

**Compliance lebertransplantierter Patienten mit
dem Immunsuppressivum Tacrolimus bei
2x täglicher im Vergleich zu 1x täglicher Einnahme**

Eine prospektive, nicht-interventionelle Studie

**Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“**

**vorgelegt der
Johannes-Gutenberg Universität Mainz
Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften
Institut für Pharmazie und Biochemie**

**von Dipl. pharm. Marion Eberlin
geboren am 03.10.1983 in Heidelberg**

Mainz, Juni 2010

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: 29.07.2010

Meinen lieben Eltern

Das Leben ist eine Chance,
nutze sie.
Das Leben ist schön,
bewundere es.
Das Leben ist ein Traum,
verwirkliche ihn.
Das Leben ist eine Herausforderung,
nimm sie an.
Das Leben ist kostbar,
geh sorgsam damit um.
Das Leben ist ein Reichtum,
bewahre ihn.
Das Leben ist ein Rätsel,
löse es.
Das Leben ist ein Lied,
singe es.
Das Leben ist ein Abenteuer,
wage es.
Das Leben ist Liebe,
genieße sie.

Mutter Teresa

(Dieser Text wurde jedem Patienten als
Dankeschön für die Teilnahme an der
Studie überreicht)

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VI
TABELLENVERZEICHNIS	VIII
ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	XIII
1. EINLEITUNG.....	1
1.1 Arzneimittelcompliance.....	1
1.1.1 Begriffsabgrenzung Arzneimittelcompliance	1
1.1.2 Formen der Non-Compliance und Maßnahmen zur Complianceförderung.....	3
1.1.3 Methoden zur Compliancemessung.....	6
1.1.4 Arzneimittelcompliance in Abhängigkeit von der Dosierungshäufigkeit	7
1.2 Immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation.....	11
1.2.1 Compliance lebertransplantierter Patienten mit der immunsuppressiven Therapie.....	12
1.2.2 Aktuelle Entwicklungen bei der Immunsuppression nach Lebertransplantation	13
1.3 Immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus nach Lebertransplantation ..	15
1.3.1 Pharmakokinetische und pharmazeutisch-technologische Eigenschaften von Tacrolimus	15
1.3.2 Wirkmechanismus von Tacrolimus	19
1.3.3 Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen von Tacrolimus.....	20
1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität	22
2. ZIELSETZUNGEN UND FRAGESTELLUNGEN.....	23
3. MATERIAL UND METHODEN	26
3.1 Studiendesign	26
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	26
3.3 Studienablauf	27

3.4 Messung der Compliance mittels MEMS®	29
3.5 Messung der Compliance mittels Pill Count	33
3.6 Messung der Compliance mittels Patientenbefragung	35
3.6.1 Fragebogen nach Morisky	35
3.6.2 Selbsteinschätzung der Patienten	35
3.6.3 Mahlzeitenabhängige Einnahme und Wahl des korrekten Einnahmeintervalls	35
3.6.4 MESI-Fragebogen	36
3.7 Erhebung sozialmedizinischer Parameter nach Lebertransplantation	37
3.7.1 Patientenwissen zum Studienablauf	37
3.7.2 HADS-Fragebogen	37
3.7.3 SF-36-Fragebogen.....	37
3.7.4 Patientenzufriedenheit mit der Umstellung auf Advagraf®	39
3.8 Blutspiegelbestimmungen von Tacrolimus	40
3.9 Gesamtcompliance	42
3.10 Statistische Auswertung	43
3.10.1 Primäre Zielgröße	45
3.10.2 Sekundäre Zielgrößen	45
4. ERGEBNISSE	47
4.1 Patientenkollektiv.....	47
4.2 Beobachtungszeitraum	50
4.3 Beobachtete Compliancemuster	51
4.4 Compliance mit der immunsuppressiven Therapie gemäß MEMS®	56
4.4.1 Dosing Compliance (Primäre Zielgröße).....	58
4.4.1.1 DC mit Prograf® in Abhängigkeit vom TPZ	58
4.4.1.2 DC mit Advagraf® in Abhängigkeit vom TPZ.....	59
4.4.1.3 Vergleich von Prograf® mit Advagraf® bezüglich der DC.....	60
4.4.1.4 Determinanten der Dosing Compliance	61

4.4.2 Taking Compliance	67
4.4.2.1 TC mit Prograf® in Abhängigkeit vom TPZ.....	67
4.4.2.2 TC mit Advagraf® in Abhängigkeit vom TPZ	69
4.4.2.3 Vergleich von Prograf® mit Advagraf® bezüglich der TC	70
4.4.3 Timing Compliance	71
4.4.3.1 TiC mit Prograf® in Abhängigkeit vom TPZ	71
4.4.3.2 TiC mit Advagraf® in Abhängigkeit vom TPZ.....	73
4.4.3.3 Vergleich von Prograf® mit Advagraf® bezüglich der TiC	75
4.4.4 Drug Holidays	76
4.4.4.1 DH mit Prograf® in Abhängigkeit vom TPZ	76
4.4.4.2 DH mit Advagraf® in Abhängigkeit vom TPZ.....	77
4.4.4.3 Vergleich von Prograf® mit Advagraf® bezüglich der DH.....	78
4.4.5 Gruppenvergleich	78
4.4.6 Vergessene Einnahmen.....	78
4.4.6.1 Tageszeitbezogene Auswertung	78
4.4.6.2 Wochentagsbezogene Auswertung	79
4.5 Compliance mit der immunsuppressiven Therapie gemäß Pill Count.....	81
4.6 Compliance mit der immunsuppressiven Therapie gemäß Patientenbefragung	85
4.6.1 Fragebogen nach Morisky	85
4.6.2 Selbsteinschätzung der Patienten	86
4.6.3 Mahlzeitenabhängige Einnahme.....	87
4.6.4 MESI-Fragebogen	88
4.7 Erhobene sozialmedizinische Aspekte nach Lebertransplantation	90
4.7.1 Patientenwissen zum Studienablauf	90
4.7.2 Angst und Depression.....	91
4.7.3 Lebensqualität	92
4.7.4 Patientenzufriedenheit mit der Umstellung auf Advagraf®	103
4.8 Blutspiegelbestimmungen von Tacrolimus	105
4.8.1 Blutspiegel im Zielbereich	105
4.8.2 Auswirkungen von Non-Compliance auf den Tacrolimus-Blutspiegel.....	108

4.9 Besonderheiten der Umstellung der Tacrolimusanwendung von 2-mal (Prograf®) auf 1-mal tägliche Gabe (Advagraf®)	109
4.9.1 SAEs.....	109
4.9.2 Vor- und Nachteile	111
4.10 Gesamtcompliance	112
5. DISKUSSION	128
5.1 Studiendesign	128
5.2 Patientenkollektiv.....	129
5.3 Compliance mit der immunsuppressiven Therapie gemäß MEMS®	131
5.3.1 Dosing Compliance (Primäre Zielgröße).....	134
5.3.2 Determinanten der Dosing Compliance	134
5.3.2 Taking Compliance	135
5.3.3 Timing Compliance	136
5.3.4 Drug Holidays	136
5.3.5 Vergessene Einnahmen.....	138
5.4 Compliance mit der immunsuppressiven Therapie gemäß Pill Count.....	139
5.5 Compliance mit der immunsuppressiven Therapie gemäß Patientenbefragung	140
5.5.1 Fragebogen nach Morisky	140
5.5.2 Selbsteinschätzung der Patienten	141
5.5.3 Mahlzeitenabhängige Einnahme.....	142
5.5.4 MESI-Fragebogen	142
5.6 Sozialmedizinische Aspekte nach Lebertransplantation	144
5.6.1 Patientenwissen zum Studienablauf	145
5.6.2 Angst und Depression.....	145
5.6.3 Lebensqualität	146
5.6.4 Patientenzufriedenheit mit der Umstellung auf Advagraf®	149
5.7 Blutspiegelbestimmungen von Tacrolimus	149
5.7.1 Blutspiegel im Zielbereich.....	149
5.7.2 Auswirkungen von Non-Compliance auf den Tacrolimus-Blutspiegel	152

5.8 Besonderheiten der Umstellung der Tacrolimusanwendung von 2-mal (Prograf®) auf 1-mal tägliche Gabe (Advagraf®)	153
5.8.1 SAEs.....	153
5.8.2 Vor- und Nachteile	153
5.9 Gesamtcompliance	155
5.10 Vergleich der eingesetzten Methoden zur Compliancemesung	157
5.11 Korrelation von Non-Compliance und Rejektionen.....	159
5.12 Ausblick	160
5.12.1 Weiterentwicklung der Methoden zur Compliancemesung	160
5.12.2 Entwicklung von Präparaten zur einmal täglichen Einnahme	163
5.12.3 Förderung der Langzeitcompliance.....	164
6. ZUSAMMENFASSUNG	166
7. LITERATUR	169
8. ANHANG.....	181

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb. – Abbildung

Aza – Azathioprin

ETC – ethyltoxische Zirrhose

Ag – Antigen

AM – Arzneimittel

ATG – Antithymozyten Globulin

AUC – area under the curve

bzw. – beziehungsweise

c – compliant

CI – Confidence Interval (dtsch.: Konfidenzintervall)

CsA – Ciclosporin A

DC – Dosing Compliance

DH – Drug Holiday

d.p.t – direct post transplant

FAP – Familiäre Amyloid-Polyneuropathie

FKBP-12 – 12 kDa FK506 binding protein (dtsch.: 12 kDa FK506 bindendes Protein)

HBV – Hepatitis B-Virus

HCC – Hepatozelluläres Karzinom

HCV – Hepatitis C-Virus

HTX – Herztransplantation

LuTX – Lungentransplantation

LTX – Lebertransplantation

Max – Maximum

MEMS[®] – Medication Event Monitoring System

Min – Minimum

MMF – Mycophenolatmofetil

m.p.t. – month post transplant

nc – non-compliant

n.d. – nicht definiert

NTX – Nierentransplantation

OR – Odds Ratio

OtCM – Objective therapy compliance measurement

Pat. – Patienten

Pat.-Nr. – Patienten-Nummer

PBC – Primär biliäre Zirrhose
PNF – Primäre Non-Funktion
PSC – Primär sklerosierende Zirrhose
RFID – Radio Frequency Identification
SD – Standard Deviation (dtsch.: Standardabweichung)
SF-36 – Short-Form-36
sthB – subtherapeutischer Bereich
suprathB – supratherapeutischer Bereich
Tab. – Tabelle
TAC – Tacrolimus
TC – Taking Compliance
TiC – Timing Compliance
thB – therapeutischer Bereich
 t_{\max} – Zeit bis zum Erreichen der Maximalkonzentration
TDM – Therapeutisches Drug Monitoring
TPZ – Transplantationszeitpunkte
UAW – unerwünschte Arzneimittelwirkung
vs. – versus
WHO – World Health Organization
y.p.t. – years post transplant

TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Formen der Non-Compliance und Maßnahmen zur Complianceförderung

Tab. 2: Methoden der Compliance-Messung (modifiziert nach Osterberg et al.)

Tab. 3: Auswahl an Studien zur Compliance in Zusammenhang mit der Dosierungsfrequenz

Tab. 4: Studien zur Compliancemessung bei lebertransplantierten Patienten

Tab. 5: Beispiele für Kombinationstherapien von Immunsuppressiva bei Transplantationspatienten (Tac= Tacrolimus, CsA= Ciclosporin A, Aza= Azathioprin, MMF= Mycophenolatmofetil, OKT3= monoklonaler Antikörper, ATG= Antithymozyten Globulin)

Tab. 6: Unerwünschte Wirkungen (UAW) des Wirkstoffs Tacrolimus; fett, blau: sehr häufig: > 10%; fett, schwarz: häufig: 1%-10%; nicht fett, schwarz: < 1% (zusammengestellt aus der Fachinformation von Prograf® Astellas GmbH, 2009)

Tab. 7: Ein- und Ausschlusskriterien

Tab. 8: Praxisrelevante Daten zur Befüllung der MEMS®-Behälter mit Prograf® oder Advagraf® (uv= unverblistert)

Tab. 9: Zeitlicher Ablauf der Erhebungen an 5 Ambulanz- und 2 Hausarztterminen

Tab. 10: Statistische Verfahren zur Auswertung der primären und sekundären Zielgrößen

Tab. 11: Bildung und Zusammensetzung der Gruppen 1 bis 3 nach Zeitabstand zur Transplantation

Tab. 12: Durchschnittsalter der Patienten

Tab. 13: Anzahl an weiblichen und männlichen Patienten

Tab. 14: Anzahl an Patienten mit Erst-, Re-, Re-Re-Transplantation

Tab. 15: Art der primären Lebererkrankung als Indikation zur Lebertransplantation

Tab. 16: Mittlere Beobachtungszeit pro Patient mit MEMS® während der Prograf®-Phase in Tagen

Tab. 17: Mittlere Beobachtungszeit pro Patient mit MEMS® während der Advagraf®-Phase in Tagen

Tab. 18: Compiancedaten ermittelt mit MEMS® für die Prograf®-Phase, dargestellt für die Subgruppen und das Gesamtkollektiv

Tab. 19: Compiancedaten ermittelt mit MEMS® für die Advagraf®-Phase, dargestellt für die Subgruppen und das Gesamtkollektiv

Tab. 20: Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 1 bis 3 in compliant / non-compliant entsprechend der gemessenen Dosing Compliance in der Prograf®-Phase (n=60)

Tab. 21: Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 1 bis 3 in compliant / non-compliant entsprechend der gemessenen Dosing Compliance in der Advagraf®-Phase (n=62)

Tab. 22: Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet für die Dosing Compliance in Abhängigkeit vom Alter

Tab. 23: Mann-Whitney-U-Test bezüglich der Dosing Compliance in Abhängigkeit vom Geschlecht

Tab. 24: Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet für die Dosing Compliance in Abhängigkeit der Anzahl einzunehmender Arzneimittel

Tab. 25: Dichotomisierung der Patienten in compliant / non-compliant bezüglich der Taking Compliance während der Prograf®-Phase (n=60)

Tab. 26: Dichotomisierung der Patienten in compliant / non-compliant bezüglich der Taking Compliance während der Advagraf®-Phase (n=62)

Tab. 27: Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests für DC, TC, TiC, DH

Tab. 28: Vorzeichen-Test bezüglich der tageszeitbezogenen Auswertung

Tab. 29: Relative Häufigkeiten vergessener Prograf®- bzw. Advagraf® Einnahmen bezogen auf Wochentage

Tab. 30: Vergleich der Taking Compliancerate mit Pill Count Complianceraten pro Patient in der Prograf®- und Advagraf®-Phase

Tab. 31: Dichotomisierung der Patienten in compliant / non-compliant gemäß Pill Count

Tab. 32: Dichotomisierung der Patienten in compliant, mäßig compliant und non-compliant gemäß Fragebogen nach Morisky

Tab. 33: Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 1 bis 3 in compliant und non-compliant gemäß Selbsteinschätzung für die Prograf®-Phase

Tab. 34: Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 1 bis 3 in compliant und non-compliant gemäß Selbsteinschätzung für die Advagraf®-Phase

Tab. 35: Anzahl an Patienten, die das richtige Einnahmeintervall von 12 h +/- 2 h bzw. 24 h +/- 2 h wählten

Tab. 36: Anzahl an Patienten, die den empfohlenen Einnahmeabstand zu Mahlzeiten einhielten

Tab. 37: Dichotomisierung der Patienten in compliant und non-compliant gemäß MESI-Fragebogen

Tab. 38: Gesamtpunktzahlen aus dem MESI-Fragebogen während der Prograf®- und Advagraf®-Phase für die Subgruppen und das Gesamtkollektiv

Tab. 39: Ergebnisse aus der Befragung mit dem Wissensstandsfragebogen im Überblick

Tab. 40: Dichotomisierung der Patienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst und Depression gemäß HADS-Fragebogen in der Prograf®-Phase

Tab. 41: Dichotomisierung der Patienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst und Depression gemäß HADS-Fragebogen in der Advagraf[®]-Phase

Tab. 42: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36-Fragebogen während der Prograf[®]-Phase

Tab. 43: Körperliche und Psychische Summenskala gemäß SF-36-Fragebogen in der Prograf[®]-Phase für die Subgruppen und das Gesamtkollektiv

Tab. 44: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36-Fragebogen während der Advagraf[®]-Phase

Tab. 45: Körperliche und Psychische Summenskala gemäß SF-36-Fragebogen in der Advagraf[®]-Phase für die Subgruppen und das Gesamtkollektiv

Tab. 46: Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test bezüglich des SF-36-Fragebogens

Tab. 47: Derzeitiger Gesundheitszustand im Vergleich zum vergangenen Jahr

Tab. 48: Ergebnisse aus der Befragung mit dem Zufriedenheitsfragebogen im Überblick

Tab. 49: Dichotomisierung der Patienten in zufrieden/unzufrieden bezüglich ihrer Zufriedenheit

Tab. 50: Dichotomisierung der Patienten mit subtherapeutischen (sthB), therapeutischen (thB) und suprathérapeutischen Blutspiegeln (suprathB) bei den Hausarztterminen 1 und 2

Tab. 51: Dichotomisierung der Patienten mit subtherapeutischen (sthB), therapeutischen (thB) und suprathérapeutischen Blutspiegeln (suprathB) in der Prograf[®]-Phase bei den Ambulanzterminen 1 und 2

Tab. 52: Dichotomisierung der Patienten mit subtherapeutischen (sthB), therapeutischen (thB) und suprathérapeutischen Blutspiegeln (suprathB) beim Ambulanztermin 3

Tab. 53: Dichotomisierung der Patienten mit subtherapeutischen (sthB), therapeutischen (thB) und suprathérapeutischen Blutspiegeln (suprathB) in der Advagraf[®]-Phase bei den Ambulanzterminen 4 und 5

Tab. 54: Kruskal-Wallis-Test bezüglich des Zusammenhangs der Timing Compliance mit den an vier Ambulanzterminen gemessenen Blutspiegeln

Tab. 55: Beschreibung der dokumentierten SAEs bezüglich Art, Häufigkeit, Intensität, Zusammenhang mit der Einnahme von Prograf[®] oder Advagraf[®] und Rückumstellungen auf Prograf[®]

Tab. 56: Vor- und Nachteile der Umstellung auf Advagraf[®]

Tab. 57: Erforderliche Dosisänderungen bei Umstellung von Prograf[®] auf Advagraf[®] differenziert nach Dosissteigerungen und Dosisreduktionen

Tab. 58: Patientencharakteristika und Ergebnisse der objektiven Compliancemaßnahmen mittels MEMS[®] und Pill Count sowie objektive GC für Patienten der Gruppe 1 (> 6 m.p.t. < 2 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant)

Tab. 59: Patientencharakteristika und Ergebnisse der objektiven Compliancemaßnahmen mittels MEMS[®] und Pill Count sowie objektive GC für Patienten der Gruppe 2 (> 2 y.p.t. < 5 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant)

Tab. 60: Patientencharakteristika und Ergebnisse der objektiven Compliancemesungen mittels MEMS[®] und Pill Count sowie objektive GC für Patienten der Gruppe 3 (> 5 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant)

Tab. 61: Patientencharakteristika und Ergebnisse der subjektiven Compliancemesung mittels Fragebögen sowie subjektive GC für Patienten der Gruppe 1 (> 6 m.p.t. < 2 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant; mc=mäßig compliant; k=korrekt; ik=inkorrekt)

Tab. 62: Patientencharakteristika und Ergebnisse der subjektiven Compliancemesung mittels Fragebögen sowie subjektive GC für Patienten der Gruppe 2 (> 2 y.p.t. < 5 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant; mc=mäßig compliant; k=korrekt; ik=inkorrekt)

Tab. 63: Patientencharakteristika und Ergebnisse der subjektiven Compliancemesung mittels Fragebögen sowie subjektive GC für Patienten der Gruppe 3 (> 5 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant; mc=mäßig compliant; k=korrekt; ik=inkorrekt)

Tab. 64: Patientencharakteristika, Ergebnisse der Blutspiegelmessung sowie GC für Patienten der Gruppe 1 (> 6 m.p.t. < 2 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant; th=Blutspiegel im therapeutischen Bereich; nth= Blutspiegel im nicht-therapeutischen Bereich)

Tab. 65: Patientencharakteristika, Ergebnisse der Blutspiegelmessung sowie GC für Patienten der Gruppe 2 (> 2 y.p.t. < 5 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant; th=Blutspiegel im therapeutischen Bereich; nth= Blutspiegel im nicht-therapeutischen Bereich)

Tab. 66: Patientencharakteristika, Ergebnisse der Blutspiegelmessung sowie GC für Patienten der Gruppe 3 (> 5 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant; th=Blutspiegel im therapeutischen Bereich; nth= Blutspiegel im nicht-therapeutischen Bereich)

Tab. 67: Patientencharakteristika, Ergebnisse der sozialmedizinischen Fragebögen und Einstufung der GC für Patienten der Gruppe 1 (> 6 m.p.t. < 2 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant; v=Inhalte der Studie verstanden; nv=Inhalte der Studie nicht verstanden; uaf=unauffällig; gw= grenzwertig; af=auffällig; z=zufrieden; zu=unzufrieden)

Tab. 68: Patientencharakteristika, Ergebnisse der sozialmedizinischen Fragebögen und Einstufung der GC für Patienten der Gruppe 2 (> 2 y.p.t. < 5 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant; v=Inhalte der Studie verstanden; nv=Inhalte der Studie nicht verstanden; uaf=unauffällig; gw= grenzwertig; af=auffällig; z=zufrieden; zu=unzufrieden)

Tab. 69: Patientencharakteristika, Ergebnisse der sozialmedizinischen Fragebögen und Einstufung der GC für Patienten der Gruppe 3 (> 5 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant; v=Inhalte der Studie verstanden; nv=Inhalte der Studie nicht verstanden; uaf=unauffällig; gw= grenzwertig; af=auffällig; z=zufrieden; zu=unzufrieden)

Tab. 70: Gesamtcompliance für Patienten der Gruppe 1 (> 6 m.p.t. < 2 y.p.t.) im Überblick (c=compliant; nc=non-compliant)

Tab. 71: Gesamtcompliance für Patienten der Gruppe 2 (> 2 y.p.t. < 5 y.p.t.) im Überblick (c=compliant; nc=non-compliant)

Tab. 72: Gesamtcompliance für Patienten der Gruppe 3 (> 5 y.p.t.) im Überblick (c=compliant; nc=non-compliant)

Tab. 73: Vergleich der in unterschiedlichen Studien mittels MEMS® ermittelten Complaincercaten lebertransplantierter Patienten

Tab. 74: Vergleich der Ergebnisse des HADS-Fragebogens mit den Ergebnissen von Ewers 2005

Tab. 75: Lebensqualität nach Lebertransplantation (modifiziert und erweitert nach Schulz et al., 2002)

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Compliancebeeinflussende Faktoren bei transplantierten Patienten (modifiziert nach Kugler, 2007)

Abb. 2: Einfluss der Dosierungsfrequenz auf die Compliance (Weng et al., 2005)

Abb. 3: Vergleich der täglichen Anzahl an Kapseln von Prograf[®] gegenüber Advagraf[®] (Astellas Pharma GmbH)

Abb. 4: Steile Dosis-Wirkungs-Kurve eines nicht-„verzeihenden“ Arzneimittels mit geringer therapeutischer Breite (Heuer et al., 1999)

Abb. 5: Verteilung von Tacrolimus im Blut, Plasma und Gewebe (Astellas Pharma GmbH Wissenschaftliche Produktmonographie, 2008)

Abb. 6: Wirkmechanismus von Tacrolimus (Astellas Pharma GmbH Wissenschaftliche Produktmonographie, 2008)

Abb. 7: Strukturformel von Tacrolimus ($C_{44}H_{69}NO_{12} \times H_2O$, Molekulargewicht: 822.05 Da), (Astellas Pharma GmbH Wissenschaftliche Produktmonographie, 2008)

Abb. 8: Flowchart Studienablauf

Abb. 9: Unetikettierte HDPE-Flaschen 60 und 120 cm³ (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz), MEMS[®]6 Track Cap 38 mm (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)

Abb. 10: Vorrichten einer entsprechenden Anzahl an Prograf[®]-Kapseln in eine HDPE-Flasche 60 cm³ (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)

Abb. 11: Etikettierung der MEMS[®] 6 Track Caps 38 mm zur Markierung der Wirkstärke (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)

Abb. 12: Etikettierung der HDPE-Flaschen nach ApoBetr § 14; die Etikettfarbe wurde entsprechend der eingefüllten Wirkstärke gewählt (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)

Abb. 13: MEMS[®]6 Track Cap 38 mm (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz) mit etikettierter HDPE-Flasche 60 cm³ (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz) beim Datenauslesen mit dem MEMS[®]6-Communicator (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)

Abb. 14: Darstellung der Daten mit PowerView[®] Version 3.3.3 (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)

Abb. 15: Calendar Plot eines Patienten mit regelhafter zweimal täglicher Einnahme von Prograf[®]

Abb. 16: Calendar Plot eines Patienten mit regelhafter einmal täglicher Einnahme von Advagraf[®]

Abb. 17: Calendar Plot eines Patienten mit regelhafter Einnahme von Advagraf[®] jeden zweiten Tag

Abb. 18: Calendar Plot eines Patienten mit häufigen Dosisauslassungen von Prograf[®]

Abb. 19: Calendar Plot eines Patienten mit häufigen Dosisauslassungen und Drug Holidays von Advagraf®

Abb. 20: Calendar Plot eines Patienten, welcher unter zweimal täglicher Prograf®-Einnahme die zweite Dosis des Tages vorrichtete

Abb. 21: Chronology Plot eines Patienten mit regelhafter zweimal täglicher Einnahme von Prograf® im 12-Stunden-Intervall

Abb. 22: Chronology Plot eines Patienten mit regelhafter einmal täglicher Einnahme von Advagraf® im 24-Stunden-Intervall

Abb. 23: Chronology Plot eines Patienten mit unregelmäßigen Einnahmezeiten am Abend während der Einnahme von Prograf®

Abb. 24: Chronology Plot eines Patienten mit unregelmäßigen, stark variierenden Einnahmezeiten morgens und abends während der Einnahme von Prograf®

Abb. 25: Chronology Plot eines Patienten mit falsch gewähltem Einnahmeintervall während der Einnahme von Prograf®

Abb. 26: Box Plot-Darstellung der Dosing Compliance in der Prograf®-Phase in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX (zur besseren Anschaulichkeit wurde das Skalenniveau auf 70% bis 100% begrenzt, wodurch 2 Werte von Gruppe 1 und 2 nicht dargestellt sind)

Abb. 27: Box Plot-Darstellung der Dosing Compliance in der Advagraf®-Phase in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX (zur besseren Anschaulichkeit wurde das Skalenniveau auf 70% bis 100% begrenzt, wodurch 1 Wert von Gruppe 1 nicht dargestellt ist)

Abb. 28: Differenzplot der Dosing Compliance mit eingezeichneter Referenzlinie bei null

Abb. 29: Streudiagramm der Dosing Compliance in der Prograf®-Phase in Abhängigkeit vom Alter

Abb. 30: Streudiagramm der Dosing Compliance in der Advagraf®-Phase in Abhängigkeit vom Alter

Abb. 31: Box Plot der Dosing Compliance in der Prograf®-Phase in Abhängigkeit vom Geschlecht

Abb. 32: Box Plot der Dosing Compliance in der Advagraf®-Phase in Abhängigkeit vom Geschlecht

Abb. 33: Streudiagramm der Dosing Compliance in der Prograf®-Phase in Abhängigkeit der primären Diagnose

Abb. 34: Streudiagramm der Dosing Compliance in der Advagraf®-Phase in Abhängigkeit der primären Diagnose

Abb. 35: Streudiagramm der Dosing Compliance in der Prograf®-Phase in Abhängigkeit der Anzahl einzunehmender Arzneimittel

Abb. 36: Streudiagramm der Dosing Compliance in der Advagraf®-Phase in Abhängigkeit der Anzahl einzunehmender Arzneimittel

Abb. 37: Box Plot-Darstellung der Taking Compliance in der Prograf[®]-Phase in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX (zur besseren Anschaulichkeit wurde das Skalenniveau auf 70% bis 115% begrenzt, wodurch 1 Wert von Gruppe 1 nicht dargestellt ist)

Abb. 38: Box Plot-Darstellung der Taking Compliance in der Advagraf[®]-Phase in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX (zur besseren Anschaulichkeit wurde das Skalenniveau auf 70% bis 115% begrenzt, wodurch 1 Wert von Gruppe 1 nicht dargestellt ist)

Abb. 39: Differenzplot der Taking Compliance mit eingezeichneter Referenzlinie bei null

Abb. 40: Box Plot-Darstellung der Timing Compliance in der Prograf[®]-Phase in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX (zur besseren Anschaulichkeit wurde das Skalenniveau auf 70% bis 105% begrenzt, wodurch 2 Werte von Gruppe 1 und 3 nicht dargestellt sind)

Abb. 41: Anzahl an complianten und non-complianten Patienten bezüglich der Timing Compliance mit Prograf[®] in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX

Abb. 42: Box Plot-Darstellung der Timing Compliance in der Advagraf[®]-Phase in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX (zur besseren Anschaulichkeit wurde das Skalenniveau auf 70% bis 105% begrenzt, wodurch 1 Wert von Gruppe 1 nicht dargestellt ist)

Abb. 43: Anzahl an complianten und non-complianten Patienten bezüglich der Timing Compliance mit Advagraf[®] in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX

Abb. 44: Differenzplot bezüglich der Timing Compliance mit eingezeichneter Referenzlinie bei null

Abb. 45: Anzahl an complianten und non-complianten Patienten bezüglich der Drug Holidays in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX während der Prograf[®]-Phase

Abb. 46: Anzahl an complianten und non-complianten Patienten bezüglich der Drug Holidays in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX während der Advagraf[®]-Phase

Abb. 47: Anteile an Patienten, die bevorzugt morgens, abends oder zu beiden Tageszeiten gleichermaßen keine Prograf[®]-Einzeldosis dem MEMS[®]-Behälter entnehmen

Abb. 48: Anteil an Tagen, an welchen mindestens eine Entnahme einer Dosis aus dem MEMS[®]-Behälter fehlte, analysiert von 53 Patienten unter Prograf[®] bzw. 41 Patienten unter Advagraf[®] und sortiert nach Wochentagen

Abb. 49: Differenzplot bezüglich des Pill Counts mit eingezeichneter Referenzlinie bei Null

Abb. 50: Ergebnisse der SF-36-Subskalen während der Prograf[®]-Phase in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur Transplantation (LTX 1 = Patienten aus Subgruppe 1 mit Transplantationszeitpunkt > 6 m.p.t. < 2 y.p.t.; LTX 2 = Patienten aus Subgruppe 2 mit Transplantationszeitpunkt > 2 y.p.t. < 5 y.p.t.; LTX 3 = Patienten aus Subgruppe 3 mit Transplantationszeitpunkt > 5 y.p.t.)

Abb. 51: Ergebnisse der SF-36-Subskalen der in die Studie eingeschlossenen LTX-Patienten während der Prograf[®]-Phase im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung

Abb. 52: Ergebnisse der SF-36-Subskalen während der Advagraf®-Phase in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur Transplantation (LTX 1 = Patienten aus Subgruppe 1 mit Transplantationszeitpunkt > 6 m.p.t. < 2 y.p.t.; LTX 2 = Patienten aus Subgruppe 2 mit Transplantationszeitpunkt > 2 y.p.t. < 5 y.p.t.; LTX 3 = Patienten aus Subgruppe 3 mit Transplantationszeitpunkt > 5 y.p.t.)

Abb. 53: Ergebnisse der SF-36-Subskalen der in die Studie eingeschlossenen LTX-Patienten während der Advagraf®-Phase im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung

Abb. 54: Verteilung der Tacrolimus-Blutspiegel in „subtherapeutischer Bereich“, „therapeutischer Bereich“ und „supratherapeutischer Bereich“ während der Prograf®-Phase bei Ambulanztermin 1+2 und während der Advagraf®-Phase bei Ambulanztermin 4+5

Abb. 55: Box Plots zur Korrelation der Timing Compliance mit den an vier unterschiedlichen Ambulanzterminen ermittelten Tacrolimus-Blutspiegeln

Abb. 56: Anteil an Patienten und Anzahl ausgelassener Dosen bei unterschiedlich definierten Zeitintervallen ohne Einnahme; Prograf®: > 20 Stunden < 48 Stunden, > 48 Stunden < 72 Stunden, > 72 Stunden; Advagraf®: > 32 Stunden < 48 Stunden, > 48 Stunden < 72 Stunden, > 72 Stunden

Abb. 57: Vergleich der psychischen Belastungen und Lebensqualität der Patienten und „guter“ und „eingeschränkter“ Compliance (=Adhärenz) nach Erim et al. (Erim et al., 2008)

Abb. 58: OtCM-Blister der Compliers Group aufgebaut aus Standardblister, Folie mit aufgedruckten Linien aus leitender Tinte, Batterie, Antenne und aktivem RFID Chip, Eindhoven, Niederlande

Abb. 59: Darstellung der von Philips Research entwickelten iPill (Pharmazeutische Zeitung, 2008, Foto: Philips)

Vorbemerkung

Zur Vereinfachung und besseren Lesbarkeit behalte ich mir vor, an manchen Stellen nur das generische Maskulinum zu verwenden. Selbstverständlich sind diese Formulierungen in jedem Fall geschlechtsunabhängig zu bewerten.

1. Einleitung

1.1 Arzneimittelcompliance

1.1.1 Begriffsabgrenzung Arzneimittelcompliance

Compliance in der Arzneimitteltherapie wird definiert als das Ausmaß, in dem das Verhalten des Patienten bezüglich der Einnahme seiner Arzneimittel mit dem medizinischen Rat übereinstimmt (Haynes et al., 1979). Sie bezeichnet also die Fähigkeit und Bereitschaft eines Patienten, an der Umsetzung eines therapeutischen Programms aktiv mitzuwirken. Compliance wird häufig mit dem Begriff „Therapietreue“ ins Deutsche übersetzt. Mangelnde Therapietreue, die so genannte Non-Compliance beschreibt dagegen das beabsichtigte oder unbeabsichtigte Abweichen des Patienten vom Therapieplan und hat bezüglich der immunsuppressiven Therapie einen entscheidenden Einfluss auf das Transplantatüberleben in der Langzeittherapie organtransplantierter Patienten. Non-Compliance nach Organtransplantation kann in Organverlust, einer Zunahme der Morbidität und der Mortalität, in erhöhten Gesundheitskosten sowie einer reduzierten Lebensqualität resultieren (Rovelli et al., 1989).

Bereits 400 Jahre v. Chr. erkannte Hippokrates Non-Compliance als eine allgemein gegebene Erscheinung (Daniels, 2005). Auch heute ist das Erreichen und Erhalten der Compliance, trotz aller Fortschritte in der Pharmakotherapie, eine Herausforderung. Aufgrund der großen Bedeutung von Arzneimittelcompliance für Patienten, hat sich sogar ein neuer Forschungszweig entwickelt. Die so genannte „Pharmionics-Forschung“ beschäftigt sich mit der quantitativen Erfassung des Verhaltens von Patienten gegenüber ihrer Arzneimittelaufnahme (Vrijens et al., 2005). Die regelmäßige und korrekte Einnahme von Arzneimitteln, insbesondere von so genannten „nicht-verzeihenden“ Arzneimitteln, wie den Immunsuppressiva, stellt besonders bei chronischen Erkrankungen und Therapien die wesentliche Voraussetzung für den Therapieerfolg dar (WHO, 2003).

Für den Begriff Compliance haben sich viele bedeutungsähnliche Ausdrücke entwickelt, die in der Literatur teilweise überlappend gebraucht werden. Der Begriff „Persistenz“ gibt das Beibehalten einer Therapie beziehungsweise die Regelmäßigkeit des Einnahmeverhaltens an. „Concordance“ spiegelt die Akzeptanz der Empfehlungen des Arztes/Apothekers durch den Patienten in einem partnerschaftlichen Verhältnis wider (Mullen, 1997). Vor allem der

Begriff „Adherence“ („Einhaltung“) wird vermehrt im angelsächsischen Sprachraum verwendet und berücksichtigt zusätzlich das notwendige Einverständnis des Patienten gegenüber den therapeutischen Empfehlungen, sowie die Bereitschaft des Apothekers oder Arztes, medizinische Anweisungen und Strategien auf die Möglichkeiten und Wünsche des Patienten abzustimmen (WHO, 2003). In Deutschland wird hauptsächlich der Begriff Compliance verwendet. Auch die National Library of Medicine behält den Terminus „patient compliance“ im MeSH-Index bei (Simons et al., 2007).

