtwerte und können von Patient zu Patient variieren.</p> <p>Woche 1-3: 150 – 200 ng/ml Woche 3-12: 100 – 150 ng/ml Ab dem 4. Monat: 75 – 125 ng/ml</p> <p>Relativ neu ist die C2-Messung, hier erfolgt die Blutabnahme 2h nach der letzten Ciclosporin-Einnahme (zum Zeitpunkt der maximalen Konzentration). Die Spiegel sollten dann in den folgenden Bereichen liegen:</p> <p>Monat 0-3: 800 -1200 ng/ml Monat 4-6: 700 - 900 ng/ml Ab Monat 6: 600 - 800 ng/ml</p>

Art und Dauer der Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Einnahme 2 x täglich jeweils im Abstand von genau 12h! ➤ Ist die Verabreichung einer ungeraden Kapselzahl erforderlich, so sollte die größere Menge morgens eingenommen werden. ➤ Lebenslange Einnahme! ➤ Sandimmun erst direkt vor der Einnahme ausblistern, da zur Lösung des Ciclosporins ein gewisser Alkoholgehalt in der Weichgelatine kapsel erforderlich ist. Befindet sich die Kapsel für längere Zeit außerhalb des luftdichten Blisters, so entweicht der Alkohol und die Löslichkeit des Ciclosporins kann sich verschlechtern.
Therapieprotokolle	<p>Ciclosporin-Monotherapie Ciclosporin + Steroid Ciclosporin + MMF Ciclosporin + MMF + Steroid Keine Kombination mit Tacrolimus! Bei Umstellung sorgfältige Überwachung des Patienten.</p>
Pharmakokinetik	<p>Bioverfügbarkeit der peroralen Zubereitung: 20-50 % t_{max}: 2 h HWZ: 6-20 h Plasmaproteinbindung: 90 % Metabolisierung über CYP3A4 Elimination: v.a. biliär</p>
Besonderheiten	<p>Das erste Ciclosporin-Präparat war Sandimmun[®]. Wegen geringer Bioverfügbarkeit und stark schwankenden Blutspiegeln wurde das Mikroemulsionspräparat Sandimmun[®] Optoral entwickelt, das eine um 20 % verbesserte Bioverfügbarkeit hat und weniger inter- und intraindividuelle Schwankungen aufweist.</p>

Wirkung der Calcineurininhibitoren am Beispiel des Ciclosporins
(stark vereinfacht)



Ciclosporin bindet an das zytosolische Protein Cyclophilin. Der Komplex wiederum bindet an Calcineurin und inhibiert dessen Phosphatase-Aktivität. Dadurch kann der Transkriptionsfaktor „nuclear factor of activated T-Cells“ (NFAT) nicht dephosphoryliert werden und nicht in den Zellkern eindringen, um dort bestimmte Genabschnitte zu aktivieren (v.a. Interleukin 2-Gen). Durch die Transkriptionshemmung wird die T-Zelle nicht aktiviert, sie verweilt im Ruhezustand.

Dadurch dass NFAT nur in T-Lymphozyten vorkommt ist die Wirkung des Ciclosporins sehr spezifisch.

Der Calcineurininhibitor Tacrolimus bildet einen Komplex mit FK-506-binding-protein 12 (FKBP-12). Dieser bindet ebenfalls an Calcineurin und hemmt dessen Phosphatase-Aktivität.



6.2 Tacrolimus

Synonym	FK506
Medikamente	Prograf[®] Infusion (Konzentrat), Hartgelatinekapselform Firma: Astellas Advagraf[®] Retardkapselform, Firma Astellas
Indikation	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Prophylaxe von Transplantatabstoßungen (Prograf[®]: Niere, Leber, Herz, Advagraf[®]: Niere, Leber) ➤ Therapie der steroidresistenten Transplantatabstoßung bei Basisimmunsuppression mit Ciclosporin (Fortbestehen einer Abstoßung trotz kurzfristiger hochdosierter Steroidgabe) ➤ Dermal bei Neurodermitis (Protopic[®])
Wirkung	Hemmstoff der Calcineurin-Aktivierung. Dadurch Hemmung der Bildung und Freisetzung verschiedener Zytokine und somit Hemmung der T-Zell-Aktivierung. <i>Siehe Abbildung Ciclosporin, S. 33.</i>
Dosierung (bei Organtransplantation)	Dosierung erfolgt nach Blutspiegelbestimmung! In der Regel werden Talspiegel gemessen, d.h. die Blutabnahme erfolgt direkt vor der nächsten Tacrolimus-Einnahme. Zielbereiche (können von Patient zu Patient variieren): 1. Monat: 10-15 ng/ml 2. Monat: 8-12 ng/ml 3.- 6. Monat: 5-10 ng/ml ab dem 7. Monat: 5- 8 ng/ml <ul style="list-style-type: none"> ➤ Die Maximaldosierung sollte außer in begründeten Einzelfällen 0,6 mg/kg KG/d nicht überschreiten. ➤ Die Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen steigt bei Talspiegeln > 10 ng/ml deutlich an. ➤ Talspiegel > 20 ng/ml sind toxisch. ➤ Dosisänderungen machen sich erst nach einigen Tagen in den Talspiegeln bemerkbar. ➤ Rescuetherapie bei resistenter akuter Abstoßung und chronischer Abstoßung: 0,3 mg/kg/d mit Zielspiegel 15-20 ng/ml
Art und Dauer der Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Prograf[®]: Einnahme 2 x täglich jeweils im Abstand von genau 12h! Ist die Verabreichung einer ungeraden Kapselzahl erforderlich, so sollte die größere Menge morgens gegeben werden. ➤ Advagraf[®]: Einnahme 1 x täglich morgens Die Retardkapselform dürfen nicht geöffnet werden. ➤ Die Resorption ist in Verbindung mit fettreichen Mahlzeiten beeinträchtigt, deswegen sollten die Kapseln nicht zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen werden, sondern mindestens 1h vor oder 2h nach der Mahlzeit. ➤ Lebenslange Einnahme!
Therapieprotokolle	Tacrolimus-Monotherapie Tacrolimus + Steroid Tacrolimus + Steroid + MMF Tacrolimus + Steroid + Azathioprin Keine Kombination mit Ciclosporin!

Pharmakokinetik	Bioverfügbarkeit der peroralen Zubereitung: 22 % HWZ: etwa 12 h (hohe Variabilität) Plasmaproteinbindung: 99% Metabolisierung über CYP3A4 Elimination: v.a. biliär
-----------------	--



6.3 Sirolimus

Synonym	Rapamycin
Medikamente	Rapamune® Tabletten, Lösung zum Einnehmen Firma: Wyeth
Indikation	Prophylaxe der Nierentransplantatabstoßungen als Basisimmunsuppressivum oder in der Kombinationsbehandlung. Sirolimus wird im Rahmen von Studien bei lebertransplantierten Patienten eingesetzt.
Wirkung	Sirolimus bindet wie Tacrolimus an FKBP 12. Der Wirkmechanismus ist aber ein anderer! Der Sirolimus / FKBP 12-Komplex interagiert mit mTOR (mammalian targets of rapamycin), eine Proteinkinase, und hemmt dessen Kinase-Aktivität. Mehrere Translationsprozesse werden blockiert. Es resultiert eine Hemmung der T- und B-Zellproliferation.
Dosierung	Die Dosierung erfolgt nach Blutspiegelbestimmung! In der Regel werden Talspiegel gemessen, d.h. die Blutabnahme erfolgt direkt vor der nächsten Sirolimus-Einnahme. Dosierung: 2 mg / d Blutspiegel: 3-8 ng / ml
Art und Dauer der Anwendung	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Einnahme 1 x täglich jeweils im Abstand von genau 24h! ➤ Einnahme konsequent mit oder ohne gleichzeitiger Nahrungsaufnahme, da eine fettreiche Mahlzeit die Bioverfügbarkeit erhöht. ➤ Lebenslange Einnahme!
Kombinationsmöglichkeiten	Sirolimus + Ciclosporin + Steroid Sirolimus + Steroid Sirolimus + Tacrolimus (derzeit nur wenige Daten)
Pharmakokinetik	Bioverfügbarkeit der peroralen Zubereitung: 15 % HWZ: 62 h Plasmaproteinbindung: 92 % Metabolisierung über CYP3A4
Besonderheiten	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Vorteile: <ul style="list-style-type: none"> - geringere Nephrotoxizität im Vergleich zu den Calcineurininhibitoren - antineoplastische Aktivität ➤ Da eine lineare Proportionalität zwischen Talkonzentration und Dosis besteht, kann folgende Gleichung für Dosisanpassungen herangezogen werden: $\text{Dosis}_{\text{neu}} = \text{Dosis}_{\text{aktuell}} \times \frac{\text{Zielkonzentration}}{\text{aktuelle Konzentration}}$



6.4 Mycophenolatmofetil

Synonym	MMF
Medikamente	CellCept® Infusion (Konzentrat), Kapseln, Tabletten, Suspension Firma: Roche
Indikation	Prophylaxe von Transplantatabstoßungen (Leber, Niere, Herz)
Wirkung	Reversible Hemmung der Inosinmonophosphat-Dehydrogenase (IMPDH), dem Schlüsselenzym der Purinsynthese. Dadurch kommt es zur Proliferationshemmung der B- und T-Zellen.
Dosis	oral 2 x 1-1,5 g / d Keine Spiegelbestimmung erforderlich! Dosisanpassungen sind nötig z.B. bei eingeschränkter Nierenfunktion, schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen und Leukopenien.
Kombinationen	MMF + Ciclosporin + Steroid MMF + Tacrolimus + Steroid MMF + Steroid Keine Kombination mit Azathioprin!
Pharmakokinetik	Bioverfügbarkeit der peroralen Zubereitung: 94 % HWZ: 6 h Plasmaproteinbindung: 97 % Elimination: v.a. über die Niere
Besonderheiten	Regelmäßige Blutbildkontrollen durchführen.

Myfortic® (Mycophenolat-Natrium)

Magensaftresistente Darreichungsform der Mycophenolsäure.

Die Freisetzung erfolgt erst im Dünndarm, somit soll die gastrointestinale Verträglichkeit verbessert werden. Die immunsuppressive Wirkung ist dem MMF vergleichbar.

Äquivalenzdosen:

180 mg Myfortic® entsprechen 250 mg CellCept®

360 mg Myfortic® entsprechen 500 mg CellCept®

Derzeit nur bei nierentransplantierten Patienten zugelassen.



6.5 Glucocorticoide

Medikament	Meist Methylprednisolon (Urbason [®])
Indikation	Immunsuppression nach Organtransplantation
Dosis	In Kombination mit Ciclosporin initial: 0,5 mg / kg / d oral. Schrittweise Reduktion innerhalb 2-4 Monaten auf eine Erhaltungsdosis von 0,1 mg / kg / d (7,5-10 mg / d) Bei akuter und chronischer Abstoßung: Dosiserhöhung!
Absetzen der Glucocorticoide	Frühes Ausschleichen der Glucocorticoide: Dosisreduktion auf 10 mg / d bis Ende des 3. Monats nach Lebertransplantation. Absetzen nach einem Jahr: der Nutzen einer Steroidreduktion ist zwischen dem 6. und 12. Monat am größten (v.a. bei Risikopatienten, wie Patienten mit kardiovaskulären Problemen, bei Problemen im Knochenstoffwechsel oder bei Entwicklung eines Steroiddiabetes). Studien haben keine erhöhte Inzidenz für Abstoßungen gezeigt bei erheblich weniger Nebenwirkungen. Dosierungskontrolle: Periodische Evaluation (mind. 1 x jährlich) ob das Steroid reduziert oder ausgeschlichen werden kann.
Anwendung	Einnahme morgens zwischen 6-8 Uhr nach dem Frühstück, da zu diesem Zeitpunkt die geringsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu erwarten sind.
Besonderheiten	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Osteoporoseprophylaxe mit Calcium und Vitamin D in Erwägung ziehen! ➤ Das Transplantationszentrum Mainz versucht auf Glucocorticoide so weit und so früh als möglich zu verzichten.

6.6 Umstellung der Medikation

Umstellungen sollten nur nach sorgfältigster Risikoabwägung erfolgen, da neue unerwünschte Arzneimittelwirkungen auftreten können.

In den ersten Tagen nach der Umstellung muss der Patient sorgfältig überwacht werden (Nierenfunktion, Blutspiegel).

Umstellung von Tacrolimus auf Ciclosporin:

Indikationen, die für eine Umstellung sprechen können:

Diabetes mellitus, Alopezie, Krampfanfälle, Nephrotoxizität, Neurotoxizität, Hyperlipidämie

Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus:

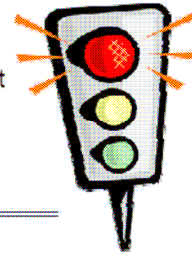
Indikationen, die für eine Umstellung sprechen können:

Akute Steroid-resistente und chronische Abstoßung unter Ciclosporin, Gingivahyperplasie (Zahnfleischwucherungen), Hypertrichose (vermehrter Haarwuchs), Hypertonie, Niereninsuffizienz, Neurotoxizität, Hyperlipidämie



7. Interaktionen mit Calcineurininhibitoren

Organtransplantierte Patienten müssen häufig neben Ihrer immunsuppressiven Medikation eine Reihe weitere Arzneimittel einnehmen. Da die Immunsuppressiva ein hohes Interaktionspotential besitzen, ist Vorsicht geboten!



7.1 Plasmaproteinbindung

Tacrolimus wird zu einem hohen Prozentsatz an Plasmaproteine gebunden

⇒ Substanzen mit hoher Plasmaproteinbindung sollten vorsichtig gegeben werden:

Beispiele:

Orale Antikoagulantien

⇒ engmaschige Kontrolle der Gerinnungsparameter

Orale Antidiabetika

⇒ engmaschige Kontrolle des Blutzuckers

Schilddrüsenhormone

NSAR

7.2 CYP3A4-Inhibitoren

Ciclosporin und Tacrolimus sind Substrate von CYP3A4!

Eine Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren kann zu einer signifikant erhöhten Konzentration der Calcineurininhibitoren führen mit dem Risiko einer erhöhten Nephrotoxizität.

Ist die Kombination nicht vermeidbar, müssen die Blutspiegel sorgfältig überwacht werden und die Dosis der Immunsuppressiva je nach Blutspiegel reduziert werden. Beim Absetzen des Inhibitors darf nicht vergessen werden, die Dosis der Immunsuppressiva je nach Blutspiegel wieder zu erhöhen!

Wirksam werden der Interaktion: sofort

7.3 CYP3A4-Induktoren

Eine Kombination mit CYP3A4-Induktoren kann zu einem verstärkten Metabolismus der Calcineurininhibitoren führen mit der Folge erniedrigter Calcineurininhibitor-Konzentrationen im Serum, welches dann mit einer erhöhten Gefahr der Transplantatabstoßung einhergeht. Ist die Kombination nicht vermeidbar, müssen die Blutspiegel sorgfältig überwacht werden und die Dosis der Immunsuppressiva je nach Blutspiegel erhöht werden. Bei Absetzen des Inhibitors muss die Dosis der Immunsuppressiva je nach Blutspiegel wieder erniedrigt werden!

Wirksam werden der Interaktion: nach einigen Tagen

Auf der folgenden Seite finden Sie eine Aufzählung der wichtigsten CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

Auswahl an CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren

Antibiotika:	
Erythromycin	Inhibitor
Clarithromycin	Inhibitor
Ciprofloxacin	Inhibitor
Rifampicin	<i>Induktor</i>
Antimykotika:	
Fluconazol	Inhibitor
Ketoconazol	Inhibitor
Itraconazol	Inhibitor
Voriconazol	Inhibitor
Calciumkanalblocker:	
Diltiazem	Inhibitor
Verapamil	Inhibitor
HIV-Virustatika:	
Nelfinavir	Inhibitor
Ritonavir	Inhibitor
Indinavir	Inhibitor
Saquinavir	Inhibitor
Efavirenz	<i>Induktor</i>
Nevirapin	<i>Induktor</i>
Antiepileptika:	
Phenytoin	<i>Induktor</i>
Phenobarbital	<i>Induktor</i>
Carbamazepin	<i>Induktor</i>
Oxcarbamazepin	<i>Induktor</i>
Antidepressiva:	
Fluvoxamin	Inhibitor
Barbiturate	<i>Induktor</i>
Weitere Arzneimittel:	
Johanniskraut	<i>Induktor</i>
Amiodaron	Inhibitor
Cimetidin	Inhibitor
Omeprazol	Inhibitor
Gestagen	Inhibitor
Pioglitazon	<i>Induktor</i>
Nahrungsmittel:	
Grapefruitsaft	Inhibitor

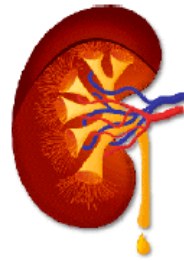
7.4 Pharmakodynamische Verstärkung der Toxizität

Nephrotoxizität

Ciclosporin und Tacrolimus führen dosisabhängig häufig zu Niereninsuffizienz. Die Kombination mit nephrotoxischen Substanzen muss daher vermieden werden! Lässt sich dies nicht vermeiden, so muss die Nierenfunktion (z.B. Serumkreatinin) sorgfältig überwacht werden!

Beispiele für nierentoxische Arzneimittel:

Aminoglykoside
Amphotericin B
Foscarnet
Melphalan
Trimethoprim
Fibrate
Sulfamethoxazol
Vancomycin
NSAR (v.a. Diclofenac)



Hyperkaliämie

Ciclosporin und Tacrolimus können zu einem Anstieg des Kaliumspiegels führen. Um die Hyperkaliämie nicht zu verstärken, sollten kaliumhaltige Arzneimittel, kaliumsparende Diuretika, ACE-Hemmer und Sartane vermieden werden oder nur unter Überwachung des Kaliumspiegels gegeben werden.

Hypertrichose (Ciclosporin)

Um die Hypertrichose unter Ciclosporin nicht zu verstärken, sollte keine gleichzeitige Gabe von Minoxidil erfolgen.

Gingivahyperplasie(Ciclosporin)

Phenytoin kann eine Gingivahyperplasie unter Ciclosporin-Therapie verstärken.

Neurotoxizität (Tacrolimus)

Die Neurotoxizität unter Tacrolimus-Therapie kann bei gleichzeitiger Gabe neurotoxischer Arzneimittel (z.B. Ganciclovir oder Aciclovir) verstärkt werden.

7.5 Einfluss der Wirkung und Toxizität auf andere Arzneistoffe

Statine

Die Kombination eines Statins mit Ciclosporin oder Tacrolimus erhöht das Risiko einer Myopathie und Rhabdomyolyse mit potentiell letalem Ausgang.

- ⇒ Vorsicht: wegen Dyslipidämien aufgrund der immunsuppressiven Therapie ist häufig eine Statin-Therapie erforderlich!
- ⇒ Statine sollten bei Patienten, die Calcineurininhibitoren erhalten, niedrig dosiert werden!

- ⇒ Atorvastatin, Simvastatin und Lovastatin sind risikoreich. Bevorzugt sollten Pravastatin oder Fluvastatin in niedriger Dosierung angewendet werden.
- ⇒ Engmaschige Kontrolle der Kreatin-Kinase (Myopathien ab 10-fach erhöhten Werte [700 U/l])
- ⇒ Kontrolle der Nierenfunktion, da das Risiko für Myopathien bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion erhöht ist.
- ⇒ Die Patienten sind ausführlich über Anzeichen einer Myopathie aufzuklären! (Muskelschwäche, Muskelschmerzen, dunkel gefärbter Urin)

Digoxin (Ciclosporin)

In Kombination mit Ciclosporin kann es zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion und bis zu 4-fach erhöhten Digoxin-Plasmakonzentrationen kommen.

- ⇒ Genaues Monitoring der Arzneistoffkonzentrationen von Digoxin und Ciclosporin!
- ⇒ Genaues Monitoring der Nierenfunktion!

Orale Kontrazeptiva

Die Einnahme oraler Kontrazeptiva während einer Therapie mit Calcineurininhibitoren kann zu einer Verstärkung der Hepatotoxizität führen und den Metabolismus oraler Kontrazeptiva beeinflussen. Deswegen sollte auf eine andere Form der Kontrazeption ausgewichen werden.

8. Die häufigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Fett: Sehr häufige Nebenwirkungen; Auftreten bei > 10% der Patienten

	Ciclosporin	Tacrolimus	Sirolimus	MMF	Steroide
Niere	Anstieg von Serumkreatinin und Harnstoff	Anstieg von Serumkreatinin und Harnstoff	Harnwegsinfektionen, Pyelonephritis		
Herz/Kreislauf	arterielle Hypertonie	arterielle Hypertonie	Tachykardie		arterielle Hypertonie
Nervensystem	Tremor, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Parästhesien	Tremor, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Depression, Parästhesien, Nervosität, Krampfanfälle		Krampfanfälle, Depression, Verwirrung, Erregung, Angst, Tremor, Parästhesien, Schlaflosigkeit	Depression, Gereiztheit, Euphorie, Appetit- und Antriebssteigerung
Gastrointestinaltrakt	Gingivahyperplasie, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Bauchschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Gastritis	Übelkeit, Durchfall, Leberwerterhöhungen, Erbrechen, Obstipation, Cholangitis	Bauchschmerzen, Diarrhoe, Stomatitis	Erbrechen, Diarrhoe, Übelkeit, Bauchschmerzen, GI-Blutungen, Peritonitis, Ulzera, Stomatitis, Gastritis, Anorexie, Ösophagitis	Magen-Darm-Ulzera, Pankreatitis
Stoffwechsel	Hyperlipidämie, Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Hyperkaliämie, Hyperurikämie, Hypomagnesiämie	Hyperglykämie, Hyperkaliämie	Hyperlipidämie, Hypokaliämie	Hyperkaliämie, Hypokaliämie, Azidose, Hyperlipidämie, Hyperurikämie	Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Ödeme, Stammfettsucht
Haut	Hypertrichose	Pruritus, Alopezie, Schwitzen, Exantheme	Akne, Ausschlag		Striae rubrae, Atrophie, Steroidakne, verzögerte Wundheilung
Blutsystem	Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie	Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytose	Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie	Anämie, Thrombozytopenie, Leukopenie	Leukozytose, Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie
Immunsystem	opportunistische Infektionen, Lymphome, Sarkome, Hauttumore	opportunistische Infektionen, Lymphome, Sarkome, Hauttumore	opportunistische Infektionen, Lymphome, Sarkome, Hauttumore	opportunistische Infektionen, Lymphome, Sarkome, Hauttumore	opportunistische Infektionen
Sonstiges		Gelenkschmerzen	Arthralgien, periphere Ödeme, Nasenbluten	Myasthenie, Gelenkschmerzen	Muskelatrophie, Katarakt, Osteoporose, Glaukom

Anmerkung: Diese Liste können Sie im Gespräch verwenden und mit dem Patienten die Nebenwirkungen durchgehen, bzw. einzelne Nebenwirkungen erfragen

8.1 Maßnahmen zur Vermeidung / Verminderung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Was kann der Patient zur Vermeidung / Verminderung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen unternehmen?

Infektionsgefahr	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Personen mit ansteckenden Erkrankungen meiden ➤ Evtl. Mundschutz tragen ➤ Beim Auftreten von Fieber, Schüttelfrost und Erkältungssymptomen Arzt aufsuchen
Maligne Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Regelmäßige Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen (Frauenarzt, Hautarzt) ➤ Nur begrenzt dem UV-Licht aussetzen ➤ Sonnenschutz tragen
Bluthochdruck Blutfettveränderungen Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Blutdruck, Blutzucker, Lipidprofil regelmäßig messen ➤ Angemessene Ernährung, sportliche Aktivität und Gewichtsreduktion
Nierenfunktionsstörungen	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Regelmäßig Nierenwerte kontrollieren ➤ 2-3 l pro Tag trinken ➤ Wichtig ist die Dosisanpassung vieler Arzneimittel bei Verschlechterung der Nierenfunktion
Magen-Darm-Beschwerden	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Um Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden mehrere kleine Mahlzeiten über den Tag verteilt einnehmen ➤ Stark gewürzte und fette Speisen meiden
Zahnfleischprobleme	Ciclosporin kann Entzündungen und Schwellungen am Zahnfleisch verursachen. Zur Vermeidung Zahnfleisch täglich mit einer weichen Zahnbürste massieren und Zähne regelmäßig vom Zahnarzt kontrollieren lassen.
Haarwuchs	Ciclosporin kann den Haarwuchs am Körper verstärken. Kosmetische Mittel zur Haarentfernung können Abhilfe schaffen.
Störungen im Nervensystem	V.a. Tacrolimus kann zu Kopfschmerzen, Zittern oder Schlafstörungen führen. Magnesiumpräparate können vorbeugen.
Störungen im Bewegungsapparat	Tacrolimus kann zu Schmerzen in den Gelenken führen. Ausreichende Bewegung und evtl. ein Schmerzmittel können helfen.
Osteoporose	Glucocorticoide erhöhen den Knochenstoffwechsel. Calcium und Vitamin D können zur Prophylaxe einer Osteoporose eingenommen werden.

9. Begleitmedikation

Im folgenden Kapitel werden Arzneimittel aufgeführt, die ein lebertransplantiertes Patient häufig neben seinen immunsuppressiven Medikamenten einnehmen muss. Grund hierfür sind oft Nebenwirkungen der immunsuppressiven Therapie.



9.1 Antibakterielle Therapie



Durch die Immunsuppression kommt es zu einer erheblichen Einschränkung des Immunsystems und bakterielle Infektionen treten im ersten Monat nach Transplantation gehäuft auf. Eine frühzeitige geeignete Antibiotikatherapie bei bakteriellen Erkrankungen ist von großer Bedeutung, denn vor allem unter der initialen Immunsuppression kann es zu einem fulminanten Verlauf bakterieller Infektionen bis hin zur Sepsis kommen.

Maßnahmen bezüglich der Immunsuppression:

Handelt es sich um lokalisierte bakterielle Infekte, so darf die Immunsuppression nicht reduziert werden. Bei generalisierten Infekten werden oft Steroide und Azathioprin reduziert, Ciclosporin oder Tacrolimus bleiben in voller Dosis erhalten. Bei einer Sepsis wird die Immunsuppression mit Ausnahme einer Steroid-Erhaltungsdosis abgesetzt.

9.2 Antivirale Therapie

Die Anfälligkeit für virale Infekte ist in den ersten sechs Monaten erhöht. Am bedeutendsten ist hierbei die CMV-Infektion (CMV = Cytomegalie-Virus).

CMV-Infektionen

Der Cytomegalie-Virus gehört zu den Herpesviren. In Europa ist etwa 50 % der Bevölkerung infiziert. Die Infektion verläuft meist symptomlos. Der Virus bleibt latent im Körper, kann aber bei geschwächtem Immunsystem reaktiviert werden.

Bei immunsupprimierten Patienten (Organtransplantierte, HIV-Infizierte) kommt es zu einem schweren Verlauf mit den folgenden Symptomen:

- Fieber, Myalgie, Gliederschmerzen, Kopfschmerzen
- Halsschmerzen, Husten, Schnupfen
- Thrombozytopenie, Leukopenie mit der Gefahr zusätzlicher Infekte
- Retinitis mit möglicher Erblindung
- Enzephalitis mit Bewusstseinstörungen und Krampfanfällen (selten)
- Pneumonie (Letalität: 50 %)
- Hepatitis
- Ulzera mit Blutungen, Diarrhöe, Übelkeit, Erbrechen

Die CMV-Infektionen stellen häufig eine vitale Gefährdung für den Patienten dar. Die Inzidenz bei Lebertransplantierten ist mit 50-60 % und einer Letalität von 22 % relativ hoch.