Die Ursachen von Non-Compliance sind vielschichtig und komplex (De Geest et al., 1995). Im Jahre 2003 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die folgenden fünf gleichbedeutenden Dimensionen von compliancebeeinflussenden Faktoren beschrieben: Indikation (Krankheitsbild, Schweregrad, Therapiemöglichkeiten), Therapie (Therapiedauer, Dosierungsfrequenz, UAW, Therapieänderungen), Patienten (Bildungsstatus, Einstellungen und Erwartungen, Vergesslichkeit), Sozioökonomie (soziales Umfeld, Arbeitslosigkeit, Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit) und Gesundheitssystem (Arzt-Patienten-Beziehung, Arzneimittelzuzahlungen, Arbeitsüberlastung). Die nach Kugler modifizierte Abbildung stellt ebenfalls Parameter dar, die sich auf die Compliance auswirken können. Viele Hindernisse, wie Vergesslichkeit, Sorglosigkeit, mangelnde Motivation, ungenügende Aufklärung, Ängste, Depressivität, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Mangel an sozialer Unterstützung etc. können die Compliance beeinflussen. Einer Studie von Kory et al. zufolge macht Vergesslichkeit jedoch den prozentual größten Anteil aus (Kory et al., 1999).

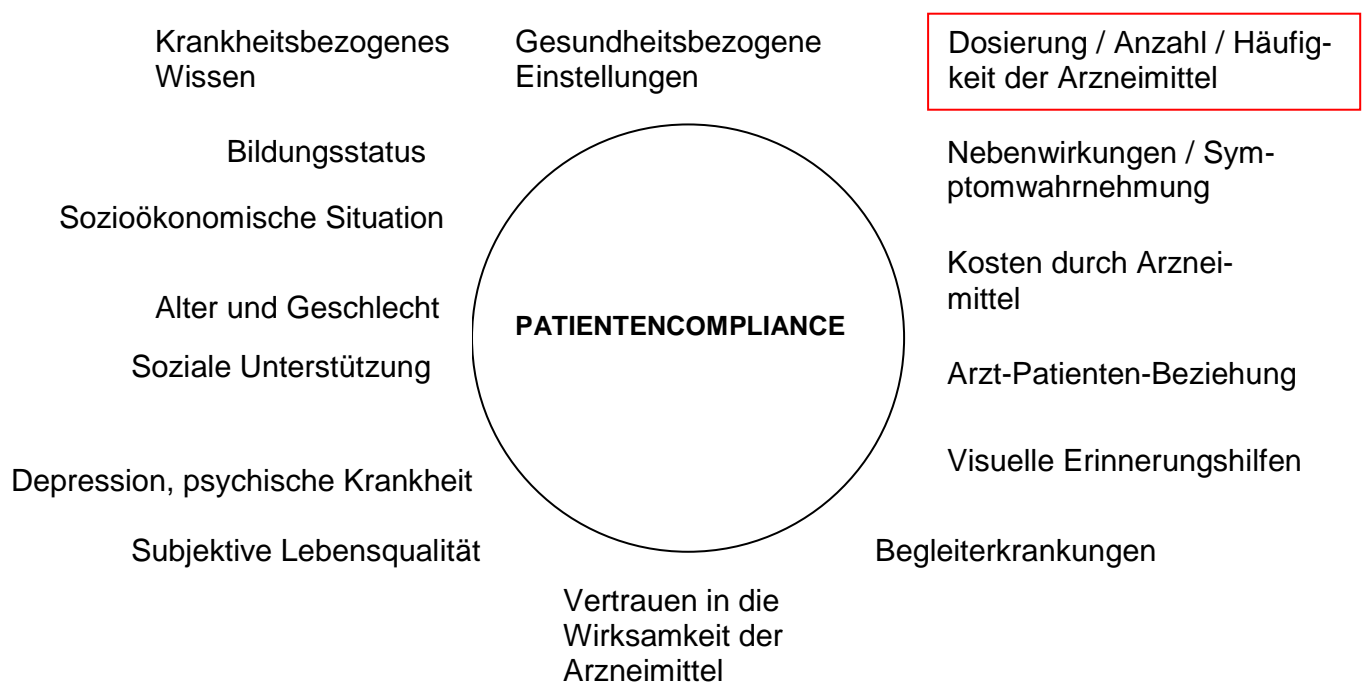


Abb. 1: Compliancebeeinflussende Faktoren bei transplantierten Patienten (modifiziert nach Kugler, 2007)

Abbildung 1 zeigt unter anderem, dass Compliance negativ mit steigender Anzahl an täglich einzunehmenden Arzneimitteln und mit der Komplexität des Therapieregimes assoziiert ist. Eine mögliche Strategie die Compliance zu fördern, ist daher die Anzahl von täglichen Einnahmen durch Arzneimittel mit verlängerter Wirkstofffreisetzung zu reduzieren.

Medizinische Folgen der Non-Compliance bestehen unter anderem in Therapieversagen, erhöhter Morbidität, Folgeerkrankungen, Reboundeffekten und/oder vorzeitigem Tod. Pharmakoökonomische Auswirkungen durch Non-Compliance bei der Arzneimittelleinnahme sind zum einen die direkten Kosten, wie zusätzliche Kosten durch Krankenhaus- oder Pflegeheimeinweisungen, zusätzliche diagnostische und therapeutische Maßnahmen, nicht eingenommene Arzneimittel und zum anderen indirekte Kosten, wie Verlust an Produktivität durch Arbeitsausfälle. In Deutschland werden die Kosten der Non-Compliance auf etwa zehn Milliarden Euro pro Jahr geschätzt (Gorenoi et al., 2007). Die Belastungen mit chronischen Erkrankungen sollen in Deutschland durch den demographischen Wandel bis 2020 weiter ansteigen, wodurch auch die Problematik der Non-Compliance zunehmen wird. Letztendlich ist das teuerste Arzneimittel für das Gesundheitssystem und vor allem für die Gesundheit des Patienten das vom Patienten nicht oder nicht korrekt angewandte Arzneimittel.

1.1.2 Formen der Non-Compliance und Maßnahmen zur Complianceförderung

Non-Compliance kann in verschiedenen Formen auftreten. Wird das Rezept gar nicht erst eingelöst, bezeichnet man dies als so genannte primäre Non-Compliance. Die übrigen Formen, das heißt die Abweichung von der Verordnung nach Einlösen des Rezepts, zählen zur sekundären Non-Compliance. Von intelligenter Non-Compliance spricht man, wenn ein Patient bewusst aufgrund unerwünschter Arzneimittelwirkungen oder mangelndem Therapieerfolg die Medikation absetzt. Tabelle 1 zeigt im Überblick verschiedene Formen der Non-Compliance, sowie deren mögliche Ursachen (Geisler, 1992). Des Weiteren sind Folgen aufgezeigt, die aus Non-Compliance resultieren können und Strategien, mit welchen diese angegangen werden können, um die Compliance zu fördern und damit eine „Win-Win-Situation“ für alle an der Therapie beteiligten Parteien hervorzurufen.

Tab. 1: Formen der Non-Compliance und Maßnahmen zur Complianceförderung

Formen der Non-Compliance	Ursachen für Non-Compliance	Mögliche Folgen von Non-Compliance	Maßnahmen zur Förderung der Compliance
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Nichteinlösen eines Rezepts (=Primäre Non-Compliance) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Kommunikations- oder Vertrauensprobleme zwischen Arzt und Patient 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Kein Behandlungserfolg 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Regelmäßige Betreuungsgespräche ◆ Förderung der Motivation; Hoffnung auf Therapieerfolge wecken ◆ Therapieziele zur Erhöhung des Durchhaltevermögens definieren
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Frequenzfehler (Arzneimittel wird statt 2 x täglich nur 1 x täglich eingenommen) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Zu schwieriges Therapieschema ◆ Polypharmazie (Einnahme mehrerer, unterschiedlicher Arzneimittel zur gleichen Zeit) ◆ Unfähigkeit den Einnahmевorschriften zu folgen 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Schwankende Arzneistoffspiegel ◆ Möglicherweise unzureichende Symptomlinderung ◆ Verminderter oder kein Behandlungserfolg 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Möglichst einfache Therapieschemata ◆ Abgabe von schriftlichen Informationshilfen (präzise, einfach, verständlich, patientengerecht) ◆ Integration der Arzneimitteleinnahme in den Alltag des Patienten
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Anwendung zum falschen Zeitpunkt (Nichtbeachtung der Arzneimittel-einnahme vor, zu oder nach der Mahlzeit oder im richtigen Einnahmeintervall) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Fehlende, falsche oder ungenügende Information ◆ Unfähigkeit den Einnahmевorschriften zu folgen 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Wirkungsverlust ◆ Verminderter oder kein Behandlungserfolg ◆ UAW 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Individuelle Abstimmung der Einnahmezeiten auf den Tagesablauf des Patienten ◆ Intensive Information / Schulung (Dosierung, Dosierungsintervall, Zeitpunkt der Einnahme, Wechselwirkungen und UAW)
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Drug Holidays (Längere Pausen – mehr als 48 Stunden wird kein Arzneimittel eingenommen) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Zwischenzeitliche Besserung der Erkrankung, vermindertes Krankheitsgefühl ◆ Wunsch nach Therapiepause 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Symptome kehren zurück ◆ Möglicherweise verstärkte Symptome durch Reboundeffekt 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Information des Patienten über die Notwendigkeit und Nutzen seiner Arzneimitteltherapie und den möglichen Schaden bei Nichtanwendung
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Applikationsfehler (Die Arzneiform wird falsch angewendet) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Komplizierte Anwendungstechnik ◆ Fehlende, falsche oder ungenügende Information ◆ Unfähigkeit den Einnahmевorschriften zu folgen 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Schwankende Arzneistoffspiegel ◆ Wirkungsverlust ◆ UAW 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Intensive Information / Schulung (Dosierung, Dosierungsintervall, Zeitpunkt der Einnahme, Wechselwirkungen) ◆ Schulung der Applikationstechnik unter fachlicher Aufsicht und Korrigieren von Fehlern

Tab. 1 Fortsetzung: Formen der Non-Compliance und Maßnahmen zur Complianceförderung

Formen der Non-Compliance	Ursachen für Non-Compliance	Mögliche Folgen von Non-Compliance	Maßnahmen zur Förderung der Compliance
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Unterlassung (Eine oder mehrere Dosen des Arzneimittels werden nicht eingenommen) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Vergesslichkeit ◆ Packung liegt nicht griffbereit ◆ Komplizierte Anwendungstechnik ◆ Störung des Alltags 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Arzneistoffspiegel sinkt ◆ Wirkungsverlust ◆ Krankheits-/ Symptomverschlechterung 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Erinnerungshilfen, z.B. Kalenderpackungen, Tages- oder Wochendosetten, elektronische Pillenbox ◆ Umstellen auf fixe Arzneistoffkombinationen und Retardformulierungen ◆ Einbeziehen des Partners oder Familienmitgliedern in die Therapie (z.B. durch Teilnahme an Beratungsgesprächen) ◆ Anpassung des Therapieschemas an den Alltag (Schule, Beruf, Reisen); Verbinden der Einnahme mit täglichen Ritualen ◆ Schulung des Patienten im Umgang mit seiner Applikationsform
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Dosierungsfehler (Unterdosierung/ Überdosierung) 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Ängste und Bedenken vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen ◆ Übermäßige Arzneimittel-einnahme nach dem Motto „viel hilft viel“ 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Absinken/ Ansteigen des Arzneistoffspiegels ◆ Wirkungsverlust ◆ Wiederauftreten von Symptomen ◆ UAW bis toxische Wirkungen 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Besprechen der UAW ◆ Aufklären des Patienten über die möglichen Schäden bei Über-/ Unterdosierung
<ul style="list-style-type: none"> ◆ Therapieabbruch oder Therapieweiterführung ohne Indikation 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Fehlende, falsche oder ungenügende Information ◆ Ängste und Bedenken vor unerwünschten Arzneimittelwirkungen ◆ Arzneimittel kann der richtigen Indikation nicht zugeordnet werden 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Wirkungsverlust ◆ Wiederauftreten von Symptomen ◆ UAW 	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Aufklären des Patienten über die möglichen Folgen eines Therapieabbruchs/ -weiterführung ◆ Information des Patienten über die Notwendigkeit und Nutzen seiner Arzneimitteltherapie und den möglichen Schaden bei Nichtanwendung oder Anwendung ohne Indikation ◆ Einbeziehen des Partners oder Familienmitgliedern in die Therapie (z.B. Zuordnung der Arzneimittel zur entsprechenden Indikation)

1.1.3 Methoden zur Compliancemesung

Zur Ermittlung der Arzneimittelcompliance stehen unterschiedliche Methoden zur Verfügung, welche in direkte und indirekte Verfahren eingeteilt werden. Zu den direkten Messmethoden zählen die Beobachtung der Arzneimittelaufnahme, sowie die Ermittlung der Konzentration des Arzneistoffes selbst, dessen Metabolite oder von Markern im Blut oder Urin mittels biochemischer Methoden. Wenn diese Methoden im Alltag praktikabel wären, würden sie den Goldstandard zum Nachweis darstellen, ob Patienten das verordnete Arzneimittel tatsächlich und in einer adäquaten Dosierung eingenommen haben. Ersteres Verfahren eignet sich jedoch aus ethischen Gründen nicht zur breiten Anwendung und die Ergebnisse der aufwendigen und kostenintensiven Testverfahren hängen stark von deren Validität, sowie der Zeit nach Arzneimittelaufnahme ab und belasten den Patienten durch häufige Blut- und Urinproben. Zu den indirekten Methoden der Compliancemesung zählen der so genannte Pill Count (= Arzneimittelschwundmessungen), Messungen eines erwarteten biologischen Effekts (z.B. Blutdruckmessung bei Hypertoniepatienten), die Selbsteinschätzung durch den Patienten, Patientenbefragung mittels standardisierter Fragebögen oder Interviews, das Erfassen von Medikationsprofilen oder das Führen von Patienten-Tagebüchern und schließlich elektronische Messsysteme (z.B. MEMS[®] = Medication Event Monitoring Systems, Aardex Ltd., Zug, Schweiz). Allerdings bestehen Unsicherheiten, inwieweit die durch den Patienten in Fragebögen oder Interviews angegebene Compliance, beziehungsweise die durch Pill Count oder MEMS[®] ermittelte Dosisanzahl auch tatsächlich mit der Einnahme durch den Patienten korreliert. Die Arzneimittelaufnahme kann nicht direkt nachgewiesen werden, es lässt sich nur auf eine Einnahme schließen. Die mittels indirekter Methoden, insbesondere mittels Pill Count oder Selbsteinschätzung gemessene Compliance, wird häufig überschätzt, da der Patient den Wunsch hegt compliant zu erscheinen und damit bewusst das Ergebnis der Compliancemesung beeinflussen kann (Pullar et al., 1989, De Geest et al., 1996). Andererseits ist es auch möglich, dass der Patient seine vergessenen Einnahmen selbst nicht realisiert. Der Pill Count macht zudem keine Aussage zur Arzneimittelaufnahme im richtigen Zeitintervall. Im Vergleich zu den anderen indirekten Messverfahren gelten die elektronischen Messungen als besonders valide, insbesondere bezüglich der Erfassung des Zeitintervalls zwischen den Einnahmen und der zuverlässigen Darstellung von Compliancemustern, womit diese Methode als Methode der Wahl angesehen wird, die besser als die direkten Methoden mit dem Alltag des Patienten vereinbar ist (Hasford et al., 1998, De Geest et al., 1999). Es hat sich gezeigt, dass die isolierte Betrachtung der Compliance mit einer Messmethode ein verzerrtes Bild der tatsächlichen Compliance ergibt. Daraus kann geschlossen werden, dass letztendlich nur die Kombination verschiedener Methoden eine zuverlässige Einschätzung der Compliance zulässt. In der folgenden Tabelle 2 sind die Vor- und Nachteile der verschiedenen Compliance-Messmethoden im Überblick dargestellt.

Tab. 2: Methoden der Compliance-Messung (modifiziert nach Osterberg et al.)

Messmethode	Vorteile	Nachteile
<u>Direkte Messverfahren</u> Direkte Beobachtung der Arzneimittel-einnahme	Zuverlässigste Methode	In der Praxis nicht praktika-bel
Messung der Konzentration von Arzneistoffen oder Metaboliten im Blut	Objektive Messmethode	Abhängig von Faktoren, wie Validität der Methode oder Zeit der Arzneimittelleinnahme, aufwendig, teuer, nur punktuelle Aussage
Messung von biologischen Markern im Blut oder Urin	Objektive Messmethode, in klinischen Studien	Aufwendig, teuer, nur punktuelle Aussage
<u>Indirekte Messverfahren</u> Pill Count (=Arzneimittelschwundmessung)	Objektive Messmethode, einfach durchzuführen	Durch Patienten manipulierbar, häufige Überschätzung der Compliance
Messung des biologischen Effekts	Einfach durchzuführen	Nur für wenige Arzneistoffklassen geeignet, viele Störfaktoren haben Einfluss
Fragebögen, Interviews, Selbsteinschätzung	Einfach durchzuführen, kostengünstig, am häufigsten in der Praxis eingesetzte Methode	Unzuverlässig, häufige Überschätzung der Compliance
Erfassung von Medikationsprofilen, Rezepteinlösung	Objektive Messmethode, einfache Datenerhebung	Ungenau
Patiententagebücher	Einfach durchzuführen	Durch Patienten manipulierbar, nur eingeschränkt für wissenschaftliche Zwecke geeignet
Elektronische Messsysteme	Genau, zuverlässige Methode, einfach zu messen, Erfassung von Compliance-mustern	Teuer, aufwändig

1.1.4 Arzneimittelcompliance in Abhängigkeit von der Dosierungshäufigkeit

Komplexe Therapieregime mit unterschiedlichen Arzneimitteln und speziellen Einnahmemodalitäten stellen hohe Anforderungen an den Patienten. Vielfach liegt die Ursache für Non-Compliance in komplexen Einnahmeplänen mit vielen verschiedenen Arzneimitteln. Im täglichen Leben ist es oft schwer, diese genau einzuhalten. Selbst ein äußerst gewissenhafter Patient, der regelmäßig seine Morgendosis einnimmt, vergisst von Zeit zu Zeit die Abenddosis (TransplanatioNews, Astellas Pharma GmbH, München, Ausgabe 8, 2008). Besonders schwer fällt es Patienten feste Einnahmezeitpunkte in den Tagesablauf zu integrieren oder

den korrekten Abstand zu Mahlzeiten einzuhalten. Bereits 1989 wiesen Cramer et al. darauf hin, dass eine erhöhte Dosisfrequenz negative Auswirkungen auf die Compliance hat (Cramer et al., 1989). Eisen et al. zeigten ebenfalls eine eindeutige Korrelation von Dosierfrequenz, das heißt der Anzahl der Applikationen pro Tag, und Arzneimittelcompliance (Eisen et al., 1990). Demzufolge ist die Compliance umso besser, je einfacher das Therapie-schema ist. Ein Literaturreview von Laederach-Hofmann und Bunzel ergab auch eine eindeutige Beziehung zwischen der Dosierfrequenz und Arzneimittelcompliance (Laederach-Hofmann und Bunzel, 2000b). Denhaerynck et al. beschrieben in ihrer Publikation aus dem Jahre 2007, dass bei einer erforderlichen Zweimalgabe der Medikation im Extremfall nur an jedem vierten Tag die korrekte Anzahl an Tabletten eingenommen oder nur etwa jede fünfte Einnahme zum richtigen Zeitpunkt erfolgte (Denhaerynck et al., 2007). Die prospektive, multizentrische Studie von Weng et al. zeigte bei nierentransplantierten Patienten, dass eine einmal tägliche Dosierung mit einer signifikant besseren Compliance assoziiert ist, als eine zweimal tägliche Dosierung ($p=0,003$). Die Wahrscheinlichkeit für eine korrekte Einnahme kann sich mehr als verdoppeln, wenn die Einnahmefrequenz von zweimal täglich auf einmal halbiert wird (Weng et al., 2005).

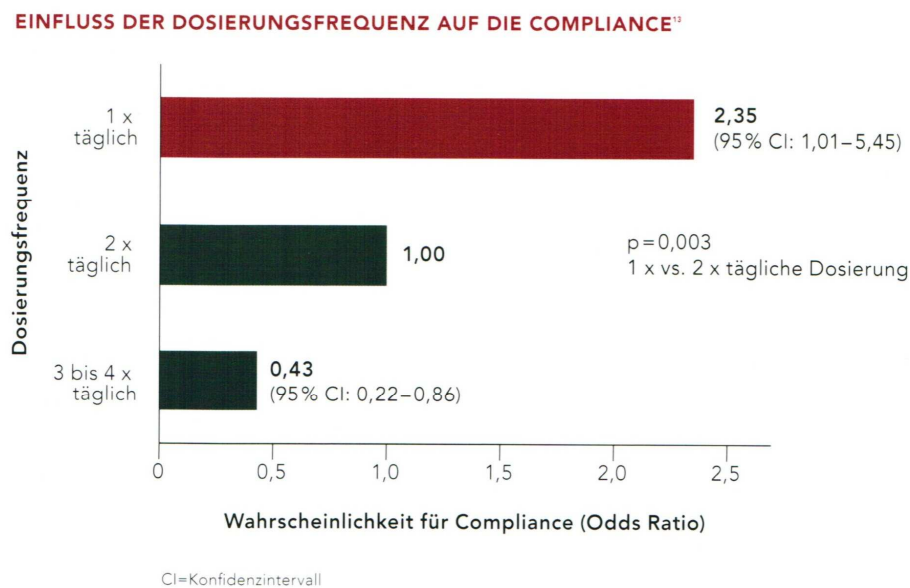


Abb. 2: Einfluss der Dosierfrequenz auf die Compliance (Weng et al., 2005)

Patienten scheinen eine häufigere Einnahme als Störfaktor im Tagesablauf und den Lebensgewohnheiten zu sehen. Die einmal tägliche Einnahme ist laut Hardstaff et al. ideal, wobei laut Robbins et al. die morgendliche Einnahme gegenüber der abendlichen Einnahme mit einer besseren Compliance verbunden ist (Hardstaff et al., 2003, Robbins et al., 1999). In Tabelle 3 ist eine Auswahl an Studien zusammengefasst, welche explizit den Unterschied zwischen der Häufigkeit der täglichen Einnahme und Complianceraten zeigen.

Tab. 3: Auswahl an Studien zur Compliance in Zusammenhang mit der Dosierungsfrequenz

Autor	Methode	Indikation	Patienten- zahl [n]	Ergebnisse
Blaschke T., 2008	MEMS®	HIV	1800	1-mal täglich 10% höhere Complianceraten als 2-mal täglich
Comté et la., 2007	MEMS®	HIV	237 (1-mal täglich) 245 (2-mal täglich)	1-mal täglich: OR: 93,5% 2-mal täglich: OR: 84,5%
Weng et al., 2005	MEMS®	NTX	278	1-mal täglich: OR: 2,35 (95% CI: 1,01 – 5,45) 2-mal täglich: OR: 1,00 3-mal täglich: OR: 0,43 (95% CI: 0,22 – 0,86)
Portsmouth, 2005	MEMS®	HIV	43 (21 Patienten 2-mal täglich, 22 Patienten 1-mal täglich)	1-mal täglich: TC: 99,4%; DC: 94%; TiC: 85,3% 2-mal täglich: TC: 97,7%; DC: 92,6%; TiC: 79,1%
Kardas et al., 2004	MEMS®	Angina Pec- toris	nicht bekannt	Die DC und TiC war mit der 1-mal täglichen Einnahme oraler Nitrate signifikant höher als mit der 2-mal täglichen Einnahme
Iskedjian et al., 2002	→ Meta- analyse	Hypertonie	11.485 (1-mal täglich: 1830, 2- mal täglich: 4.405, > 2-mal täglich: 4147, Multi-Drug- Therapie: 9655)	1-mal täglich: DC: 91,4% 2-mal täglich: DC: 92,7% > 2-mal täglich: DC: 87,1% Multiple-Drug-Therapie: DC: 83,2%
Claxton, 2001	MEMS® → Review aus 76 Studien	unterschied- lich	nicht bekannt	1-mal täglich: DC: 79% 2-mal täglich: DC: 69% 3-mal täglich: DC: 65% 4-mal täglich: DC: 51%
Girvin et al., 1999	Pill Count + MEMS®	Hypertonie	108 (4x je 27 Patienten)	Die Compliance war mit der 1-mal täglichen Einnahme signifikant besser als mit der 2-mal täglichen Einnahme, jedoch kein Unterschied im Therapieerfolg nach 16 Wochen
Brown et al., 1997	Pill Count	KHK	62 (31 Patienten 2-mal täglich, 31 Patienten 4-mal täglich)	2-mal tägliche Einnahme: Compliance = 95% 4-mal tägliche Einnahme: Compliance = 85% Signifikante Verbesserung im Blutlipidprofil nach 16 Monaten
Brun, 1994	MEMS®	Angina Pec- toris	31	Die TC, DC und TiC war mit der 1-mal täglichen Einnahme von 5-Isosorbid-Mononitrat signifikant höher als mit der 2-mal täglichen Einnahme
Eisen et al., 1990	MEMS®	Hypertonie	105	1-mal täglich : TC: 83% 3-mal täglich : TC: 59%
Cramer et. al., 1989	MEMS®	Langzeittherapie	nicht bekannt	1-mal täglich: TC: 87% 2-mal täglich: TC: 81% 3-mal täglich: TC: 77% 4-mal täglich: TC: 39%
Pullar et al., 1988	Pill Count und Inter- views	Diabetes mellitus Typ II	197	Beste Compliance mit der 1-mal täglichen Einnahme, etwas geringere Compliance mit der 2-mal täglichen Einnahme, deutlich geringere Einnahme mit der 3-mal täglichen Einnahme
Baird et al., 1984	Pill Count	Hypertonie	389 (196 Patien- ten 1-mal täg- lich, 193 Patien- ten 2-mal täg- lich)	Die Compliance war mit der 1-mal täglichen Einnahme signifikant besser als mit der 2-mal täglichen Einnahme, jedoch kein Unterschied im Therapieerfolg nach 10 Wochen

Eine große Entlastung für Patienten stellen daher retardierte Zubereitungen dar, denn sie ermöglichen eine weniger häufige Einnahmefrequenz bei Wirkstoffen mit kurzer Halbwertszeit. Seit Juni 2007 steht eine neue retardierte Formulierung von Tacrolimus unter dem Namen Advagraf® zur Verfügung. Mit Advagraf® vereinfacht sich das Therapieregime dahingehend, dass das Basisimmunsuppressivum nur noch einmal täglich morgens eingenommen werden muss und der Patient abends an keinen „festen“ Einnahmetermin denken muss. Außerdem reduziert sich in den meisten Fällen die Anzahl der einzunehmenden Kapseln erheblich. In Abbildung 3 ist der Vergleich der täglichen Kapselzahl zwischen Prograf®, der Formulierung von Tacrolimus zur zweimal täglichen Einnahme und Advagraf® zur einmal täglichen Einnahme, aufgezeigt. Im Extremfall bleibt dem Patienten die Einnahme von täglich 5 Kapseln erspart, wenn er beispielsweise bei einer Tagesdosis von 5 mg Tacrolimus von Prograf® 6 Kapseln einnehmen müsste (morgens und abends jeweils 2,5 mg = 2 x 1 mg Kapseln plus 1 x 0,5 mg Kapsel) und von Advagraf® nur eine 5 mg Kapsel am Morgen.

VERGLEICH DER TÄGLICHEN KAPSELMENGEN
 Prograf® (2 x täglich) – ADVAGRAF® (1 x täglich)










Dosierung	3 mg		5 mg		7 mg	
	Prograf®	ADVAGRAF®	Prograf®	ADVAGRAF®	Prograf®	ADVAGRAF®
Morgens						
Abends		X		X		X
Gesparte Kapseln	1		5		5	

Abb. 3: Vergleich der täglichen Anzahl an Kapseln von Prograf® gegenüber Advagraf® (Astellas Pharma GmbH)

Die Auswirkung der täglichen Einnahmehäufigkeit auf die Compliance fällt bei einer lang- oder wie bei der immunsuppressiven Therapie sogar lebenslang andauernden Behandlung deutlich stärker ins Gewicht als bei einer kurzzeitigen Behandlung. So profitieren beispielsweise ebenfalls HIV-Patienten von der nur noch einmal täglichen Einnahme des koformulierten Proteaseinhibitor aus Lopinavir und Ritonavir. Laut Portsmouth et al. haben HIV-Patienten ebenfalls einen Vorteil von der retardierten Formulierung von Stavudine, einem nucleosidischen reversen Transkriptase-Inhibitor und Maitland et al. zufolge von der Kofor-

mulierung von Abacavir und Lamivudin in einer Tablette (Portsmouth, 2005, Maitland et al., 2008). Bereits 1994 zeigte Brun J. den gleichen Effekt der Verbesserung der Compliance bei Patienten mit der einmal täglichen Einnahme von 5-Isosorbid-Monohydrat (Brun, 1994).

1.2 Immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation

Zur Vermeidung der Abstoßung eines transplantierten Organs ist von Beginn an und lebenslang eine postoperative Behandlung mit Immunsuppressiva indiziert. Azathioprin war das erste Immunsuppressivum, das Anfang der 60er Jahre, also kurz nach den Anfängen der Transplantationsmedizin, in Kombination mit Cortison zur Immunsuppression nach Transplantation eingesetzt wurde (Fung, 2004). Nachteil dieser Immunsuppression war die relativ unspezifische Wirkung und die damit verbundenen unerwünschten Wirkungen. In den 70er Jahren entwickelte man polyklonale Antikörper, die jedoch durch ihren tierischen Ursprung und ihre damals geringe Qualität und Quantität teilweise massive unerwünschte Wirkungen und lebensbedrohliche Komplikationen auslösten. Erst das 1976 entdeckte Ciclosporin A brachte den Durchbruch in der Rejektionsprophylaxe und verbesserte so die Transplantationsergebnisse (Breidenbach, 2004). Seit 1979 wurde Ciclosporin A in Kombination mit Kortikosteroiden und Azathioprin bei lebertransplantierten Patienten zur Basisimmunsuppression angewandt und innerhalb kürzester Zeit verdoppelten sich die Transplantat- und Patientenüberlebensraten. Durch den 1984 eingeführten monoklonalen Antikörper Okt 3 konnten auch steroidresistente Rejektionen besser beherrscht werden. Die klinische Zulassung des 1987 entdeckten Calcineurininhibitors Tacrolimus, der erstmals 1989 von Starzl eingesetzt wurde, führte 1994 zur weiteren Verbesserung der Ergebnisse (Starzl, 1989 und 2000, Todo et al., 1990, Fung et al., 1991). In zwei großen Multicenterstudien (European FK506 Multicentre Liver Study Group 1994, The U.S. Multicenter FK506 Liver Study Group, 1994) stellte sich Tacrolimus als noch potenteres Immunsuppressivum heraus. Mitte der 90er Jahre wurden die beiden Interleukin-2-Rezeptor-Antagonisten Daclizumab (Zenapax[®]) und Basiliximab (Simulect[®]) entwickelt, die insbesondere initial nach Transplantation die Aktivierung der T-Zellen inhibieren und damit in der Frühphase auftretende Abstoßungsreaktionen verhindern können. Heutzutage basiert die Immunsuppression hauptsächlich auf den Calcineurininhibitoren Ciclosporin A (Sandimmun[®] Optoral, Neoral[®]) und Tacrolimus (Prograf[®] und Advagraf[®]). Seltener eingesetzt wird der mTOR-Inhibitor Sirolimus (Rapamune[®]). Häufig werden diese Immunsuppressiva mit Mycophenolatmofetil (Cellcept[®], Myfortic[®]) und gelegentlich mit Kortikosteroiden (Prednisolon, Methylprednisolon) kombiniert. Eine weitere Therapieoption stellt Everolimus (Certican[®]) dar, das bisher jedoch noch nicht für die Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei lebertransplantierten Patienten zugelassen ist.

1.2.1 Compliance lebertransplanteder Patienten mit der immunsuppressiven Therapie

Die Compliance bezüglich der Einnahme von Immunsuppressiva ist wesentlich für das Überleben des Transplantats nach Lebertransplantation. Mor et al. zeigten in einer retrospektiven Studie mit 375 Patienten, dass Non-Compliance mit der immunsuppressiven Therapie ein Hauptgrund für spätakute Abstoßungsreaktionen ab dem 6. Monat nach Lebertransplantation ist (Mor et al., 1992). Eine ebenfalls retrospektive Studie bei lebertransplantierten Patienten zeigte, dass 10,2% der Todesfälle und 30,6% der chronischen Abstoßungen, die eine Retransplantation erforderlich machten mit Non-Compliance assoziiert waren (O'Carroll et al., 2006). Non-Compliance mit der immunsuppressiven Therapie bei nierentransplantierten Patienten erhöht laut Vlaminck et al. das Risiko für späte akute Abstoßungen um den Faktor 3,2 und ist nachweislich mit vermehrt auftretenden Transplantatverlusten verbunden (Vlaminck et al., 2004, Gaston et al., 1999, Vasquez et al. 2003). Einem Review verschiedener Studien von Butler et al. zufolge ist die Wahrscheinlichkeit für einen Transplantatverlust bei non-complianten, nierentransplantierten Patienten 7-fach höher als bei korrekter und regelmäßiger Einnahme der Immunsuppression (Butler et al., 2004). Non-Compliance bei der Einnahme von Immunsuppressiva wird als bedeutendstes Hindernis für das Transplantatüberleben betrachtet (Chisholm et al., 2001). Demnach sollten Transplantatempfänger in Bezug auf die Compliance mit der Arzneimitteltherapie hoch motiviert sein. In der Literatur werden jedoch Non-Complianceraten bei organtransplantierten Patienten von 20 bis 50 % beschrieben. Auch das Wissen, dass ein Transplantatverlust den Tod des Patienten bedeutet, wie es z.B. bei Herz und Leber der Fall ist, verhindert non-compliantes Verhalten nicht (Laederach-Hofmann und Bunzel, 2000a, Dew et al. 1999).

In Tabelle 4 sind die Ergebnisse von Studien zur Compliancemesung bei lebertransplantierten Patienten dargestellt.