Besonders gefährdet sind CMV-negative Patienten, die ein Organ eines CMV-positiven Spenders erhalten! Es kommt hierbei zur Entwicklung einer Primärinfektion mit besonders schwerem Verlauf!

Bei CMV-positiven Empfängern kann es unter der Immunsuppression zu einer Reaktivierung einer latenten Infektion kommen.

Prophylaxe

Risikopatienten (CMV-negative Empfänger, die ein Organ eines CMV-positiven Spenders erhalten) erhalten meist eine prophylaktische Gabe von Ganciclovir (i.v.) oder Valganciclovir (p.o.).

Therapie

Reduktion der Immunsuppression

Ganciclovir (Cymeven®) i.v. für 2-3 Wochen

Epstein-Barr-Virus (EBV)

In Westeuropa ist etwa 95% der Bevölkerung mit dem Epstein-Barr-Virus infiziert. Das intakte Immunsystem beseitigt die mit EBV-infizierten B-Lymphozyten. Bei immunsupprimierten Patienten kann es zu einer unkontrollierten Proliferation EBV-infizierter B-Lymphozyten kommen mit dem Risiko einer lymphoproliferativen Erkrankung.

Symptome

Fieber, Krankheitsgefühl, Myalgie

Therapie

Reduktion der Immunsuppression. Meist ist eine Zytostatika-Therapie erforderlich!

Herpes-simplex-Virus (HSV)

50 % der Transplantierten entwickeln 2-5 Wochen postoperativ an Haut und Schleimhaut Läsionen durch Herpes simplex Viren.

Symptome

- Ausgedehnte Bläschen und Ulzera im Mund-Rachen-Raum, oder an den Genitalien
- Transaminase-Anstieg bei Hepatitis
- Virämie: fulminant und letal
- Krämpfe bei Enzephalitis

Therapie

Aciclovir p.o. oder i.v.

Herpes-Zoster-Virus (HZV)

Bei 15-30 % der Patienten entwickelt sich innerhalb der ersten 6 Monate nach Transplantation eine Gürtelrose aufgrund einer Reaktivierung des Herpes Zoster Virus oder eines Primärinfekts. Dieser kann fulminant und letal verlaufen!

Symptome

- Gürtelrose, Neuralgien
- Pneumonie, Hepatitis, blutende Ulzera im Gastrointestinal-Trakt, Enzephalitis
- Virämie

Prophylaxe

Seronegative Empfänger müssen innerhalb 96 h nach Kontakt mit Varizellen-Kranken passiv immunisiert werden!

Therapie

Gürtelrose: Aciclovir p.o. oder lokal
Systemische Infektion: Aciclovir i.v.

Hepatitis B (HBV)

HbsAG-positive Lebertransplantierte haben eine Rezidivrate im 1. Jahr von 80-90 %, bzw. 40-50 % wenn noch keine Virenreplikation stattgefunden hatte.

Symptome

Leichter Transaminasen-Anstieg, dann schnell auftretende Symptome einer Zirrhose und eventueller Entwicklung eines hepatozellulären Karzinoms.

Prophylaxe

Hepatitis B Impfung vor Transplantation

Um ein Wiederauftreten einer Hepatitis B zu vermeiden, können Antikörper (Hepatect®), Lamivudin und Adefovir eingesetzt werden.

Hepatitis C (HCV)

Häufigkeit der Erstinfektion durch das Transplantat: 3-10 %.

In 10-15 % der Fälle entwickelt sich ein chronischer Verlauf mit Leberzirrhose.

Rezidivinfekte nach Lebertransplantation: 89 % innerhalb von 3 Monaten, 98 % innerhalb von 4 Jahren!

Symptome

- 16 %: symptomfreie Träger
- 50-60 %: Transaminasenerhöhung
- 25 %: chronische Leberveränderungen

Verlauf: Lebertransplantierte weisen ein normales Patienten-Überleben auf

Therapie: α -Interferon, Ribavirin

Eine Hepatitis C bleibt auch nach einer Transplantation bestehen und kann nach 5-10 Jahren wieder zu einer starken Schädigung des Transplantats führen.

9.3 Impfungen

- o Es dürfen nur Totimpfstoffe verwendet werden!
- o Der Impferfolg setzt unter Immunsuppression später ein, unter Umständen gar nicht! Die Wirksamkeit der Impfung ist oft geringer und die Dauer des Impfschutzes verkürzt.
- o Enge Kontaktpersonen sollten gegen alle Krankheiten geimpft sein (Bsp.: Influenza, Pneumokokken, Masern, Mumps, Röteln)
- o Kontrolle des Impferfolgs durch Titerbestimmung ca. 4-6 Wochen nach Erstimpfung.
- o Bei schlechtem oder keinem Impferfolg ggf. Verkürzung der Impfabstände und Erhöhung der Dosis.

Durchzuführende Impfungen:

- Grippeimpfung: jeden Herbst
- Pneumovac-23-Impfung: bei Aufnahme auf die Transplantationsliste
- Hepatitis-B-Impfung:
Impfung HbsAG-negativer Patienten vor der Transplantation.



- Impfungen mit attenuierten Virenstämmen nach der Transplantation sind verboten! (Gefahr der generalisierten Infektion)
- Tetanus
- Diphtherie

9.4 Antimykotische Therapie

Candida-Infektionen

Prophylaxe

Während des Krankenhausaufenthalts lokale Prophylaxe mit Amphotericin B (Amphomonal-Mundspülung)

Therapie

Leichte Infekte: Fluconazol

Systemische Infekte: Voriconazol

Aspergillose

Auftreten bei 6-14 % der transplantierten Patienten

Letalität: 64-90 %

Symptome

- Atemsynchrone Schmerzen, trockener Husten, Fieber
- Fokale Krämpfe und fokale Funktionsausfälle bei Streuherden im Gehirn

Prophylaxe

Kontakt mit Zimmerpflanzen, Kompost, Baustellen und Schimmel vermeiden

Therapie

Voriconazol, Caspofungin, Amphotericin B, Posaconazol

9.5 Ulkusprophylaxe

Stressulcusprophylaxe wegen starker psychischer Belastung und hohen Steroiddosen.

Meist mit Pantozol® (Pantoprazol) 40 mg, 30-60 min vor dem Frühstück (geringeres Interaktionspotential als Omeprazol)

9.6 Antihypertonika

Bis zu 85 % der Patienten nach Lebertransplantation entwickeln eine arterielle Hypertonie, v.a. in den ersten Wochen nach Einleiten der immunsuppressiven Therapie.

Folgen der Hypertonie:

Transplantatversagen durch:

- kardiovaskuläre Erkrankungen
 - chronische Transplantatsdysfunktion
- ⇒ eine antihypertensive Therapie führt zu einem längerem Transplantatüberleben und verringert kardiovaskuläre Ereignisse

Regelmäßig sollten Blutdruckmessungen beim lebertransplantierten Patienten durchgeführt werden.

Durch Steroidentzug im ersten Jahr nach Lebertransplantation lässt sich bei 70 % der Patienten die antihypertensive Medikation reduzieren.

9.7 Statine

Immunsuppressiva und Glucocorticoide können zu einem Anstieg der Lipide im Blut führen, die eine Therapie mit Statinen erforderlich machen können.

Therapie der Hyperlipoproteinämie:

- Überprüfung der Möglichkeit des Steroidentzugs
- Diät
- Statine, bevorzugt Pravastatin und Fluvastatin in niedriger Dosierung

Die Wechselwirkung Statin / Calcineurininhibitor wurde im Kapitel Interaktionen mit Calcineurininhibitoren angesprochen (S. 40/41)

9.8 Malignome

Immunsupprimierte Patienten haben ein leicht erhöhtes Krebsrisiko. Vor allem Hauttumore und Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems spielen eine Rolle.

Ursachen:

- Fehlende Zerstörung maligner Zellen durch Immunsuppression
- Sensibilisierung durch onkogene Viren (Epstein-Barr, Herpes, Papilloma)

- Hauttumore

Patienten aufklären

- ⇒ nur begrenzt und mit Schutzkleidung dem UV-Licht aussetzen!
- ⇒ Sonnenschutzmittel mit hohem Lichtschutzfaktor verwenden!
- ⇒ Regelmäßige Kontrollen beim Hautarzt

- Lymphome

Komplette Remission bei 35 % der Patienten.

Partielle und komplette Remission durch alleinige Reduktion der Immunsuppression.

- Kaposi-Sarkom

In 66 % nur Befall der Haut, Bindehaut und des Kopf-Hals-Bereichs

In 33 % der Fälle disseminierter Befall innerer Organe (GI-Trakt)

In 21 % komplette Remission durch Reduktion der Immunsuppression

10. Kontrolle von Laborparametern

Die meisten Laborwerte werden für Sie in der öffentlichen Apotheke nicht immer zugänglich sein. Die Patienten fragen aber häufiger danach und es ist gut, wenn man ihre Fragen beantworten kann und Sie dabei unterstützt ihre Parameter im Pass zu dokumentieren.

Für Blutdruck, Blutzucker und evtl. Blutfettwerte können Sie auch eine unterstützende Messung in Ihrer Apotheke anbieten.

Monitoring der immunsuppressiven Therapie:

Überwachung von:

- Leberfunktion
- Nierenfunktion
- Blutdruck
- Blutzucker
- Lipidwerte
- Elektrolyte (v.a. Kalium)
- Harnsäurekonzentration
- Blutbild



10.1 Leberwerte

Enzyme

- Transaminasen
 - GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminasen)
 - GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminasen)
- γ -GT (Gamma-Glutamyl-Transferase)
- Alkalische Phosphatasen



Die Leberenzyme sind in den Hepatozyten lokalisiert. Kommt es zu einer Leberzellschädigung, treten diese vermehrt aus den Hepatozyten aus und sind somit sichere Indikatoren für eine akute hepatozelluläre Nekrose.

γ -GT wird außerdem durch Ethanol induziert und ist zusätzlich ein Parameter für Alkohol-Abusus.

Bilirubin

Bilirubin ist ein Produkt des Hämoglobin-Abbaus. Es entsteht in den Hepatozyten und wird über die Galle in den Darm ausgeschieden. Dort gibt es dem Stuhl die braune Farbe.

Bei Behinderung des Galleabflusses oder Leberschädigung gelangt Bilirubin in das Blut. Eine Hyperbilirubinämie führt zum Ikterus.

Gründe für eine Erhöhung der Leberwerte:

- Abstoßung
- akute und chronische Virushepatitis
- alkoholisch-toxische Leberschäden
- Leberzirrhose
- Lebermetastasen, Lebertumore
- Arzneimittel, Toxine

Normwerte:

	Männer	Frauen
GOT	< 50 U/l	< 35 U/l
GPT	< 50 U/l	< 35 U/l
γ-GT	10-71 U/l	6-42 U/l
Alkalische Phosphatasen	40-129 U/l	35-104 U/l
Bilirubin	0,1-1,2 mg/dl	0,1-1,2 mg/dl

10.2 Nierenwerte

Calcineurininhibitoren zeichnen sich durch eine ausgeprägte Nephrotoxizität aus. Zur Erfassung der Nierenfunktion ist es sinnvoll in regelmäßigen Abständen Serumkreatinin und Harnstoff zu bestimmen.

Serumkreatinin

Metabolisches Produkt beim Abbau von Muskelmasse

Normbereich: 0,6-1,2 mg/l

Aus dem Serumkreatinin lässt sich durch die Formel nach Cockcroft-Gault die Kreatinin-Clearance abschätzen. Diese entspricht der Glomerulären Filtrationsrate (GFR):

$$\text{Kreatinin-Clearance [ml/min]} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Körpergewicht [kg]}}{72 \times \text{Serumkreatinin [mg/dl]}}$$

Bei Frauen: Multiplikation mit dem Faktor 0,85

Stadieneinteilung der chronischen Niereninsuffizienz:

- GFR > 90 ml/min** normale Nierenfunktion
- GFR 60-89 ml/min** leicht eingeschränkte Nierenfunktion
- GFR 30-59 ml/min** moderate Einschränkung der Nierenfunktion
- GFR 15-29 ml/min** schwerwiegende Einschränkung der Nierenfunktion
- GFR < 15 ml/min** Nierenversagen (⇒ Dialyse notwendig)



Bei einer verminderten Nierenfunktion muss bei vielen Arzneistoffen eine Dosisanpassung erfolgen. Sie sollten sich über die Nierenwerte ihres Patienten informieren und bei Bedarf Dosierungsänderungen durchsetzen.

10.3 Blutdruck, Blutzucker, Blutfettwerte

Durch die Einnahme der immunsuppressiven Medikamente kann es zu einer Erhöhung des Blutdrucks, Blutzuckers und der Blutfettwerte kommen. Eine regelmäßige Messungen dieser Werte in der Apotheke oder durch den Patienten ist daher sehr sinnvoll.

11. Lebensführung

Nach Entlassung aus dem Krankenhaus muss der lebertransplantierte Patient zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen in die Transplantationssprechstunde des Universitätsklinikums Mainz erscheinen. Blutkontrollen und Nachuntersuchungen werden durchgeführt um Abstoßungen, Transplantatdysfunktionen, Infektionen, etc. rechtzeitig zu erkennen. Die Abstände zu den Kontrolluntersuchungen vergrößern sich mit der Zeit.

11.1 Beschwerden, bei denen ein Arztbesuch empfohlen werden muss

Infekte, um eine rasche Antibiotikatherapie einzuleiten

- Erkältungsähnliche Symptome
- Fieber von über 38°C über 24 h
- Brennen oder Schmerzen beim Wasserlassen



Anzeichen für eine **Leberfunktionsstörung** oder eine **Abstoßung**:

- Fieber, Übelkeit, Erbrechen
- Gelbfärbung der Augen oder der Haut
- Schmerzen im Bauch
- Heller Stuhl oder dunkler Urin
- Wassereinlagerung in Beinen oder Bauch
- Erhöhung der Leberwerte (Bilirubin, Transaminasen)

Abstoßungsreaktionen müssen schnellstmöglichst behandelt werden. Der Patient muss stationär eingewiesen werden. Dort wird zur eindeutigen Diagnose eine Leber-Biopsie vorgenommen. Es erfolgt eine dreitägige Behandlung mit 1 x 500 mg Methylprednisolon täglich. Wenn nötig wird die Immunsuppression umgestellt.

Erbrechen oder **Durchfall**, sodass eine adäquate Arzneimittelresorption nicht gewährleistet ist.

11.2 Tipps für den Alltag

Hygiene

Um Pilzinfektionen vorzubeugen, sollten Unterwäsche und Strümpfe täglich gewechselt werden.



Der lebertransplantierte Patient muss Kontakt mit Schimmelpilz vermeiden, da die Gefahr einer lebensgefährlichen Aspergillose besteht. Regelmäßig müssen Fensterrahmen und Kühlschrank kontrolliert und gereinigt werden. Die Mülleimer sollen regelmäßig geleert werden. Übermäßiger Kontakt mit Biomüll vor allem in den ersten Monaten ist zu vermeiden.

Besuche beim Zahnarzt

Der lebertransplantierte Patient sollte sich regelmäßig bei seinem Zahnarzt vorstellen.

Vor dem Ziehen eines Zahnes ist eine prophylaktische Antibiotika-Gabe sinnvoll.

Ernährung

Der lebertransplantierte Patient sollte sich in den ersten Wochen nach der Transplantation keimarm ernähren, da zu diesem Zeitpunkt die Immunabwehr noch deutlich eingeschränkt ist. Vor dem Verzehr Fleisch, Fisch und Eier gut erhitzen. Rohmilchkäse und unpasteurisierte Milch meiden.

Obst, Gemüse und Salate vor dem Verzehr gründlich waschen oder schälen.

Verschimmelte Lebensmittel müssen komplett verworfen werden.

Der lebertransplantierte Patient sollte über die Wirkung des Grapefruitverzehr (CYP3A4-Inhibitor) aufgeklärt werden.



Alkohol sollte nur moderat konsumiert werden. Bei Patienten die aufgrund einer alkoholtoxischen Leberzirrhose transplantierte wurden, ist selbstverständlich völlige Abstinenz erforderlich.

Eine spezielle Diät ist nicht erforderlich, jedoch sollte Übergewicht vermieden werden, um das Transplantat nicht zu schädigen.

Pflanzen

Pflanzen, auf denen sich Aspergillus (weißlicher Belag) ausgebildet hat, sollten nach Möglichkeit weggegeben werden. Ansonsten bestehen keine Einschränkungen. Patienten, die ganz sicher gehen möchten, können auf Pflanzen in Hydrokultur umsteigen.



Haustiere

Katzen können Toxoplasmose übertragen, Papageien die Psittakose, eine schwere Lungenentzündung. Bei diesen Tieren ist Vorsicht geboten! Rücksprache mit dem Arzt und Tierarzt!

Sport

Körperliche Betätigung ist für den langfristigen Erfolg der Transplantation entscheidend. Wandern, Walken, Radfahren und Joggen sind ideale Sportarten, die dem lebertransplantierten Patienten empfohlen werden sollten.

Vor allem in den ersten Monaten ist in Schwimmbädern, Thermalbädern und Saunen Vorsicht geboten wegen einer erhöhten Infektionsgefahr!

In den ersten 3 Monaten nach Operation sollten die Bauchmuskeln nicht übermäßig beansprucht werden, um einen Narbenbruch zu verhindern.



12. Erläuterung von Fachbegriffen

12.1 Fachwortverzeichnis

Aszites:

Bauchwassersucht

Ansammlung von Flüssigkeit im Bauchraum, bedingt durch die Drucksteigerung in der Pfortader bei Leberzirrhose.

Aszitespunktion:

Entnahme von Flüssigkeit aus dem Bauchraum.

Budd-Chiari-Syndrom:

Seltene Lebererkrankung, bei der es zum Verschluss der Lebervenen kommt. Eine Lebertransplantation kann notwendig sein.

Child-Pugh-Score:

Punktesystem zur Stadieneinteilung einer Leberzirrhose. Die Einteilung erfolgt anhand fünf Kriterien: Bilirubin, Albumin, Quick, Grad der Aszites und der Enzephalopathie.

Kriterium	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte	Einheit
Serum-Bilirubin (gesamt)	<2,0	2,0 - 3,0	>3,0	mg/dl
Serum-Albumin	>3,5	2,8 - 3,5	<2,8	g/dl
INR	<1,7	1,7 - 2,2	>2,2	%
Quick	>70	70-40	< 40	
Aszites im Ultraschall	keine	leicht	mittelgradig	
Hepatische Enzephalopathie	keine	Stadium I-II	Stadium III-IV	

Zur Bewertung werden jeweils die Punkte der fünf Gruppen zusammengezählt:

- bis 7 Punkte: Child A, gute Leberfunktion
1-Jahres-Überlebensrate: fast 100%
- 8-10 Punkte: Child B, mäßige Leberfunktion
1-Jahres-Überlebensrate: 85%
- > 11 Punkte: Child C, geringe Leberfunktion
1-Jahres-Überlebensrate: 30%

CMV:

Abkürzung für Cytomegalie-Virus. CMV ist ein Herpesvirus, der für Gesunde unproblematisch ist, aber bei Immunsupprimierten lebensbedrohlich werden kann.

Compliance:

Zuverlässigkeit, Mitwirkbereitschaft bei der Arzneimitteleinnahme, Therapietreue.

Drainage:

Ableitung vermehrter Körperflüssigkeiten aus Körperhöhlen durch Kunststoffschläuche.

Enzephalopathie:

Krankhafte Hirnveränderungen mit psychischen und neurologischen Symptomen, die bei Lebererkrankungen durch verminderten Abbau hirnschädigender Substanzen (z.B. Ammoniak) bedingt sind.

Gingivahyperplasie:

Zunahme des Zahnfleischgewebes, verursacht durch Ciclosporin.

Hepatitis:

Leberentzündung, die viral, autoimmun, metabolisch, vaskulär, medikamentös oder toxisch bedingt sein kann.

Hypertrichose:

Übermäßiger Haarwuchs. Unerwünschte Arzneimittelwirkung von Ciclosporin.

Kryptogen (idiopatisch):

Erkrankung unbekannter Ursache.

Leberzirrhose:

Fortschreitende, bindegewebartige Umwandlung der Leber infolge Untergangs von Leberparenchym. Durch den Umbau der Leber kommt es zu einer Durchblutungsstörung. Das Blut staut sich vor der Leber in der Pfortader mit Ausbildung eines Pfortaderhochdrucks. Die Leberzirrhose ist ein Risikofaktor für die Entstehung eines Leberzell-Karzinoms.

MELD-Score:

Abkürzung für Model of End Stage Liver Disease.

Mit Hilfe des MELD-Scores kann die 3-Monats-Mortalität von Patienten mit Leberzirrhose eingeschätzt werden. Er ist ein Maß für die Dringlichkeitsabschätzung bei der Organverteilung. Der MELD-Score wird aus Serumkreatinin, Serumbilirubin und INR berechnet. Der errechnete Wert liegt zwischen 6 (leichte Erkrankung) und 40 (schwere Erkrankung). Der Wert 40 beispielsweise, zeigt an, dass der Patient mit einer Wahrscheinlichkeit von 90 % innerhalb von 3 Monaten versterben wird.

Morbus Wilson:

Erbliche Kupferspeicherkrankheit.

Durch Störung der Kupferausscheidung kommt es zu einer Kupferüberladung in der Galle. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Kupferansammlung im ganzen Körper und somit zu Störungen des Nervensystems und zur Leberzirrhose.

NASH:

Abkürzung für Nichtalkoholische Steatohepatitis.

Leberentzündung infolge Verfettung der Leber mit dem Risiko der Entwicklung einer Leberzirrhose. Meist bedingt durch Übergewicht.

Ösophagusvarizen:

Krampfadern der Speiseröhrenvenen, v.a. infolge einer Leberzirrhose. Die Varizen können zu lebensbedrohlichen Blutungen führen.

Primär biliäre Zirrhose (PBC):

Autoimmune Leberkrankheit, bei der es zu einer Gallengangsentzündung mit progressiver Zerstörung der Gallengänge kommt.

Primär sklerosierende Cholangitis (PSC):

Chronisch verlaufende autoimmune Lebererkrankung, bei der sich Bindegewebsfasern um Gallengänge anordnen und diese mit der Zeit verschließen.

Split-Lebertransplantation:

Transplantation eines Teils der Leber um der Organknappheit entgegenzuwirken. Der andere Teil wird einem anderen Empfänger eingesetzt.

13. Weiterführende Literatur

Weiterführende Literatur für den Apotheker, aber auch zur Weiterleitung an den interessierten Patienten.

13.1 Interessante Seiten im Internet

www.lebertransplantation.de	
www.transplantation.de	
www.oeganspende.de , www.dso.de	Deutsche Stiftung Organtransplantation
www.eurotransplant.org	Eurotransplant International Foundation
www.bdo-ev.de	Bundesverband der Organtransplantierten
www.organspende-kampagne.de	Bundeszentrale für gesundheitl. Aufklärung
www.tpiweb.com	
www.leberinfo.de	
www.transplant-forum.de	
www.hepatitis-c.de	
www.leberhilfe.org	
www.kompetenznetz-hepatitis.de	
www.vso.de	Verein Sportler für Organspende e.V.
www.dsvo.de	Deutsche Sportvereinigung Organtransplan- tierter e.V.
www.novartistransplantation.de	Novartis Pharma GmbH
www.roche/pharma.de	
www.leitlinien.net	
www.abda.de	Pharmazeutische Betreuung, BAK-Leitlinien

13.2 Bücher

- Immunsuppressive Therapie, Land, W., Georg Thieme Verlag, 2006
(722 Seiten, 149,95€)
- Immunsuppression, Rupprecht, H., Urban & Fischer Verlag, 2005
(187 Seiten, 29,95€)
- Checklisten Organtransplantation, Largiader, F., Georg Thieme Verlag, 1999
(248 Seiten, 14,70€)

Der Uni-med-Verlag hat einige Bücher über Transplantationen herausgebracht. Sie vermitteln großenteils Spezialwissen. Nähere Informationen erhalten Sie im Internet über www.uni-med.de

- Neue Medikamente in der Transplantationsmedizin, Neumayer, H.
- Abstoßungsprophylaxe nach Organtransplantation, Kirste, G.
- Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation, Neuhaus, P.

13.3 Patientenbroschüren

- *Lebertransplantation – eine Patienteninformation*
Beziehbar über Novartis
- *Nach der Transplantation: Fit durch Bewegung! Eine Informationsbroschüre für Patienten*
Beziehbar über Novartis
- *Richtige Ernährung bei Lebererkrankungen*
Beziehbar über Merz-Pharma
- *Medizinisches Stichwortverzeichnis zu Lebererkrankungen*
Beziehbar über Dr. Falk-Pharma
- *Die Lebertransplantation – Informationsbroschüre für Patienten und Angehörige*, M. Sterneck, Pabst Science Publishers, 1999. (92 Seiten, 6€)
- *Der Weg in ein neues Leben - Die Lebertransplantation*, Markus, A., Pabst Science Publishers, 2003. (152 Seiten, 10€)
- *Unsere neue Chance – Tagebuch einer Lebertransplantation*, M. Manz, Pabst Science Publishers, 2004. (152 Seiten, 15€)

14. Anhang

Zusammenfassung der vorangegangenen Studie
Gesprächsleitfaden für ein Patientengespräch
Fragenkatalog zur Beurteilung eines Arzneimittels
Patientenstammdaten
Medikationsbogen
Medikationsprofil, Monate 1-6
Medikationsprofil, Monate 7-12
Dokumentationsbogen für ein Beratungsgespräch
Dokumentationsbogen für arzneimittelbezogene Probleme
Einnahmeplan

**Zusammenfassung der Dissertation „Pharmazeutische Betreuung
lebertransplantierten Patienten unter besonderer Berücksichtigung
der Compliance mit der immunsuppressiven Therapie
- eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie -“
von Fr. Dr. A. Klein (Mainz, 2006)**

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

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

Durch die Pharmazeutische Betreuung konnte das Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie deutlich gesteigert werden. Im Rahmen eines standardisierten Interviews erzielten Patienten der Interventionsgruppe durch besseres Wissen deutlich höhere Punktzahlen als Patienten der Kontrollgruppe ($p < 0,001$; Mann-Whitney U-Test). Hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bewerteten Patienten der Interventionsgruppe ihr psychisches Wohlbefinden nach 6 Monaten deutlich besser als Patienten der Kontrollgruppe. Die zusätzliche pharmazeutische Betreuung wurde von den Patienten gerne angenommen und äußerst positiv beurteilt. Dass durch die Pharmazeutische Betreuung auch die Therapiesicherheit erhöht werden kann, zeigt die Identifizierung und Lösung von 162 arzneimittelbezogenen Problemen (6 Prob-

leme pro Patient) durch den betreuenden Krankenhausapotheker im Studienzeitraum.

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

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

Gesprächsleitfaden für ein Patientengespräch

Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand beschreiben?