Tab. 4: Studien zur Compliancemesung bei lebertransplantierten Patienten

Literatur	Patientenkollektiv	Patientenzahl [n]	Messmethode	Compliancerate
Kaiser, V., 2009, Mainz, Deutschland	LTX 2 y.p.t., 5 y.p.t., 7 y.p.t.	29	MEMS® (6 Monate)	DC: 81% (19-100%) TC: 92% (51-105%) TiC: 74% (5-100%)
Klein et al., 2009, Mainz, Deutschland	LTX d.p.t.	41	MEMS® (12 Monate)	<u>pharmazeutisch betreute Patienten: 92%</u> DC: 90% (77-100%) TC: 100% (89-107%) TiC: 88% (70-100%) <u>nicht pharmazeutisch betreute Patienten: 58%</u> DC: 81% (57-99%) TC: 97% (84-111%) TiC: 81% (57-98%)

Literatur	Patientenkollektiv	Patientenzahl [n]	Messmethode	Compliance rate
Berquist et al., 2008, USA	LTX ≥ 6 m.p.t.	111 (Kinder)	Selbsteinschätzung	73%
Fredericks et al., 2008, USA	LTX n.d.	25 (Kinder)	Blutspiegel	68%
Shemesh et al., 2008, USA	LTX ≥ 6 m.p.t.	23 (Kinder)	Blutspiegel	<u>ohne Schulung:</u> 61% <u>mit Schulung:</u> 87%
Maikranz et al., 2007, USA	LTX u. NTX ≥ 6 m.p.t.	70 (Kinder)	MEMS® (3 Monate)	TC: 69% (67-100%)
Berquist et al., 2006, USA	LTX ≥ 1 y.p.t.	97 (Kinder)	Selbsteinschätzung	62%
O'Carroll et al., 2006, Schottland	LTX ≥ 6 m.p.t.	33	Blutspiegel	85%
Drent et al., 2005, Niederlande	LTX ≥ 1 y.p.t.	108	MEMS® (4 Monate)	TC: 100% (60-105%) DC: 99% (58-100%) TC: 94% (42-100%)
Shemesh et al., 2004, USA	LTX ≥ 1 y.p.t.	81 (Kinder)	Blutspiegel	70%
Berlakovich et al., 2000, Österreich	LTX ≥ 9 m.p.t.	118	Blutspiegel	84%
Berlakovich et al., 1994, Österreich	LTX n.d.	44	Blutspiegel	92%
Osorio et al., 1994, USA	LTX ≥ 7 m.p.t.	74	Selbsteinschätzung	97%
Schweizer et al., 1990, USA	LTX n.d.	13	Blutspiegel	77%

1.2.2 Aktuelle Entwicklungen bei der Immunsuppression nach Lebertransplantation

Gegenwärtige Entwicklungen zielen darauf ab, vergleichbare oder sogar potentere immunsuppressive Protokolle mit spezifischerer Wirkung zu entwickeln. Dabei steht vor allem eine Reduzierung der unerwünschten Wirkungen der Immunsuppressiva, wie die Nephrotoxizität, Stoffwechseleffekte (Hypertonie, Diabetes Mellitus (Oetjen et al., 2003), Hyperlipidämien, Osteoporose) und Tumore im Vordergrund. Folgende Optionen stehen bereits zur Verfügung:

- Synergistische immunsuppressive Wirkung durch Kombination mehrerer Präparate mit unterschiedlichem Wirkungsmechanismus
- Reduzierung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen durch Kombination mehrerer immunsuppressiver Arzneimittel, da dadurch niedrigere Dosierungen der Einzelsubstanz gewählt werden können
- Induktionstherapie mit monoklonalen Antikörpern zur Reduzierung der Steroiddosis bei effektiverem Schutz vor initialen Rejektionen (Basiliximab, Daclizumab)

- Steroidfreie immunsuppressive Protokolle unter Verwendung von Basiliximab oder Daclizumab
- Bei ausgeprägter Nephropathie Verzicht auf Calcineurininhibitoren und damit Reduzierung der nephrotoxischen Komponente (z.B. MMF, Sirolimus als Ersatz)

Beispiele für Kombinationstherapien sind zusammenfassend in Tabelle 5 dargestellt.

Tab. 5: Beispiele für Kombinationstherapien von Immunsuppressiva bei Transplantationspatienten (Tac= Tacrolimus, CsA= Ciclosporin A, Aza= Azathioprin, MMF= Mycophenolatmofetil, OKT3= monoklonaler Antikörper, ATG= Antithymozyten Globulin)

Immunsuppressive Therapie	Kombinationspartner
Dualtherapie	Tac oder CsA + Steroide CsA + polyklonaler Antikörper
Tripeltherapie	Tac oder CsA + Aza + Steroide Tac oder CsA + MMF + Steroide Tac oder CsA + Basiliximab + Steroide Tac oder CsA + Everolimus + Steroide
Quadrupeltherapie	Tac oder CsA + Aza + OKT3 + Steroide Tac oder CsA + Basiliximab + MMF + Steroide Tac oder CsA + ATG + Everolimus + Steroide

Im Folgenden werden die beiden erstgenannten Optionen näher erläutert. Durch die Kombination von Wirkstoffen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen wird versucht, ein hohes immunsuppressives Potential zu erreichen und gleichzeitig dosisabhängige unerwünschte Wirkungen zu reduzieren. Die Kombination von Tacrolimus oder Ciclosporin A mit additiv wirkenden Substanzen, wie Mycophenolatmofetil (MMF), das eine zusätzliche antivirale Wirkung zeigt, oder Everolimus mit einer antiproliferativen Wirkung, führt zu einer Reduzierung von akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen. Unter dieser Kombination bleibt die Rate an Infekten oder Tumoren im Langzeitverlauf konstant (Neumayer, 2001). Bei Patienten, die mit der Ciclosporin A als Basisimmunsuppression therapiert werden, werden signifikant höhere Dosen an MMF eingesetzt, als bei Patienten mit Tacrolimus als Basisimmunsuppression. Dies beruht darauf, dass die Kombination von Ciclosporin A und MMF mit niedrigeren MMF-Spiegeln einhergeht als die Kombination von Tacrolimus und MMF (Silva et al., 2007, Undre, Fujisawa GmbH, München). Besonders günstige Ergebnisse bezüglich Wirksamkeit und unerwünschten Wirkungen ergab die Kombination von Tacrolimus mit MMF, wobei MMF mit 2 g pro Tag dosiert wurde (Miller et al., 2000). Die unerwünschten Wirkungen von MMF, wie zum Beispiel Diarrhoen und Leukopenien, sind dosislimitierend. Zu beachten ist die erhöhte Eliminationsrate von Tacrolimus bei der gleichzeitigen Gabe von Steroiden und die

reduzierten Wirkspiegel von Tacrolimus bei parallelem Einsatz von Sirolimus. MMF hingegen hat in der Kombination keinen Einfluss auf den Tacrolimus-Spiegel.

Ein langfristiges Ziel ist es, durch Arzneimittelkombinationen eine Toleranzentwicklung beim Patienten zu bewirken, so dass sich eine immunsuppressive Therapie nach Organtransplantation erübrigen würde.

1.3 Immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus nach Lebertransplantation

Tacrolimus ist ein Macrolid-Lakton, das im Jahre 1984 aus Kulturen des gram-positiven Bakteriums *Streptomyces tsukubaensis* isoliert wurde und seit 1993 als Immunsuppressivum zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach Leber-, Nieren- und Herztransplantation zugelassen ist. Der Name Tacrolimus setzt sich aus folgenden Elementen zusammen:

T = Tsukuba (Fundort: Berg Tsukuba, Tokyo, Japan)

acrol = Macrolid (makrozyklische Struktur des Moleküls)

imus = Immunsuppression (Indikationsgebiet)

Der Calcineurininhibitor zeichnet sich durch eine starke immunsuppressive Wirkung aus und wird heutzutage als Basisimmunsuppressivum nach Lebertransplantation eingesetzt.

1.3.1 Pharmakokinetische und pharmazeutisch-technologische Eigenschaften von Tacrolimus

Tacrolimus weist ein hohes Molekulargewicht auf, ist hydrophob und wird im Gastrointestinaltrakt schlecht resorbiert. Der maximale Vollblutspiegel (c_{max}) wird rasch nach ein bis drei Stunden (t_{max}) erreicht. Die orale Bioverfügbarkeit liegt bei nur 20-25%, was auf einer prä-systemischen Metabolisierung beruht (Venkataramanan et al., 1995). Diese Metabolisierung findet überwiegend durch das in der Darmmukosa befindliche Cytochrom-P450-3A4-Isoenzym und p-Glykoprotein statt. Zudem ist die orale Bioverfügbarkeit abhängig von der Nahrungsaufnahme. Die Resorption von Tacrolimus ist am höchsten in nüchternem Zustand. Der Gallefluss hat keinen Einfluss auf die Resorption. Tacrolimus sollte deshalb mindestens eine Stunde vor dem Essen beziehungsweise zwei Stunden nach dem Essen eingenommen werden. Außerdem zeigt die Resorption von Tacrolimus einen circadianen Effekt. Die Resorption ist während der Nacht verzögert (Park et al., 2007). Die hohe inter- und intraindividuelle Variabilität in der Bioverfügbarkeit erfordert eine Dosisfindung auf Basis gemessener Blutspiegel. Tacrolimus stellt aufgrund seiner engen therapeutischen Breite ein typisches critical dose drug dar. Es toleriert also kaum eine Abweichung von der erforderlichen Einnahmemenge und vom Einnahmezeitpunkt. Außerhalb des engen therapeutischen Fensters

kommt es bei Überdosierung zu erhöhter Toxizität und bei Unterdosierung zu vermehrten Abstoßungsreaktionen (Kershner et al., 1996). Ziel ist, eine maßgeschneiderte, individuelle Tacrolimus-Dosis nach dem Motto „so viel wie nötig und so wenig wie möglich“ einzustellen, um jedem Patienten die wirksamste, jedoch am wenigsten toxische Behandlung zukommen zu lassen (Land, 2006). Tacrolimus-Blutspiegel müssen mittels Therapeutischem Drug Monitoring (= TDM) engmaschig überwacht und individuell angepasst werden (Jusko et al., 1995, Venkataramanan et al., 2001). In Abbildung 4 ist eine steile Dosis-Wirkungs-Kurve eines „nicht verzeihenden“ Arzneimittels dargestellt.

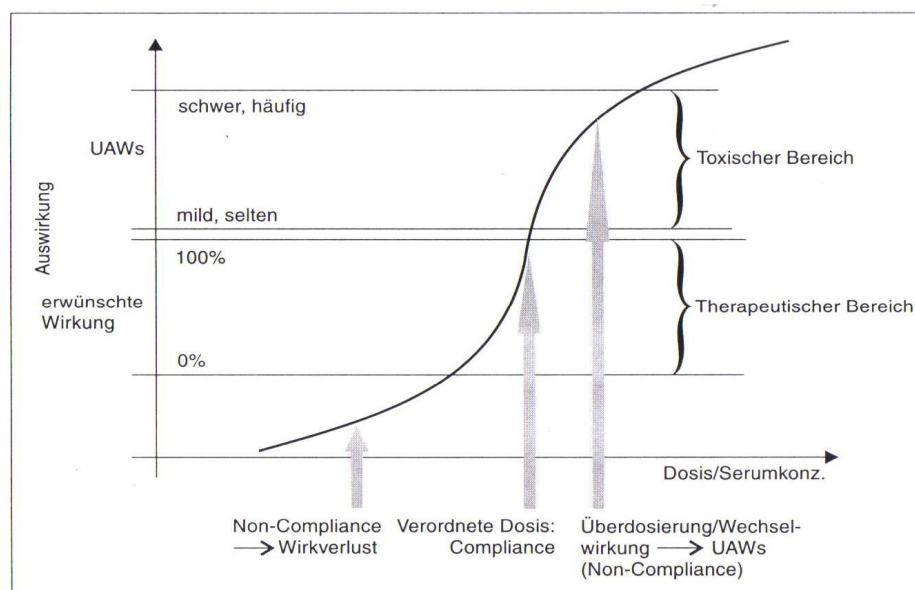


Abb. 4: Steile Dosis-Wirkungs-Kurve eines nicht-„verzeihenden“ Arzneimittels mit geringer therapeutischer Breite (Heuer et al., 1999)

Um die Wirkstoffkonzentration über einen längeren Zeitraum im therapeutischen Bereich und auf konstantem Niveau zu halten, ist es notwendig das jeweilige Immunsuppressivum regelmäßig und in bestimmten Intervallen einzunehmen. Tacrolimus muss, aufgrund seiner Eliminations-Halbwertszeit zweimal pro Tag, beziehungsweise in retardierter Form einmal pro Tag eingenommen werden. Im Steady-State besteht eine stark ausgeprägte Korrelation zwischen AUC und den gemessenen Talspiegeln im Vollblut, wodurch eine gute Abschätzung der systemischen Exposition möglich ist. Patienten können im Verhältnis 1:1 bezogen auf die Gesamttagesdosis von Prograf[®] auf Advagraf[®] umgestellt werden (Florman et al., 2005, Alloway et al., 2005). Die Dauer bis zum Erreichen des Steady-State beträgt 3-4 Tage. Die Korrelation der resultierenden AUC von Advagraf[®] ist mit Prograf[®] vergleichbar, wodurch es zu einer gleichwertigen Arzneimittelexposition kommt (Florman et al., 2007, Alloway et al., 2007, Heffron et al., 2007). Daher kann für Advagraf[®] das gleiche TDM, wie bei Prograf[®]-Einnahme, verwendet werden. Bei Messung des Blutspiegels wird in der Praxis meist der Talspiegel (C₀) verwendet, der unmittelbar vor der Einnahme der nächsten Dosis bestimmt

wird. Des Weiteren kann der so genannte C_2 -Spiegel bestimmt werden, welcher zwei Stunden nach erfolgter Einnahme gemessen wird. Dieser soll besser mit der AUC korrelieren und sich gut an die Spitzenspiegel (C_{max}) annähern (Rupprecht et al., 2005). Die Messung des C_2 -Spiegels ist in der Praxis aufgrund des schwer einzuhaltenden Zeitpunkts für die Blutentnahme schwierig umzusetzen und wird selten praktiziert.

Tacrolimus weist ein großes Verteilungsvolumen auf. Es bindet stark an Erythrozyten und Plasmaproteine, wodurch es nicht dialysierbar ist.

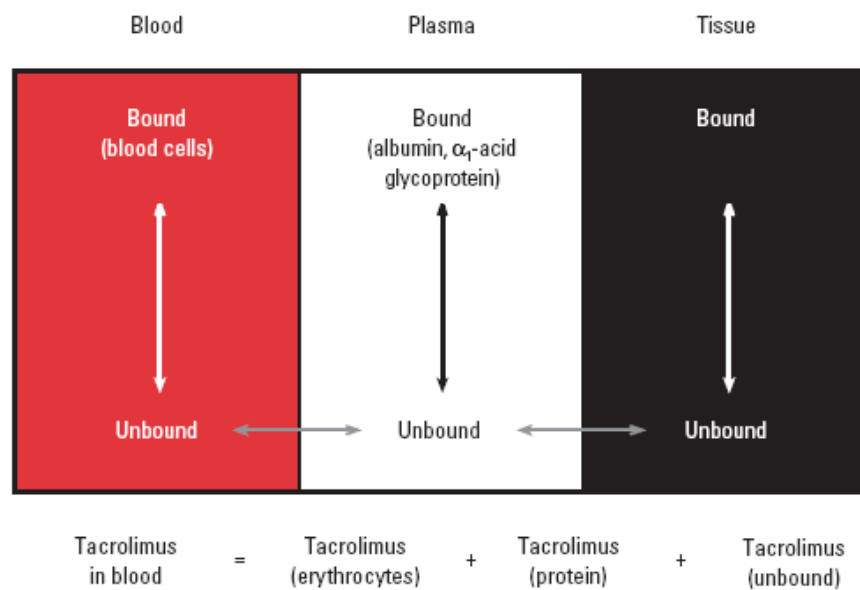


Abb. 5: Verteilung von Tacrolimus im Blut, Plasma und Gewebe (Astellas Pharma GmbH Wissenschaftliche Produktmonographie, 2008)

Tacrolimus wird durch Hydroxylierung und Demethylierung zu fünfzehn, nur gering immun-suppressiv wirkenden Metaboliten abgebaut und hauptsächlich über die Galle eliminiert. Die ersten klinischen Erfahrungen mit Tacrolimus wurden mit lebertransplantierten Patienten mit therapieresistenten Abstoßungsreaktionen gemacht. Bezüglich des Einsatzes bei lebertransplantierten Patienten ist Tacrolimus gegenüber Ciclosporin A, sowohl in der Behandlung von therapieresistenten Abstoßungsreaktionen, als auch in der Primärprophylaxe hinsichtlich Wirksamkeit und Anzahl von Rejektionen überlegen (Rupprecht et al., 2005, Fujisawa, 1998).

Der Wirkstoff Tacrolimus liegt in einer chemisch stabilen, festen Dispersion mit hydrophiler Polymer-Hydroxypropyl-Methylcellulose (HPMC) in Hartgelatine-Kapseln vor, und wird hinreichend oral resorbiert. Zu der verlängerten Wirkstofffreisetzung von 90% im Intervall von 6 bis 12 Stunden nach Einnahme tragen unterschiedliche galenische Formulierungen bei. Es werden bestimmte Hilfsstoffe, wie Hypromellose und Ethylcellulose anstatt Croscarmellose eingesetzt, um einen Retardierungseffekt zu erzielen. Ethylcellulose stellt dabei ein Diffusions-

Matrixsystem dar, das die Wasserpenetration kontrolliert. Hypromellose bildet eine Polymer-Gelschicht aus und verändert so das Freisetzungsprofil (European Public Assessment Report, 2007). Zudem tragen unterschiedliche Partikelgrößen zum Retardierungsprinzip bei. Advagraf[®]-Kapseln dürfen daher nicht geöffnet und suspendiert werden, da dadurch die Pharmakokinetik verändert würde. Eine Applikation per Magensonde ist für Prograf[®], jedoch nicht für Advagraf[®] möglich. Das Granulat von Tacrolimus und den Hilfsstoffen Ethylcellulose, Hypromellose und Lactose-Monohydrat wird durch nasse Granulierung mittels dehydriertem Ethanol erhalten. Anschließend wird die Paste getrocknet, in die entsprechende Korngröße gebracht und mit Lactose-Monohydrat, sowie Magnesiumstearat versetzt. Die Kapselhülle besteht aus Gelatine, sowie mehreren Farbstoffen zur Markierung und zum Aufdruck der Wirkstärke.

Advagraf[®], die Retardformulierung von Tacrolimus, wurde im April 2007 in Europa und im Juni 2007 in Deutschland in den Markt eingeführt. Folgende Ziele wurden bei der Entwicklung von Advagraf[®] angestrebt (TransplantioNews Ausgabe 7, Astellas Pharma GmbH, 2007):

- Einmal anstatt zweimal tägliche Gabe von Tacrolimus (Prograf[®]) → Compliancesteigerung (First et al., 2004)
- Vergleichbar gute Korrelation von AUC_{0-24h} und c_0 wie Prograf[®]
- Vergleichbare Tacrolimus-Exposition wie Prograf[®] bei signifikant reduziertem c_{max}
- Verlängerte und gleichmäßige Tacrolimusfreisetzung während der gesamten Magen-Darmpassage und damit eine längere Wirkdauer durch Tacrolimus-Spiegel im therapeutischen Bereich über 24 Stunden

Die spezielle Advagraf[®]-Formulierung von Tacrolimus mit verzögerter Wirkstofffreisetzung ist Prograf[®] hinsichtlich Pharmakokinetik, Verträglichkeit und Wirksamkeit gleichwertig (First, 2008, Undre, 2005). In der Zulassung bezüglich der Anwendungsgebiete unterscheiden sich Prograf[®] und Advagraf[®] jedoch in zwei Punkten. Prograf[®] ist zusätzlich zur Prophylaxe von Transplantatabstoßung bei Leber- und Nierentransplantatempfängern auch bei Herztransplantatempfängern zugelassen und kann bei allen Patientengruppen zur Behandlung der Transplantatabstoßung eingesetzt werden, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweisen. Advagraf[®] ist nur bei Erwachsenen zugelassen.

1.3.2 Wirkmechanismus von Tacrolimus

Tacrolimus ist der Klasse der Calcineurininhibitoren zuzuordnen. Seine immunologische Wirkung entfaltet es nach Stimulation des T-Zell-Rezeptors, indem der durch Bindung zwischen Tacrolimus und dem zytosolischen Immunophilin „FK-506-binding-protein 12“ (FKBP-12) entstehende Komplex Calcineurin, eine Calcium- und Calmodulin- abhängige Protein-Phosphatase, inhibiert. Folglich kommt es zwar zu einem Calciumanstieg im endoplasmatischen Reticulum der T-Zelle, sowie zu einer Bindung des Calciums an Calmodulin, jedoch wird Calcineurin durch die Tacrolimusblockade nicht aktiviert.

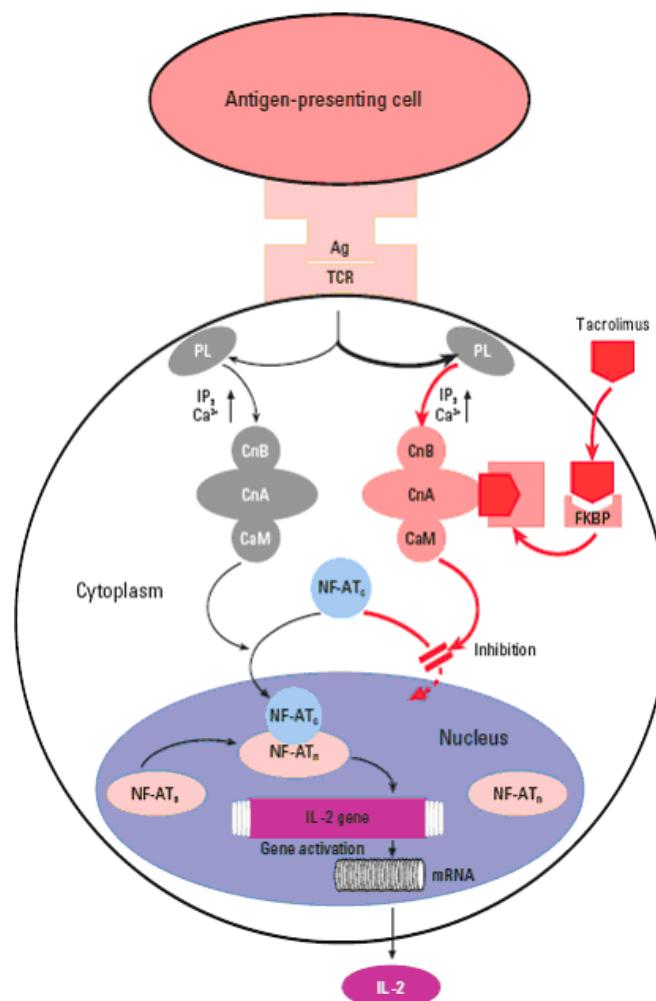


Abb. 6: Wirkmechanismus von Tacrolimus (Astellas Pharma GmbH Wissenschaftliche Produktmonographie, 2008)

Calcineurin ist in aktivem Zustand für die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF-AT, des Nuclear Factor of Activated T-Cells, durch Dephosphorylierung der zytosomatischen Untereinheit verantwortlich. Daraufhin transloziert die nun dephosphorylierte NF-AT_c-Untereinheit in den Zellkern, bindet dort an die nukleäre Untereinheit NF-AT_n und initiiert die Expression des Zytokin-Gen-Komplexes. Alle T-Zell-Rezeptor getriggerten, transkriptionellen

Vorgänge finden durch die Calcineurinhemmung nicht statt und damit wird insbesondere die Synthese von Interleukin-2 (IL-2), aber auch von Interferon- γ (INF- γ), den Interleukinen IL-3, IL-4, IL-6, IL-8 und dem Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) gehemmt. Dadurch werden speziell T-Helferzellen, aber auch andere immunkompetente Lymphozyten in ihrem Zellzyklus, genauer in der G0- vor dem Übergang in die G1- Phase, gehindert (Land, 2006). Hieraus resultiert eine reversible Hemmung der T-Zell-vermittelten Aktivierung und Proliferation von Lymphozyten, die bei der Vermittlung der zellulären Immunität und akuten Abstoßungsreaktionen eine große Rolle spielen (Rupprecht et al., 2005).

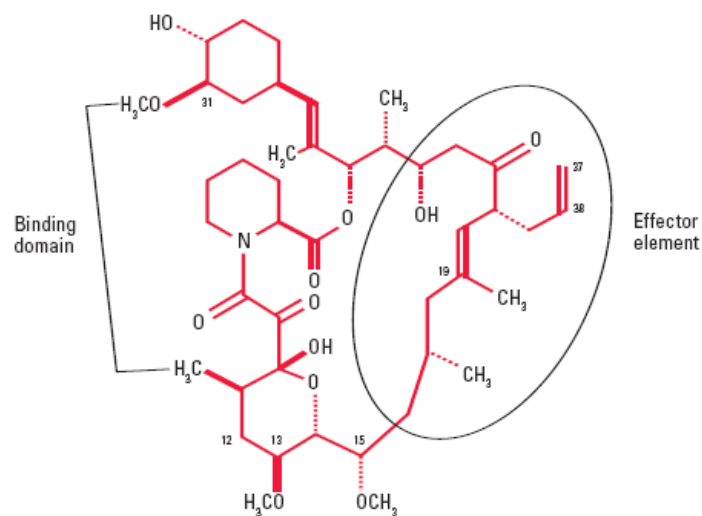


Abb. 7: Strukturformel von Tacrolimus ($C_{44}H_{69}NO_{12} \times H_2O$, Molekulargewicht: 822.05 Da), (Astellas Pharma GmbH Wissenschaftliche Produktmonographie, 2008)

Tacrolimus besitzt funktionell zwei Domänen, eine Bindungs-Domäne, über die die Bindung an FKBP-12 erfolgt und eine Effektor-Domäne, über die der Komplex aus Tacrolimus und FKBP-12 an Calcineurin mit hoher Affinität bindet und Calcineurin inhibiert.

1.3.3 Unerwünschte Wirkungen und Interaktionen von Tacrolimus

Calcineurininhibitoren, wie Tacrolimus, weisen ein hohes Potenzial an überwiegend dosisabhängigen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Wechselwirkungen auf. Außerdem haben sie eine geringe therapeutische Breite, wodurch schwerwiegende Folgen bei Unter- und Überdosierung resultieren können. Ist die Dosierung zu niedrig, besteht eine erhöhte Gefahr von Abstoßungen und Transplantatverlust, ist sie dagegen zu hoch, ist ein erhöhtes Risiko von unerwünschten Wirkungen, wie Nephrotoxizität oder erhöhte Infektionsraten, zu erwarten. Aus diesen Gründen ist es notwendig, Patienten mit Tacrolimus-Therapie regelmäßig zu monitorieren. In Tabelle 6 sind die wichtigsten unerwünschten Arzneimittelwirkungen von Tacrolimus zusammengefasst.

Tab. 6: Unerwünschte Wirkungen (UAW) des Wirkstoffs Tacrolimus; fett, blau: sehr häufig: > 10%; fett, schwarz: häufig: 1%-10%; nicht fett, schwarz: < 1% (zusammengestellt aus den Fachinformationen von Prograf® und Advagraf®, Astellas GmbH, 2009)

UAW	
▪ Niere	Nierenfunktionsstörung, Niereninsuffizienz, toxische Nephropathie , Anurie
▪ Herz/Kreislauf	Tachykardie , Herzinsuffizienz, Kammerhypertrophie, Arrhythmien, arterielle Hypertonie
▪ Nervensystem	Parästhesien, Tremor, Schlaflosigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen, Krampfanfälle , Apoplexie, Enzephalopathie, Sprachstörungen, Amnesie, Depression, Alpträume, Halluzinationen
▪ Gastro-Intestinaltrakt	Nausea, Emesis, Obstipation, Diarrhöen, Cholangitis, Stomatitis, Ulceration, Aszites , gastroösophagealer Reflux, Pankreatitis
▪ Brustraum, Mediastinum	Dyspnoe, Pleuraerguss, Husten , Asthma
▪ Haut	Pruritus, starkes Schwitzen, Exanthem, Alopezie, Akne , Dermatitis, Photosensibilität
▪ Auge, Ohr	Verschwommenes Sehen , Katarakt, Tinnitus
▪ Stoffwechsel	Hyperglykämie, Diabetes mellitus, Hyperkaliämie, Hypomagnesiämie, -phosphatämie, -kaliämie, -kalzämie, -natriämie, Hyperlipidämie, -cholesterinämie, -triglyceridämie
▪ Blutsystem	Anämie, Thrombo- / Leukozytopenie, Leukozytose , Blutgerinnungsstörungen
▪ Immunsystem	Opportunistische Infektionen (z.B. Zytomegalie-Virus, Herpes simplex, Candida u.a.), Lymphome, Sarkome, Hauttumore

Die häufigsten Interaktionen von Calcineurininhibitoren mit anderen Substanzen sind überwiegend auf Einflüsse und auf die Aktivität des Isoenzym CYP3A4 zurückzuführen, über welches Tacrolimus hauptsächlich metabolisiert und eliminiert wird. Bei gleichzeitiger Gabe von CYP3A4-Induktoren, wie zum Beispiel Rifampicin, Carbamazepin oder Johanniskraut, kommt es zu einer beschleunigten Elimination und verminderten Vollblutspiegeln von Tacrolimus. Dahingegen führt die gleichzeitige Einnahme von CYP 3A4-Inhibitoren, wie Erythromycin, Fluconazol oder Grapefruitsaft zu reduzierten Elimination und erhöhten Tacrolimus-Blutspiegeln. Eine Kombination mit CYP3A4-Induktoren führt also zu subtherapeutischen Spiegeln und damit zum Wirkungsverlust von Tacrolimus und eine Kombination mit CYP3A4-Inhibitoren führt zu signifikant erhöhten Konzentrationen von Tacrolimus und damit zu supra-therapeutischen Wirkspiegeln. Zudem ist mit Interaktionen durch Substanzen mit ebenfalls hoher Eiweißbindung, wie beispielsweise orale Antidiabetika oder Antikoagulantien, zu rechnen und die gleichzeitige Gabe von nephro- und neurotoxischen Substanzen sollte vermieden werden. Ist eine Kombination nicht vermeidbar, müssen die Blutspiegel überwacht und die Dosierung adaptiert werden. Bei Absetzen des Inhibitors bzw. Induktors darf die erneute Dosisanpassung nicht vergessen werden. Des Weiteren ist zu beachten, dass Tacrolimus nicht mit PVC kompatibel ist. Sonden oder Spritzen, die zur Applikation einer Suspen-

sion von Prograf® (bei Advagraf® keine Retardsuspension vorhanden) verwendet werden, dürfen somit kein PVC enthalten.

1.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In der Medizin spielt der Begriff gesundheitsbezogene Lebensqualität mittlerweile eine große Rolle und hat sich zu einem wichtigen Messparameter in Outcome-Studien entwickelt. Die Beurteilung eines Therapieerfolges erfolgt nicht mehr nur anhand physikalisch und biochemisch messbarer Größen, sondern auch die Verbesserung der Leistungsfähigkeit, Vitalität und des psychischen Wohlbefindens werden in die Beurteilung des Therapieerfolges einbezogen (Gugg, 2001). Es gilt somit, dass medizinische Entscheidungen und Maßnahmen vor allem patientenorientiert ausgerichtet sein sollten, um für jeden Patienten ein Höchstmaß an Lebensqualität zu erreichen (Winterstein, 2001, Land, 2006). Nach einer WHO-Definition umfasst Lebensqualität in Anlehnung an den Begriff der „Gesundheit“ das körperliche, psychische und soziale Befinden eines Individuums (The World Health Organization Quality of Life Assessment 1995). Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist also ein mehrdimensionales Konstrukt, das durch die subjektive Sichtweise des Befragten geprägt ist und das den Grad des Wohlbefindens des Patienten ausdrückt. Die Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird häufig eingesetzt, um Therapieerfolge abzubilden und der Belastung durch therapeutische Maßnahmen gegenüberzustellen. Zur Erfassung der Komponenten der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden vor allem im angloamerikanischen Sprachraum diverse Verfahren, wie beispielsweise der SF-36-Fragebogen entwickelt und validiert. Das Wohlbefinden wird anhand von Skalen quantifiziert. Der SF-36-Fragebogen gilt derzeit als Standardinstrumentarium zur Erfassung der subjektiven Gesundheit. Er ist von seiner Qualität und seiner Verbreitung international führend. Faktoren wie beispielsweise „vermehrte Angst“, „vermehrter Ärger“ bei Transplantationspatienten wurden identifiziert die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Non-Compliance deutlich zu erhöhen (Dew et al., 1999). Psychische Belastungen scheinen demnach mit dem Phänomen der Non-Compliance in Zusammenhang zu stehen. Am Universitätsklinikum Essen wurde die psychosoziale Gesundheit von Transplantationspatienten untersucht (Erim et al., 2008). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit eingeschränkter Arzneimittelcompliance höhere psychische Belastungen sowie eine geringere körperliche und psychische Lebensqualität aufweisen. Erim et al. raten, dass psychische Belastungen und Lebensqualität von Transplantationspatienten auch postoperativ regelmäßig evaluiert werden sollten, um bei Bedarf frühzeitig psychosoziale Interventionen einzuleiten und ein gutes Transplantationsoutcome sichern zu können. Psychischer Leidensdruck der Patienten könne durch psychotherapeutische Interventionen reduziert werden und auf diese Weise könnte eine Verbesserung der Lebensqualität und eine bessere Compliance erzielt werden (Erim et al., 2008).

2. Zielsetzungen und Fragestellungen

Nach einer Lebertransplantation benötigen die Patienten eine lebenslange Gabe von Immunsuppressiva zur Vermeidung der Transplantatabstoßung. Damit die Immunsuppressiva ihre volle Wirksamkeit entfalten können, müssen sie zuverlässigst eingenommen werden. Konsequenzen einer Non-Compliance in der immunsuppressiven Therapie nach Transplantation sind Abstoßungen, Organverlust, Retransplantationen und sogar Tod. Aber auch Abnahme der Lebensqualität, höhere medizinische Kosten und Beanspruchung medizinischer Pflegedienste dürfen nicht vergessen werden (Schweizer et al., 1990, Laederach-Hofmann et al., 2000a, Lisson et al., 2005, Heuer et al., 2000). Demnach sollten Transplantatempfänger in Bezug auf die Compliance mit der Arzneimitteltherapie hoch motiviert sein. In der Literatur werden jedoch Non-Complianceraten bei organtransplantierten Patienten von 20 bis 50 % beschrieben (Laederach-Hofmann und Bunzel 2000a). Die Datenlage zur Compliance von lebertransplantierten Patienten ist inhomogen. Zur Abschätzung der Compliance wurden Blutspiegelmessungen und Selbsteinschätzung der Patienten herangezogen (Schweizer et al., 1990, Osorio et al., 1994, Berlakovich et al., 1994 und 2000), sowie die Compliance mittels MEMS[®], dem Goldstandard der Compliancemessung, gemessen (Drent et al., 2005). Ebenfalls mit MEMS[®] wurde in der Universitätsmedizin Mainz die Compliance von Patienten im ersten Jahr nach Lebertransplantation (Klein et al., 2009), sowie die Compliance von lebertransplantierten Patienten, die vor 2, 5 und 7 Jahren transplantiert wurden, untersucht (Kaiser V., 2009). Die vorliegende Arbeit soll einen Beitrag zum Wissen über Compliance bei lebertransplantierten Patienten leisten.

Das Immunsuppressivum Tacrolimus ist in einer schnell freisetzenden Formulierung zur zweimal täglichen Einnahme unter dem Handelsnamen Prograf[®] und einer verzögert freisetzenden Formulierung zur einmal täglichen Einnahme unter dem Handelsnamen Advagraf[®] zugelassen. Im Allgemeinen wird angenommen, dass die einmal tägliche Arzneimittelgabe im Vergleich zur zweimal täglichen Gabe mit einer höheren Compliance verbunden ist. Daten zur Compliance von lebertransplantierten Patienten mit der immunsuppressiven Therapie mit Prograf[®] im Vergleich zu Advagraf[®] wurden bisher nicht publiziert. Die Hypothese, ob die Einmalgabe von Advagraf[®] die Compliance der Patienten im Vergleich zur zweimal täglichen Prograf[®]-Einnahme fördert, galt es experimentell zu erforschen. Gleichzeitig sollte Ziel der Untersuchung sein, festzustellen, ob sich die Complianceraten abhängig vom Zeitabstand zum Transplantationszeitpunkt unterscheiden und welche Gründe zu einem non-complianten Verhalten führen. Durch Analyse der Ursachen für Non-Compliance könnten Compliance verbessernde Maßnahmen gefunden und etabliert werden. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde daher eine offene, prospektive Studie initiiert, um den Unterschied der Complianceraten desselben Patientenkollektivs unter der Einnahme Prograf[®] gegenüber der Ein-

nahme von Advagraf® zu messen sowie die Compliance von lebertransplantierten Patienten mit unterschiedlichem Zeitabstand zur Transplantation valide zu erfassen.

Die Compliance sollte mittels MEMS® (Medication Event Monitoring Systems, Aardex Ltd., Zug, Schweiz), die momentan als Methode der Wahl zur Echtzeitmessung der Compliance angesehen werden, gemessen werden. Folgende Dimensionen der Compliance sollten bestimmt werden und die Compliance bei der Einnahme der Immunsuppressiva Prograf® und Advagraf® intraindividuell verglichen werden:

- Dosing Compliance [DC] (primäre Zielgröße)
- Taking Compliance [TC]
- Timing Compliance [TiC]
- Drug Holidays [DH]

Um die Compliance bezüglich unterschiedlicher Zeitabstände zur Transplantation vergleichen zu können, sollten 3 Gruppen gebildet werden:

- Gruppe 1: > 6 m p.t. und < 2 y p.t.,
→ Patienten deren Transplantation mehr als 6 Monate und weniger als 2 Jahre zurücklag.
- Gruppe 2: > 2 y p.t. und < 5 y p.t.,
→ Patienten deren Transplantation mehr als 2 Jahre und weniger als 5 Jahre zurücklag.
- Gruppe 3: > 5 y p.t.
→ Patienten deren Transplantation mehr als 5 Jahre zurücklag.