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

Hat es Änderungen bezüglich Ihrer Arzneimittel gegeben?
(neue Arzneimittel, andere Dosierung, Einnahmefrequenz,...)

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

Verspüren Sie Nebenwirkungen Ihrer Arzneimittel? Welche?

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

Halten Sie ihre Arzneimittel-Therapie für ausreichend?

.....

Haben Sie Probleme mit der Anwendung Ihrer Arzneimittel? Wie nehmen Sie Ihre Arzneimittel?

- Arzneimittel:.....
Schwierigkeit: :.....
- Arzneimittel:.....
Schwierigkeit: :.....

Reduzieren Sie schon einmal ihre Arzneimittel? Welche?

.....

Brauchen Sie schon einmal mehr von einem Medikament als verordnet oder auf der Packung angegeben?

.....

Haben sie noch weitere Fragen zur Arzneimittel-Therapie?

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

Einschätzung der Compliance (über Medikationsprofil / Befragung des Patienten)

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

Fragenkatalog zur Beurteilung, ob ein Arzneimittel sich zur Therapie am besten eignet

- Hat der Patient eine Indikation für das Arzneimittel?
- Ist die Medikation unter den gegebenen Umständen effektiv?
- Ist die Dosierung korrekt?
- Sind die Anwendungs-Hinweise korrekt?
- Sind die Anweisungen für den Patienten praktikabel?
- Gibt es klinisch signifikante Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen?
- Gibt es klinische signifikante Arzneimittel-Krankheits-Interaktionen?
- Gibt es unnötige Doppelverordnungen?
- Ist die Therapiedauer akzeptabel?
- Ist das Arzneimittel die kostengünstigste Alternative verglichen mit therapeutisch äquivalenten Medikamenten?



Patientenstammdaten

Datum: _____

Name, Vorname:.....

Geburtsdatum:.....

Adresse:.....

Telefon-Nr.:

Krankenkasse:

Hausarzt: Telefon:.....

Weitere behandelnde Ärzte:

Name, Fachrichtung: Telefon:.....

Name, Fachrichtung: Telefon:.....

Größe: cm Gewicht:kg

Raucher: nein ja von..... bis

Alkohol: nein ja Menge:.....

Grunderkrankung:

Datum der Lebertransplantation:

Begleiterkrankungen:

.....

Risikofaktoren:

.....

Allergien:

Arzneimittel-Unverträglichkeiten:.....

.....

Bemerkungen:

.....

.....

Leben Sie zusammen mit einer anderen erwachsenen Person? Ja Nein

Kümmern Sie sich selbst um Ihre Medikamente? Ja Nein

Wenn nein, wer organisiert die tägliche Einnahme Ihrer Arzneimittel?

Ein Familienmitglied

Eine Haushaltshilfe

Freunde / Bekannte

Der Arzt / Arzthelferin

Der Apotheker / Apothekerhelferin

Andere

Gebrauchen Sie eine Dosierdose oder ähnliche Hilfsmittel um ihre Arzneimittel einzunehmen? Ja Nein

Wenn Ja, was für ein Hilfsmittel?

Eine Dosierdose für eine Woche

Eine Dosierdose für einen Tag

Einen Tablettenteiler

Andere

Haben Sie ein genaues (aktuelles) Einnahmeschema für Ihre Arzneimittel (Dosierungsplan)? Ja Nein



Studie zur Evaluation eines pharmazeutischen Betreuungsmodells für lebertransplantierte Patienten



Dokumentationsbogen für ein Beratungsgespräch

Datum: _____ Patientencode: _____ Zentrumscode: _____

Art des Beratungsgesprächs:

- Ausführliches Beratungsgespräch
- Kurze Rücksprache
- Telefonat

Dauer: min

Themen der heutigen Beratung:

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

Besondere Leistungen der heutigen Beratung:

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

Bemerkungen zur heutigen Beratung:

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

Folgende Themen sollten beim nächsten Gespräch angesprochen werden:

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



Studie zur Evaluation eines pharmazeutischen Betreuungsmodells für
lebertransplantierte Patienten



Dokumentationsbogen für arzneimittelbezogene Probleme

Datum: _____ Patientencode: _____ Zentrumscode: _____

Arzneimittel:

Handelsname: Wirkstoff:
Darreichungsform: Stärke:

Rp OTC

Kurze verbale Beschreibung des Problems:

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

Maßnahme:

Arztgespräch Patientengespräch Arztbesuch empfohlen

Kurze verbale Beschreibung der Intervention und der erreichten Lösung:

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

Ergebnis:

Problem... gelöst teilweise gelöst nicht gelöst

Zeitaufwand: min

Von der Studienzentrale auszufüllen:
Interventions-Nr.:

ATC-Code :

PI-DOC :

Medikamenteneinnahmeplan									
Einnahmeplan für:					Datum: _____				
Arzneimittel	Wirkstoff	Arzneiform	Stärke	Indikation	Dosierung				Bemerkungen
					Morgens	Mittags	Abends	Zur Nacht	

Anhang 11 Detaillierter Arzneimittelaufnahmeplan



APOTHEKE DES KLINIKUMS DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ



Einnahmeplan für:



Datum:

Arzneimittel	Wirkstoff	Arznei- form	Stärke	Indikation				Bemerkungen
					Morgens	Mittags	Abends	

(*) diese Arzneimittel können durch wirkstoffgleiche Präparate ausgetauscht werden.

Bei Rückfragen: V. Kaiser (Apothekerin), Tel.: 06131 -174573, Email: kaiser@apotheke.klinik.uni-mainz.de

Anhang 12 Handlicher Arzneimitteleinnahmeplan

	APOTHEKE DES KLINIKUMS DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ			
Einnahmeplan für:		Datum:		
	Morgens	Mittags	Abends	

Patienteninformation zur immunsuppressiven Therapie



Name: _____

Datum: _____

Ausgehändigt von: _____

► Der Arzt hat Ihnen Prograf® mit dem Wirkstoff Tacrolimus verschrieben. Dieses Medikament ist ein Immunsuppressivum. Es soll verhindern, daß Ihr transplantiertes Organ abgestoßen wird.

► Ihr Immunsystem erkennt Ihr neues Organ als Fremdkörper und versucht, sich dagegen zu wehren. Prograf® wird Ihr Immunsystem unter Kontrolle halten. Vor allem unterdrückt es die Arbeit bestimmter weißer Blutkörperchen, den sogenannten Lymphozyten, die am stärksten gegen das transplantierte Organ ankämpfen.

► Nach einer Organtransplantation müssen die Immunsuppressiva in der Regel **lebenslang** eingenommen werden. Darum ist es wichtig, daß Sie über Ihr Arzneimittel gut informiert sind. Um Ihnen die Therapie mit Prograf® zu erleichtern haben wir Ihnen folgende Hinweise und Tipps über Ihr neues Medikament zusammengestellt.

Dosierung: *Wieviel Prograf® nehme ich ein?*



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

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

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

► Falls Sie die Einnahme vergessen haben, lassen sie die Dosis aus und notieren Sie sich die vergessene Einnahme. Nehmen Sie auf keinen Fall die doppelte Dosis ein. Falls Sie die Dosis mehrmals vergessen haben, nehmen Sie Kontakt zu Ihrem Arzt oder Apotheker auf.

► Sollten Sie an Erbrechen oder starken Durchfällen leiden, nehmen Sie ebenfalls Kontakt zu Ihrem Arzt auf, da das Medikament wahrscheinlich nicht vollständig vom Körper aufgenommen wird. Eventuell müssen die Blutspiegel bestimmt werden.

Anwendung: *Wie nehme ich Prograf® ein?*

► Prograf® gibt es als Kapseln mit 0,5mg, 1mg und 5mg. Die Kapseln schlucken Sie am besten mit einem Glas Wasser.

► Die Kapseln sollten Sie nüchtern, das heißt 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach dem Essen, einnehmen. Mit dem Essen kann nicht ausreichend Prograf® vom Körper aufgenommen werden. Wenn sie Prograf nicht nüchtern einnehmen können, sollten sie die Kapseln nur zu kleinen und fettarmen Mahlzeiten einnehmen.

► Grapefruitsaft darf grundsätzlich wegen seiner Unverträglichkeit mit Prograf® nicht zur Einnahme genommen werden. Er führt zu erhöhten Blutspiegeln.



Lagerung: *Wie bewahre ich Prograf® am besten auf?*

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



Wechselwirkungen: *Wie verträgt sich Prograf® mit anderen Medikamenten?*

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

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



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

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

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

Beschwerden, bei denen Sie einen Arzt aufsuchen sollten:

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



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

Spiegelbestimmungen:

► Die Menge an Prograf, die Sie einnehmen müssen, richtet sich nach Ihrem Prografspiegel (=Tacrolimusspiegel) im Blut. Als Prografspiegel bezeichnet man die Konzentration an Prograf® im Blut. Dieser Spiegel wird bei jeder Blutuntersuchung bestimmt.

► Zur Einstellung der Therapie zieht man den niedrigsten Prografspiegel am Tag heran. Dieser wird direkt vor Einnahme der nächsten Dosis bestimmt. Denken sie also bitte daran, morgens **vor der Blutabnahme** kein Prograf® einzunehmen. Nach der Blutabnahme sollten Sie die Einnahme so schnell wie möglich nachholen.

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

0.-2. Monat nach Transplantation:	5-10 ng/ml
ab 2. Monat nach Transplantation:	2-8 ng/ml



Wichtige Laborparameter, die sie kennenlernen sollten:

GOT und GPT

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

Bilirubin

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

γgt (Gamma-gt) und Alkalische Phosphatase

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

Entzündungsparameter

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

Kreatinin und Harnstoff

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

Blutzucker

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



Tipps für den Alltag:

Hygiene

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

Besuche beim Zahnarzt

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

Diät

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

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

Pflanzen

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

Haustiere

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



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

Ihre Ansprechpartner sind:
Frau Kaiser, Apothekerin
Frau Prof. Dr. Krämer, Apothekerin

Apothekendes Klinikums
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz

Tel.: 06131 – 174573

Fax: 06131 – 172262

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

Anhang 15 Patientenstammdatenblatt (stationär)



APOTHEKE DES KLINIKUMS DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ
-Evaluation eines pharmazeutischen Betreuungsmodells für lebertransplantierte Patienten-



Patientenstammdaten

Schutzwürdige Daten:



Datum:

Name, Vorname	
Geburtsdatum	
Adresse	
Telefon	
Krankenkasse	
Hausarzt	
Weitere behandelnde Ärzte / Fachärzte	
Stammapotheke	

Nicht schutzwürdige Daten:

Größe	
Gewicht	
Raucher? Wenn ja, wie viel?	
Alkohol? Wenn ja, wie viel?	
Grunderkrankung	
Datum LTX	
Begleiterkrankungen	
Allergien	
AM-Unverträglichkeiten	
Arzneimittelbezogene Probleme	
Bemerkungen	

Anhang 16 Dokumentationsbogen 1. stationäres Gespräch

	APOHEKE DES KLINIKUMS DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ -Evaluation eines pharmazeutischen Betreuungsmodells für lebertransplantierte Patienten-	
1. Gespräch		
Name: _____		Datum: _____
Funktion des Immunsystems Problematik für das Transplantat Lebenslange Einnahme Immunsuppressiva, Stärken, Darreichungsform Dosierung Blutspiegelbestimmungen Zielspiegel Einnahme vor Kontrolluntersuchungen Zeitpunkt der Einnahme Art der Einnahme Vorgehen bei Dosisauslassung Beantwortung von Fragen		
<u>Weitere Gesprächspunkte</u> _____ _____ _____ _____ _____ _____		
<u>Fragen des Patienten</u> _____ _____ _____ _____ _____ _____		
<u>Bemerkungen</u> _____ _____ _____ _____ _____ _____		
Dauer: _____		
nächster Termin: _____		

Anhang 17 Dokumentationsbogen 2. stationäres Gespräch



APOHEKE DES KLINIKUMS DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ
-Evaluation eines pharmazeutischen Betreuungsmodells für lebertransplantierte Patienten-



2. Gespräch

Name: _____ Datum: _____

- Rituale zur Erinnerung der AM-Einnahme
- Nebenwirkungen / Vorgehen um Nebenwirkungen zu vermeiden
- Wechselwirkungen
- Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln
- Ansetzen neuer AM nur nach Rücksprache
- Beantwortung von Fragen

Weitere Gesprächspunkte

Fragen des Patienten

Bemerkungen

Dauer: _____

nächster Termin: _____

Anhang 18 Dokumentationsbogen 3. stationäres Gespräch

APOHEKE DES KLINIKUMS DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ
-Evaluation eines pharmazeutischen Betreuungsmodells für lebertransplantierte Patienten-

**3. Gespräch**

Name: _____

Datum: _____

Regelmäßige Kontrollbesuche
Laborparameter
Hinweise zur Lebensführung, Besonderheiten
Wann sollte der Arzt verständigt werden
Beantwortung von Fragen



Weitere Gesprächspunkte

Fragen des Patienten

Bemerkungen

Dauer: _____

Anhang 19 Dokumentationsbogen Entlassungsgespräch

	APOHEKE DES KLINIKUMS DER JOHANNES GUTENBERG-UNIVERSITÄT MAINZ -Evaluation eines pharmazeutischen Betreuungsmodells für Lebertransplantierte Patienten-	
Entlassgespräch		
Name: _____	Datum: _____	
<p>Aufzeigen der Entlassmedikation Begleitmedikation Austauschbarkeit wirkstoffgleicher Medikamente Einnahmeregeln Beantwortung von Fragen</p>		
<u>Weitere Gesprächspunkte</u> _____ _____ _____ _____ _____		
<u>Fragen des Patienten</u> _____ _____ _____ _____ _____		
<u>Bemerkungen</u> _____ _____ _____ _____ _____		
Dauer: _____		

Anhang 20 Dokumentationsbogen arzneimittelbezogener Probleme (stationär)

Pat.-Aufkleber
Station:

Gebdat.:

Fallnr.:

wbl männl. > 65 a

(falls kein Aufkleber zur Hand!)

Dokumentation klinisch-pharmazeutischer Interventionen

(abgewandelt nach J.W.F. van Mil, 1999 (PAS-classification); PCNE-classification, 2003; Schäfer M. 2002; Bix et al. 2004)

Apotheker:

Datum d. Interv.:

lfd. Interventionsnr.:

1.....

2.....

3.....

≥ 5 AM	GFR ≤ 30 ml/min	Child-Pugh B/C	DM Typ II	Nicotin	Größe
≥ NYHA III	AMA-Allergie/-UAW	Schluckprobleme	TDM-AM	C ₂ H ₅ OH	Gewicht

Problem¹	<input type="radio"/> AM-Auswahl	Pl-Doc*	Detail			
	<input type="radio"/> Dosierung	1				
	<input type="radio"/> AM-Anwendung	2				
	<input type="radio"/> AM-Interaktion	3				
	<input type="radio"/> UAW <input type="radio"/> Anderes P.					

AM bisher	Nr.	Handelsname #	Stärke	Arzneiform	0-0-0-0	Appl.-Dauer

Empfehlung¹	<input type="radio"/> Subst. e. nicht gel. AM	<input type="radio"/> AM ansetzen	Detail		
	<input type="radio"/> Subst. e. gelisteten AM	<input type="radio"/> Monitoring/TDM	1		
	<input type="radio"/> Änderung Dosis/Appl.-Zeitpkt./Intervall	<input type="radio"/> Beratung/Literatur	2		
	<input type="radio"/> AM absetzen/pausieren	<input type="radio"/> Andere Empf.	3		
Maßnahme¹: <input type="radio"/> Arztgespr. <input type="radio"/> Pflegegespr. <input type="radio"/> Pat.gespr. <input type="radio"/> Pat.-Akte <input type="radio"/> Hausarztgespr.					

AM neu	Nr.	Handelsname #	Stärke	Arzneiform	0-0-0-0	Appl.-Dauer

Ergebnis¹	<input type="radio"/> Patientensicherheit ↑	Ergebnis	Detail		
	<input type="radio"/> Wirksamkeit d. Therapie ↑	1			
	<input type="radio"/> Kosten ↓	2			
	<input type="radio"/> Compliance/Zufriedenheit ↑	3			
	<input type="radio"/> Anderes Ergebnis				

Relevanz^{1,2}: groß moderat gering unklar **Akzeptanz^{1,2}:** ja nein

Zeit: ≤ 15min 15-30min ≥ 30min **Auswirkung^{1,2}:** negativ positiv unklar

1: Doppel-Ankreuzungen sind möglich, sollen aber eindeutig den Einzelinterventionen zugeordnet sein (Ausnahme: Zeit = Gesamtzeit!)
2: bitte machen Sie Angaben (Markierung), wie sich die Intervention für den Patienten ausgewirkt hat (follow-up)!

zum Verbleib in der Apotheke der J. Gutenberg-Universität bestimmt

➤ Grapefruitsaft? Menge: _____

➤ Arzneimittel-Allergie?

➤ Arzneimittel-Nebenwirkungen?
Art, Dauer, Zeitpunkt:

➤ Compliance nach Morisky:

Vergessen Sie manchmal, ihre Medikamente einzunehmen? ja nein

Sind Sie manchmal nachlässig beim Einnehmen der Medikamente? ja nein

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

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

➤ **Beschwerden:**

○ Kopfschmerzen?

○ Bauchschmerzen?

○ Probleme mit dem Stuhlgang?

○ Schlafprobleme?

○ Wie oft gehen Sie nachts auf Toilette?

○ Sonstige Beschwerden?

➤ Überblick über die folgenden Beratungsgespräche!

➤ Bemerkungen:

➤ nächster Termin: _____

Anhang 22 Zufriedenheitsfragebogen mit der stationären Betreuung

Fragebogen zum Beratungsservice der Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg Universität

Liebe Patientin, lieber Patient,

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



		Trifft auf keinen Fall zu	Trifft eher nicht zu	Trifft zu	Trifft voll zu
1	Die Information und Beratung durch die Apotheker/Innen im Krankenhaus habe ich als nützlich empfunden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Bei den Beratungsgesprächen habe ich für mich Neues erfahren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Die Informationen der Apotheker/innen waren für mich verständlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Die Apotheker/innen haben 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"/>
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 nicht 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				

Haben Sie sonstige Anregungen, Kommentare, Lob oder Kritik?

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

Mit bestem Dank
Apothekerinnen und Apotheker des Klinikums

Anhang 23 Fragebogen zum Patientenwissen

		Studie zur Evaluation eines pharmazeutischen Betreuungsmodells für lebertransplantierte Patienten			
Fragebogen zum Patientenwissen					
Patienten-Code : _____			Zentrums-Code : _____		
1	Wie heißt Ihr Immunsuppressivum?				
2	Wofür wird es benutzt?				
3	Wann nehmen Sie es ein?				
4	Wie hoch ist Ihre Dosis?				
5	Was sollten Sie tun, falls Sie eine Einnahme vergessen?				
6	Wie lange denken Sie werden Sie 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 Transplantationsklinik wahrnehmen?				
12	Wie legt Ihr Arzt die Dosis Ihres Immunsuppressivums fest?				
13	Wo sollte Ihr Blutspiegelwert liegen?				
14	Was sollten Sie bedenken, wenn Sie zur Blutabnahme in die Klinik oder zu Ihrem Hausarzt gehen?				
15	Wie verhalten Sie sich bei Durchfall und Erbrechen?				
16a	Mit welchem Getränk nehmen Sie ihr Prograf ein?				
16b	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 24 Pi-Doc[®]-KlassifizierungssystemDas PI-Doc[®] Klassifizierungssystem

Nach: Schaefer, M. Discussing basic principles for a coding system of drug-related problems: the case of PI-Doc. Pharm. World and Sci. 2002; 120-7.

- A Unzweckmäßige Wahl eines Arzneimittels durch den Arzt (1. AM Auswahl)**
- A10 Arzneimittel für die Indikation ungeeignet
 - A11 keine Indikation für Arzneimitteltherapie
 - A12 Fortführen der Therapie trotz Therapieversagen (z.B. Antibiose)
 - A20 physiologische Kontraindikation nicht berücksichtigt (Schwangerschaft/Kinder)
 - A30 Kontraindikation durch Begleiterkrankung nicht berücksichtigt
 - A40 unbeabsichtigte Doppelverordnung des gleichen Wirkstoffs
 - A50 unbeabsichtigte Doppelverordnung aus der gleichen Wirkstoffgruppe / Indikationsgruppe
 - A70 falsche Stärke verordnet bzw. nicht vorhanden (z.B. Pantozol 80 1-0-0)
 - A80 unzweckmäßige Darreichungsform (z.B. Pantozol via MS)
 - A100 falsche Schreibweise (des Handelsnamens) oder unleserliche Verordnung
 - A111 unbeabsichtigte Fehlsubstitution/oder Verwechslung eines Präparates
 - A110 Arzneimittel außer Handel
 - A130 Verordnung / pfleg. Dokumentation eines Präparats, dass nicht in die Arzneimittelliste eingeführt ist
 - A140 ungünstige Kosten-Nutzen Relation (Oralisierung, Tazobac-Perfusor o. D5, Kosten-effektive Alternative)
 - A150 fehlendes Arzneimittel bei bestehender Indikation / unbehandelte Indikation
 - A160 Therapievereinfachung möglich (Intervall 1-0-1 → 1-0-0 :D5)
 - A170 Beratung des Arztes zur Arzneimittelauswahl
- C Unzweckmäßige Anwendung durch den Patienten/die Pflegekraft/den Arzt Compliance**
- C1 ungenügendes Wissen über die Applikation des Arzneimittels (Mörsem von Beloc zok)
 - C2 Handhabungsprobleme (des Patienten / der Pflegekraft) (z.B. Vierteln von Bisohexal mit dem TAB-Teiler)
 - C5 selbstständige Änderung der empfohlenen Dosierung durch den Patienten/Pflegekraft
 - C6 unzweckmäßige Dauer der Anwendung (z.B. Antibiose)
 - C7 unzweckmäßiger Anwendungszeitpunkt (z.B. Zolof 50 1-0-1)
 - C8 kein oder unzureichendes (Therapeutisches Drug) Monitoring, wo erforderlich
 - C9 Anwendung eines Arzneimittels ohne ärztliche Anordnung durch Pflegekräfte/Patient (primäre Non-Compliance)
 - C10 keine Anwendung eines ärztlich angeordneten Arzneimittels durch Pflegekräfte/Patient (primäre Non-Compliance)
 - C11 Klärung der Applikationsroute (A80)
- D Unzweckmäßige Dosierung**
- D1 Patient / Arzt kennt die Dosierung nicht
 - D2 keine Stärke angegeben, wenn mehrere Stärken verfügbar (siehe A70)
 - D3 Überdosierung
 - D31 Überdosierung weil Begleiterkrankungen nicht berücksichtigt
 - D4 Unterdosierung
 - D5 unzweckmäßiges Dosierungsintervall (Isoket 80 ret. 1-0-1)
 - D6 Klärung der Dosierung notwendig
- E Arzneimittelinteraktion**
- E1 Hinweis auf eine Arzneimittelinteraktion aus der Literatur (Interaktionschek, Polypharmacy)
 - E2 Symptome einer Interaktion
 - E3 Angst des Patienten vor einer Interaktion
 - E4 Nichtsinnvolle AM-Kombination (PK: Midazolam-Sufenta, PD: Metronidazol-Zienam)
 - E5 physiko-chemische Interaktion (Inkompatibilität)/Stabilität (C1?, z.B. Ambisome in NaCl, Caspo in G5)
- F Unerwünschte Arzneimittelwirkung**
- F1 Angst des Patienten vor UAW
 - F2 Symptome einer UAW
 - F3 Arzneimittel wegen nicht tolerierbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen abgesetzt
 - F4 Gefahr einer Unerwünschten Arzneimittelwirkung (nicht dokumentierte/beachtete Allergie)
- G Andere Probleme**
- Patientenbezogen*
- GP1 Begrenzttes Wissen des Patienten über die Art der Krankheit
 - GP2 Unspezifische Furcht des Patienten vor Arzneimittelanwendung im Allgemeinen
 - GP3 Unzufriedenheit des Patienten mit der gegenwärtigen Behandlung
 - GP4 Ungeeigneter Lebenswandel des Patienten
 - GP5 Patient möchte sein bisheriges Arzneimittel nicht wechseln
 - GP6 Patient kennt seine aktuelle Medikation nicht
- Arztbezogen*
- GA1 Fehlende oder unvollständige ärztliche Information zur Arzneimittelanwendung
- Kommunikationsbezogen*
- GC1 Text der Packungsbeilage ist zu schwierig
 - GC2 Falsch interpretierte Information anderer Gesundheitsanbieter (A111, Substifax, Arztbriefe)
 - GC3 sprachliche Verständigungsschwierigkeiten
- Technische und/oder logistische Probleme*
- GT1 Verordnung erfolgte für den falschen Patienten
 - GT2 Probleme mit der Krankenkasse (Kostenübernahme)
 - GT3 Unvollständig oder unleserlich ausgefülltes Rezept / Btm auf Normalrezept
 - GT4 Sonderbeschaffungen / Retourne zur Apotheke
 - GT5 schadhafte Arzneiformen, Verpackungen bzw. defekte Geräte oder Applikationshilfen (Disoprivanfl.)

Ergebnis Klassifizierungssystem

1) NCC MERP Taxonomy of medication errors.

1 Sicherheitserhöhung

- 1A Abwendung eines Umstandes/Ereignisses der/das ein Fehler verursachen kann (**kein Fehler** am Pat.).
- 1B Verhinderung, daß ein Fehler entsteht („unterlassene Fehler“ erreichen den Patienten) (**kein Schaden** am Pat.).
- 1C Verhinderung, daß der vorhandene Fehler den Patienten erreicht (**kein Schaden** am Pat.).
 - 1C1 Verhinderung, daß die fehlerhafte Medikation dem Patienten weiter appliziert wird (**kein Schaden** a. Pat.).
 - 1C2 Verhinderung, daß die fehlerhafte Medikation dem Patienten appliziert wird (**kein Schaden** am Pat.).
- 1D Verhinderung eines Fehlers, der eine Verlaufskontrolle und/oder eine therap. Intervention nötig gemacht hätte, um zu bestätigen, das kein Schaden vorliegt (**kein Schaden** am Pat.).
- 1E Abwendung einer symptomatischen Therapie aufgrund eines **vorrübergehenden Schadens**.
- 1F Abwendung einer verlängerten Hospitalisierung verursacht durch einen **vorrübergehenden Schadens**.
- 1G Abwendung eines **dauerhaften** Schadens.
- 1H Abwendung von **lebenserhaltenden Maßnahmen**, die durch einen Schaden nötig geworden wären (Anaphylaxie).
- 1I Abwendung des **Todes**, der durch einen Schaden hätte eintreten können.