Die elektronische Compliancemesung sollte durch weitere Methoden der Compliancemesung komplettiert werden:

- Blutspiegelmessung: Abgleich der im Beobachtungszeitraum gemessenen Blutspiegel mit den Zielspiegeln und anschließende Einteilung in „subtherapeutischer Bereich“, „therapeutischer Bereich“ und „supratherapeutischer Bereich“
- Fragebogen nach Morisky: Selbsteinschätzung der Compliance durch den Patienten
- MESI-Fragebogen (Medikamenten-Erfahrungs-Skala für Immunsuppressiva): Aktuelles Erleben sowie die Verarbeitung von Wirkung und Nebenwirkungen der Immunsuppressiva
- Selbsteinschätzung der Patienten: Befragung der Patienten mittels Fragebogen zum Einnahmeintervall und zu vergessenen Tacrolimus-Einnahmen der letzten 4 Wochen
- Mahlzeitenabhängige Einnahme: Befragung der Patienten mittels Fragebogen zum selbst gewählten Zeitintervall und zur Einnahme von Tacrolimus abhängig von der Mahlzeit

Zur Erfassung von sozialmedizinischen Aspekten sollten die Patienten mit folgenden Fragebögen strukturiert befragt werden:

- Patientenwissen: 11 Fragen zur Qualität des Aufklärungsgespräches zu Beginn der Studienteilnahme
- HADS-Fragebogen (Hospital Anxiety and Depression Scale): 14 Fragen zur Selbstbeurteilung von Angst und Depression bei Erwachsenen mit körperlichen Beschwerden bzw. Erkrankungen
- SF-36-Fragebogen (Short-Form 36): 36 Fragen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Patientenzufriedenheit: 17 Fragen zur Zufriedenheit des Patienten bei und mit der Umstellung von Prograf® auf Advagraf®

Zusammengefasst sollten folgende Fragestellungen untersucht werden:

- Welche Complianceraten zeigen lebertransplantierte, nicht pharmazeutisch betreute Patienten?
- Unterscheiden sich die Complianceraten (patientenindividuell, Gesamtkollektiv) bei unterschiedlicher täglicher Einnahmehäufigkeit?
- Unterscheiden sich die Complianceraten nach Zeitabstand zum Transplantationszeitpunkt (> 6 m p.t. und < 2 y p.t., > 2 y p.t. und < 5 y p.t., > 5 y p.t.)?
- Sind spezielle Compliancemuster erkennbar? Sind die Compliancemuster von Prograf® und Advagraf® unterschiedlich?
- Zeigen die Determinanten Alter, Geschlecht, Primäre Diagnose und Arzneimittelanzahl pro Tag einen Einfluss auf die Compliance?
- Treten Compliance-Probleme zu bestimmten Zeitpunkten auf (tageszeitbezogene- oder wochentagsbezogene Tendenz)?
- Ergeben sich Probleme bei der Umstellung von Prograf® auf Advagraf®?
- Haben Patienten Vorteile von einer Umstellung bzw. Therapie mit Advagraf®?
- Werden Transplantatabstoßungsreaktionen während des Beobachtungszeitraums beobachtet und ist non-compliantes Verhalten ein determinierender Faktor für eine Abstoßungsreaktion bei lebertransplantierten Patienten?

3. Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die Studie war als prospektive nicht-interventionelle Studie gestaltet. Sie wurde offen durchgeführt. Die erfassten Daten wurden nach einem Beobachtungszeitraum von einem Jahr pro Patient (6 Monate Prograf[®], anschließend 6 Monate Advagraf[®]) explorativ deskriptiv ausgewertet. Die Studie wurde der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz zur Beratung vorgelegt und erhielt am 25.06.2008 ein positives Votum (Anhang 13). Es wurde bei der Durchführung darauf geachtet, dass die Bestimmungen des Arzneimittelgesetzes, die Deklaration von Helsinki, die ICH-GCP Guidelines, sowie die Vorschriften des Datenschutzgesetzes eingehalten werden. Zwecks Datenschutzes wurden die gesammelten Patientendaten anonymisiert, das heißt ohne direkten Bezug zu Name und Adresse elektronisch gespeichert und in der Apotheke ausgewertet. Zugriff zu den Daten hatten nur zur Verschwiegenheit verpflichtete Mitarbeiter. Alle Unterlagen dieser Untersuchung werden für spätere Zugriffe und Auswertungen mindestens zehn Jahre archiviert.

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Für das Patientenkollektiv wurden die in Tabelle 7 aufgelisteten Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

Tab. 7: Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ≥ 18 Jahre 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter < 18 Jahre
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schriftliche Einwilligungserklärung bezüglich Datenerfassung und Mitwirkungsbereitschaft an der Studie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Keine Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lebertransplantation im Transplantationszentrum Mainz vor > 6 Monaten 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ambulante Betreuung und Nachsorge durch das Transplantationszentrum Mainz 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Betreuung durch ein anderes Klinikum durch Umzug innerhalb Deutschlands oder ins Ausland
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Basisimmunsuppression mit Prograf[®] (Tacrolimus) zur Einnahme in Form fester Oralia 	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bereitschaft zur Umstellung auf Advagraf[®] (Tacrolimus) 	

3.3 Studienablauf

Es wurden > 6 Monate lebertransplantierte, ambulant am Universitätsklinikum Mainz behandelte Patienten, die zum Aufklärungszeitpunkt auf das Immunsuppressivum Prograf[®] eingestellt waren ermittelt und schriftlich durch eine Patienteninformation (Anhang 1) über den Verlauf der geplanten nicht-interventionellen Studie informiert. In einem etwa 20-minütigem Patientengespräch in der Leberambulanz der Transplantationschirurgie Mainz wurden weitere Fragen bezüglich der Studie geklärt. Das Einzelgespräch sollte möglichst standardisiert verlaufen, um allen Patienten die gleichen Informationen zu geben. Der Wissensstand zum Studienablauf wurde zu diesem Zeitpunkt mit einem Fragebogen überprüft. Bei Zustimmung zur Teilnahme an der Studie durch Unterschrift der Einwilligungserklärung (Anhang 2) wurden die Patienten nach Zeitabstand zum Transplantationszeitpunkt drei verschiedenen Gruppen zugeordnet:

- Gruppe 1: > 6 m p.t. und < 2 y p.t.
- Gruppe 2: > 2 y p.t. < 5 y p.t.
- Gruppe 3: > 5 y p.t.

Zur Evaluation und für den Vergleich der Compliance von ambulanten, lebertransplantierten Patienten mit immunsuppressiver Therapie umfasste der Beobachtungszeitraum pro Patient insgesamt zwölf Monate. Davon wurde die Compliance jeweils sechs Monate unter Therapie von Prograf[®] und anschließend von Advagraf[®] gemessen.



Die Umstellung wurde entsprechend der Zulassung durch Blutspiegelkontrollen begleitet. Diagnose, Behandlung und Überwachung erfolgten unabhängig von der Studie entsprechend den klinischen Standards und der Entscheidung des verantwortlichen Arztes. Die Umstellung auf Advagraf[®] erfolgte dosisäquivalent. Resultierte eine Abweichung des Tacrolimus-Blutspiegels unter der Advagraf[®]-Therapie im Vergleich zur vorherigen Prograf[®]-Therapie, wurde die Dosis von Advagraf[®] so angepasst, dass der gleiche Blutspiegel, wie unter Prograf[®] erreicht wurde (patientenindividueller, optimierter Zielbereich). Bei der Umstellung wurde die erste Advagraf[®]-Dosis morgens, zwölf Stunden nach der abendlichen Prograf[®]-Einnahme im Verhältnis 1:1 (mg:mg) bezogen auf die gesamte Tagesdosis mit Flüssigkeit (am besten mit Wasser) eingenommen (Florman et al., 2005, Alloway et al., 2005). Die Einmalgabe am Morgen sollte nüchtern mindestens eine Stunde vor bzw. zwei bis drei Stun-

den nach dem Frühstück eingenommen werden. Da die systemische Exposition von Advagraf[®] im Durchschnitt 10% unter derjenigen von Prograf[®] liegt, wurden die Patienten gebeten regelmäßig, vor, während und nach der Umstellung auf Advagraf[®] Blutspiegelmessungen vom Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Mainz beziehungsweise ihren Hausarzt durchführen zu lassen. Bei klinischer Notwendigkeit wurde die Dosis von Prograf[®] bzw. Advagraf[®] angepasst. Die Compliancemessung wurde offen, mithilfe von MEMS[®] (Medication Event Monitoring System) durchgeführt. Während des gesamten Studienzeitraums erhielten die Patienten Prograf[®] bzw. Advagraf[®] in Folie eingeschweißt und versehen mit einem Hinweis auf das Umfüllen in den MEMS[®]-Behälter. Die einzufüllende Anzahl der Kapseln wurde nach der aktuellen Dosierung und je nach immunsuppressivem Arzneimittel jeweils auf etwa zwei Monate berechnet und den Patienten per Post zugeschickt. Patienten welche das Immunsuppressivum in zwei oder mehreren Wirkstärken benötigten, erhielten für jede Wirkstärke einen MEMS[®]-Behälter, der zur besseren Unterscheidung mit jeweils einem anderen, farbigen Punkt gekennzeichnet wurde. In Tabellenform wurde dokumentiert, an welchem Tag wie viele Kapseln dem jeweiligen Patienten zugestellt wurden und wann sein Kapselvorrat in den MEMS[®] zur Neige gehen würde. Gleichzeitig wurde das Datum festgelegt, wann der Patient angerufen werden sollte, um zu erfragen, wie viele Kapseln sich noch im MEMS[®]-Behälter befinden und ob sich die Dosis seit der letzten Lieferung verändert hat. Dieser Anruf sollte ein bis zwei Wochen vor geplantem Zuneigehen der Kapseln erfolgen. Die MEMS[®] wurden beim Ambulanztermin 6 und 12 Monaten nach Studienbeginn mit PowerView[®] Version 3.3.3 (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz) ausgelesen und die Daten patientenbezogen gespeichert. Zur Verifizierung der mittels MEMS[®] gesammelten Compliancedaten wurde an diesen Zeitpunkten zudem der Pill Count durchgeführt, das heißt die Zählung der eingenommenen Dosen und die anschließende Gegenüberstellung zu den verordneten Dosen. Des Weiteren hatten die Studienteilnehmer diverse Fragebögen zu beantworten, um die mittels MEMS[®] gemessenen Daten zu ergänzen und um sozialmedizinische Aspekte zu erfassen. Die meisten Fragebögen wurden jeweils mit der letzten Lieferung an Prograf[®]- und Advagraf[®]-Kapseln an die Patienten ausgegeben. Der Flowchart in Abbildung 8 (Seite 29) zeigt alle Methoden entsprechend der zeitlichen Abfolge.

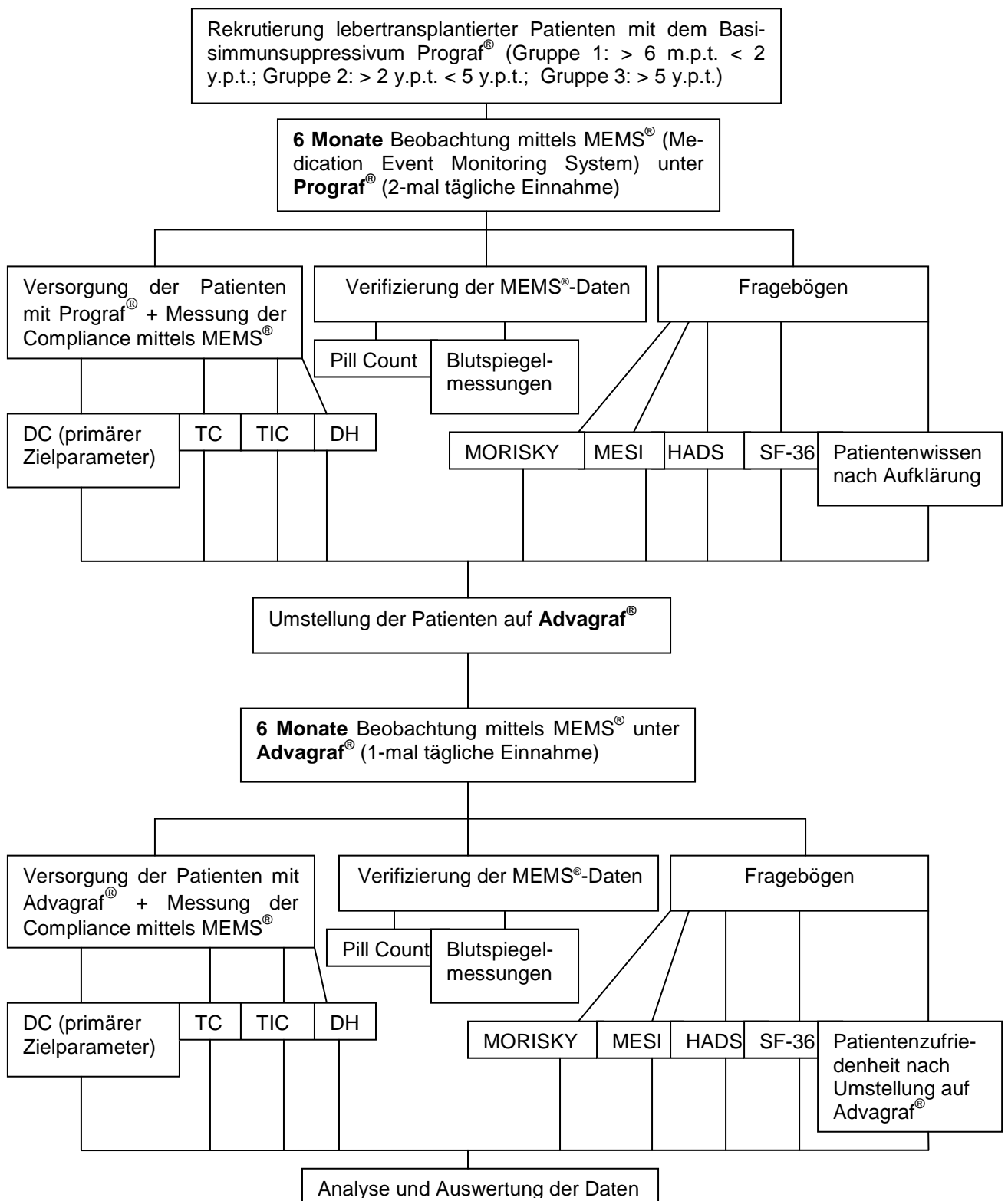


Abb. 8: Flowchart Studienablauf

3.4 Messung der Compliance mittels MEMS®

Die Compliancemessung wurde mithilfe von MEMS® (Medication Event Monitoring System) von der schweizerischen Firma Aardex (Advanced AnalyTiCal Research on Drug Exposure)

Ltd. durchgeführt. Das System besteht aus zwei Teilen: einem Plastikbehälter mit Gewindeöffnung und einem Schraubverschluss mit integrierter Mikroelektronik, die jedes Öffnen und Schließen aufzeichnet (Cramer, 1991, Urquhart und de Klerk, 1998). Die erfassten Medikationsereignisse, die mittels so genanntem MEMS[®]-Communicator auf den Computer übertragen werden, können jederzeit mit der Software Power View[®] dargestellt und ausgewertet werden. Zur Messung wurde der Tagesbeginn auf 3:00 Uhr, das Tagesende auf 2:59 Uhr eingestellt. Während des Studienzeitraums erhielten die Patienten ihr Prograf[®] bzw. Advagraf[®] durch die Krankenhausapothekerin der Universitätsmedizin Mainz in diesen speziellen Behältnissen. Jedes Behältnis wurde mit einem individuell angefertigten, gemäß ApoBetrO §14 beschrifteten Etikett versehen, worauf Anschrift der Krankenhausapotheke, Bezeichnung des Arzneimittels, Wirkstoffname, Wirkstoffmenge, Name des Patienten, Anzahl der Kapseln, Hinweise „verschreibungspflichtig“ und „Dosierung nach Anweisung des Arztes“, Verpackungs- und Verfalldatum, sowie die Chargennummer angegeben waren. Zudem wurde entsprechend der Wirkstärke des eingefüllten Immunsuppressivums, eine Etikettfarbe gewählt, um die Gefahr der Verwechslung zu minimieren (Prograf[®] 0,5 mg, Advagraf[®] 0,5 mg: gelb; Prograf[®] 1 mg, Advagraf[®] 1 mg: weiß, Advagraf[®] 3 mg: grün, Prograf[®] 5 mg, Advagraf[®] 5 mg: rot).



Abb. 9: Unetikettierte HDPE-Flaschen 60 und 120 cm³ (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz), MEMS[®]6 Track Cap 38 mm (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)

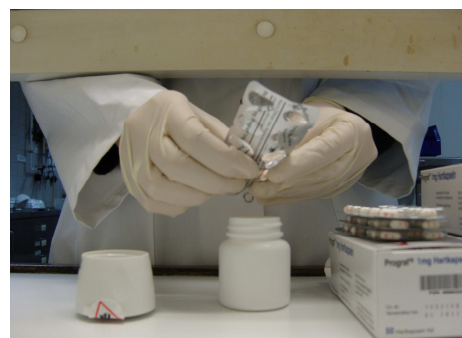


Abb. 10: Vorrichten einer entsprechenden Anzahl an Prograf[®]-Kapseln in eine HDPE-Flasche 60 cm³ (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)



Abb. 12: Etikettierung der HDPE-Flaschen nach ApoBetr § 14; die Etikettfarbe wurde entsprechend der eingefüllten Wirkstärke gewählt (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)

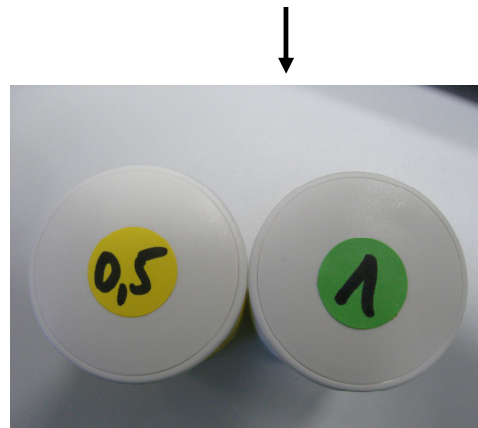


Abb. 11: Etikettierung der MEMS[®]6 Track Caps 38 mm zur Markierung der Wirkstärke (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)

Praxisrelevante Daten zur Befüllung der MEMS®-Behälter mit Prograf® oder Advagraf® sind in Tabelle 8 beschrieben.

Tab. 8: Praxisrelevante Daten zur Befüllung der MEMS®-Behälter mit Prograf® oder Advagraf® (uv= unverblistert)

		Prograf®			Advagraf®			
		0,5mg	1mg	5mg	0,5mg	1mg	3mg	5mg
Abgegebene Kapselanzahl pro Monat		30/60/90/ 120	60/90/ 120/150/ 180/240/ 360	120	30/60/90	30/60/90/ 120/150/ 180/240	60	60
Maximale Kapselanzahl pro MEMS®	60cc	250	250	60	250	150	65	150
	120cc	400	400	90	400	250	100	250
Verpackung		uv	uv	uv	uv	uv	uv	uv
Haltbarkeit		3 Monate	3 Monate	3 Monate	3 Monate	3 Monate	3 Monate	3 Monate

Folgende Materialien wurden von der Firma AARDEX Ltd., Zug in der Schweiz bezogen und eingesetzt:

- MEMS® 6 TrackCap: 38 mm (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)
- HDPE-Flaschen in den Größen 60 cm³ und 120 cm³ (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)
- PowerView® Version 3.3.3 und PowerView® Wake-up Version 2.2.3 (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)
- MEMS® 6-Communicator (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)



Abb. 13: MEMS®6 Track Cap 38 mm (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz) mit etikettierter HDPE-Flasche 60 cm³ (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz) beim Datenauslesen mit dem MEMS®6-Communicator (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)

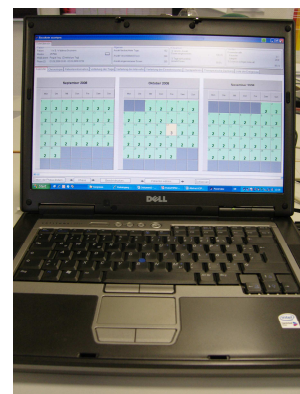


Abb. 14: Darstellung der Daten mit PowerView® Version 3.3.3 (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)

Folgende Messgrößen wurden mittels MEMS[®] ermittelt:

- Dosing Compliance in [%]: Anzahl der Tage, an welchen das Arzneimittel korrekt eingenommen wurde
- Taking Compliance in [%]: Anzahl der eingenommenen Dosen im Verhältnis zur Anzahl verordneter Dosen
- Timing Compliance in [%]: Anzahl der Dosen, welche in Übereinstimmung mit dem vorgegebenen Zeitintervall (+/- 3 Stunden) eingenommen wurden
- Drug Holidays in n Tagen: Anzahl der Ereignisse, an welchen 48h oder länger keine Einnahme durch den Patienten erfolgt ist

Dabei wurden Patienten als

- dosing compliant eingestuft, sobald die Dosing Compliance [DC]: $\geq 80\%$
- taking compliant eingestuft, sobald die Taking Compliance [TC]: $\geq 90\%$ und $\leq 110\%$
- timing compliant eingestuft, sobald die Timing Compliance [TiC]: $\geq 80\%$
- compliant bezüglich den Drug Holidays eingestuft, wenn die Anzahl an Drug Holidays: 0

betrug.

Es wurden alle mittels MEMS[®] erhobenen Daten ausgelesen und gespeichert. Wenn Patienten, aufgrund ihrer Dosis (Bsp.: 1,5 mg-0-1,5 mg), zwei unterschiedliche Wirkstärken benötigten, wurden zwei MEMS[®] mitgegeben. In die Auswertung geht jedoch immer nur ein MEMS[®] pro Patient ein, der nach untenstehenden Kriterien ausgewählt wurde. Bei der Entscheidungsfindung hatte Kriterium 1 die höchste Priorität, Kriterium 2 die zweithöchste und Kriterium 3 die niedrigste Priorität.

1. 2x tägliche Einnahme der gleichen Wirkstärke (morgens und abends) → z.B. bei der Dosierung 1,5-0-1 wurde das MEMS[®] mit Prograf[®] 1 mg für die Auswertung ausgewählt, bzw. bei Advagraf[®] wurde diejenige Wirkstärke gewählt, welche durchgängig eingenommen wurde → z.B. bei Einnahme im Wechsel Tag 1: 1,5 mg, Tag 2: 1 mg wurde das MEMS[®] mit Advagraf[®] 1 mg für die Auswertung gewählt.
2. Anzahl beobachteter Tage → es wurde die längere Beobachtungszeit ausgewertet
3. Geringere Wirkstärke von Prograf[®] und Advagraf[®] → Sofern alle Kriterien übereinstimmten, wurde das MEMS[®] mit der geringeren Wirkstärke ausgewählt

Determinanten der Compliance

Für die Determinanten Alter, Geschlecht, primäre Grunderkrankung und Anzahl einzunehmender Arzneimittel wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zur Dosing Compliance besteht. Das Alter der in die Studie eingeschlossenen Patienten wurde anhand deren Geburtsdaten errechnet. Das Geschlecht der in die Studie eingeschlossenen Patienten, sowie die primäre Grunderkrankung wurden den Patientenakten entnommen. Die Anzahl einzunehmender Arzneimittel wurde durch jeden Patienten selbst im Patientenzufriedenheitsfragebogen dokumentiert (Anhang 9). Alle Determinanten wurden mit der Dosing Compliance korreliert.

Wochentagsbezogene Auswertung der Compliance

Bei der wochentagsspezifischen Analyse wurde untersucht, ob die Patienten dazu tendierten, an einem bestimmten Wochentag bevorzugt Dosen auszulassen. Dazu wurden alle Tage bestimmt, an welchen eine oder zwei Entnahmen aus dem MEMS[®]-Behälter fehlten. Anschließend wurde berechnet, ob und zu welchem Anteil die Einnahmen an einem speziellen Wochentag ausgelassen wurden. Die ermittelten relativen Häufigkeiten bezüglich des Wochentags wurden gegenübergestellt.

Tageszeitbezogenen Auswertung der Compliance

Bei der tageszeitbezogenen Analyse wurde untersucht, ob die Patienten dazu tendierten, eher morgens oder eher abends eine Einzeldosis auszulassen. Diese vergleichende Auswertung bezieht sich ausschließlich auf die Prograf[®]-Daten, da Prograf[®] morgens und abends und Advagraf[®] nur morgens eingenommen wird. Für jeden einzelnen Patienten wurde der Anteil an ausgelassenen Morgendosen gegenüber ausgelassenen Abenddosen bestimmt. Überwog der Anteil an ausgelassenen Morgen- oder Abenddosen mit mindestens 75%, wurde der Patient entweder der Kategorie „Morgendosis vergessen“ oder „Abenddosis vergessen“ zugeordnet. Bei einem kleineren Unterschied als 75%, das heißt, wenn der Patient in etwa gleichermaßen morgens und abends eine Einzeldosis vergaß, war der Patient der Kategorie „unentschieden“ zugehörig. Die einzelnen Kategorien wurden mittels Vorzeichentest miteinander verglichen.

3.5 Messung der Compliance mittels Pill Count

Der Patient erhielt seiner Dosis entsprechend im 2-Monats-Rhythmus eine Lieferung an Kapseln, welche er erst in das MEMS[®]-Behältnis füllte, sobald alle Kapseln der vorhergehenden Lieferung aufgebraucht waren. Die Kapselanzahl wurde patientenbezogen dokumentiert. Nach sechs und zwölf Monaten Beobachtung (am 6 Monats- und 12-Monats-Ambulanztermin) wurde dann die Anzahl der in den MEMS[®] verbliebenen Kapseln bestimmt

und mit der Anzahl an Kapseln verglichen, die in den jeweils vorangegangenen 6 Monaten an den Patienten nach verordneter Dosis abgegeben wurde. Die Compliancerate wurde für den jeweiligen Beobachtungszeitraum nach folgender Formel berechnet und anschließend mit der gemessenen Taking Compliance (MEMS[®]-Daten) verglichen:

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

Bei der Entscheidungsfindung zur Wirkstärke für die Pill Count-Auswertung, galten wiederum bereits bei der MEMS[®]-Auswertung beschriebene Kriterien. Dabei hatte Kriterium 1 die höchste Priorität, Kriterium 2 die zweithöchste, Kriterium 3 die dritthöchste und Kriterium 4 die niedrigste Priorität.

1. Der Pill Count war durchführbar
2. 2x tägliche Einnahme der gleichen Wirkstärke (morgens und abends) → z.B. bei der Dosierung 1,5-0-1 wurde der Pill Count von Prograf[®] 1 mg durchgeführt, bzw. bei Advagraf[®] wurde diejenige Wirkstärke gewählt, welche durchgängig eingenommen wurde → z.B. bei Einnahme im Wechsel Tag 1: 1,5 mg, Tag 2: 1 mg wurde der Pill Count mit Advagraf[®] 1 mg durchgeführt.
3. Anzahl beobachteter Tage → es wurde die längere Beobachtungszeit ausgewertet.
4. Geringere Wirkstärke von Prograf[®] bzw. Advagraf[®] → Sofern alle Kriterien übereinstimmten, wurde der Pill Count bei der geringeren Wirkstärke durchgeführt.

Unter Advagraf[®]-Einnahme kam es häufig zu einem Wechsel der Wirkstärke (3 x 1 mg Kapseln wurden zu 1 x 3 mg Kapsel), da die Wirkstärke Advagraf[®] 3 mg Mitte 2009 neu auf dem Markt eingeführt wurde. Zur Berechnung der Pill Count-Compliance-Rate wurden die Werte der 1 mg- und 3 mg-Kapseln verrechnet, indem die Anzahl an 1 mg-Kapseln mit der Anzahl an 3 mg-Kapseln addiert und anschließend durch die Anzahl verordneter 1 mg- und 3 mg-Kapseln dividiert wurde.

Patienten wurden als compliant eingestuft, sobald die mittels Pill Count errechnete Compliancerate $\geq 90\%$ und $\leq 110\%$ betrug. Es wurde auf einen Zusammenhang zwischen Pill Count und Taking Compliance mittels Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test geprüft.

3.6 Messung der Compliance mittels Patientenbefragung

3.6.1 Fragebogen nach Morisky

Der anonymisierte und codierte Morisky-Fragebogen wurde jedem Patienten, einmal mit der letzten Lieferung Prograf[®]-Kapseln und einmal mit der letzten Lieferung Advagraf[®]-Kapseln per Post zugestellt (Anhang 5 und 6). Nach dem Ausfüllen sollte er in einem frankierten Umschlag zur Krankenhausapotheke geschickt werden. Allen Patienten wurden also zweimal folgende vier Fragen nach Morisky gestellt (Morisky, 1986):

- | | | |
|---|----|------|
| 1.) Vergessen Sie manchmal, ihre Medikamente zu nehmen? | ja | nein |
| 2.) Sind Sie manchmal nachlässig beim Einnehmen der Medikamente? | ja | nein |
| 3.) Wenn Sie sich besser fühlen, nehmen Sie dann manchmal keine Medikamente? | ja | nein |
| 4.) Wenn Sie sich nach der Einnahme der Medikamente schlechter fühlen, verzichten Sie dann manchmal auf die nächste Einnahme? | ja | nein |

Jede Antwort mit „ja“ wurde mit 1 gewertet. 3 und 4 Punkte zeigten eine geringe, 1 und 2 Punkte eine mäßige und 0 Punkte eine hohe Compliance an.

Es wurde auf einen Zusammenhang zwischen subjektiver Einschätzung mittels Morisky-Fragebogen und Dosing Compliance mittels McNemar-Test getestet.

3.6.2 Selbsteinschätzung der Patienten

Jeweils am Ende der Prograf[®]- und Advagraf[®]-Phase wurden die Patienten mittels Fragebogen befragt, wie häufig sie ihr Immunsuppressivum in den letzten 4 Wochen vergessen hatten. Gaben die Patienten an, keine Einnahme innerhalb der vorherigen 4 Wochen vergessen zu haben, wurden sie hinsichtlich der Selbsteinschätzung als compliant eingestuft. Wurde mindestens von einer vergessenen Einnahme berichtet, wurde der Patient entsprechend als non-compliant eingeordnet.

3.6.3 Mahlzeitenabhängige Einnahme und Wahl des korrekten Einnahmeintervalls

Durch zwei Fragen, welche in den oben bereits genannten eigens zusammengestellten Fragebogen integriert waren, wurde geprüft, ob die Patienten selbst für die Einnahme ihres Immunsuppressivums das richtige Einnahmeintervall festgelegt hatten und ob der Einnahmeabstand zu den Mahlzeiten korrekt war (Anhang 5 und 6). Zur Beantwortung der beiden Fragen, erhielten die Patienten den Fragebogen mit der jeweils letzten Lieferung an Prograf[®]- bzw. Advagraf[®]-Kapseln.

Das Einnahmeintervall für Prograf® war korrekt gewählt, wenn zwischen den Einnahmen 12 Stunden (+/- 2 Stunden) lagen. Für Advagraf® wurde festgelegt, dass das Einnahmeintervall korrekt war, wenn es 24 Stunden (+/- 2 Stunden) betrug. Die Patienten sollten die Uhrzeit ihrer Einnahme(n) in den Fragebogen eintragen, oder „unterschiedlich“ ankreuzen, sofern sie keine regelmäßige Uhrzeit festgelegt hatten.

Die Frage „Wann nehmen Sie Ihr Prograf® ein?“ bezog sich auf den Einnahmeabstand zu den Mahlzeiten und konnte mit folgenden Antworten beantwortet werden:

- 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:

Laut Fachinformationen von Prograf® und Advagraf® ist es empfohlen, das jeweilige Immunsuppressivum zur Gewährleistung einer maximalen Resorption im Nüchternzustand oder mindestens eine Stunde vor bzw. zwei bis drei Stunden nach der Mahlzeit einzunehmen. Die orale Bioverfügbarkeit von Prograf® oder Advagraf® ist nach der Gabe im direkten Anschluss an eine Mahlzeit verringert und zudem sind Geschwindigkeit und Umfang der Resorption der Immunsuppressiva bei Gabe mit Nahrungsmitteln beeinträchtigt. Zur Auswertung wurden somit die Antworten 1 und 2 als korrekte Einnahme bezüglich Einnahmeabstand zu den Mahlzeiten eingestuft, wohingegen alle anderen Antworten, als falsche Einnahme bezüglich Einnahmeabstand zu den Mahlzeiten galten.

3.6.4 MESI-Fragebogen

Der validierte MESI-Fragebogen (= Medikamenten-Erfahrungs-Skala für Immunsuppressiva) ist ein von der Arbeitsgruppe um Lutz Goetzmann, Zürich, entwickeltes, einfach in der Praxis einsetzbares Screeninginstrument für Transplantierte, das aus 7 Fragen (Items) besteht (Goetzmann, 2006). Mit ihm kann das aktuelle Erleben sowie die Verarbeitung von Wirkung und Nebenwirkungen der Immunsuppressiva gemessen werden. Jede Antwort wird mit 0 bis 5 Punkten bewertet. Aus der Summe der Punkte zu den 7 Items, lässt sich ablesen, wie Wirkung und Nebenwirkungen der Immunsuppressiva empfunden werden, woraus man ein mögliches Risiko für Non-Compliance ableiten kann. Die maximal zu erreichende Punktzahl ist 33, die minimal zu erreichende Punktzahl ist 4. Patienten mit mehr als 15 Punkten empfinden ihre Immunsuppression bzw. die damit verbundenen Nebenwirkungen als störend und

haben ein zehnmal höheres Risiko für Non-Compliance als Patienten mit Werten von 15 oder darunter. Negative Erfahrungen sind mit schlechterer Compliance assoziiert. Der MESI-Fragebogen wurde den Patienten ebenso jeweils am Ende der Prograf®- bzw. der Advagraf®-Phase zur Beantwortung ausgehändigt.

3.7 Erhebung sozialmedizinischer Parameter nach Lebertransplantation

3.7.1 Patientenwissen zum Studienablauf

Der Fragebogen bezüglich Patientenwissen zum Studienablauf wurde direkt nach Studieneinschluss an die Patienten verteilt und konnte entweder sofort oder während den Monaten eins bis drei nach Studienbeginn beantwortet werden. Er beinhaltete 11 selbst erstellte Fragen und diente zur Evaluation der Qualität des Aufklärungsgespräches (Anhang 3). Für Frage 1 wurden 0, 0,5 und 1 Punkt vergeben. Für die Fragen 2, 3, 5 bis 7 wurde für eine Ja-Antwort 1 Punkt vergeben, für eine Nein-Antwort gab es 0 Punkte. Bei den Fragen 4 und 8 wurde umgekehrt bewertet. Die maximal erreichbare Punktzahl betrug 11 Punkte.

3.7.2 HADS-Fragebogen

Der HADS-Fragebogen ist ein validiertes Fragebogeninstrument zur Selbstbeurteilung von Angst und Depression bei Erwachsenen mit körperlichen Beschwerden bzw. Erkrankungen und beinhaltet 14 Items (7 Items zu Angst, 7 Items zu Depression), aus denen je eine Angst- und Depressions-Subskala gebildet wird (Anhang 7, Herrmann et al., 1995). Die Skala erfasst die bei körperlich Kranken häufigsten Störungsformen, auch im Fall leichter Ausprägung. Der HADS-Fragebogen wird neben dem Hauptanwendungsgebiet der somatischen Medizin, auch im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen, z.B. zur Evaluation von Behandlungseffekten eingesetzt. Pro Antwort wurden zwischen 0 und 3 Punkten vergeben und pro Subskala waren 0 bis 21 Punkte erreichbar. Lag die Summe der erreichten Punkte unter 8 Punkten, wurde der Patient als unauffällig bezeichnet, betrug die Summe 8, 9 oder 10 Punkte galt der Patient als grenzwertig und mit mehr als 10 Punkten wurde er der Kategorie auffällig zugeordnet. Der Fragebogen wurde den Patienten mit einem frankierten Umschlag jeweils am Ende der Prograf®- und der Advagraf®-Phase zugestellt.

3.7.3 SF-36-Fragebogen

Gesundheitsbezogene Lebensqualität kann als Selbstbericht von sozialen, psychischen, körperlichen und alltagsnahen Aspekten von Wohlbefinden und Funktionsfähigkeit verstanden werden. Zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität existieren viele Mess-

instrumente. In dieser Studie wurde der ursprünglich amerikanische SF-36 Health Survey eingesetzt, der mit 36 Fragen acht Dimensionen der subjektiven Gesundheit und zwei Summenscores erfasst (Anhang 8). Die acht Dimensionen lassen sich konzeptuell in die Bereiche "Körperliche Gesundheit" und "Psychische Gesundheit" einordnen:

1. Körperliche Funktionsfähigkeit: Die Dimension erfasst das Ausmaß der Beeinträchtigung körperlicher Aktivitäten wie Gehen, Treppensteigen, Heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten durch den Gesundheitszustand.
2. Körperliche Rollenfunktion: Die Dimension beschreibt das Ausmaß der Beeinträchtigung der Arbeit oder anderen täglichen Aktivitäten durch den körperlichen Gesundheitszustand, wie beispielsweise Schwierigkeiten zu haben, bestimmte Aktivitäten auszuführen, oder wenn weniger geschafft wird als gewöhnlich.
3. Körperliche Schmerzen: Die Dimension erfasst das Ausmaß an Schmerzen und den Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit, sowohl im Haus als auch außerhalb des Hauses.
4. Allgemeine Gesundheitswahrnehmung: Unter dieser Dimension wird die subjektive Beurteilung der Gesundheit, einschließlich des aktuellen Gesundheitszustandes, der zukünftigen Erwartungen und der Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen, verstanden.
5. Vitalität: Mit dieser Dimension wird erfasst, ob sich die Person energiegeladener und voller Schwung fühlt oder ob sie eher müde und erschöpft ist.
6. Soziale Funktionsfähigkeit: Die Dimension erfasst das Ausmaß der Beeinträchtigung normaler sozialer Aktivitäten durch emotionale Probleme oder die körperliche Gesundheit.
7. Emotionale Rollenfunktion: Die Dimension beschreibt das Ausmaß der Beeinträchtigung der Arbeit oder anderen alltäglichen Aktivitäten durch emotionale Probleme, wie beispielsweise nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten, oder weniger Zeit für Aktivitäten aufbringen.
8. Psychisches Wohlbefinden: Mit der Dimension wird die allgemeine psychische Gesundheit, einschließlich Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle und allgemeine positive Gemütsstimmung, gemessen.

Zusatzitem „Veränderung der Gesundheit“: Mit diesem Zusatzitem kann die Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr erfolgen.

Der Fragebogen wurde inzwischen in mehrere Sprachen übersetzt und psychometrisch geprüft und unter anderem auch in Deutschland normiert (Bullinger, 1995). Die Übersetzung und Prüfung des SF-36 in der deutschen Sprache wurde entsprechend der Vorgaben der internationalen IQOLA-Gruppe durchgeführt, wobei exzellente psychometrische Eigenschaften

ten hinsichtlich der Reliabilität, Validität und Sensitivität festgestellt wurden. Eingesetzt werden kann der SF-36-Fragebogen ab 14 Jahren im klinischen Bereich und in der epidemiologischen Forschung. Die Bearbeitungszeit pro Patient beträgt für den Gesamtfragebogen mit 36 Fragen etwa 10 Minuten. Die Patienten wurden in dieser Studie jeweils am Ende der Prograf[®]-Phase und am Ende der Advagraf[®]-Phase zu ihrem derzeitigen Gesundheitszustand befragt. Nach der Datenerfassung folgten die statistische Auswertung des Fragebogens und die Interpretation der Ergebnisse. Die Analyse erfolgte gemäß Manual von Bullinger et al. über Aufsummieren der Items pro Skala. Die Skalen wurden in Werte zwischen 0 (schlechteste Lebensqualität) und 100 (beste Lebensqualität) transformiert, wobei für einige Antworten spezielle Gewichtungen einbezogen wurden (Bullinger et al., 1998). Mit einer nach diesen Vorgaben programmierten Syntax in SPSS[®] wurden die Datensätze ausgewertet und die Ergebnisse im SPSS[®]-Datenblatt zusammengestellt. Die Ergebnisse von Prograf[®] und Advagraf[®] bezüglich der Lebensqualität wurden jeweils mit der Normalbevölkerung Deutschlands im Jahre 1994, sowie der Interventionsgruppe und Kontrollgruppe aus der vorangegangenen Studie von Frau Dr. A. Klein verglichen (Klein et al., 2009, Bullinger et al., 1998). Für die Items und Skalen des SF-36 gilt, dass ein höherer Wert einem besseren Gesundheitszustand entspricht. Außer beim Zusatzitem „Veränderung des Gesundheitszustandes“ gilt, dass je niedriger der Wert, desto besser ist der Gesundheitszustand. Bei der Darstellung der Lebensqualität wurden die Patienten noch nicht in compliant und non-compliant eingeteilt. Dies erfolgte erst bei der Bewertung der Gesamtcompliance.

3.7.4 Patientenzufriedenheit mit der Umstellung auf Advagraf[®]

Die Patientenzufriedenheit mit der Umstellung auf Advagraf[®] wurde mittels eines selbst erstellten Fragebogens bestimmt, welcher den Patienten am Ende der Advagraf[®]-Phase ausgegeben wurde. Insgesamt umfasste der Fragebogen 17 Fragen mit einer maximalen Gesamtpunktzahl von 60 Punkten. Die Bewertung erfolgte anhand einer 4-Punkte-Likert-Skala mit möglichen 0 bis 3 Punkten pro Antwort. Betrug die Summe der Punkte mindestens 45 Punkte, also dreiviertel der Maximalpunktzahl, wurde der Patient als zufrieden mit der Umstellung auf Advagraf[®] eingestuft. Betrug die Summe der Punkte weniger als 45 Punkte, galt der Patient als nicht zufrieden mit der Umstellung auf Advagraf[®]. Die interessantesten zwölf Fragen zur Patientenzufriedenheit wurden ausgewählt, einzeln ausgewertet und dargestellt. Zudem konnten die Patienten im Freitext Anmerkungen oder Hinweise notieren oder Anregungen, Kommentare, Lob oder Kritik ausdrücken. Zitate daraus sollen ebenfalls abgebildet werden. Die Auswertung erfolgte rein deskriptiv.

3.8 Blutspiegelbestimmungen von Tacrolimus

In der klinischen Routine erfolgt die Dosisanpassung der Immunsuppressiva entsprechend der Vollblut-Talspiegel. Die Blutentnahme erfolgt unmittelbar vor der Einnahme der nächsten Dosis. Die Konzentrationen von Tacrolimus werden mittels HPLC-gekoppelter Massenspektrometrie oder Immunoassays in klinisch-chemischen Labors bestimmt und korrelieren gut mit der AUC.

Die Blutentnahme zur Messung der Tacrolimus-Blutspiegel der Patienten erfolgte in der Leberambulanz oder durch den Hausarzt zu folgenden Zeitpunkten:

- bei Einwilligung des Patienten zur Studienteilnahme (= Beobachtungsbeginn)
- etwa 3 Monate nach Einschluss in die Beobachtungsstudie
- direkt vor der Umstellung auf Advagraf® (= 6. Monat)
- am 7. und 14. Tag nach der Umstellung auf Advagraf®
- etwa 9 Monate nach Einschluss in die Studie
- bei Abschluss der Studie (= 12. Monat)

In Tabelle 9 ist dargestellt welche Untersuchungen und klinischen Erhebungen zu welchen Ambulanz- oder Hausarztterminen durchgeführt wurden. Die genannten Untersuchungen entsprechen den üblichen Maßnahmen der regelmäßigen ambulanten Nachsorge lebertransplantierter Patienten (Bektas et al., 2004).

Tab. 9: Zeitlicher Ablauf der Erhebungen an 5 Ambulanz- und 2 Hausarztterminen

Zeittafel	Termin	Tacrolimus Blutspiegelbestimmung (ng/ml)	Aufklärung+Einwilligung+ Fragebogen Patientenwissen	Anamnese	Virusstatus (Hep. Serologie)	Klinische Untersuchung+(RR, Puls, Gewicht)	Aktuelle Medikation	Hämatologie: kleines Blutbild	Biochemie: Na+, K+, CRP Leberwerte: GOT, GPT, AP, gGT, Gesamt-Bilirubin, Albumin, INR, Quick Nierenwerte: Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin	Urinstatus: pH-Wert, Protein, Glucose, Leukozyten (Esterase), Bilirubin, Urobilinogen, Nitrit	CMV pp65 Antigenämie-Test	Gesamtcholesterin, HDL, LDL, Triglyceride	HbA _{1c}	Kreatinin-Clearance nach Cockcroft/Gault, MDRD
Ambulanztermin 1 = Baseline	Monat 1	X	X	X	X	X	X	X	X		X	X	X	X
Ambulanztermin 2 = Kontrolle	Monat 3	X				X	X	X	X					
Ambulanztermin 3 = Umstellung	Monat 6	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Hausarzt 1	Tag 7	X							X					
Hausarzt 2	Tag 14	X							X					
Ambulanztermin 4 = Kontrolle	Monat 9	X				X	X	X	X					
Ambulanztermin 5 = Abschluss	Monat 12	X			X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

Blutproben, die in der Leberambulanz der Universitätsmedizin Mainz entnommen wurden, wurden im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Mainz bestimmt und die Ergebnisse im klinikinternen Laborprogramm „Lauris“ hinterlegt. Von dort wurden die Daten für die Auswertung übernommen. Die Ergebnisse der hausärztlichen Blutspiegelbestimmung wurden per Fax an die Leberambulanz oder an die Apotheke der Universitätsmedizin übermittelt.

Die gemessenen Blutspiegel wurden nach Studienende mit folgenden, praxisüblichen Zielspiegeln verglichen. Diese Intervalle gelten als interner Standard für die Ärzte der Leberambulanz der Transplantationschirurgie in Mainz.

- 0-1 Jahr nach LTX:
 - Tacrolimus mono: 7-9 ng/ml
 - Tacrolimus in Kombination mit Cellcept®/ Myfortic®: 5-8 ng/ml

- mehr als 1 Jahr nach LTX:
 - Tacrolimus mono: 4-6 ng/ml
 - Tacrolimus mit Cellcept®/ Myfortic®: 3-5 ng/ml
 - Tacrolimus mit Azathioprin (z.B. Imurek®) oder Rapamune®: 3-5 ng/ml

Die Einteilung erfolgte dann in:

- „therapeutischer Bereich“: innerhalb des Zielintervalls
- „subtherapeutischer Bereich“: < unterer Zielwert
- „supratherapeutischer Bereich“: > oberer Zielwert

3.9 Gesamtcompliance

Die objektive Gesamtcompliance wurde anhand der Ergebnisse aus der objektiven Compliancemessung mittels MEMS® (Dosing-, Taking-, Timing Compliance, Drug Holidays) und dem Pill Count ermittelt. Die subjektive Gesamtcompliance wurde anhand der Ergebnisse aus der subjektiven Compliancemessung mittels Fragebögen (Morisky-Fragebogen, Selbsteinschätzung, Mahlzeitenabhängige Einnahme und Einhalten des richtigen Einnahmeintervalls, MESI-Fragebogen) ermittelt. Anhand der sozialmedizinischen Fragebögen (Patientenwissen, HADS-Fragebogen, SF-36-Fragebogen, Patientenzufriedenheit) wurde ebenfalls eine Gesamtcompliance bestimmt. Die Patienten wurden dabei immer als compliant bezüglich der Gesamtcompliance eingestuft, wenn sie bei mehr als der Hälfte der Messmethoden als compliant eingeordnet werden konnten. Resultierend aus dem SF-36-Fragebogen wurden die Patienten bezüglich Lebensqualität als compliant eingestuft, sobald die gemessenen Werte oberhalb der wie folgt festgelegten, aus den Ergebnissen ermittelten Grenzen der körperlichen und psychischen Gesundheitsskala des SF-36 lagen: Prograf®-Körperliche Summenskala: ≥ 43 ; Prograf®-Psychische Summenskala: ≥ 46 ; Advagraf®-Körperliche Summenskala: ≥ 44 ; Advagraf®-Psychische Summenskala: ≥ 48 . Es wurde sich dabei an den ermittelten Durchschnittswerten der für Prograf® und Advagraf® errechneten körperlichen und psychischen Summenskala orientiert. Außerdem wurde eine Übersicht der Ergebnisse der Blutspiegelmessungen erstellt, um die Gesamtcompliance einzuschätzen. Hierbei wurden die Patienten als compliant eingestuft, wenn beide während des Beobachtungszeitraums in der Ambulanz gemessenen Blutspiegel, im therapeutischen Bereich lagen. Die Gesamtcompliance wurde jeweils für Prograf® und Advagraf® bestimmt.

3.10 Statistische Auswertung

Mit der Datenauswertung wurde begonnen, sobald alle Daten gesammelt und in Power View[®] Version 3.3.3 (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz) gespeichert waren. Die Durchführung der statistischen Auswertung und Signifikanzberechnung, sowie die Darstellung von Graphiken erfolgte in anonymer, codierter Form mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS[®] Version 17.0 für Windows[®] (Statistical Software, SPSS Inc. Headquarters, Chicago, Illinois, USA). Alle tabellarischen Übersichten wurden mit Microsoft Office Word[®] 2003 erstellt.

Da die mittels MEMS[®] ermittelten Daten, sowie die Daten des Pill Counts und Beobachtungszeitraums nicht normalverteilt vorlagen, wurde jeweils der Median, das Minimum und Maximum, sowie das 25%- und 75%-Perzentil dieser Größen berechnet. Der Median teilt eine Stichprobe in zwei gleiche Hälften und wird von Ausreißern praktisch kaum beeinflusst. Deshalb kommt der Median bei der schiefen, unsymmetrischen Verteilung der mittels MEMS[®] ermittelten Daten zum Einsatz und kann besser interpretiert werden. Die stetigen Variablen, wie das Alter und die Subskalenwerte des SF-36-Fragebogens, wurden mittels Mittelwert und Standardabweichung beschrieben. Die durchgeführten statistischen Tests für Merkmale mit unsymmetrischen Verteilungen und/ oder kleinen Stichproben waren der nichtparametrische Kruskal-Wallis-Test, der Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test und der Vorzeichentest. Bei der Überprüfung auf Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen wurden der McNemar-Test, sowie seine Sonderform der McNemar-Bowker-Test angewendet. Verwendete Tests sind in Bezug zu dem jeweiligen getesteten Zielparameter in Tabelle 10 zusammengefasst.

Tab. 10: Statistische Verfahren zur Auswertung der primären und sekundären Zielgrößen

Zielparameter		Statistischer Test
Dosing Compliance (DC)	DC in %, Vergleich Prograf [®] - Advagraf [®] , verbundene Stichprobe	Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test
Dosing Compliance (DC)	Anteil complianter / non-complianter Patienten bezüglich DC, Vergleich Prograf [®] - Advagraf [®]	McNemar-Test
Dosing Compliance (DC)	DC in %, 3 Zeitpunkte in unterschiedlichem Abstand zur LTX	Kruskal-Wallis-Test
Determinanten der Compliance: → Geschlecht	DC in %	Mann-Whitney U-Test
Tageszeitbezogene Auswertung	Vergleich Morgendosis – Abenddosis bei Prograf [®] -Einnahme	Vorzeichen-Test
Taking Compliance (TC)	TC in %, Vergleich Prograf [®] - Advagraf [®] , verbundene Stichprobe	Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test
Taking Compliance (TC)	Anteil complianter / non-complianter Patienten bezüglich TC, Vergleich Prograf [®] - Advagraf [®]	McNemar-Test
Taking Compliance (TC)	TC in %, 3 Zeitpunkte in unterschiedlichem Abstand zur LTX	Kruskal-Wallis-Test

Zielparameter		Statistischer Test
Timing Compliance (TiC)	TiC in %, Vergleich Prograf [®] - Advagraf [®] , verbundene Stichprobe	Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test
Timing Compliance (TiC)	Anteil complianter / non-complianter Patienten bezüglich TiC, Vergleich Prograf [®] - Advagraf [®]	McNemar-Test
Timing Compliance (TiC)	TiC in %, 3 Zeitpunkte in unterschiedlichem Abstand zur LTX	Kruskal-Wallis-Test
Drug Holidays (DH)	Anzahl an DH, Vergleich Prograf [®] - Advagraf [®] , verbundene Stichprobe	Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test
Drug Holidays (DH)	Anteil complianter / non-complianter Patienten bezüglich DH, Vergleich Prograf [®] - Advagraf [®]	McNemar-Test
Drug Holidays (DH)	Anzahl an DH, 3 Zeitpunkte in unterschiedlichem Abstand zur LTX	Kruskal-Wallis-Test
Pill Count (PC)	PC in %, Vergleich Prograf [®] - Advagraf [®] , verbundene Stichprobe	Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test
Pill Count (PC)	PC in %, Vergleich Pill Count - Taking Compliance, verbundene Stichprobe	Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test
Pill Count (PC)	Anteil complianter / non-complianter Patienten bezüglich PC, Vergleich Prograf [®] - Advagraf [®]	McNemar-Test
Morisky-Fragebogen	Anteil complianter / non-complianter Patienten bezüglich Morisky-Fragebogen, Vergleich Prograf [®] - Advagraf [®]	McNemar-Test
Selbsteinschätzung	Anteil complianter / non-complianter Patienten bezüglich Selbsteinschätzung, Vergleich Prograf [®] - Advagraf [®]	McNemar-Test
Selbsteinschätzung	Vergleich Selbsteinschätzung (subjektiv) – Dosing Compliance (objektiv)	McNemar-Test
Mahlzeitenabhängige Einnahme	Anteil complianter / non-complianter bezüglich mahlzeitenabhängiger Einnahme, Vergleich Prograf [®] - Advagraf [®]	McNemar-Test
Wahl des korrekten Zeitintervalls	Anteil complianter / non-complianter Patienten bezüglich Wahl des korrekten Zeitintervalls, Vergleich Prograf [®] - Advagraf [®]	McNemar-Test
MESI-Fragebogen	Anteil complianter / non-complianter Patienten bezüglich MESI-Fragebogen, Vergleich Prograf [®] - Advagraf [®]	McNemar-Test
HADS-Fragebogen	Anteil unauffälliger / grenzwertiger / auffälliger Patienten bezüglich Angst und Depression, Vergleich Prograf [®] - Advagraf [®]	McNemar Bowker-Test
SF-36-Fragebogen	Summe der Punkte aus den Subskalen, Vergleich Prograf [®] - Advagraf [®] bezüglich der 8 Dimensionen des SF-36-Fragebogens	Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test
Blutspiegelmessungen	Anteil Patienten im therapeutischen Bereich / nicht-therapeutischen Bereich bezüglich Blutspiegelmessung, Vergleich Ambulanztermin 2 gegen 4 und 3 gegen 5	McNemar-Test
Blutspiegelmessungen	Korrelation der Timing Compliance mit dem Anteil an Patienten im subtherapeutischen, therapeutischen und supratherapeutischen Bereich bezüglich Blutspiegelmessung	Kruskal-Wallis-Test

Für multiples Testen wurde nicht adjustiert, da es sich um eine rein explorative Analyse handelt. Die p-Werte werden als rein deskriptiv betrachtet.

Alle mittels MEMS[®]-Software dargestellten Ergebniswerte wurden einer Datenplausibilität unterzogen. Das bedeutet, dass die mittels MEMS[®] ermittelten Daten angepasst wurden, wenn eindeutig zu erkennen war, dass der Patient beispielsweise bei Prograf[®]-Einnahme durch Vorrichten der zweiten Tagesdosis sein eigentliches Compliancemuster verändert hat und das MEMS[®]-Behältnis nicht entsprechend der Vorgabe benutzte. In diesem Falle wurde in der Software Power View[®] Version 3.3.3 die eingestellte Tagesdosis von zwei Kapseln auf eine Kapsel abgeändert. Die oben genannte Software berechnete damit automatisch die neuen Werte für die Dosing Compliance, Taking Compliance sowie Timing Compliance.

Zur Auswertung wurde die Compliance der Prograf[®]-Phase (zweimal tägliche Einnahme), sowie die Compliance der Advagraf[®]-Phase (einmal tägliche Einnahme) zunächst getrennt von einander betrachtet und im Anschluss daran gegenübergestellt.

Die Patienten wurden drei Gruppen entsprechend dem Zeitpunkt der Transplantation zugeordnet:

- Gruppe 1: > 6 m p.t. und < 2 y p.t.
- Gruppe 2: > 2 y p.t. und < 5 y p.t.
- Gruppe 3: > 5 y p.t

Das Ausmaß der Compliance, beziehungsweise Non-Compliance wurde in Bezug auf diese Subgruppen dargestellt und die Ergebnisse verglichen.

3.10.1 Primäre Zielgröße

Die Dosing Compliance, definiert als Prozent der Tage, an welchen das Arzneimittel korrekt eingenommen wurde, wurde als primäre Zielgröße festgelegt, da sie die Regelmäßigkeit der Entnahme aus dem MEMS[®]-Behälter und damit die Arzneimittelaufnahme widerspiegelt. Die Einhaltung dieser Regelmäßigkeit ist bei der Einnahme von Immunsuppressiva unumgänglich, um Rejektionen zu vermeiden. Die primäre Fragestellung, ob ein Unterschied zwischen Prograf[®] und Advagraf[®] bezüglich der Zielgröße Dosing Compliance vorliegt, galt es zu untersuchen. Außerdem sollte beobachtet werden, ob ein Unterschied zwischen den festgelegten Subgruppen hinsichtlich der Zielgröße besteht.

3.10.2 Sekundäre Zielgrößen

Die Dosing Compliance gibt keine Information über Einnahmeintervalle oder über Intervalle, in welchen unter- oder überdosiert wurde. Daher wurden als sekundäre Zielgrößen die Taking Compliance, Timing Compliance und Drug Holidays mittels MEMS[®] bestimmt. Außer-

dem wurden die Ergebnisse der Blutspiegelbestimmungen von Tacrolimus und der sechs verschiedenen Fragebögen als sekundäre Zielparameter definiert. Sie sollten zum Beantworten der unter „Zielsetzungen und Fragestellungen“ zusammengefassten Fragestellungen beitragen und die Ergebnisse der primären Zielgröße verifizieren.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenkollektiv

Tabelle 11 zeigt die Anzahl an Patienten, welche zur Studienteilnahme angefragt wurden, einwilligten und letztendlich ausgewertet werden konnten. Das Patientenkollektiv wurde nach Zeitabstand zum Transplantationszeitpunkt in die Gruppen 1 bis 3 aufgeteilt.

Tab. 11: Bildung und Zusammensetzung der Gruppen 1 bis 3 nach Zeitabstand zur Transplantation

	Gruppe 1: > 6 m p.t. und < 2 y p.t.		Gruppe 2: > 2 y p.t. und < 5 y p.t.		Gruppe 3: > 5 y p.t.	
	n	[%]	n	[%]	n	[%]
Angefragt [n=100]	29	100	36	100	35	100
Eingewilligt [n=65]	17	59	25	69	23	66
Auswertbar-Prograf® [n=60]	15	52	23	64	22	63
Auswertbar-Advagraf® [n=62]	16	55	23	64	23	66

Insgesamt willigten 65 Patienten mit unterschriebener Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie ein. Ein Patient trat jedoch sofort nach Erhalt des MEMS®-Behältnisses von der Studie zurück, da es ihm zu unhandlich war und ein Patient wurde aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach wenigen Monaten auf ein anderes Basisimmunsuppressivum umgestellt. Die Analyse erfolgte per Protokoll, sodass die Daten von 63 Patienten ausgewertet wurden. Das Patientenkollektiv setzte sich somit zusammen aus 16 Patienten, die vor mehr als 6 Monaten und weniger als 2 Jahren transplantiert wurden, 24 Patienten, die seit mehr als 2 Jahren und weniger als 5 Jahren transplantiert wurden und 23 Patienten mit vor mehr als 5 Jahren durchgeführter Lebertransplantation. Außer einer Patientin (Transplantation nicht in der Universitätsmedizin Mainz), erfüllten alle Patienten die im Methodenteil zusammengefassten Einschlusskriterien.

Es konnten die Daten von 60 Patienten während der 6-monatigen Prograf®-Phase sowie von 62 Patienten während der darauffolgenden 6-monatigen Advagraf®-Phase ausgewertet werden.

Für die Differenz von 3 Patienten während der Prograf®-Phase gilt folgendes:

- 2 Patienten verwendeten den MEMS®-Behälter nicht, sondern füllten die Kapseln in ein anderes Gefäß. Somit konnte keine Auswertung per MEMS® erfolgen.
- 1 Patient nahm Prograf® fälschlicherweise nur einmal pro Tag morgens ein, obwohl der Patient routinemäßig mehrmals darüber aufgeklärt wurde, dass Prograf® zweimal pro Tag einzunehmen ist. Die Einbeziehung dieses Sonderfalls in die Auswertung hätte zu falschen Schlüssen geführt.

Für die Differenz von 1 Patienten während der Advagraf®-Phase gilt folgendes:

- 1 Patient verwendete den MEMS®-Behälter nicht, sondern füllte die Kapseln in ein anderes Gefäß. Somit konnte keine Auswertung per MEMS® erfolgen.

Das Patientenkollektiv ist in den folgenden Tabellen 12 bis 15 durch Parameter, wie Alter, Geschlecht, Retransplantationen, sowie Indikationen zur Transplantation näher charakterisiert. Die Daten sind jeweils für die Patientenkollektive der Prograf®-Phase, sowie der Advagraf®-Phase dargestellt.

Tab. 12: Durchschnittsalter der Patienten

Patientengruppe	ALTER							
	Prograf®-Phase				Advagraf®-Phase			
	n	Mittelwert ± SD	Min	Max	n	Mittelwert ± SD	Min	Max
> 6 m. p.t. < 2 y p.t.	15	51 ± 11	25	65	16	52 ± 11	26	66
> 2 y. p.t. < 5 y p.t.	23	58 ± 7	42	72	23	59 ± 7	43	73
> 5 y p.t.	22	51 ± 13	26	75	23	52 ± 13	27	76
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	60	53 ± 11	25	75	62	55 ± 11	26	76

Das Alter der beobachteten Patienten betrug während der Prograf®-Phase durchschnittlich 53 ± 11 Jahre und während der Advagraf®-Phase durch die etwas veränderte Zusammensetzung des Patientenkollektivs durchschnittlich 55 ± 11 Jahre.

Tab. 13: Anzahl an weiblichen und männlichen Patienten

Kategorie	GESCHLECHT			
	Prograf®-Phase		Advagraf®-Phase	
	Anzahl [n]	Prozent [%]	Anzahl [n]	Prozent [%]
weiblich	26	43	27	43
männlich	34	57	35	57
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	60	100	62	100

Die Anzahl an weiblichen und männlichen Studienteilnehmern war in beiden Phasen ausgeglichen, wobei der Anteil männlicher Patienten leicht überwog.

Tab. 14: Anzahl an Patienten mit Erst-, Re-, Re-Re-Transplantation

Kategorie	TRANSPLANTATION			
	Prograf®-Phase		Advagraf®-Phase	
	Anzahl [n]	Prozent [%]	Anzahl [n]	Prozent [%]
Ersttransplantation	49	81	52	84
Re	10	17	10	16
Re-Re	1	2	0	0
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	60	100	62	100

Der überwiegende Teil der teilnehmenden Patienten (> 80%) war ersttransplantiert. Etwa 20% der Studienteilnehmer hatten eine zweite, beziehungsweise dritte Transplantation erfahren.

Tab. 15: Art der primären Lebererkrankung als Indikation zur Lebertransplantation

Kategorie	PRIMÄRE LEBERERKRANKUNG			
	Prograf®-Phase		Advagraf®-Phase	
	Anzahl [n]	Prozent [%]	Anzahl [n]	Prozent [%]
Kryptogen	5	8	5	8
PBC + PSC	11	18	11	18
Morbus Wilson	3	5	3	5
Alkohol	10	17	11	18
Budd Chiari	1	2	1	1
PNF	6	10	5	8
FAP	1	2	2	3
HCV	12	20	12	19
HBV	3	5	3	5
Toxisch	3	5	3	5
HCC	5	8	6	10
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	60	100	62	100

Im vorliegenden Studienkollektiv waren die cholestatischen Lebererkrankungen Primär Biliäre Zirrhose (PBC) und Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC), die ethyltoxische Leberzirrhose und Hepatitis C (HCV) die häufigsten Indikationen zur Lebertransplantation.

50 von 53 teilnehmenden Patienten (94%) gaben an, ihre Arzneimittelaufnahme selbst zu organisieren, während die Organisation bei den übrigen 3 Patienten durch den Ehepartner oder die Mutter erfolgte.

4.2 Beobachtungszeitraum

Der mittels MEMS[®] erfasste Beobachtungszeitraum umfasste während der Prograf[®]-Phase pro Patient durchschnittlich 176 Tage und während der Advagraf[®]-Phase 188 Tage. Die Beobachtungszeit verkürzte sich bei manchen Patienten durch stationäre Aufenthalte, welche nicht in die Auswertung eingingen. Des Öfteren verlängerte sich die Beobachtungszeit auch, da die Ambulanztermine mit der Ambulanz der Transplantationschirurgie koordiniert werden mussten und nicht immer exakt nach 180 Tagen gelegt werden konnten.

Tab.16: Mittlere Beobachtungszeit pro Patient mit MEMS[®] während der Prograf[®]-Phase in Tagen

Patientengruppe	Prograf [®] -Phase					
	Anzahl Patienten [n]	Anzahl Beobachtungstage [n]			Perzentile	
		Minimum	Maximum	Median	25%	75%
> 6 m. p.t. < 2 y p.t.	15	141	197	177	173	179
> 2 y. p.t. < 5 y p.t.	23	144	188	176	173	183
> 5 y p.t.	22	158	185	175	169	180
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	60	141	197	176	170	181

Tab.17: Mittlere Beobachtungszeit pro Patient mit MEMS[®] während der Advagraf[®]-Phase in Tagen

Patientengruppe	Advagraf [®] -Phase					
	Anzahl Patienten [n]	Anzahl Beobachtungstage [n]			Perzentile	
		Minimum	Maximum	Median	25%	75%
> 6 m. p.t. < 2 y p.t.	16	174	205	189	187	194
> 2 y. p.t. < 5 y p.t.	23	127	198	188	178	190
> 5 y p.t.	23	86	191	182	176	189
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	62	86	205	188	180	190

4.3 Beobachtete Compliancemuster

Sowohl während der Prograf®-Phase, als auch während der Advagraf®-Phase wurden verschiedene Compliancemuster und Frequenzmuster beobachtet, die in den folgenden so genannten Calendar Plots und Chronology Plots exemplarisch dargestellt werden:

In den Abbildungen 15 und 16 sind beispielhaft Calendar Plots eines Patienten mit einem sehr hohen Grad an Compliance gezeigt. Der MEMS®-Behälter wurde, wie verordnet, jeden Tag zweimal während der Prograf®-Phase und einmal während der Advagraf®-Phase zu denselben Zeiten geöffnet.

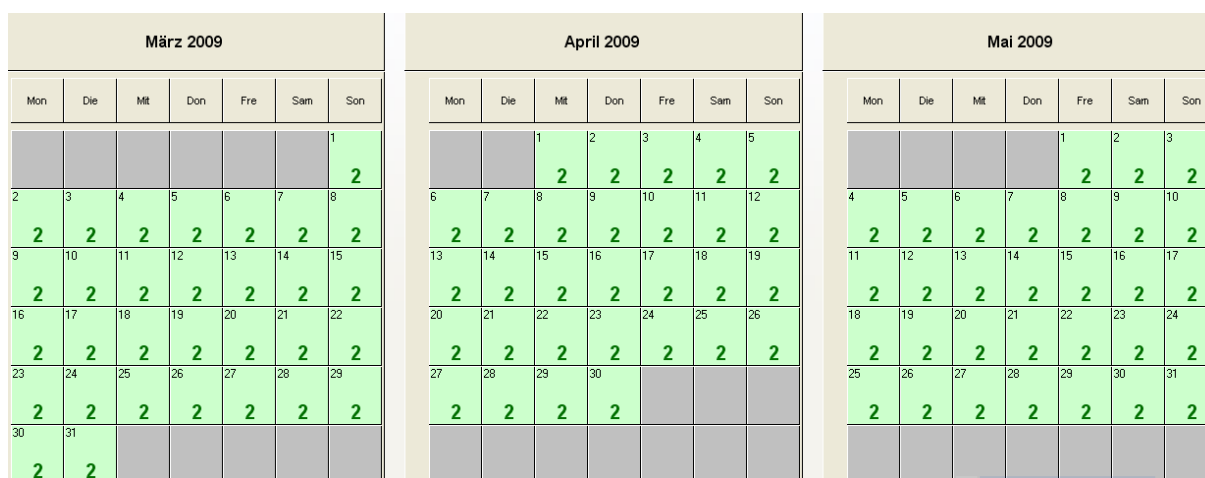


Abb. 15: Calendar Plot eines Patienten mit regelhafter zweimal täglicher Einnahme von Prograf®

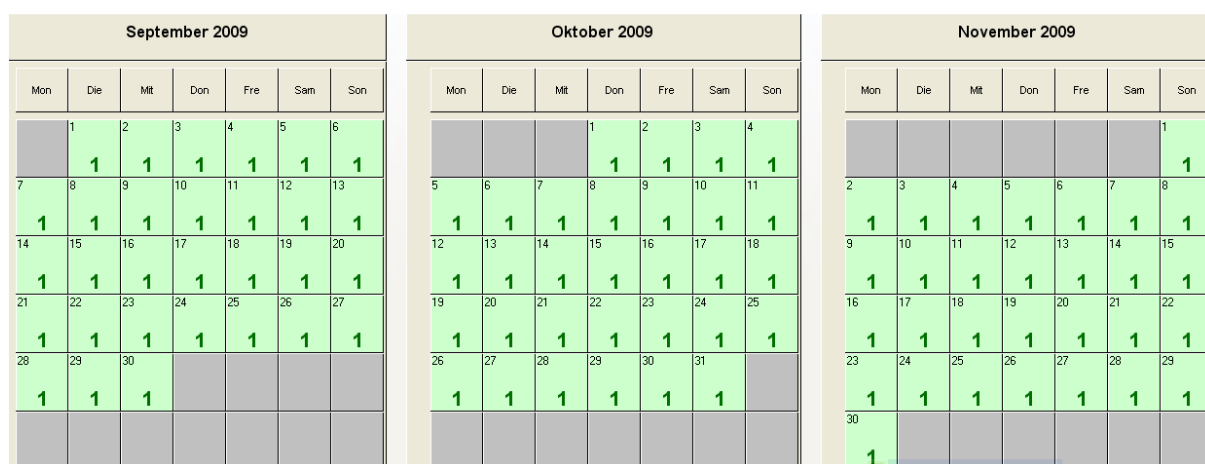


Abb. 16: Calendar Plot eines Patienten mit regelhafter einmal täglicher Einnahme von Advagraf®

In Abbildung 17 ist ebenfalls ein perfektes Compliancemuster dargestellt, denn der Patient öffnete den MEMS®-Behälter, ebenfalls entsprechend der Verordnung, nur jeden zweiten Tag. Die schraffierte Fläche markiert den Zeitraum eines stationären Aufenthalts von 8 Tagen, während welchem keine Aufzeichnung mittels MEMS® erfolgte.

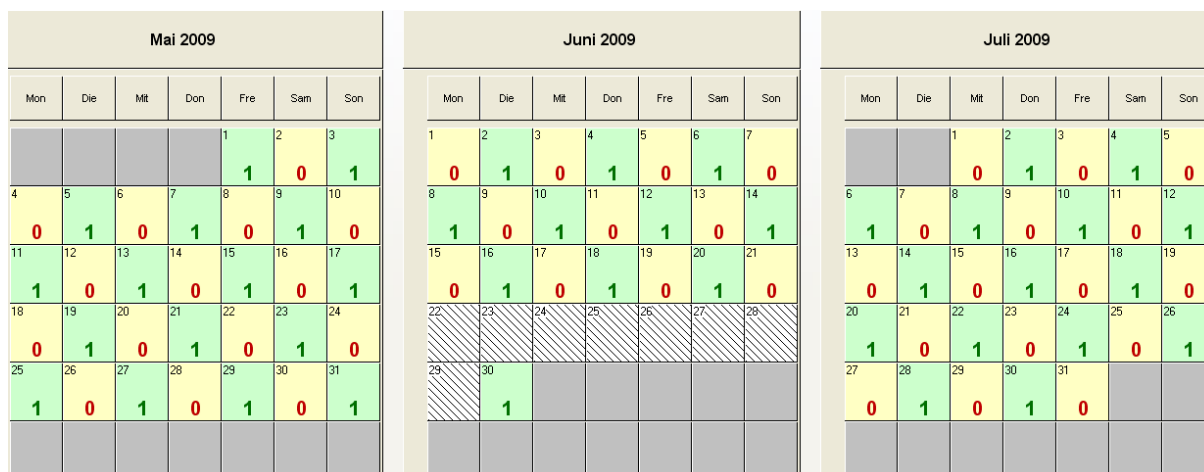


Abb. 17: Calendar Plot eines Patienten mit regelhafter Einnahme von Advagraf[®] jeden zweiten Tag

Die in den Abbildungen 18 und 19 dargestellten Calendar Plots belegen, dass die zugehörigen Patienten nicht nur bei der zweimal täglichen Einnahme von Prograf[®], sondern auch bei der einmal täglichen Einnahme von Advagraf[®], den MEMS[®]-Behälters nicht regelmäßig öffneten. Der Patient aus Calendar Plot 19 öffnete mehrmals für mehr als 48 Stunden den MEMS[®]-Behälter nicht und wies damit mehrere Drug Holidays auf. Beide Compliancemuster zeigen häufige Dosisauslassungen und sowohl die Anzahl, als auch die Uhrzeit der Öffnungen des Behälters variieren. Es wurde zum erwarteten Zeitpunkt kein Nachschub von Kapseln benötigt, woraus auf mangelnde Compliance des Patienten geschlossen werden kann.

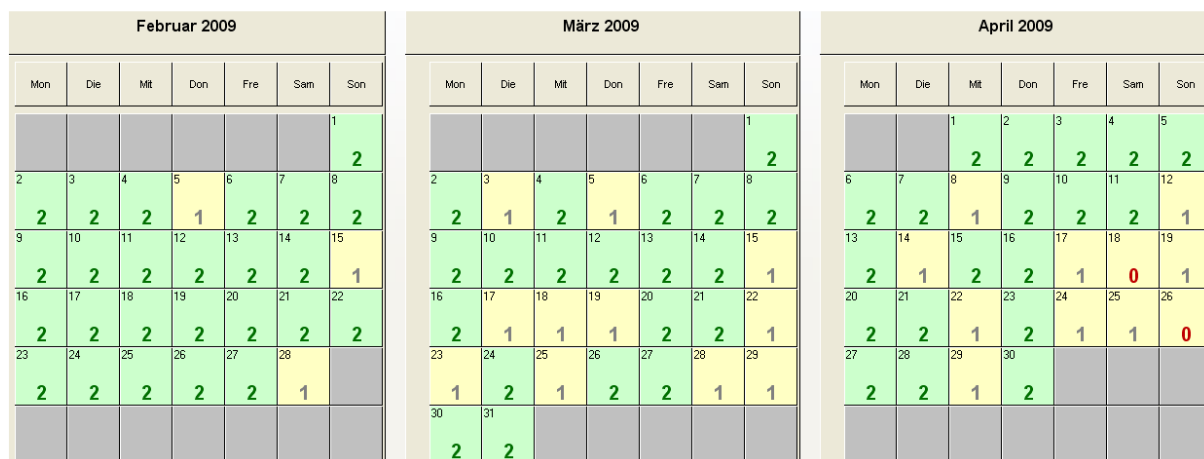


Abb. 18: Calendar Plot eines Patienten mit häufigen Dosisauslassungen von Prograf[®]

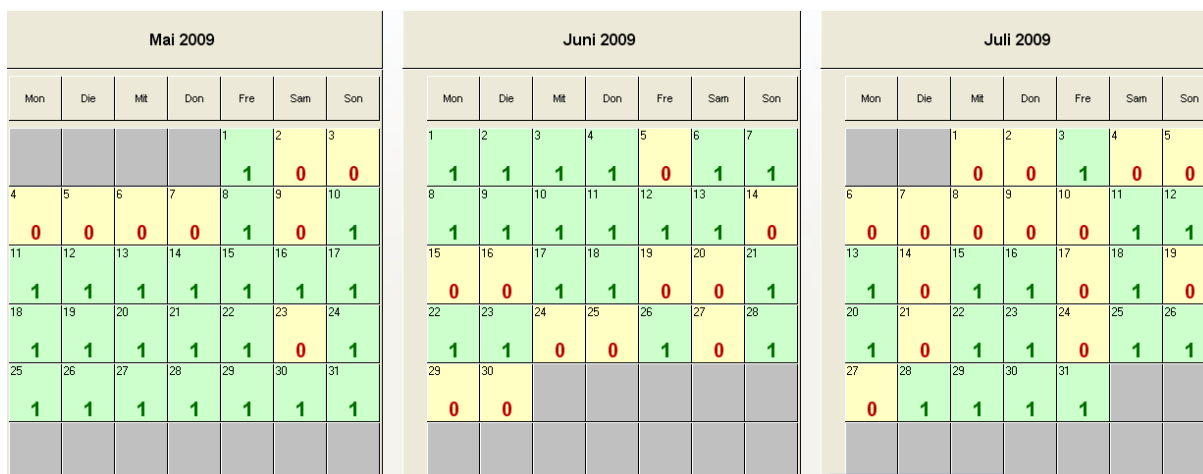


Abb. 19: Calendar Plot eines Patienten mit häufigen Dosisauslassungen und Drug Holidays von Advagraf®

Der Patient mit dem in Abbildung 20 dargestellten Compliancemuster öffnete den MEMS®-Behälter lediglich einmal pro Tag anstatt, wie verordnet, zweimal pro Tag. Es ist wahrscheinlich, dass dieser Patient die fehlende morgendliche oder abendliche Dosis für den Tag schon vorzeitig entnommen und in einem anderen Behälter vorgerichtet hat.

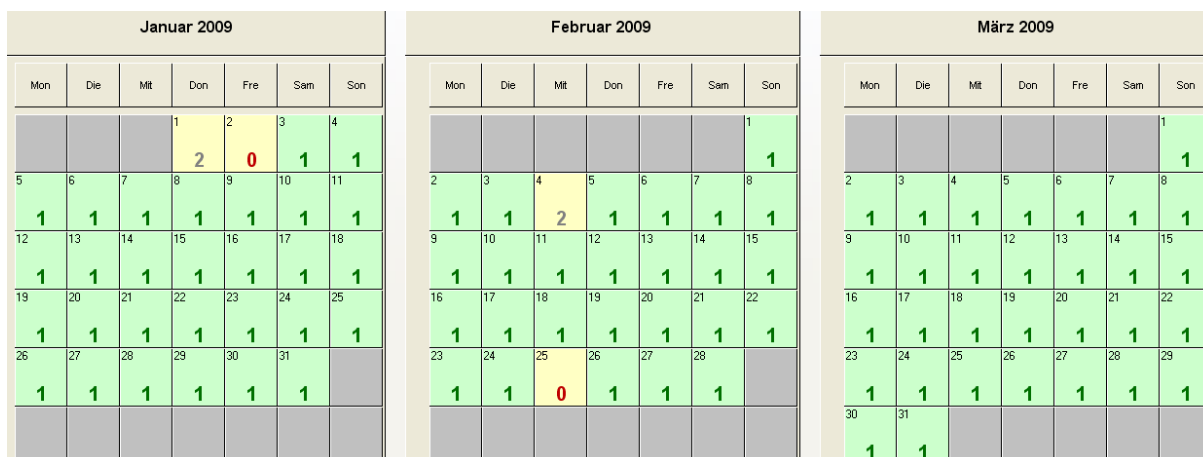


Abb. 20: Calendar Plot eines Patienten, welcher unter zweimal täglicher Prograf®-Einnahme die zweite Dosis des Tages vorrichtete

Das Compliancemuster in Abbildung 21 belegt eine sehr hohe Timing Compliance des Patienten, indem er während der Prograf®-Phase den MEMS®-Behälter, wie verordnet, exakt alle 12 Stunden öffnete. Es ist offensichtlich, dass der Patient eine Erinnerungshilfe, wie beispielsweise einen (Handy-) Wecker einsetzte.

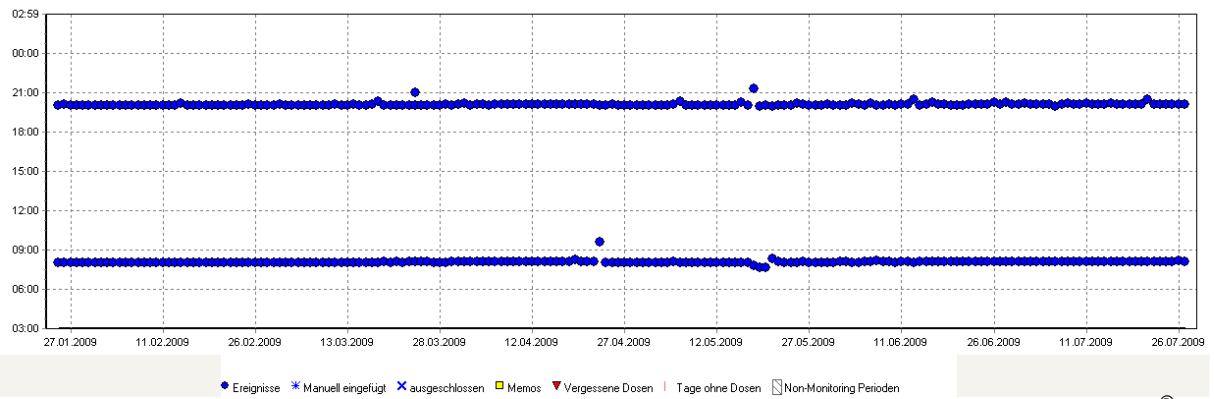


Abb. 21: Chronology Plot eines Patienten mit regelhafter zweimal täglicher Einnahme von Prograf[®] im 12-Stunden-Intervall

Der Patient aus Abbildung 22 wies ebenfalls einen sehr hohen Grad an Timing Compliance auf, indem er während der Advagraf[®]-Phase den MEMS[®]-Behälter, wie verordnet, exakt alle 24 Stunden öffnete.

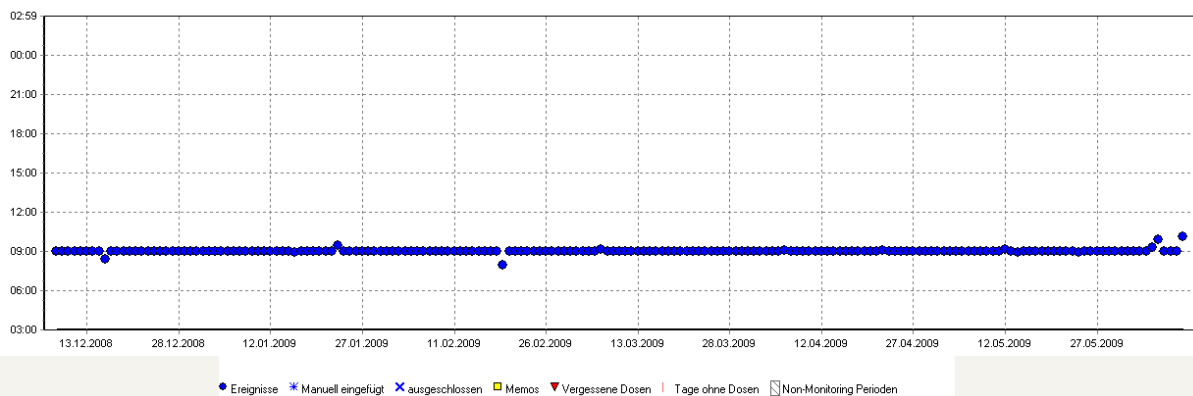


Abb. 22: Chronology Plot eines Patienten mit regelhafter einmal täglicher Einnahme von Advagraf[®] im 24-Stunden-Intervall

Der Chronology Plot in Abbildung 23 belegt eine mangelnde Timing Compliance des Patienten, denn dieser öffnete den MEMS[®]-Behälter nicht regelmäßig im 12-Stunden-Intervall. Die Uhrzeit der Öffnungen des Behälters variierte abends auffällig stark.

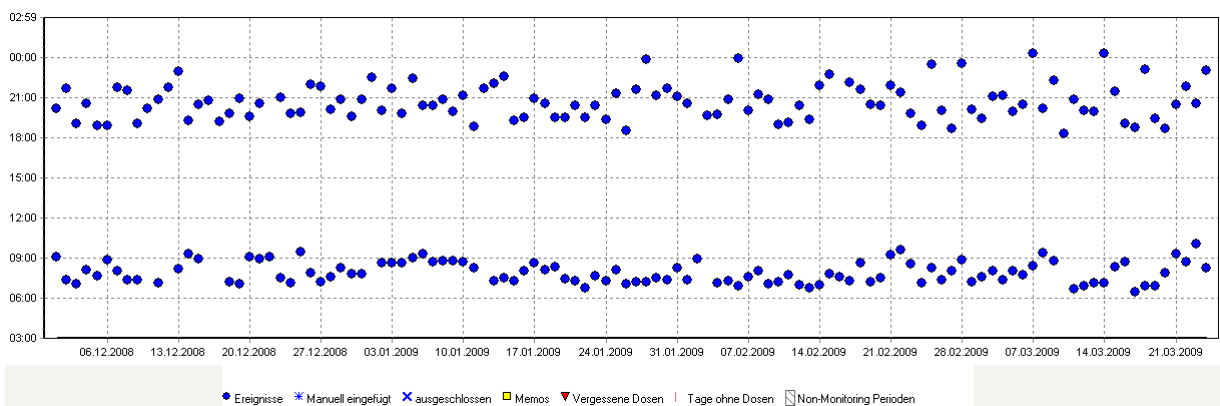


Abb. 23: Chronology Plot eines Patienten mit unregelmäßigen Einnahmezeiten am Abend während der Einnahme von Prograf[®]

Der Chronology Plot aus Abbildung 24 ist einem Patienten zuzuordnen, der bezüglich der Morgen- als auch der Abenddosis als timing non-compliant einzustufen ist, da er den MEMS®-Behälter morgens und abends sehr unregelmäßig und nicht, wie verordnet im 12-Stunden-Intervall öffnete.

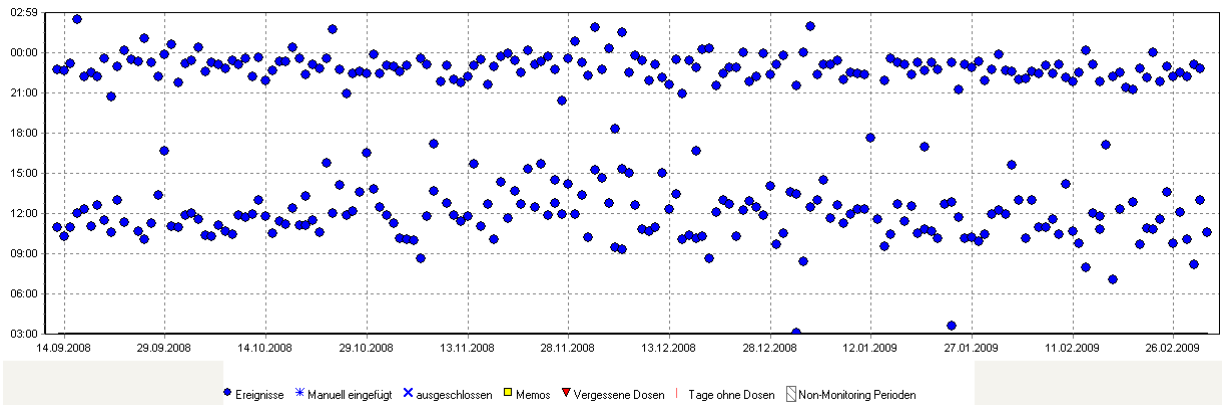


Abb. 24: Chronology Plot eines Patienten mit unregelmäßigen, stark variierenden Einnahmezeiten morgens und abends während der Einnahme von Prograf®

Fehlende Timing Compliance resultierte auch daraus, dass der Patient den Einnahmeabstand nicht korrekt wählte. Chronology Plot 25 zeigt einen Patienten, der für die Prograf®-Einnahme anstatt eines 12-Stunden-Intervalls ein 8-Stunden-Intervall festlegte.

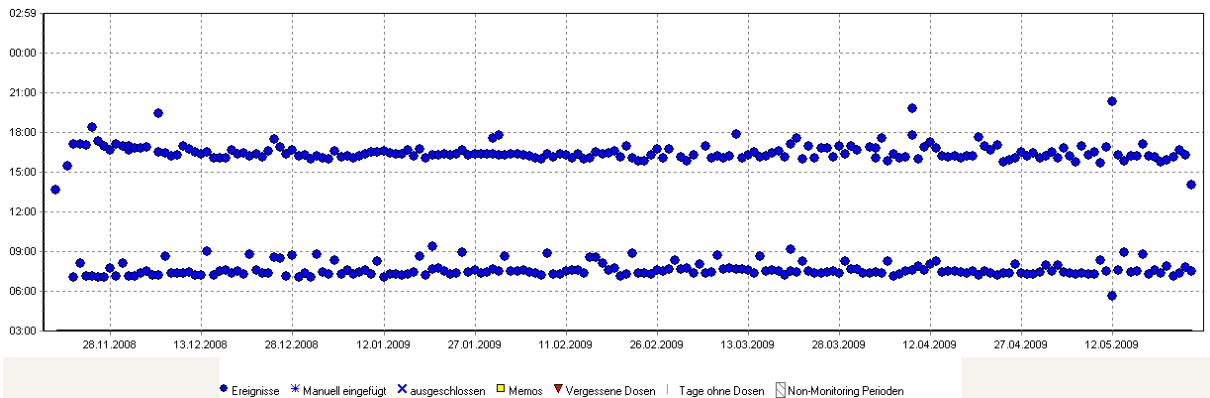


Abb. 25: Chronology Plot eines Patienten mit falsch gewähltem Einnahmeintervall während der Einnahme von Prograf®

4.4 Compliance mit der immunsuppressiven Therapie gemäß MEMS®

Zwei MEMS® konnten, möglicherweise aufgrund eines Defektes oder durch mechanische Beschädigung des Chips im Deckel durch den Patienten (z.B. durch Herunterfallenlassen des Deckels), nicht ausgelesen werden. Da bei dem ersten beschädigten MEMS® das zweite MEMS® des Patienten nach den auf Seite 32 im Methodenteil beschriebenen Kriterien ausgewählt wurde, war der Vorfall irrelevant für die Datenanalyse. Das zweite beschädigte MEMS® sollte jedoch zur Datenanalyse herangezogen werden. Es konnte nach Studienende vom Hersteller Aardex® repariert und die Daten genutzt werden.

Bei 2 Patienten, welche das MEMS®-Behältnis während der Prograf®-Phase nicht entsprechend der Vorgabe benutzten, wurden die mittels MEMS® gemessenen Daten bearbeitet und angepasst, da eindeutig zu erkennen war, dass der Patient durch Vorrichten der zweiten Tagesdosis sein eigentliches Compliancemuster verändert hatte. Durch Pill Count konnte diese Annahme verifiziert werden. In diesem Falle wurde in der Software Power View® Version 3.3.3 die eingestellte Tagesdosis von zwei Kapseln auf eine Kapsel abgeändert. Die genannte Software berechnete damit automatisch die neuen Werte für die Dosing Compliance, Taking Compliance sowie Timing Compliance.

In den folgenden Tabellen 18 und 19 sind die Ergebnisse der Compliancemessung mittels MEMS® im Überblick dargestellt. Tabelle 18 fasst die Ergebnisse der Prograf®-Phase zusammen, Tabelle 19 diejenigen der Advagraf®-Phase.

Tab.18: Compiancedaten ermittelt mit MEMS® für die Prograf®-Phase, dargestellt für die Subgruppen und das Gesamtkollektiv

Patientengruppe		Prograf®-Phase		
		Dosing Compliance [%]	Taking Compliance [%]	Timing Compliance [%]
> 6 m. p.t. < 2 y p.t. [n=15]	Median	97	99	97
	Minimum	38	56	36
	Maximum	100	101	100
	25%-Perzentil	93	97	89
	75%-Perzentil	99	100	98
> 2 y. p.t. < 5 y p.t. [n=23]	Median	97	99	97
	Minimum	38	70	25
	Maximum	100	107	100
	25%-Perzentil	93	98	92
	75%-Perzentil	99	100	98
> 5 y p.t. [n=22]	Median	98	99	96
	Minimum	71	84	37
	Maximum	100	113	100
	25%-Perzentil	92	98	92
	75%-Perzentil	99	100	98
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t. [n=60]	Median	98	99	97
	Minimum	38	56	25
	Maximum	100	113	100
	25%-Perzentil	93	98	89
	75%-Perzentil	99	100	98

Tab.19: Compiancedaten ermittelt mit MEMS® für die Advagraf®-Phase, dargestellt für die Subgruppen und das Gesamtkollektiv

Patientengruppe		Advagraf®-Phase		
		Dosing Compliance [%]	Taking Compliance [%]	Timing Compliance [%]
> 6 m. p.t. < 2 y p.t. [n=16]	Median	99	100	99
	Minimum	53	54	32
	Maximum	100	102	100
	25%-Perzentil	97	98	96
	75%-Perzentil	100	100	100
> 2 y. p.t. < 5 y p.t. [n=23]	Median	98	100	96
	Minimum	81	82	71
	Maximum	100	103	100
	25%-Perzentil	96	97	94
	75%-Perzentil	100	101	99
> 5 y p.t. [n=23]	Median	97	100	97
	Minimum	79	92	79
	Maximum	100	102	100
	25%-Perzentil	97	99	94
	75%-Perzentil	99	101	99
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t. [n=62]	Median	98	100	98
	Minimum	53	54	32
	Maximum	100	103	100
	25%-Perzentil	96	99	94
	75%-Perzentil	100	101	99

4.4.1 Dosing Compliance (Primäre Zielgröße)

Die Primäre Zielgröße Dosing Compliance ist definiert als Prozent der Tage, an welchen das Arzneimittel korrekt eingenommen wurde und spiegelt die Regelmäßigkeit der Entnahme aus dem MEMS[®]-Behälter und damit der Arzneimittelaufnahme wider.

4.4.1.1 DC mit Prograf[®] in Abhängigkeit vom TPZ

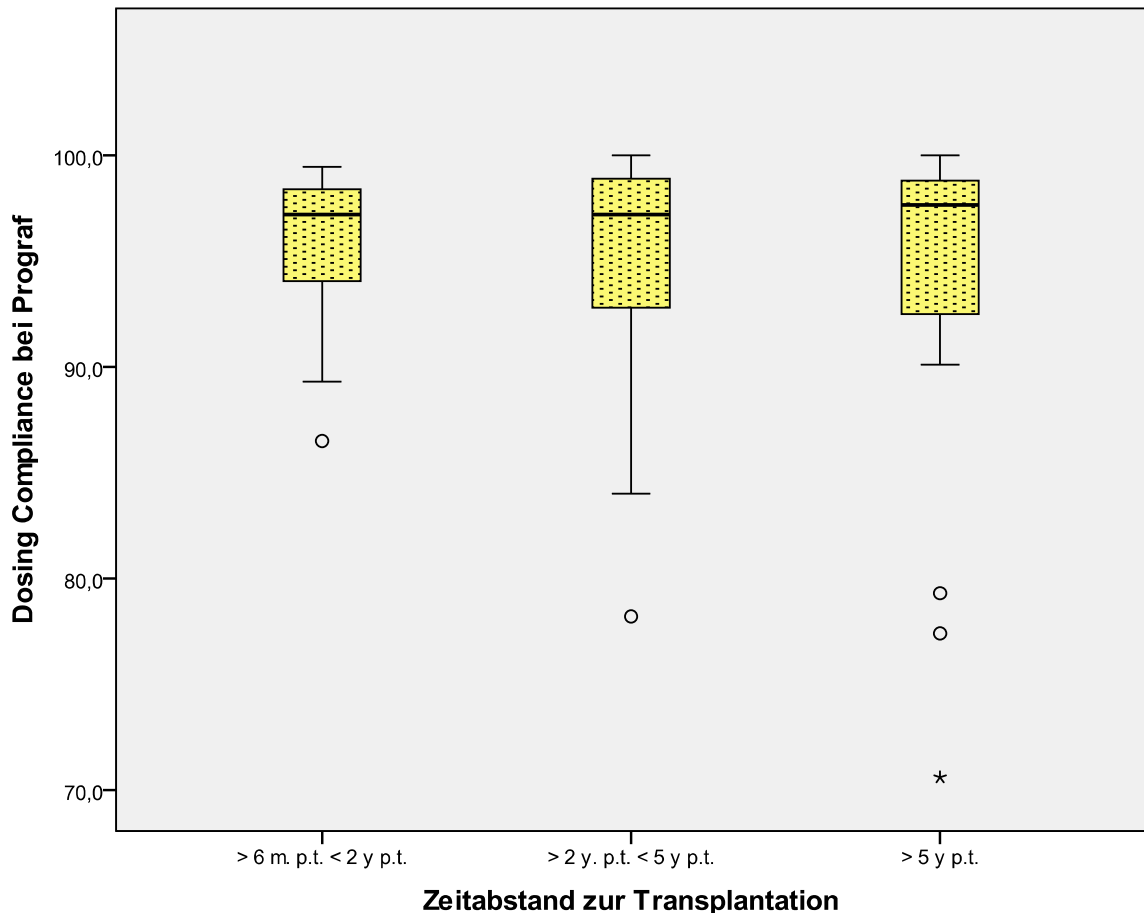


Abb. 26: Box Plot-Darstellung der Dosing Compliance in der Prograf[®]-Phase in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX (zur besseren Anschaulichkeit wurde das Skalenniveau auf 70% bis 105% begrenzt, wodurch 2 Werte von Gruppe 1 und 2 nicht dargestellt sind)

Aus der tabellarischen und graphischen Darstellung der Ergebnisse der Prograf[®]-Phase geht hervor, dass die drei Gruppen hinsichtlich der Dosing Compliance mit einem Median von 97%, 97%, 98% auf einem ähnlichen Niveau lagen. Die Spannweiten der Gruppen > 6 m p.t. < 2 y p.t. und > 2 y p.t. < 5 y p.t. reichten von 38% bis 100% und waren somit größer als von Gruppe > 5 y p.t. mit 71% bis 100%.

Insgesamt waren 14 von 15 Patienten aus Gruppe > 6 m. p.t. < 2 y p.t., 21 von 23 Patienten aus Gruppe > 2 y. p.t. < 5 y p.t. und 19 von 22 Patienten der Gruppe > 5 y p.t. bezüglich der

Dosing Compliance in der Prograf®-Phase als compliant einzustufen, da sie eine Dosing Compliance $\geq 80\%$ aufwiesen.

Tab. 20: Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 1 bis 3 in compliant / non-compliant entsprechend der gemessenen Dosing Compliance in der Prograf®-Phase (n=60)

Patientengruppe	DC in der Prograf®-Phase	
	Compliant [n]	Non-compliant [n]
> 6 m. p.t. < 2 y p.t. [n=15]	14	1
> 2 y. p.t. < 5 y p.t. [n=23]	21	2
> 5 y p.t. [n=22]	19	3
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t. [n=60]	54 (=90%)	6 (=10%)

4.4.1.2 DC mit Advagraf® in Abhängigkeit vom TPZ

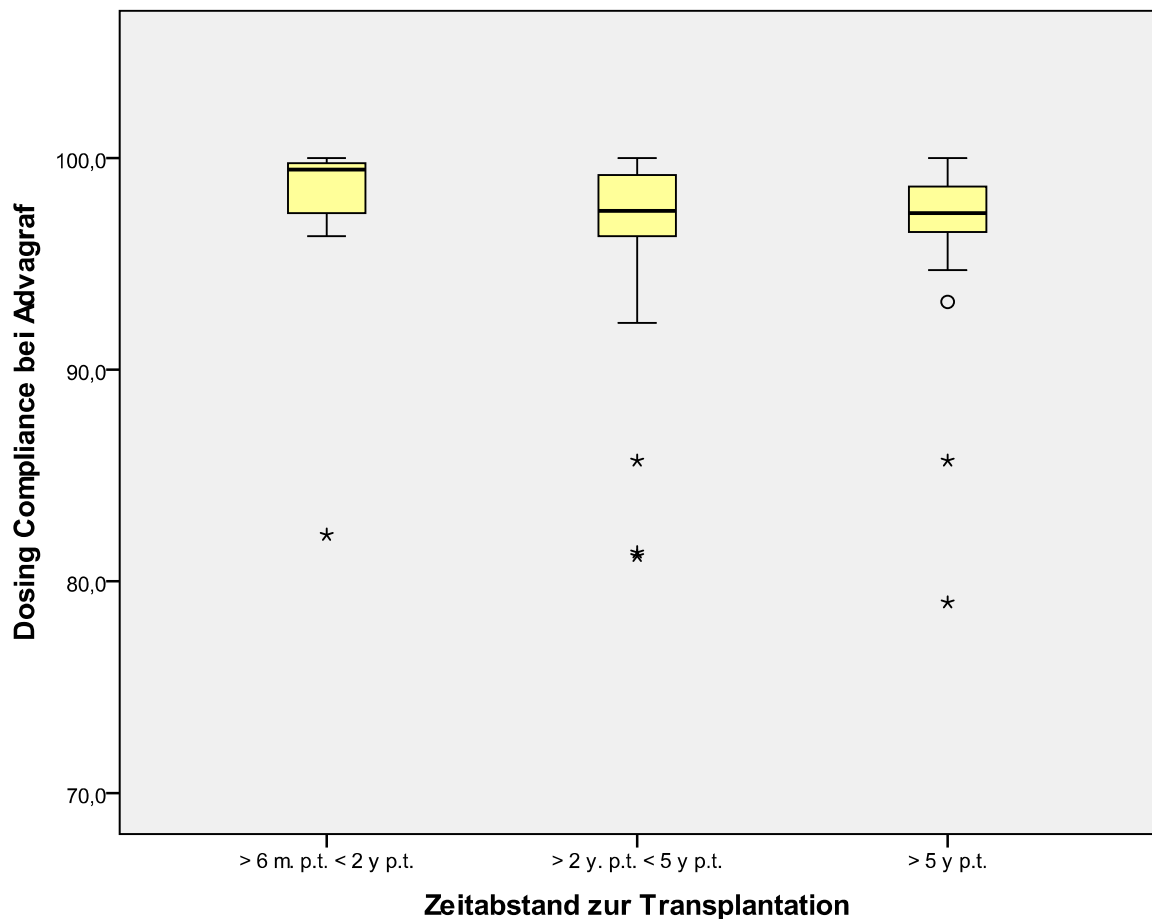


Abb. 27: Box Plot-Darstellung der Dosing Compliance in der Advagraf®-Phase in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX (zur besseren Anschaulichkeit wurde das Skalenniveau auf 70% bis 105% begrenzt, wodurch 1 Wert von Gruppe 1 nicht dargestellt ist)

Aus der tabellarischen und graphischen Darstellung der Ergebnisse der Advagraf®-Phase geht hervor, dass die drei Gruppen hinsichtlich der Dosing Compliance mit einem Median

von 99%, 98%, 97% ebenfalls auf einem ähnlichen Niveau lagen. Die Spannweite der Gruppe > 6 m.p.t. < 2 y.p.t. reichte von 53% bis 100% und war somit am größten.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass 15 von 16 Patienten aus Gruppe > 6 m. p.t. < 2 y p.t., alle Patienten aus Gruppe > 2 y p.t. < 5 y p.t. und 22 von 23 Patienten der Gruppe > 5 y p.t. unter Advagraf®-Phase bezüglich der Dosing Compliance als compliant einzustufen waren, da sie eine Dosing Compliance $\geq 80\%$ aufwiesen.

Tab. 21: Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 1 bis 3 in compliant / non-compliant entsprechend der gemessenen Dosing Compliance in der Advagraf®-Phase (n=62)

Patientengruppe	DC in der Advagraf®-Phase	
	Compliant [n]	Non-compliant [n]
> 6 m. p.t. < 2 y p.t. [n=16]	15	1
> 2 y. p.t. < 5 y p.t. [n=23]	23	0
> 5 y p.t. [n=23]	22	1
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t. [n=62]	60 (=97%)	2 (=3%)

4.4.1.3 Vergleich von Prograf® mit Advagraf® bezüglich der DC

Beim Vergleich der Prograf®- und Advagraf®-Phase bezüglich der Dosing Compliance mittels des Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Tests war ein auffälliger Unterschied zwischen den Dosing Complianceraten während der Prograf®-Phase und denjenigen während der Advagraf®-Phase zu erkennen (p-Wert= 0,008).

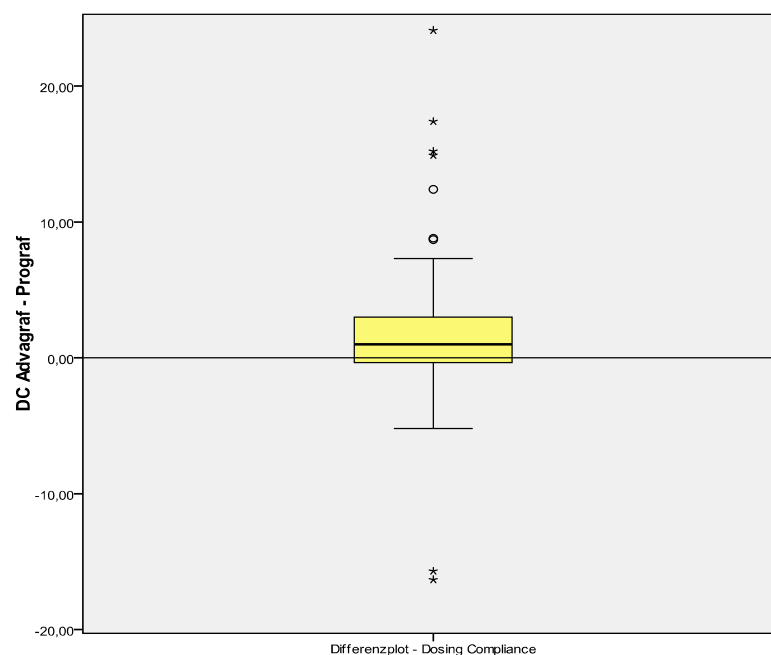


Abb. 28: Differenzplot der Dosing Compliance mit eingezzeichnete Referenzlinie bei null

Zur Analyse des Unterschieds der Dosing Complianceraten zwischen der Prograf[®]- oder Advagraf[®]-Phase, subtrahiert man die Prograf[®]-Dosing Complianceraten von den Advagraf[®]-Dosing Complianceraten und erhält einen so genannten Differenzplot. Dem Differenzplot bezüglich der Dosing Compliance in Abbildung 28 ist zu entnehmen, dass die Dosing Complianceraten während der Advagraf[®]-Phase im Unterschied zur Prograf[®]-Phase höher ausfielen, da der Median oberhalb der eingezeichneten Referenzlinie liegt.

Testete man den Anteil dosing-complianter und dosing-non-complianter Patienten von Prograf[®] gegenüber Advagraf[®] mittels des McNemar-Tests war kein auffälliger Unterschied gegeben (p -Wert= 0,219).

4.4.1.4 Determinanten der Dosing Compliance

Alter

Man nimmt an, dass die Compliance mit zunehmendem Alter bis zum Ende der siebten Lebensdekade ansteigt und vermutlich durch die Zunahme von Demenzerkrankungen und eingeschränkter Mobilität danach wieder abnimmt. Das Streudiagramm in Abbildung 29 stellt die mittels MEMS[®] gemessenen Dosing Complianceraten in Abhängigkeit vom Patientenalter dar. Weder für die Dosing Compliance während der Prograf[®]-Phase, noch für die Dosing Compliance während der Advagraf[®]-Phase ließen sich deutliche Zusammenhänge mit dem Parameter Alter nachweisen. Der lineare Zusammenhang ist mit $R^2 = 0,017$ gering.

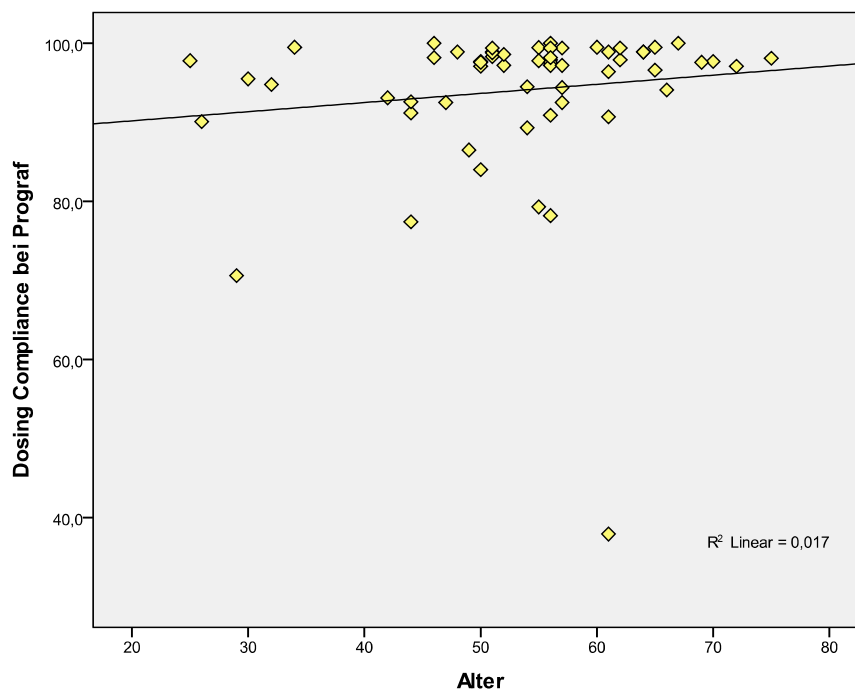


Abb. 29: Streudiagramm der Dosing Compliance in der Prograf[®]-Phase in Abhängigkeit vom Alter

Die Gerade in Abbildung 29 zeigt einen geringen positiven Zusammenhang zwischen der Dosing Compliance in der Prograf[®]-Phase und Alter an, wohingegen in Abbildung 30 ein geringer negativer Zusammenhang zwischen der Dosing Compliance in der Advagraf[®]-Phase und dem Alter zu erkennen ist. Das bedeutet, dass während der Prograf[®]-Phase eher ältere Patienten dosing compliant bezüglich der Einnahme waren, wobei es während der Advagraf[®]-Phase genau umgekehrt war und eher jüngere Patienten eine hohe Dosing Compliance aufwiesen.

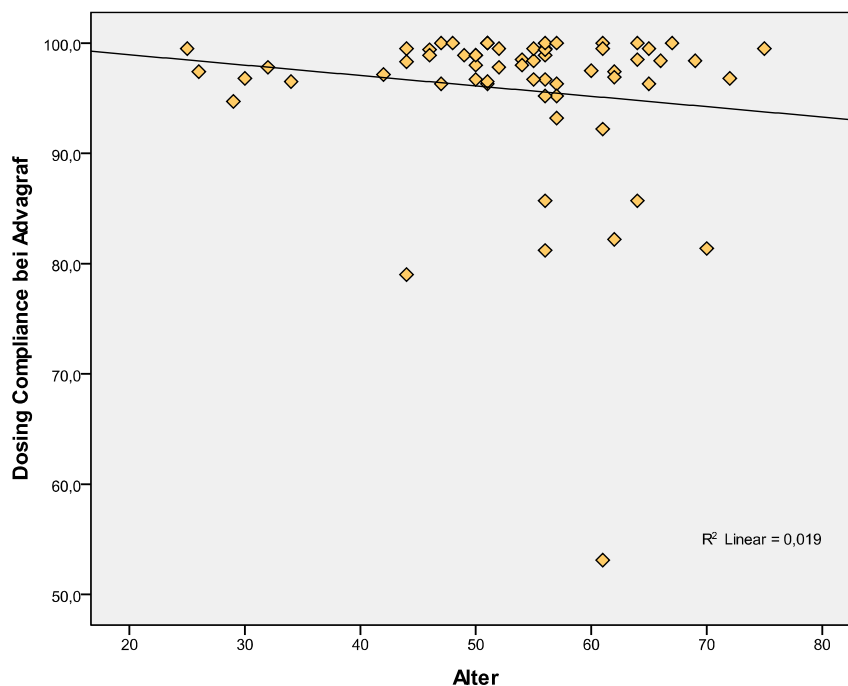


Abb. 30: Streudiagramm der Dosing Compliance in der Advagraf[®]-Phase in Abhängigkeit vom Alter

Es wurde jeweils der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Die Ergebnisse (siehe Tabelle 22) bestätigen, dass bei dem vorliegenden Patientenkollektiv nur ein geringer Zusammenhang zwischen Dosing Compliance und Alter besteht.

Tab. 22: Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet für die Dosing Compliance in Abhängigkeit vom Alter

Dosing Compliance - Alter	Prograf[®]-Phase	Advagraf[®]-Phase
Korrelationskoeffizient nach Pearson	0,130	-0,116

Geschlecht

In der Literatur wurde oft untersucht, ob das Geschlecht der Patienten einen Einfluss auf die Compliance hat. Es wurde häufig beschrieben, dass männliche Patienten, auch in anderen Indikationen, eine geringere Compliance aufweisen als weibliche Patienten (Denhaerynck et al., 2007, Arnold, 2005). Anhand der Ergebnisse der Dosing Compliance konnten in dieser Studie jedoch, sowohl in der Prograf®-Phase, als auch in der Advagraf®-Phase, mittels des Mann-Whitney-U-Tests keine Zusammenhänge mit der Determinante Geschlecht nachgewiesen werden.

Tab. 23: Mann-Whitney-U-Test bezüglich der Dosing Compliance in Abhängigkeit vom Geschlecht

Dosing Compliance - Geschlecht	Prograf®-Phase	Advagraf®-Phase
Asymp. Sig. (p-Wert)	0,516	0,592

Aus den Box-Plots (Abbildungen 31 und 32) ist abzulesen, dass einzelne männliche Studienteilnehmer geringere Dosing Complianceraten aufwiesen als weibliche Studienteilnehmer.

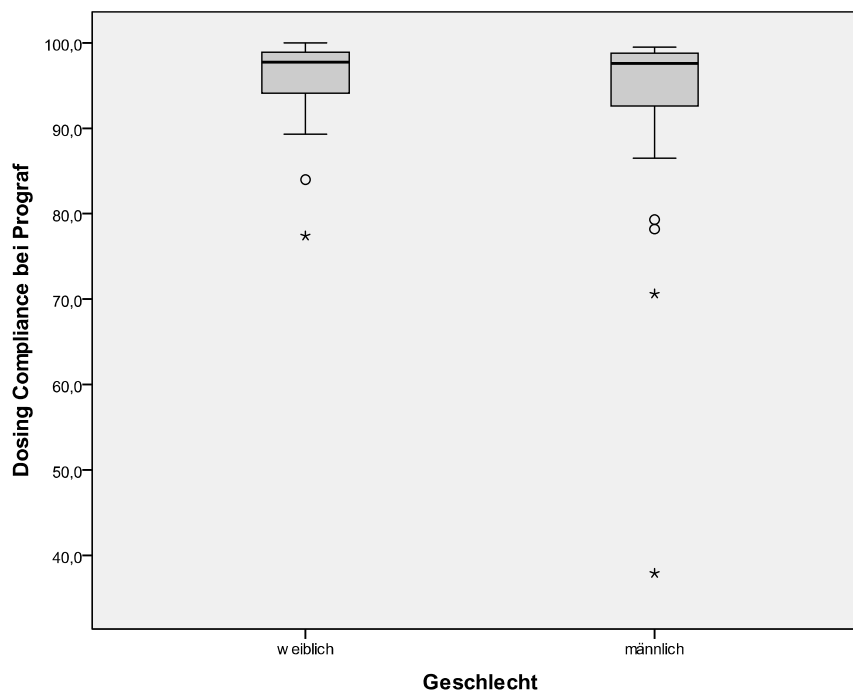


Abb. 31: Box Plot der Dosing Compliance in der Prograf®-Phase in Abhängigkeit vom Geschlecht

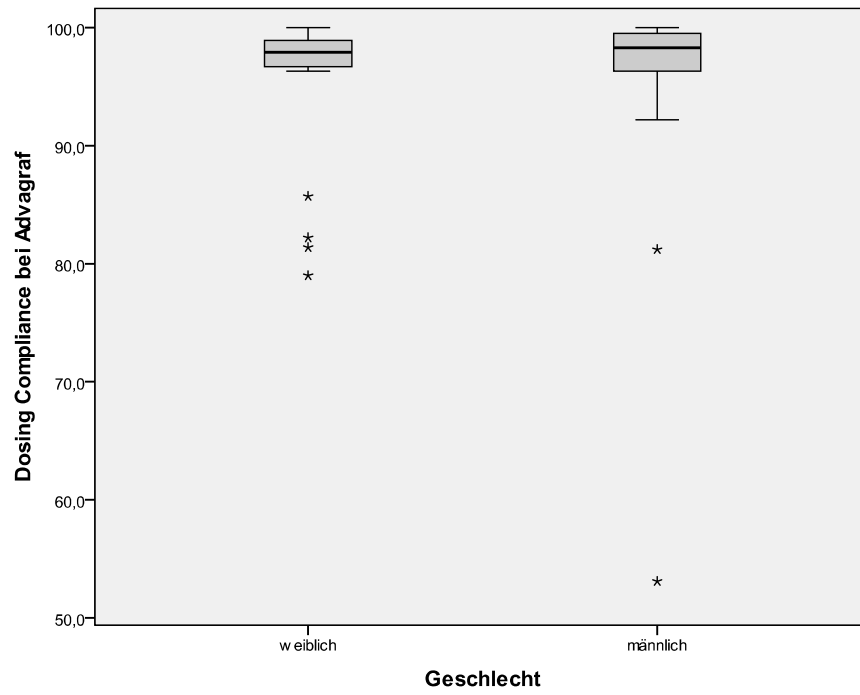


Abb. 32: Box Plot der Dosing Compliance in der Advagraf®-Phase in Abhängigkeit vom Geschlecht

Primäre Diagnose

Ein Zusammenhang zwischen der primären Diagnose der Patienten und der gemessenen Dosing Compliance konnte nicht festgestellt werden. Es waren sowohl bei Einnahme von Prograf[®], als auch bei der Einnahme von Advagraf[®] vereinzelt niedrigere Complianceraten bei den Diagnosen Primär Billäre Zirrhose (PBC) und Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC), ethyltoxische Leberzirrhose, Familiäre Amyloid-Polyneuropathie (FAP) und Hepatitis C (HCV) zu beobachten.

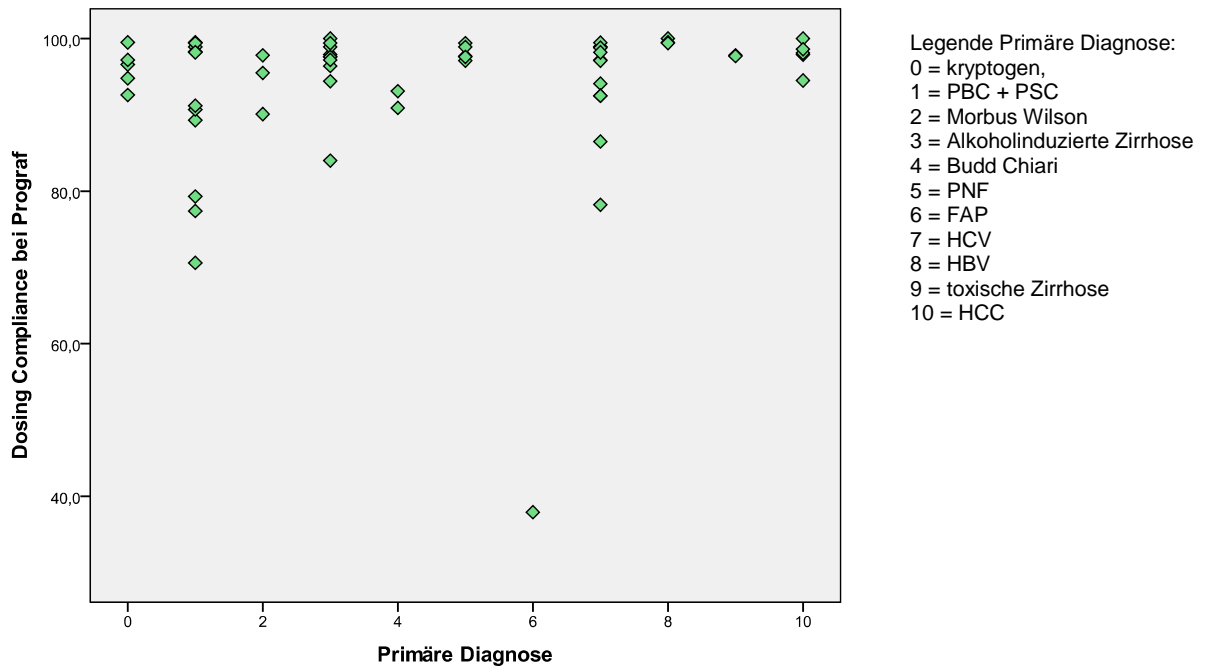


Abb. 33: Streudiagramm der Dosing Compliance in der Prograf[®]-Phase in Abhängigkeit der primären Diagnose

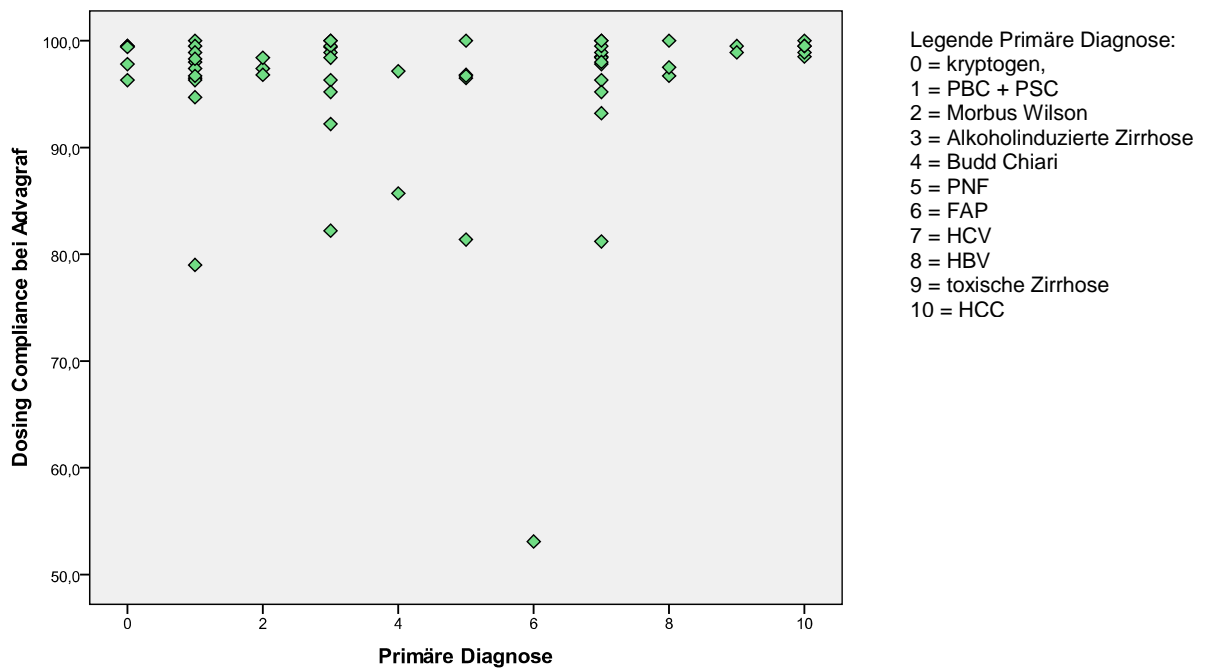


Abb. 34: Streudiagramm der Dosing Compliance in der Advagraf[®]-Phase in Abhängigkeit der primären Diagnose

Anzahl einzunehmender Arzneimittel

Die Studienteilnehmer nahmen bei Befragung am Ende der Advagraf®-Phase durchschnittlich 5,2 unterschiedliche Arzneimittel und 8,6 Dosen pro Tag ein. Durch die Umstellung auf Advagraf® verringerte sich für 51% der Patienten die Anzahl an täglich einzunehmenden Tabletten oder Kapseln. Es war festzustellen, dass die Dosing Compliance mit steigender Anzahl einzunehmender Arzneimittel abnahm.

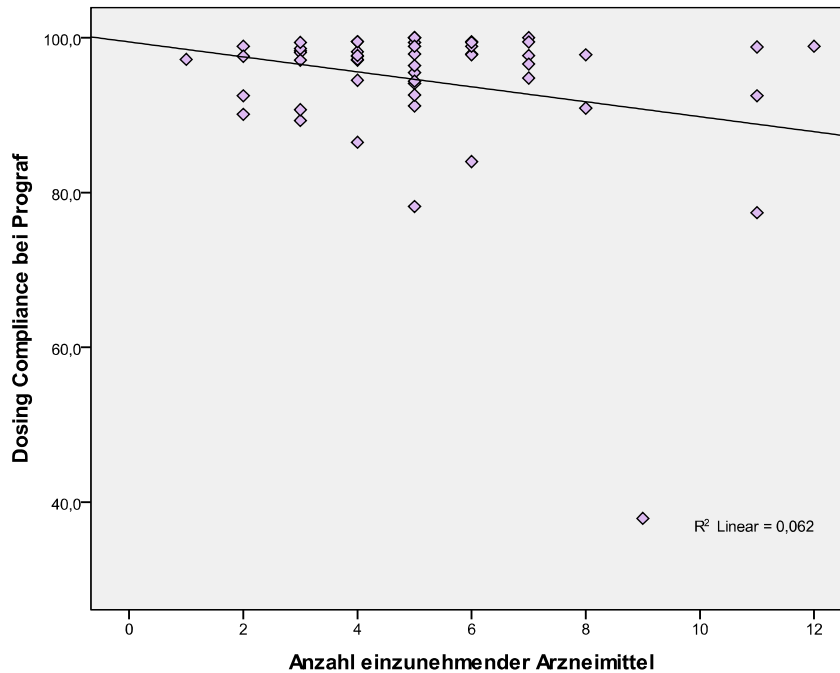


Abb. 35: Streudiagramm der Dosing Compliance in der Prograf®-Phase in Abhängigkeit der Anzahl einzunehmender Arzneimittel

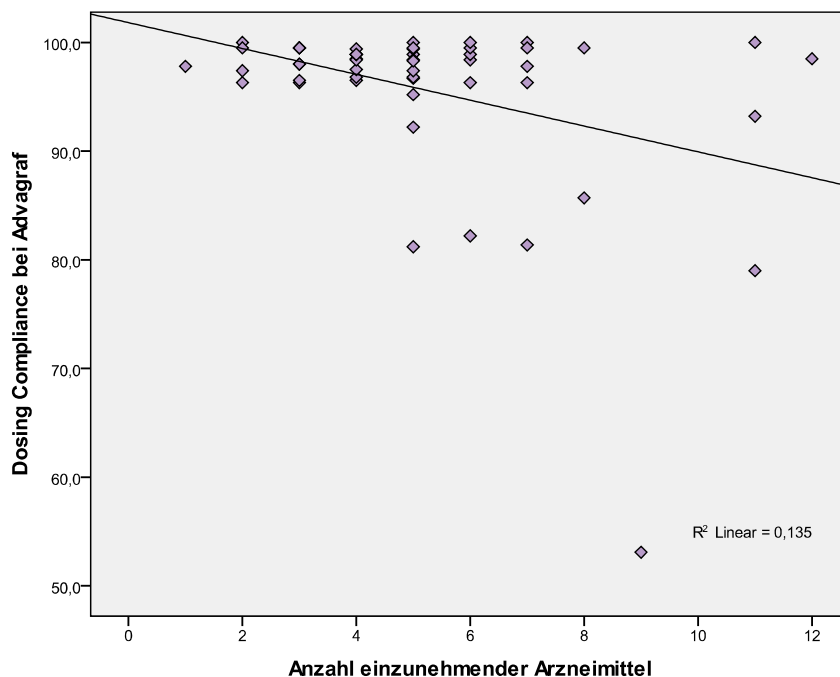


Abb. 36: Streudiagramm der Dosing Compliance in der Advagraf®-Phase in Abhängigkeit der Anzahl einzunehmender Arzneimittel

Tab. 24: Korrelationskoeffizienten nach Pearson berechnet für die Dosing Compliance in Abhängigkeit der Anzahl einzunehmender Arzneimittel

Dosing Compliance – Anzahl einzunehmender Arzneimittel	Prograf®-Phase	Advagraf®-Phase
Korrelationskoeffizient nach Pearson	-0,249	-0,367

4.4.2 Taking Compliance

Die Taking Compliance, definiert als Prozent der eingenommenen Dosen im Vergleich zu den verordneten Dosen, ermöglicht Unter- beziehungsweise Überdosierungen zu erfassen. Es kann jedoch nicht festgestellt werden, ob Phasen der Unterdosierung mit Phasen der Überdosierung ausgeglichen werden oder umgekehrt. Definitionsgemäß können die für die Taking Compliance ermittelten Werte im Bereich von 90-110% liegen. Im Bereich > 100% spricht man von einer Hypercompliance.

4.4.2.1 TC mit Prograf® in Abhängigkeit vom TPZ

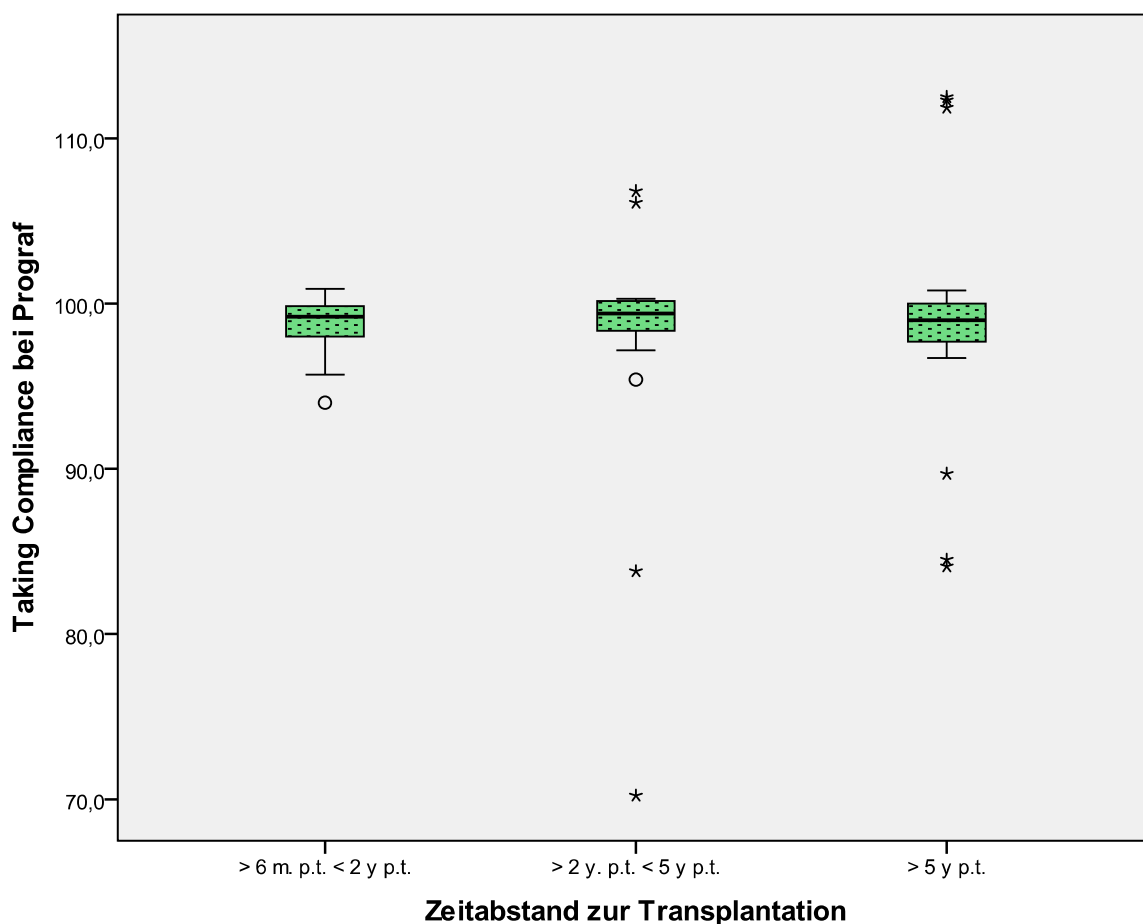


Abb. 37: Box Plot-Darstellung der Taking Compliance in der Prograf®-Phase in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX (zur besseren Anschaulichkeit wurde das Skalenniveau auf 70% bis 115% begrenzt, wodurch 1 Wert von Gruppe 1 nicht dargestellt ist)

Im Vergleich zur Dosing Compliance zeigten alle drei Gruppen während der Prograf[®]-Phase bei der Taking Compliance höhere Prozentsätze. Die Mediane bezüglich der Taking Compliance aller drei Gruppen lagen bei 99%. Die Gruppe > 6 m. p.t. < 2 y p.t. zeigte mit einem Minimal- und Maximalwert von 56% und 101% eine weite Spanne. Im Unterschied dazu fielen die Spannweiten bei den Gruppen > 2 y. p.t. < 5 y p.t. und > 5 y p.t. mit 70% bis 107% und 84% bis 113% wesentlich geringer aus.

In Tabelle 25 ist dargestellt, dass 85% aller Patienten bezüglich der Taking Compliance während der Prograf[®]-Phase als compliant einzustufen waren.

Tab. 25: Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 1 bis 3 in compliant / non-compliant entsprechend der gemessenen Taking Compliance für die Prograf[®]-Einnahme (n=60)

Patientengruppe	TC in der Prograf [®] -Phase	
	Compliant [n]	Non-compliant [n]
> 6 m. p.t. < 2 y p.t. [n=15]	14	1
> 2 y. p.t. < 5 y p.t. [n=23]	21	2
> 5 y p.t. [n=22]	16	6
GESAMT: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t. [n=60]	51 (=85%)	9 (=15%)

4.4.2.2 TC mit Advagraf® in Abhängigkeit vom TPZ

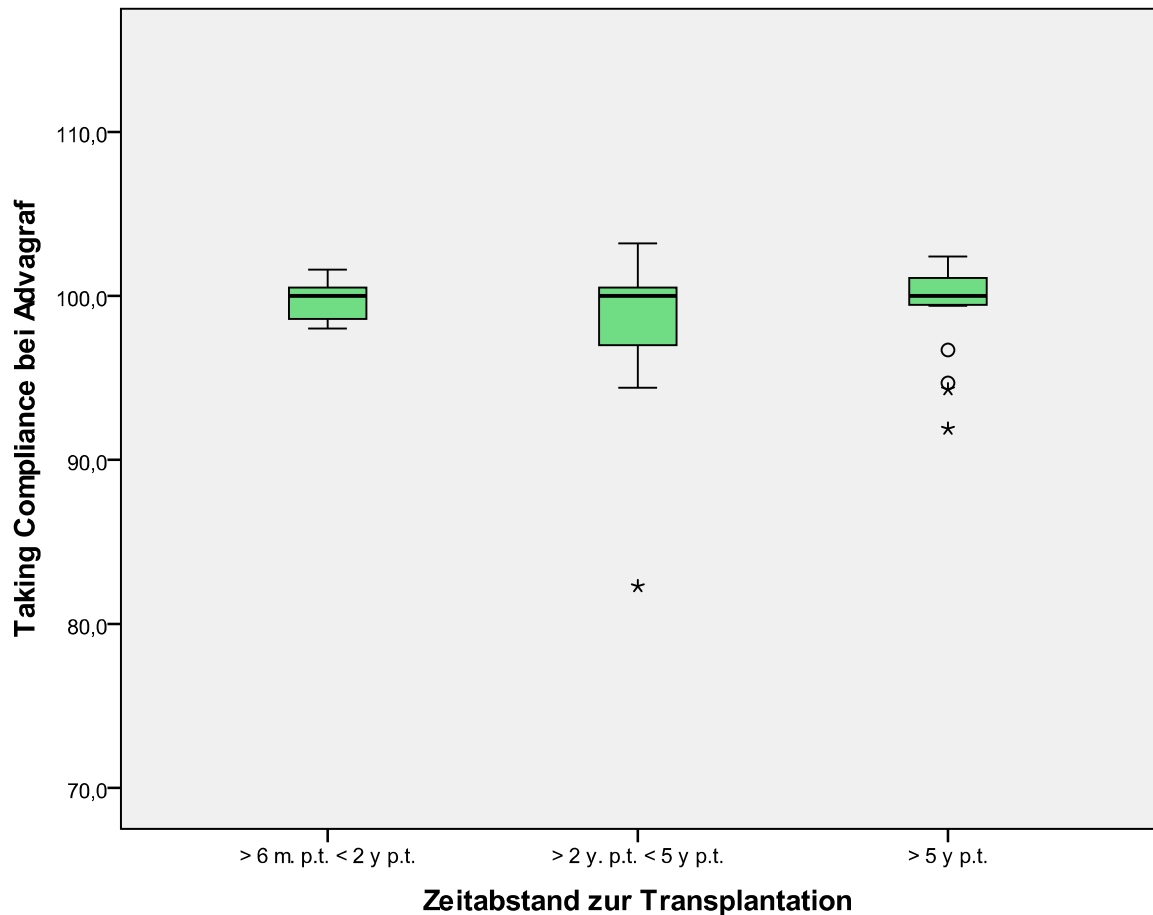


Abb. 38: Box Plot-Darstellung der Taking Compliance in der Advagraf®-Phase in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX (zur besseren Anschaulichkeit wurde das Skalenniveau auf 70% bis 115% begrenzt, wodurch 1 Wert von Gruppe 1 nicht dargestellt ist)

Auch während der Advagraf®-Phase zeigten alle drei Gruppen im Vergleich zur Dosing Compliance bei der Taking Compliance höhere Prozentsätze. Die Mediane der Taking Compliance aller drei Gruppen lagen bei 100%. Die Gruppe > 6 m. p.t. < 2 y p.t. zeigte mit einem Minimal- und Maximalwert von 54% und 102% eine weite Spanne. Im Unterschied dazu fielen die Spannweiten bei den Gruppen > 2 y. p.t. < 5 y p.t. und > 5 y p.t. mit 82% bis 103% und 92% bis 102% wesentlich geringer aus.

In Tabelle 26 ist dargestellt, dass insgesamt 97% aller Patienten bezüglich der Taking Compliance während der Advagraf®-Phase als compliant einzustufen waren.

Tab. 26: Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 1 bis 3 in compliant / non-compliant entsprechend der gemessenen Taking Compliance für die Advagraf®-Einnahme (n=62)

Patientengruppe	TC in der Advagraf®-Phase	
	Compliant [n]	Non-compliant [n]
> 6 m. p.t. < 2 y p.t. [n=16]	15	1
> 2 y. p.t. < 5 y p.t. [n=23]	22	1
> 5 y p.t. [n=23]	23	0
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t. [n=62]	60 (=97%)	2 (=3%)

4.4.2.3 Vergleich von Prograf® mit Advagraf® bezüglich der TC

Beim Vergleich von Prograf® mit Advagraf® bezüglich der Taking Compliance mittels des Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Tests war kein auffälliger Unterschied zu erkennen (p-Wert = 0,077).

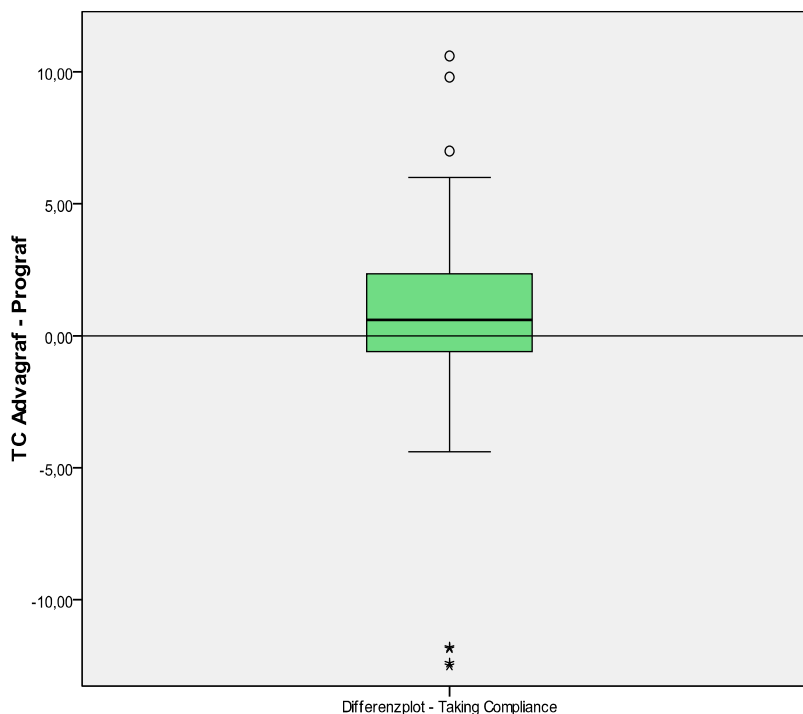


Abb. 39: Differenzplot der Taking Compliance mit eingezzeichneter Referenzlinie bei null

Dem Differenzplot bezüglich der Taking Compliance in Abbildung 39 ist zu entnehmen, dass die Taking Complianceraten bei der Einnahme von Advagraf® im Unterschied zur Einnahme von Prograf® höher ausfielen, da der Median oberhalb der eingezzeichneten Referenzlinie

liegt. Testete man den Anteil taking-complianter und taking-non-complianter Patienten von Prograf[®] gegenüber Advagraf[®] mittels des McNemar-Tests, konnte kein auffälliger Unterschied festgestellt werden (p-Wert = 0,065).

4.4.3 Timing Compliance

Die Timing Compliance gibt per definitionem an, wie viel Prozent der Dosen im richtigen Zeitintervall eingenommen wurden. Besonders bei der immunsuppressiven Therapie spielt der richtige Abstand zwischen den Einnahmezeiten, aufgrund der geringen therapeutischen Breite und kurzen Halbwertszeit der Immunsuppressiva, eine große Rolle.

4.4.3.1 TiC mit Prograf[®] in Abhängigkeit vom TPZ

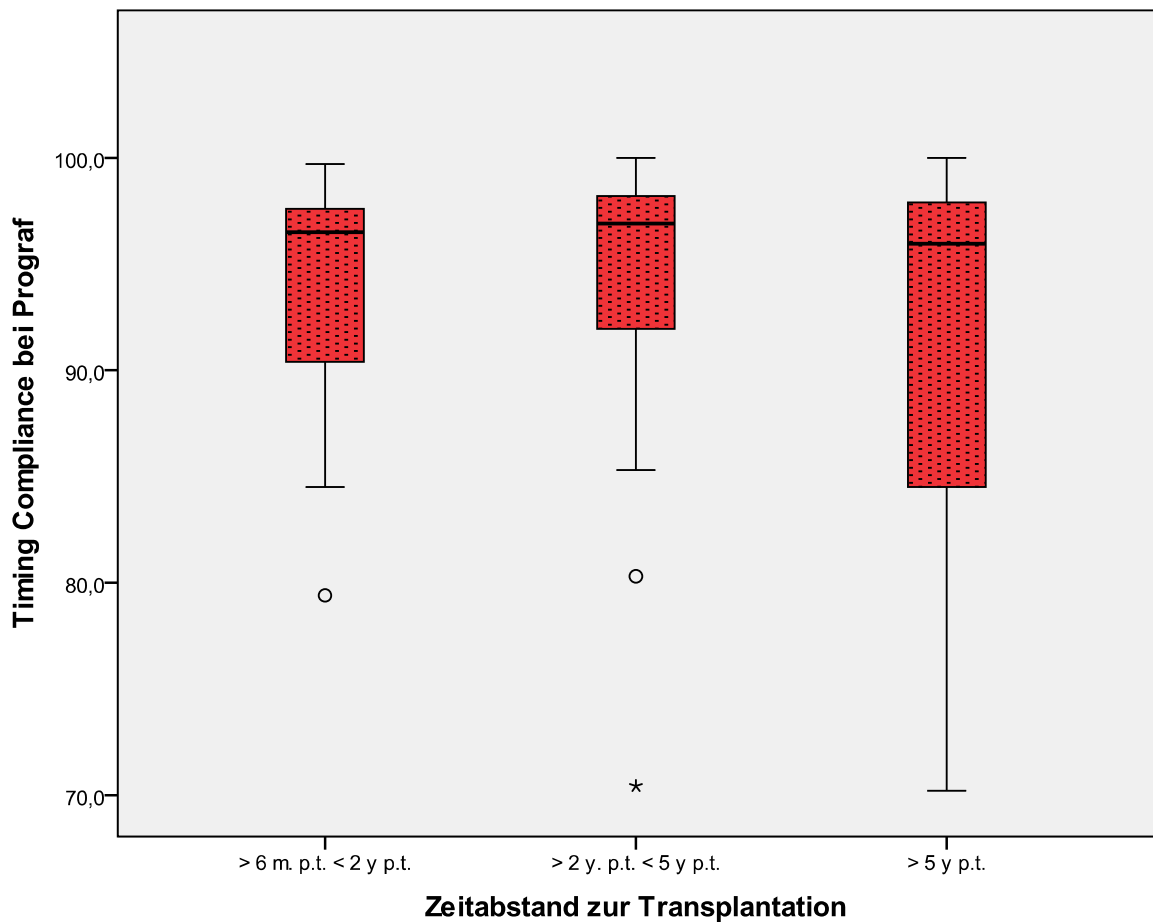


Abb. 40: Box Plot-Darstellung der Timing Compliance in der Prograf[®]-Phase in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX (zur besseren Anschaulichkeit wurde das Skalenniveau auf 70% bis 105% begrenzt, wodurch 2 Werte von Gruppe 1 und 3 nicht dargestellt sind)

Verglichen mit der Dosing- und Taking Compliance fielen die gemessenen Timing Compliance-Raten für alle Gruppen etwas geringer aus. Dies ist an den Medianen der Timing Compliance der einzelnen Gruppen mit 97%, 97% und 96% zu erkennen. Die Spannweiten der Ergebnisse der Gruppen 1 bis 3 betragen 36% bis 100%, 25% bis 100% und 37% bis 100%.

Aus dem Balkendiagramm (Abbildung 41) ist zu ersehen, dass der größte Anteil an Patienten während der Prograf[®]-Phase als timing-compliant eingestuft werden konnte (87%), denn insgesamt wiesen 52 Patienten eine Timing Compliance $\geq 80\%$ auf. Dies gilt für alle drei Subgruppen.

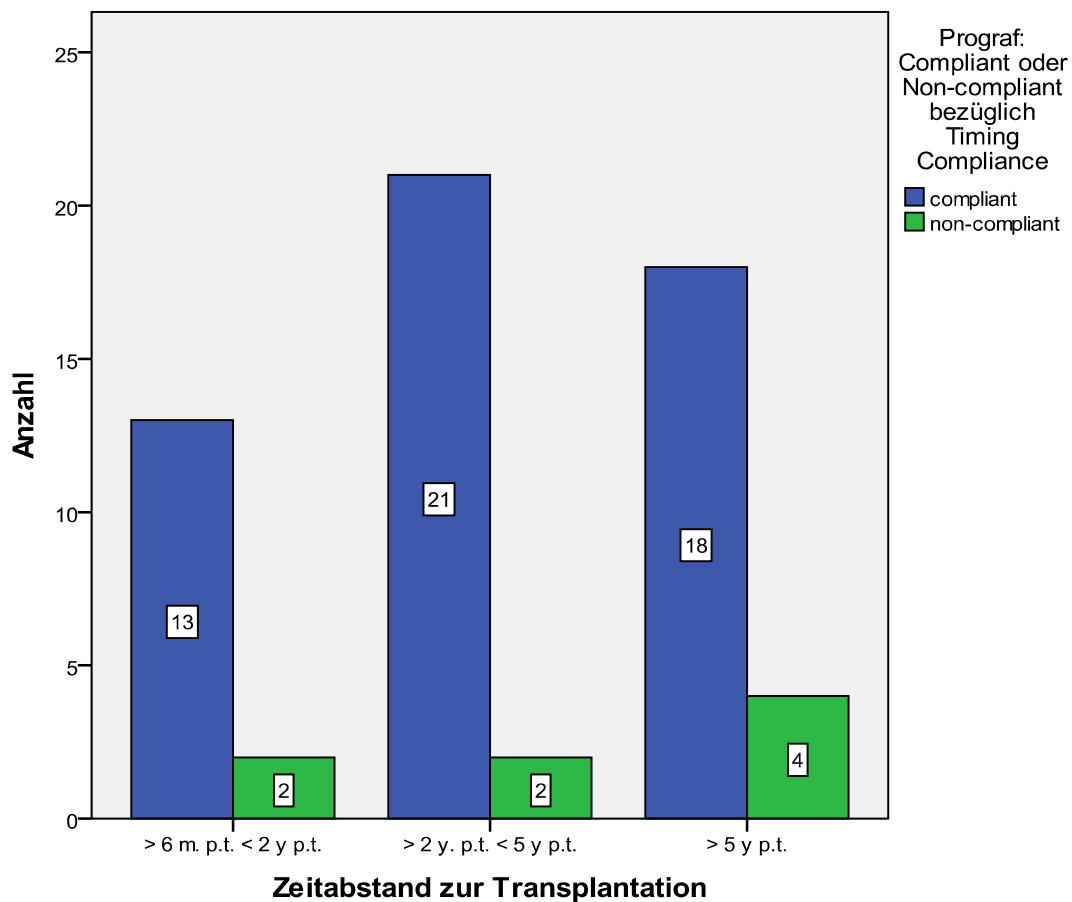


Abb. 41: Anzahl an complianten und non-complianten Patienten bezüglich der Timing Compliance mit Prograf[®] in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX

4.4.3.2 TiC mit Advagraf® in Abhängigkeit vom TPZ

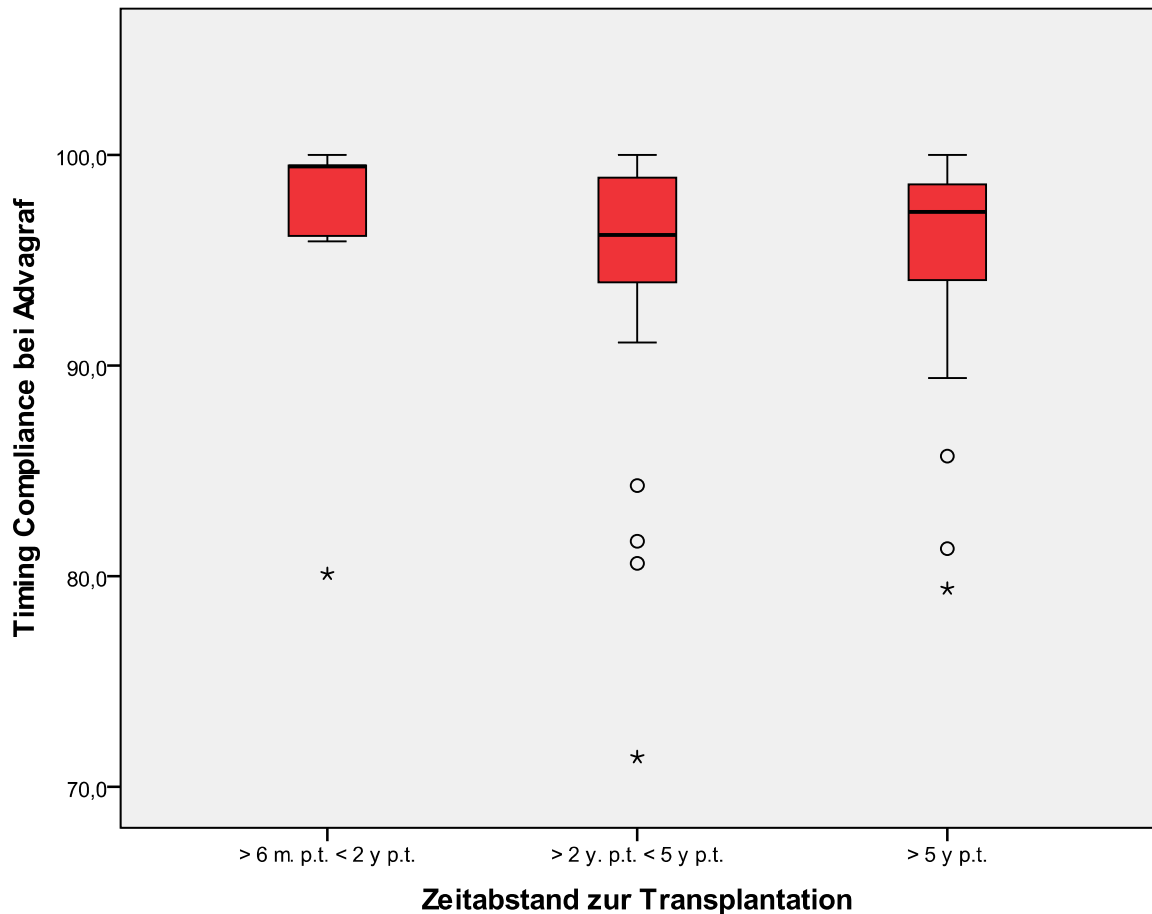


Abb. 42: Box Plot-Darstellung der Timing Compliance in der Advagraf®-Phase in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX (zur besseren Anschaulichkeit wurde das Skalenniveau auf 70% bis 105% begrenzt, wodurch 1 Wert von Gruppe 1 nicht dargestellt ist)

Die Mediane bezüglich der Timing Compliance aller drei Gruppen lagen mit 99%, 96% und 97% auf einem ähnlichen, jedoch im Vergleich zur Prograf®-Phase, etwas höheren Niveau. Die Gruppe > 6 m. p.t. < 2 y p.t. zeigte mit einem Minimal- und Maximalwert von 32% und 100% eine weite Spanne. Im Unterschied dazu fielen die Spannweiten bei den Gruppen > 2 y. p.t. < 5 y p.t. und > 5 y p.t. mit 71% bis 100% und 79% bis 100% wesentlich geringer aus.

Aus dem Balkendiagramm (Abbildung 43) ist zu ersehen, dass beinahe alle Patienten (95%) während der Advagraf®-Phase als timing-compliant eingestuft werden konnten. 15 von 16 Patienten aus Gruppe > 6 m. p.t. < 2 y p.t., 22 von 23 Patienten der Gruppe > 2 y. p.t. < 5 y p.t. und 22 von 23 Patienten aus Gruppe > 5 y p.t. wiesen eine Timing Compliance $\geq 80\%$ auf.

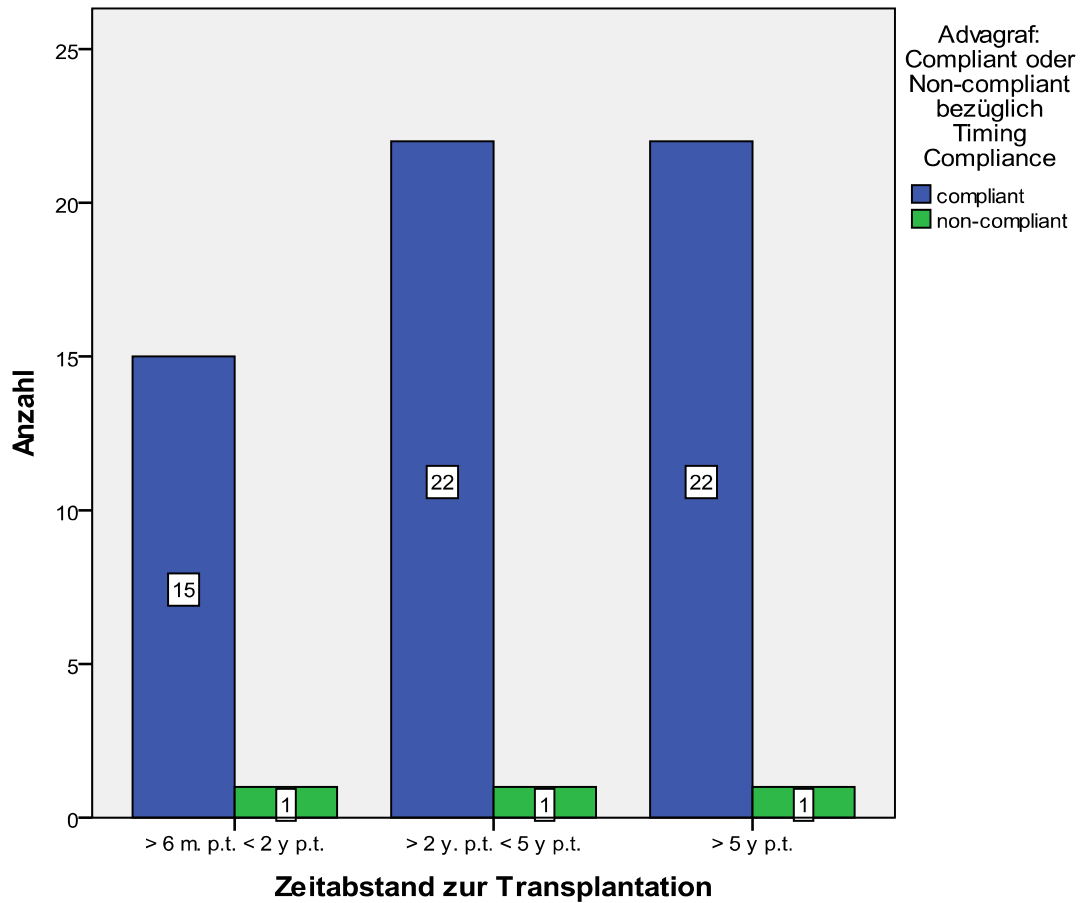


Abb. 43: Anzahl an complianten und non-complianten Patienten bezüglich der Timing Compliance mit Advagraf® in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX

4.4.3.3 Vergleich von Prograf® mit Advagraf® bezüglich der TiC

Der mittels Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test ermittelte p-Wert betrug 0,003, weshalb bei der Timing Compliance von einem auffälligen Unterschied zwischen einmal und zweimal täglicher Tacrolimus-Einnahme gesprochen werden kann.

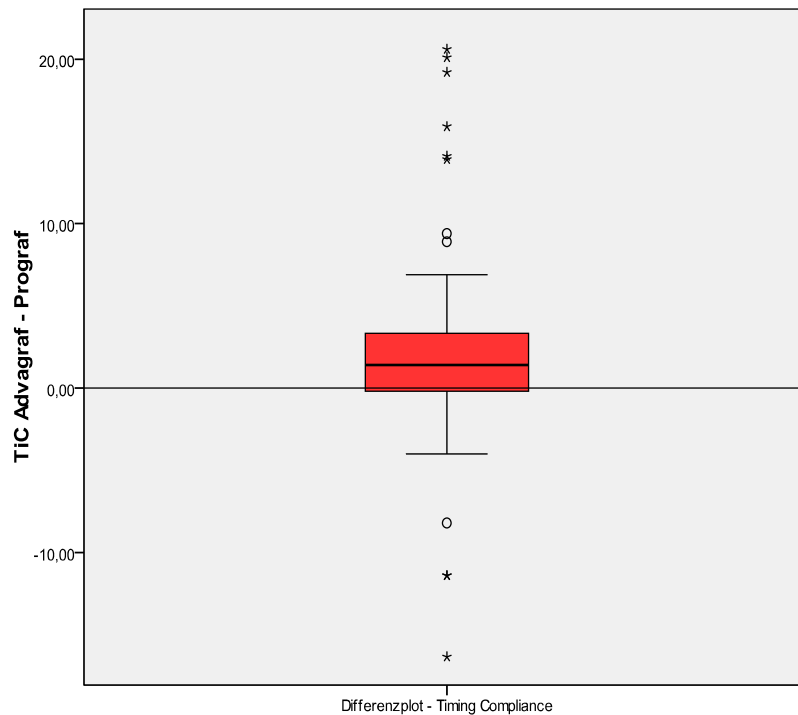


Abb. 44: Differenzplot bezüglich der Timing Compliance mit eingezeichneter Referenzlinie bei Null

Der Differenzplot bezüglich der Timing Compliance in Abbildung 44 zeigt, dass die Timing Complianceraten während der Advagraf®-Phase im Unterschied zur Prograf®-Phase deutlich höher ausfielen. Der Median, sowie fast 75% der Werte lagen oberhalb der eingezeichneten Referenzlinie.

Beim Testen des Anteils timing-complianter und timing-non-complianter Patienten von Prograf® gegenüber Advagraf® mittels des McNemar-Tests fiel der Unterschied nicht auffällig aus (p-Wert= 0,125).

4.4.4 Drug Holidays

Erfolgt für mehr als 48 Stunden keine Arzneimitteleinnahme durch den Patienten, wird von Drug Holidays gesprochen. Bei der immunsuppressiven Therapie kann ein längeres oder auch wiederholtes Absetzen der Immunsuppressiva schwerwiegende Folgen haben.

4.4.4.1 DH mit Prograf® in Abhängigkeit vom TPZ

Insgesamt 8 von 60 Patienten (13%) hatten während der Prograf®-Phase Drug Holidays genommen. Abbildung 45 zeigt ein gestapeltes Balkendiagramm zur Einteilung der Patienten in compliant und non-compliant bezüglich der Drug Holidays während der Prograf®-Phase. Aufgrund der gemessenen Drug Holidays waren 13 von 15 Patienten der Gruppe > 6 m. p.t. < 2 y p.t., 20 von 23 Patienten der Gruppe > 2 y. p.t. < 5 y p.t. und 19 von 22 Patienten der Gruppe > 5 y p.t. während der Prograf®-Phase als compliant einzustufen.

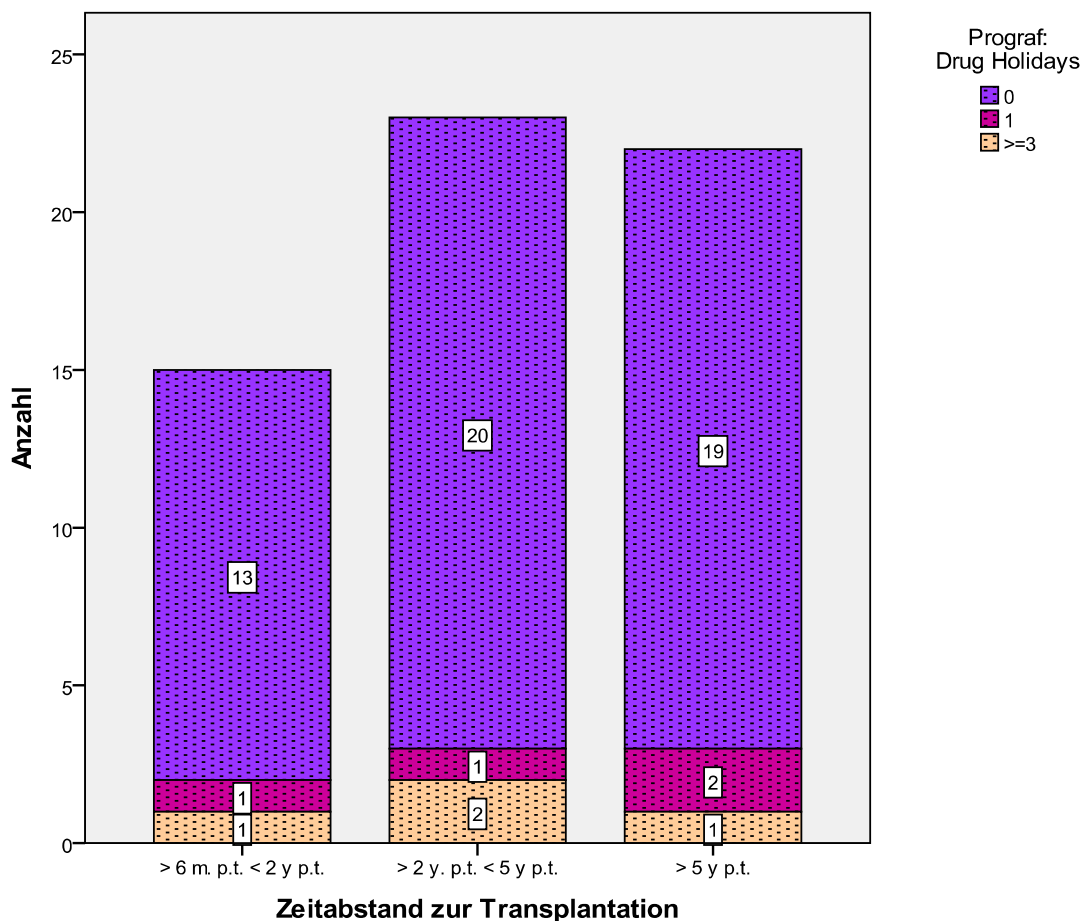


Abb. 45: Anzahl an complianten und non-compliant Patienten bezüglich der Drug Holidays in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX während der Prograf®-Phase

4.4.4.2 DH mit Advagraf® in Abhängigkeit vom TPZ

Während der 6-monatigen Advagraf®-Phase kam es deutlich häufiger zu Drug Holidays. Insgesamt 20 von 62 (32%) Patienten nahmen Drug Holidays. Bedenklich einzustufen waren dabei einige Patienten aus Gruppe > 2 y p.t. < 5 y p.t., für die eine hohe Rate an Drug Holidays mittels MEMS® dokumentiert waren.

Abbildung 46 zeigt ein gestapeltes Balkendiagramm zur Einteilung der Patienten in compliant und non-compliant bezüglich der Drug Holidays während der Advagraf®-Phase. Aufgrund der gemessenen Drug Holidays waren 12 von 16 Patienten der Gruppe > 6 m. p.t. < 2 y p.t., nur 14 von 23 Patienten der Gruppe > 2 y. p.t. < 5 y p.t. und 16 von 23 Patienten der Gruppe > 5 y p.t. während der Advagraf®-Phase als compliant einzustufen.

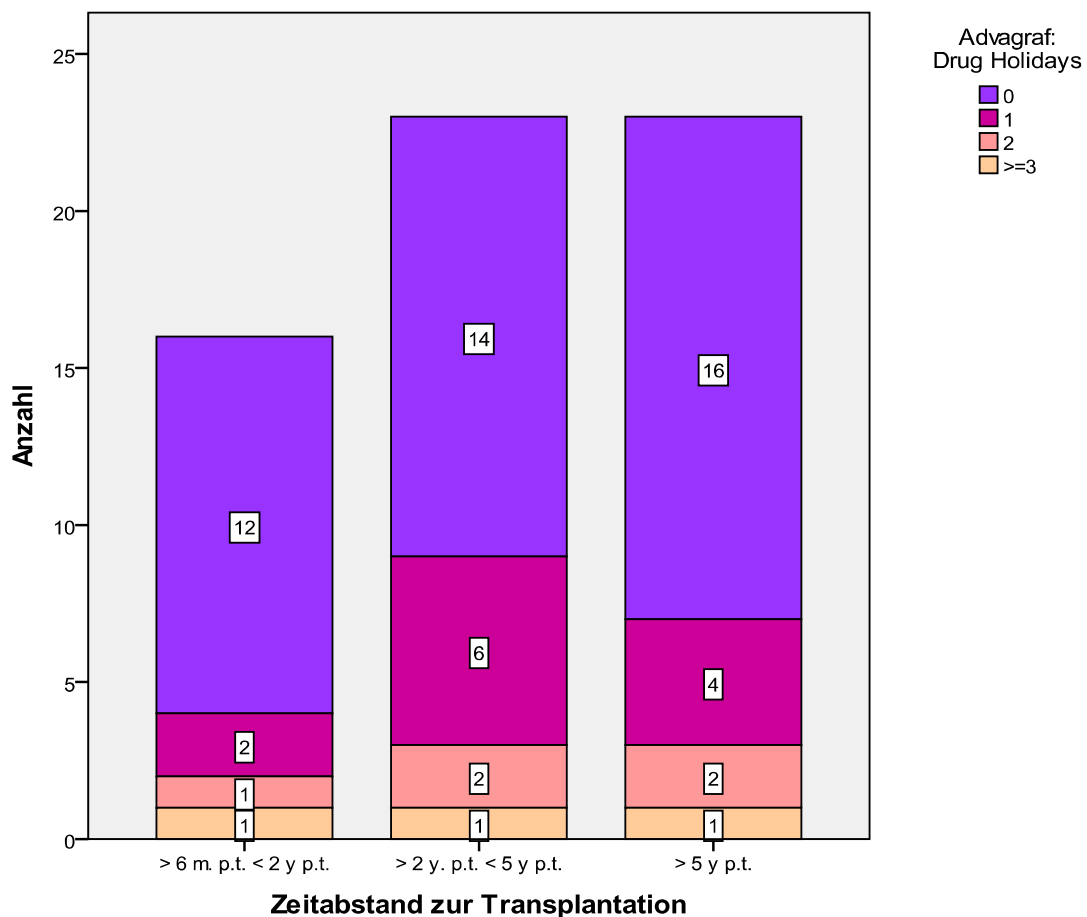


Abb. 46: Anzahl an complianten und non-complianten Patienten bezüglich der Drug Holidays in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur LTX während der Advagraf®-Phase

4.4.4.3 Vergleich von Prograf[®] mit Advagraf[®] bezüglich der DH

Beim Vergleich von Prograf[®] mit Advagraf[®] bezüglich der Drug Holidays mittels des Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Tests war ein auffälliger Unterschied zu erkennen (p-Wert= 0,008).

Testete man den Anteil complianter und non-complianter Patienten bezüglich der Drug Holidays von Prograf[®] gegenüber Advagraf[®] mittels des McNemar-Tests war ein auffälliger Unterschied zu sehen (p-Wert= 0,019). Die Compliance bezüglich der Drug Holidays während der Prograf[®]-Phase war entsprechend der gewählten Definition höher als während der Advagraf[®]-Phase.

4.4.5 Gruppenvergleich

In Tabelle 27 sind die für die verschiedenen Gruppen 1 bis 3 mit dem Kruskal-Wallis-Test errechneten p-Werte bezüglich der Dosing-, Taking- und Timing Compliance, sowie den Drug Holidays in der Prograf[®]- und Advagraf[®]-Phase zusammengefasst. Der Wert der asymptotischen Signifikanz (p-Wert) liegt bei allen Parametern über dem Signifikanzniveau von 0,05. Man kann in beiden Phasen demzufolge nicht von einem auffälligen Unterschied zwischen den Subgruppen sprechen.

Tab. 27: Ergebnisse des Kruskal-Wallis-Tests für DC, TC, TiC, DH

Kruskal-Wallis-Test	Dosing	Taking	Timing	Drug
Subgruppenvergleich	Compliance	Compliance	Compliance	Holidays
Asymp. Sig. (p-Wert) PROGRAF [®]	0,931	0,877	0,740	0,998
Asymp. Sig. (p-Wert) ADVAGRAF [®]	0,158	0,787	0,128	0,727

4.4.6 Vergessene Einnahmen

4.4.6.1 Tageszeitbezogene Auswertung

Die vergleichende tageszeitbezogene Analyse bezieht sich ausschließlich auf die Prograf[®]-Phase, da Prograf[®] im Unterschied zur morgendlichen Einnahme von Advagraf[®] morgens und abends eingenommen wird. Während des Beobachtungszeitraums wurde die Morgendosis pro Patient durchschnittlich $3,9 \pm 6,6$ -mal und die Abenddosis durchschnittlich $6,3 \pm 15,5$ -mal ausgelassen. Patienten tendierten also dazu die Dosis am Abend nicht einzunehmen. Für jeden einzelnen Patienten wurde zusätzlich der Anteil an ausgelassenen Morgendosen gegenüber ausgelassenen Abenddosen bestimmt. Der Anteil an ausgelassenen

Abenddosierungen überwog mit 13 von 47 Patienten (29%) gegenüber den ausgelassenen Morgendosierungen mit 11 von 47 Patienten (23%). Bei 23 von 47 Patienten (49%) konnte kein tageszeitbezogener Unterschied ausgemacht werden. Diese Patienten waren damit der Kategorie „unentschieden“ zugehörig. Das Kuchendiagramm in Abbildung 47 illustriert diese Verteilung.

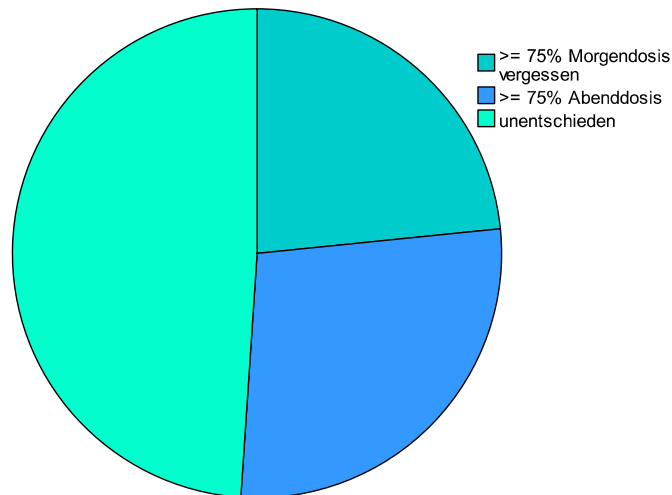


Abb. 47: Anteile an Patienten, die bevorzugt morgens, abends oder zu beiden Tageszeiten gleichermaßen keine Prograf®-Einzeldosis dem MEMS®-Behälter entnehmen

Erwähnenswert ist, dass 13 von 60 Patienten (22%) weder eine Morgen- noch eine Abenddosis ausließen und damit einen sehr hohen Grad an Compliance zeigten. Diese Patienten gingen daher nicht in diese Auswertung ein.

Mittels des Vorzeichen-Tests wurde untersucht, ob sich die Anzahl an vergessenen Abenddosierungen von der Anzahl an vergessenen Morgendosierungen unterschied. Der p-Wert mit 1,000 weist jedoch darauf hin, dass kein auffälliger Unterschied zwischen der Einnahme der Morgendosis und der Einnahme der Abenddosis vorliegt.

Tab. 28: Vorzeichen-Test bezüglich der tageszeitbezogenen Auswertung

Vorzeichen-Test	Vergleich Morgendosis - Abenddosis
Asymp. Sig. (p-Wert)	1,000

4.4.6.2 Wochentagsbezogene Auswertung

Bei der wochentagspezifischen Analyse wurde untersucht, ob die Patienten dazu tendierten, an einem bestimmten Wochentag bevorzugt Dosen auszulassen. Auffällig war, dass der Anteil an fehlenden Dosen während der Prograf®-Phase beinahe doppelt so hoch war

(durchschnittlich $89,4 \pm 5,0$ fehlende Dosen), als während der Advagraf®-Phase (durchschnittlich $47,6 \pm 6,4$ fehlende Dosen).

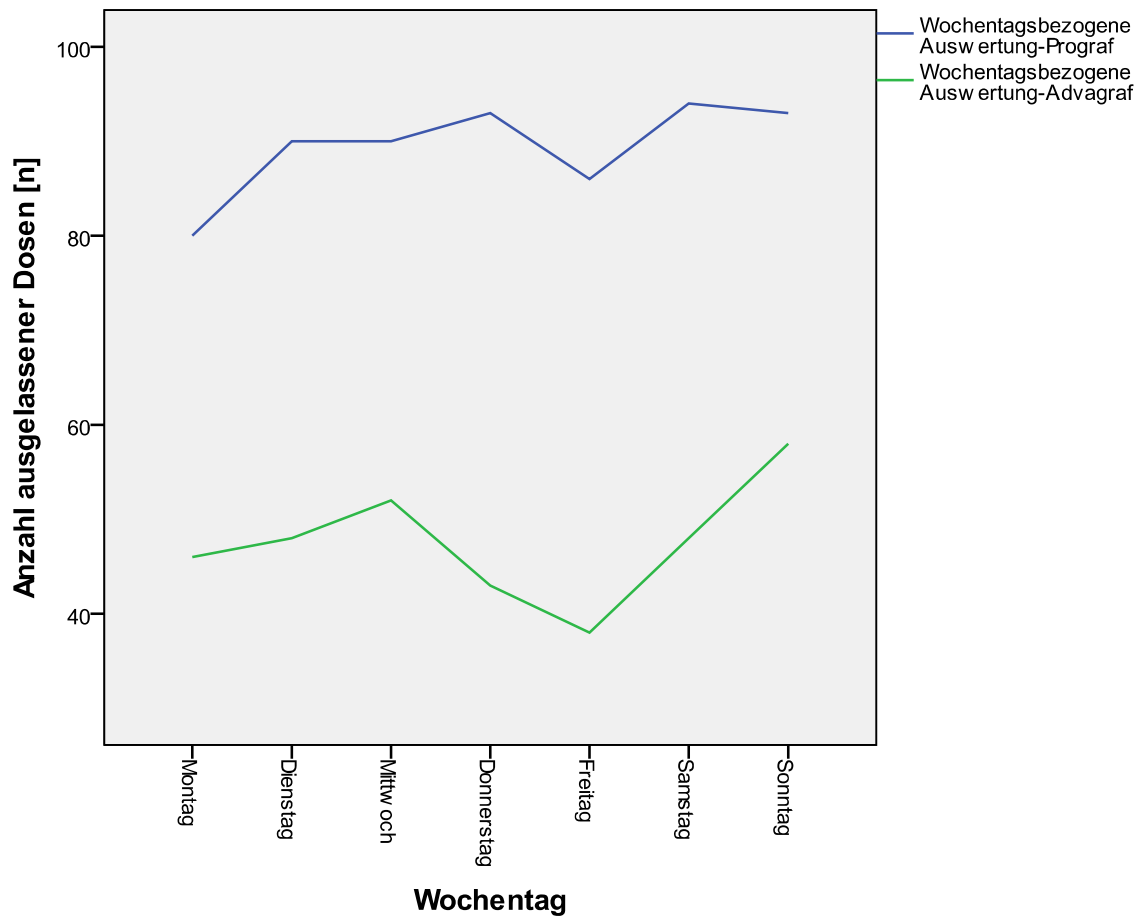


Abb. 48: Anzahl ausgelassener Dosen analysiert von 53 Patienten unter Prograf® bzw. 41 Patienten unter Advagraf® und sortiert nach Wochentagen

In Abbildung 48 ist die Anzahl ausgelassener Dosen pro Wochentag und pro Arzneimittel über alle Patienten berechnet und abgebildet. Es ist keine Abhängigkeitsstruktur der Patientendaten über einen zeitlichen Verlauf dargestellt. Am Wochenende, speziell samstags und sonntags, war der Anteil an vergessenen Einnahmen, wie erwartet, am höchsten. Montags und freitags hingegen war der Anteil an vergessenen Einnahmen prozentual gering. Es konnte jedoch kein bedeutender, wochentagsbezogener Unterschied festgestellt werden. Die ermittelten relativen Häufigkeiten bezüglich des Wochentags wurden in Tabelle 29 gegenübergestellt.

Tab. 29: Relative Häufigkeiten vergessener Prograf[®]- bzw. Advagraf[®] Einnahmen bezogen auf Wochentage

Wochentag	Prograf [®] -Phase	Advagraf [®] -Phase
	Vergessene Einnahmen [%]	Vergessene Einnahmen [%]
Montag	12,8	13,8
Dienstag	14,4	14,4
Mittwoch	14,4	15,6
Donnerstag	14,9	12,9
Freitag	13,7	11,4
Samstag	15,0	14,4
Sonntag	14,9	17,4

4.5 Compliance mit der immunsuppressiven Therapie gemäß Pill Count

Der Vergleich der jeweils gemessenen Taking Compliance mit der für den einzelnen Patienten mittels Pill Count errechneten Compliancerate, zeigte, dass die Complianceraten sowohl während der Prograf[®]- als auch während der Advagraf[®]-Phase kaum voneinander abwichen. Nur bei den Patienten mit der Patienten ID 6,2, 21,1, 31,0 unter Prograf[®]-Therapie und bei 21,1 und 59,2 unter Advagraf[®]-Therapie unterschieden sich die Taking Compliance, gemessen mit MEMS[®], deutlich von der Compliancerate, die durch Pill Count bestimmt wurde. Die von 57 Patienten während der Prograf[®]-Phase gemessene Taking Compliance war mit einem Median von 99,4% fast identisch mit der ebenfalls aus 57 Patienten berechneten Compliancerate aus dem Pill Count mit einem Median von 99,3%. Ebenso lag der während der Advagraf[®]-Phase von jeweils 58 Patienten gemessene Median der Taking Compliance sowie der aus dem Pill Count berechnete Median bei 100,0%. Durch den Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test wurde gezeigt, dass sowohl bei Prograf[®], als auch bei Advagraf[®] kein auffälliger Unterschied zwischen der mittels MEMS[®] gemessenen Taking Compliance und dem Pill Count besteht (p-Wert unter Prograf[®] = 0,535; p-Wert unter Advagraf[®] = 0,696).

Diese Tatsache bestätigt die Zuverlässigkeit der Messergebnisse mit MEMS[®]. Die folgende Tabelle stellt die einzelnen Complianceraten der Prograf[®]- und