2 Wirksamkeitsverbesserung (primäre Wirksamkeit)

- 2A richtige Applikation (Mörsem säuerempfindlicher Arzneiformen, Mörsem retardierter Arzneiformen = Sicherheit)
- 2B Hilfe bei der Auswahl geeigneter AM
- 2C Verbesserung der absoluten Bioverfügbarkeit (Fosamx-Calcium)
- 2D Therapieausweitung zur Erreichung einer erhöhten Wirksamkeit (Add-on)
- 2E Erreichen therapeutischer Dosen (Unterdosierung, TDM)
- 2F wirksameres Applikationsintervall/Zeitpunkt (Augmentan 3 x tägl., Penicillin v.d.E, Ranitidin abends)
- 2G Wirksamkeitsverbesserung durch richtig Applikationsreihenfolge (z.B. Asthma: β -Mimetika-Steroide, Migräne: MCP-NSAID, Zytostase: 5HT₂-A)

3 Kostensenkung

- 3A *direkte Kosten*
 - 3A10 Ersparnis von Tagestherapiekosten über 100€
 - 3A11 Ersparnis von fiktiven Beschaffungskosten über 100€
 - 3A20 Ersparnis von Tagestherapiekosten zwischen 50 - 100€
 - 3A21 Ersparnis von fiktiven Beschaffungskosten 50 - 100€
 - 3A30 Ersparnis von Tagestherapiekosten unter 50€
 - 3A31 Ersparnis von fiktiven Beschaffungskosten unter 50€
- 3B *indirekte Kosten*
 - 3B10 Reduktion der Liegezeit (Oralisierung mit Entlassung)
 - 3B20 Reduktion von Untersuchungskosten
 - 3B30 Reduktion von Behandlungskosten

4 Compliance/Zufriedenheit (sekundäre Wirksamkeit)

- 4A *Patienten-bezogen* (George et al. 2004)
 - 4A10 Anzahl der Medikamente reduziert
 - 4A20 Anzahl der Arzneiformen reduziert
 - 4A30 Anzahl der Dosierungshäufigkeit reduziert
 - 4A40 Reduktion von AM mit besonderen Anwendungshinweisen
 - 4A50 Erläuterung zur Anwendung von AM mit besonderen Anwendungshinweisen gegeben
 - 4A51 Erstinstruktion gegeben
 - 4A60 Verminderung von Symptomen einer UAW
- 4B *Pflege-bezogen*
 - 4B10 Verminderter Aufwand für die Pflege bei der AM-Applikation/-Anwendung
 - 4B20 Beratung zur optimalen Anwendung von Arzneiformen

5 Sonstiges

- 5A

Zeit: (www.medicines-partnership.org)

0 - 15 min

- 1a Review des Optimed-Bogens (Verordnungs-Review +KG, +SCrea, AM-Liste = MLR)



15 - 30 min

- 2a Review des Arzneimittelgebrauchs durch den Patienten (brown bag review = MUR)
- 2b klinischer Review der **gesamten** Akte des Patienten ohne Patient (MRR)



> 30 min

- 3a klinischer Review der **gesamten** Akte des Patienten mit Patient (MRR + P)
- 3b klinischer Review der **gesamten** Akte des Patienten incl. des Arzneimittelgebrauchs durch den Patienten (MRR + MUR)

Anhang 28 Dokumentationsbogen arzneimittelbezogener Probleme (ambulant)


	Studie zur Evaluation eines pharmazeutischen Betreuungsmodells für lebertransplantierte Patienten	
Dokumentationsbogen für arzneimittelbezogene Probleme		
Patienten-Code: _____		Zentrums-Code: _____
Datum:		
<u>Arzneimittel:</u>		
Handelsname:	Wirkstoff:	
Darreichungsform:	Stärke:	
<input type="radio"/> Rp		<input type="radio"/> OTC
<u>Kurze verbale Beschreibung des Problems:</u>		
.....		
.....		
.....		
.....		
.....		
<u>Maßnahme:</u>		
<input type="radio"/> Arztgespräch		<input type="radio"/> Patientengespräch
<input type="radio"/> Arztbesuch empfohlen		
<u>Kurze verbale Beschreibung der Intervention und der erreichten Lösung:</u>		
.....		
.....		
.....		
.....		
.....		
<u>Ergebnis:</u>		
Problem...	<input type="radio"/> gelöst	<input type="radio"/> teilweise gelöst
<input type="radio"/> nicht gelöst		
<u>Zeitaufwand:</u> min		
Von der Studienzentrale auszufüllen: Interventions-Nr.: _____ ATC-Code : _____ PI-DOC®: _____		

Anhang 29 Zufriedenheitsfragebogen mit der ambulanten Betreuung

	Studie zur Evaluation eines pharmazeutischen Betreuungsmodells für lebertransplantierte Patienten				
Zufriedenheitsfragebogen mit der Pharmazeutischen Betreuung					
Patienten-Code :		Zentrums-Code :			
<p>Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,</p> <p>mit diesem Fragebogen möchten wir gerne erfahren wie zufrieden Sie mit der Betreuung in Ihrer <u>öffentlichen Apotheke nach Ihrer Krankenhaus-Entlassung</u> (nach erfolgter Lebertransplantation) waren.</p> <p>Ihre Daten werden sehr wertvoll für die Studie sein und sind uns nur verschlüsselt zugänglich. Sollten Sie zusätzliche Fragen haben, wird Ihre Krankenhausapothekerin Sie Ihnen gerne beantworten.</p>					
		Trifft auf keinen Fall zu	Trifft eher nicht zu	Trifft zu	Trifft voll zu
1	Seit meiner Lebertransplantation werde ich in einer öffentlichen Apotheke regelmäßig von einem Mitarbeiter zu meinen Medikamenten beraten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Die Information und Beratung durch die Apotheker in der öffentlichen Apotheke empfinde ich als nützlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Ich bin zufrieden, wie mein Apotheker mich hinsichtlich meiner Arzneimittel berät.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Ich bin zufrieden, wie mein Hausarzt mich hinsichtlich meiner Arzneimittel berät.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Die Informationen meines Apothekers sind für mich verständlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Mein Apotheker nimmt sich genügend Zeit für Beratungsgespräche.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Mein Hausarzt nimmt sich genügend Zeit für Beratungsgespräche.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Ich kann meinem Apotheker Fragen stellen und diese werden verständlich beantwortet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Wenn ich mit meinem Apotheker sprechen möchte, kann ich dies in privater Atmosphäre tun.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Wenn ich mit meinem Hausarzt sprechen möchte, kann ich dies in privater Atmosphäre tun.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Der Apotheker weiß viel über meine Erkrankungen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Der Hausarzt weiß viel über meine Erkrankungen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Bei Arzneimitteln kann ich mich auf den Rat meines Apothekers verlassen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Trifft auf keinen Fall zu	Trifft eher nicht zu	Trifft zu	Trifft voll zu
14	Bei Arzneimitteln kann ich mich auf den Rat meines Hausarztes verlassen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Ich fühle mich über meine Lebertransplantation gut informiert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Ich fühle mich mit dem Umgang nach Lebertransplantation sicher.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Ich kenne mich mit meinen Arzneimitteln gut aus.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Ich weiß was meine Laborwerte bedeuten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Ich kann die Anwendungshinweise für meine Arzneimittel gut befolgen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Mit der Betreuung nach meiner Lebertransplantation durch meine Apotheke bin ich zufrieden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Mit der Betreuung nach meiner Lebertransplantation durch meinen Hausarzt bin ich zufrieden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Ich glaube ohne die Beratung durch die Apotheke hätte ich meine Arzneimitteltherapie nicht so gut in der Hand.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Ich glaube ohne die Beratung durch die Apotheke würde ich nicht so konsequent meine Arzneimittel einnehmen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Mit den schriftlichen Informationen, die mir zur Verfügung gestellt werden, bin ich zufrieden (Patienteninformation, Broschüren, Medikationsplan, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Aus welcher Quelle haben Sie im Allgemeinen die Dosierungsanleitungen und Anwendungshinweise verschriebener Medikamente erhalten? ... über den Hausarzt ... über den Apotheker ... über Bekannte / Verwandte ... über den Beipackzettel ... sonstige: _____				
26	Aus welcher Quelle haben Sie im Allgemeinen Hinweise zu Nebenwirkungen und anderen Problemen im Zusammenhang mit ihren Arzneimitteln erhalten? ... über den Hausarzt ... über den Apotheker ... über Bekannte / Verwandte ... über den Beipackzettel ... sonstige: _____				

		Trifft auf keinen Fall zu	Trifft eher nicht zu	Trifft zu	Trifft voll zu
27	Ich würde wieder an solchen, auch für mich zeitaufwendigen Beratungen teilnehmen. (Anmerkung: Außerhalb einer Studie würde das aufwendige Ausfüllen von Fragebögen entfallen)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
28	Wenn sie Probleme mit einem Arzneimittel haben, wie würden sie es lösen?	<input type="checkbox"/> Rücksprache mit dem Arzt <input type="checkbox"/> Rücksprache mit dem Apotheker <input type="checkbox"/> Ich schaue in den Beipackzettel <input type="checkbox"/> Ich frage bei anderen nach			
29	Halten Sie Ihren Apotheker fachkundig auf dem Gebiet der Arzneimittel?	<input type="checkbox"/> sehr fachkundig <input type="checkbox"/> gut fachkundig <input type="checkbox"/> befriedigend <input type="checkbox"/> ausreichend <input type="checkbox"/> mangelhaft <input type="checkbox"/> ungenügend			
30	Halten Sie Ihren Hausarzt fachkundig auf dem Gebiet der Arzneimittel?	<input type="checkbox"/> sehr fachkundig <input type="checkbox"/> gut fachkundig <input type="checkbox"/> befriedigend <input type="checkbox"/> ausreichend <input type="checkbox"/> mangelhaft <input type="checkbox"/> ungenügend			
31	Haben Sie gewöhnlich eine Stammapotheke?	Ja Nein			
32	Wie oft besuchen Sie gewöhnlich Ihre Apotheke?	_____ / Monat			
33	Haben Sie in dieser Apotheke einen festen Ansprechpartner?	Ja Nein			
34	Holen Sie Ihre Arzneimittel auch schon einmal in einer anderen Apotheke?	Ja Nein			
35	Falls Sie vor Ihrer Transplantation regelmäßig ihre Apotheke besucht haben, wie würden Sie die Betreuung beschreiben, wenn Sie sie mit der vor der Studie vergleichen?	viel schlechter <input type="checkbox"/>	schlechter <input type="checkbox"/>	besser <input type="checkbox"/>	viel besser <input type="checkbox"/>



36 Woher haben Sie bisher Informationen zur Lebertransplantation erhalten?
(bitte markieren Sie nur alle Antworten, die auf Sie zutreffen)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Hausarzt | <input type="checkbox"/> Sozialarbeiter |
| <input type="checkbox"/> Arzt im Krankenhaus | <input type="checkbox"/> Selbsthilfegruppe |
| <input type="checkbox"/> Krankenhausapotheker | <input type="checkbox"/> Zeitung / Zeitschrift |
| <input type="checkbox"/> Apotheker in öffentlicher Apotheke | <input type="checkbox"/> Fernsehen |
| <input type="checkbox"/> Familienmitglied | <input type="checkbox"/> Krankenschwester |
| <input type="checkbox"/> Freunde | <input type="checkbox"/> Ich habe keine Informationen erhalten |
| <input type="checkbox"/> Internet | <input type="checkbox"/> sonstige: _____ |
| <input type="checkbox"/> Bücher | |

37 Was oder wer war bisher Ihre wichtigste Informationsquelle für Informationen nach Lebertransplantation?
(bitte markieren Sie nur **eine** Antwort)


- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Hausarzt | <input type="checkbox"/> Sozialarbeiter |
| <input type="checkbox"/> Arzt im Krankenhaus | <input type="checkbox"/> Selbsthilfegruppe |
| <input type="checkbox"/> Krankenhausapotheker | <input type="checkbox"/> Zeitung |
| <input type="checkbox"/> Apotheker in öffentlicher Apotheke | <input type="checkbox"/> Fernsehen |
| <input type="checkbox"/> Familienmitglied | <input type="checkbox"/> Krankenschwester |
| <input type="checkbox"/> Freunde | <input type="checkbox"/> Ich habe keine Informationen erhalten |
| <input type="checkbox"/> Internet | <input type="checkbox"/> sonstige: _____ |
| <input type="checkbox"/> Bücher | |

Haben Sie sonstige Anregungen, Kommentare, Lob oder Kritik?


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

Vielen Dank für die Beantwortung des Fragebogens!

Anhang 30 Fragebogen zum Beratungsinhalt



Studie zur Evaluation eines pharmazeutischen Betreuungsmodells
für lebertransplantierte Patienten



Fragebogen zum Beratungsinhalt

Patienten-Code: _____

Zentrums-Code: _____

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
mit diesem Fragebogen möchten wir gerne erfahren, welche Themen Sie mit Ihrem Apotheker in der **öffentlichen Apotheke** besprochen haben.
Ihre Daten werden sehr wertvoll für die Studie sein und sind uns nur verschlüsselt zugänglich. Sollten Sie zusätzliche Fragen haben, wird Ihre Krankenhausapothekerin sie Ihnen gerne beantworten.

	In welchem Umfang haben Sie mit Ihrem Apotheker gesprochen über...	zu viel	ausreichend	zu wenig	gar nicht
1	... Wirkung und Anwendungsgrund Ihrer Arzneimittel?				
2	... Nebenwirkungen Ihrer Arzneimittel?				
3	... Umgehen möglicher Nebenwirkungen, bzw. Hinweise, was Sie im Falle von Nebenwirkungen machen sollen?				
4	... Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Nahrungsmitteln?				
5	... die korrekte Anwendung ihrer Arzneimittel?				
6	... den Gebrauch selbstgekaufter Medikamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	... die Wichtigkeit einer korrekten Einnahme?				
8	... die richtige Aufbewahrung Ihrer Medikamente?				
9	... Ihre Transplantation und daraus resultierende Beschwerden und Probleme?				
10	... Gesundheit und Krankheit allgemein?				
11	... pflanzliche Präparate, Vitamine, ergänzende Therapie?				
12	... Ihren Lebensstil (Ernährung, Bewegung) und Ihren Tagesablauf?				
13	Haben Sie von Ihrem Apotheker einen Arzneimitteleneinnahmeplan erhalten?	Nein Ja, aber dieser wurde nicht häufig genug aktualisiert. Ja, sobald sich meine Arzneimittel geändert haben, wurde dieser Arzneimitteleneinnahmeplan aktualisiert			

Haben Sie sonstige Anmerkungen?

Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen!

Anhang 31 Zufriedenheitsfragebogen mit der ambulanten Betreuung (Patienten ohne betreuenden Apotheker)



Studie zur Evaluation eines pharmazeutischen Betreuungsmodells
für lebertransplantierte Patienten



Zufriedenheitsfragebogen mit der Pharmazeutischen Betreuung

Patienten-Code :

Zentrums-Code :

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,


mit diesem Fragebogen möchten wir gerne erfahren wie zufrieden Sie mit der Betreuung in Ihrer öffentlichen Apotheke nach Ihrer Krankenhaus-Entlassung (nach erfolgter Lebertransplantation) waren.

Ihre Daten werden sehr wertvoll für die Studie sein und sind uns nur verschlüsselt zugänglich. Sollten Sie zusätzliche Fragen haben, wird Ihre Krankenhausapothekerin Sie Ihnen gerne beantworten.

		Trifft auf keinen Fall zu	Trifft eher nicht zu	Trifft zu	Trifft voll zu
1	Seit meiner Lebertransplantation werde ich in einer öffentlichen Apotheke regelmäßig von einem Mitarbeiter zu meinen Medikamenten beraten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Die Information und Beratung durch die Apotheker in der öffentlichen Apotheke empfinde ich als nützlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Ich bin zufrieden, wie mein Apotheker mich hinsichtlich meiner Arzneimittel berät.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Ich bin zufrieden, wie mein Hausarzt mich hinsichtlich meiner Arzneimittel berät.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Die Informationen meines Apothekers sind für mich verständlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Mein Apotheker nimmt sich genügend Zeit für Beratungsgespräche.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Mein Hausarzt nimmt sich genügend Zeit für Beratungsgespräche.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Ich kann meinem Apotheker Fragen stellen und diese werden verständlich beantwortet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Wenn ich mit meinem Apotheker sprechen möchte, kann ich dies in privater Atmosphäre tun.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Wenn ich mit meinem Hausarzt sprechen möchte, kann ich dies in privater Atmosphäre tun.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Der Apotheker weiß viel über meine Erkrankungen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Der Hausarzt weiß viel über meine Erkrankungen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Bei Arzneimitteln kann ich mich auf den Rat meines Apothekers verlassen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Trifft auf keinen Fall zu	Trifft eher nicht zu	Trifft zu	Trifft voll zu
14	Bei Arzneimitteln kann ich mich auf den Rat meines Hausarztes verlassen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Ich fühle mich über meine Lebertransplantation gut informiert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	Ich fühle mich mit dem Umgang nach Lebertransplantation sicher.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Ich kenne mich mit meinen Arzneimitteln gut aus.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Ich weiß was meine Laborwerte bedeuten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Ich kann die Anwendungshinweise für meine Arzneimittel gut befolgen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Mit der Betreuung nach meiner Lebertransplantation durch meine Apotheke bin ich zufrieden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Mit der Betreuung nach meiner Lebertransplantation durch meinen Hausarzt bin ich zufrieden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Ich glaube ohne die Beratung durch die Apotheke hätte ich meine Arzneimitteltherapie nicht so gut in der Hand.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Ich glaube ohne die Beratung durch die Apotheke würde ich nicht so konsequent meine Arzneimittel einnehmen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Mit den schriftlichen Informationen, die mir zur Verfügung gestellt werden, bin ich zufrieden (Patienteninformation, Broschüren, Medikationsplan, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Aus welcher Quelle haben Sie im Allgemeinen die Dosierungsanleitungen und Anwendungshinweise verschriebener Medikamente erhalten? ... über den Hausarzt ... über den Apotheker ... über Bekannte / Verwandte ... über den Beipackzettel ... sonstige: _____				
26	Aus welcher Quelle haben Sie im Allgemeinen Hinweise zu Nebenwirkungen und anderen Problemen im Zusammenhang mit ihren Arzneimitteln erhalten? ... über den Hausarzt ... über den Apotheker ... über Bekannte / Verwandte ... über den Beipackzettel ... sonstige: _____				

		Trifft auf keinen Fall zu	Trifft eher nicht zu	Trifft zu	Trifft voll zu
27	Wenn sie Probleme mit einem Arzneimittel haben, wie würden sie es lösen?	<input type="checkbox"/> Rücksprache mit dem Arzt <input type="checkbox"/> Rücksprache mit dem Apotheker <input type="checkbox"/> Ich schaue in den Beipackzettel <input type="checkbox"/> Ich frage bei anderen nach			
28	Halten Sie Ihren Apotheker fachkundig auf dem Gebiet der Arzneimittel?	<input type="checkbox"/> sehr fachkundig <input type="checkbox"/> gut fachkundig <input type="checkbox"/> befriedigend <input type="checkbox"/> ausreichend <input type="checkbox"/> mangelhaft <input type="checkbox"/> ungenügend			
29	Halten Sie Ihren Hausarzt fachkundig auf dem Gebiet der Arzneimittel?	<input type="checkbox"/> sehr fachkundig <input type="checkbox"/> gut fachkundig <input type="checkbox"/> befriedigend <input type="checkbox"/> ausreichend <input type="checkbox"/> mangelhaft <input type="checkbox"/> ungenügend			
30	Haben Sie gewöhnlich eine Stammapotheke?	Ja Nein			
31	Wie oft besuchen Sie gewöhnlich Ihre Apotheke?	_____ / Monat			
32	Haben Sie in dieser Apotheke einen festen Ansprechpartner?	Ja Nein			
33	Holen Sie Ihre Arzneimittel auch schon einmal in einer anderen Apotheke?	Ja Nein			



34 Woher haben Sie bisher Informationen zur Lebertransplantation erhalten?
(bitte markieren Sie nur alle Antworten, die auf Sie zutreffen)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Hausarzt | <input type="checkbox"/> Sozialarbeiter |
| <input type="checkbox"/> Arzt im Krankenhaus | <input type="checkbox"/> Selbsthilfegruppe |
| <input type="checkbox"/> Krankenhausapotheker | <input type="checkbox"/> Zeitung / Zeitschrift |
| <input type="checkbox"/> Apotheker in öffentlicher Apotheke | <input type="checkbox"/> Fernsehen |
| <input type="checkbox"/> Familienmitglied | <input type="checkbox"/> Krankenschwester |
| <input type="checkbox"/> Freunde | <input type="checkbox"/> Ich habe keine Informationen erhalten |
| <input type="checkbox"/> Internet | <input type="checkbox"/> sonstige: _____ |
| <input type="checkbox"/> Bücher | |

35 Was oder wer war bisher Ihre wichtigste Informationsquelle für Informationen nach Lebertransplantation?
(bitte markieren Sie nur **eine** Antwort)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Hausarzt | <input type="checkbox"/> Sozialarbeiter |
| <input type="checkbox"/> Arzt im Krankenhaus | <input type="checkbox"/> Selbsthilfegruppe |
| <input type="checkbox"/> Krankenhausapotheker | <input type="checkbox"/> Zeitung |
| <input type="checkbox"/> Apotheker in öffentlicher Apotheke | <input type="checkbox"/> Fernsehen |
| <input type="checkbox"/> Familienmitglied | <input type="checkbox"/> Krankenschwester |
| <input type="checkbox"/> Freunde | <input type="checkbox"/> Ich habe keine Informationen erhalten |
| <input type="checkbox"/> Internet | <input type="checkbox"/> sonstige: _____ |
| <input type="checkbox"/> Bücher | |

Haben Sie sonstige Anregungen, Kommentare, Lob oder Kritik?

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

Vielen Dank für die Beantwortung des Fragebogens!

Dieser Teil des Fragebogens beschäftigt sich mit Ihren allgemeinen Daten.

14. Familienstand

verheiratet
geschieden
ledig
verwitwet

15. aktuelle Wohnsituation

allein lebend
mit Familie / Lebenspartner lebend
in einem Pflegeheim
.....

16. Ausbildungsabschluss

Hauptschulabschluss	Hochschulabsolvent
Realschulabschluss	Höherer Universitärer
Abitur	Abschluss (Doktor, Priv.
Gesellenprüfung	Dozent, Prof,...)
Meisterschule	anderer:
Fachhochschulabschluss	

17. Beruf


Hausfrau / mann	Rentner / in
Beamte / r	Selbständige / r
Angestellte / r	Handwerker / in
Arbeiter / in	anderer:
Schüler / in, Student / in	

18. Haben Sie sonstige Anmerkungen?


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

Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen!

Anhang 33 Fragebogen für niedergelassene Apotheker



Studie zur Evaluation eines pharmazeutischen Betreuungsmodells
für lebertransplantierte Patienten



Fragebogen an die öffentliche Apotheke

Patienten-Code: _____

Zentrums-Code: _____

Liebe Kollegin, lieber Kollege,
dieser Fragebogen dient dazu zu erfahren wie Sie die Pharmazeutische Betreuung des lebertransplantierten Patienten in Ihrer Apotheke erfahren haben.
Ihre Daten sind sehr wertvoll für die Studie um herauszufinden ob die Pharmazeutische Betreuung für diese Patientengruppe auch außerhalb einer Studie möglich wäre. Ihre Daten sind uns nur verschlüsselt zugänglich.
Sollten Sie zusätzliche Fragen haben, so werde ich Sie Ihnen gerne beantworten.

1) Allgemeine Fragen zur Pharmazeutischen Betreuung

		Trifft auf keinen Fall zu	Trifft eher nicht zu	Trifft zu	Trifft voll zu
1	Wir sind im Allgemeinen positiv gegenüber Pharmazeutischer Betreuung eingestellt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Die Pharmazeutische Betreuung konnten wir gut in unseren Apothekenalltag integrieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Wir wären offen, zukünftig an weiteren Projekten zur Pharmazeutischen Betreuung teilzunehmen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Wir könnten uns vorstellen, dass die Pharmazeutische Betreuung lebertransplantierten Patienten auch außerhalb einer Studie möglich wäre.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Wir haben vor, zukünftig den Patienten auch außerhalb dieser Studie weiter pharmazeutisch zu betreuen (ausführliche Beratungsgespräche, etc).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Folgende Probleme während der Pharmazeutischen Betreuung haben sich in unserer Apotheke ergeben:				
6a	Personalmangel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6b	die Umsetzung war zu zeitaufwendig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6c	die Dokumentation war zu zeitaufwendig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6d	fachliche Schwierigkeiten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6e	Platzmangel (keine Beratungsecke)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6f	kritische bzw. unkooperative Ärzte im Umfeld	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6g	mangelnde Mitarbeit des Patienten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6h	sonstige Probleme:				
				
				
				
				

Anmerkungen:

.....

.....

.....

.....

II) Angaben zum Manual (Handbuch) für die Pharmazeutische Betreuung und zum Medikationsbogen

		Trifft auf keinen Fall zu	Trifft eher nicht zu	Trifft zu	Trifft voll zu
1	Das Manual finden wir für die Betreuung des Patienten hilfreich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Das Manual finden wir zu ausführlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Das Manual finden wir zu knapp.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Das Manual haben wir regelmäßig für die Betreuung des Patienten verwendet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Das Manual ist verständlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Die Inhalte des Manuale waren uns überwiegend bereits bekannt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Folgende Themen haben im Manual gefehlt:				
8	Der Medikationsbogen bei Entlassung des Patienten nach Lebertransplantation aus dem Krankenhaus war hilfreich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Anmerkungen:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

III) Angaben zum Patienten

		Trifft auf keinen Fall zu	Trifft eher nicht zu	Trifft zu	Trifft voll zu
1	Der Patient hat den Eindruck hinterlassen, dass er gerne an diesem Projekt teilgenommen hat.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Der Patient war immer interessiert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Der Patient war motiviert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Der Patient war motiviert Gespräche zu führen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Der Patient konnte dem Gespräch immer gut folgen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Der Patient stellte viele Fragen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Der Patient wirkte nie gelangweilt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Der Patient konnte das Besprochene gut umsetzen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Der Patient ist motiviert seine Medikamente einzunehmen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Die Zusammenarbeit mit dem Patienten ist gut.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Der Patient scheint seine Erkrankung gut zu bewältigen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Der Patient hat sich an Absprachen, Vereinbarungen und Termine gehalten und hat regelmäßig an den Beratungsgesprächen teilgenommen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Nach meiner Einschätzung und anhand des Medikationsprofils hat der Patient seine Arzneimittel regelmäßig eingenommen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Folgende Probleme bezüglich des Patienten haben sich während des Projektes ergeben:				

Anmerkungen:

.....

IV) Umgang mit den Ärzten

		Trifft auf keinen Fall zu	Trifft eher nicht zu	Trifft zu	Trifft voll zu
1	Durch die Pharmazeutische Betreuung kam es zu einer verstärkten Zusammenarbeit mit den Ärzten.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Im Verlauf der Studie hat sich das Apotheker/Arzt – Verhältnis im Hinblick auf Kontakthäufigkeit oder Qualität des Verhältnisses verbessert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Wir hatten Schwierigkeiten dem Arzt gegenüber Kritik zu äußern.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Eigene Anregungen wurden in der Regel von den Ärzten akzeptiert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Die Zusammenarbeit mit den Ärzten zum Klären arzneimittelbezogener Probleme hat gut funktioniert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Folgende Probleme bezüglich der Ärzte haben sich während des Projektes ergeben:				

Anmerkungen:

.....

Haben Sie sonstige Anregungen, Anmerkungen, Lob oder Kritik?

.....

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

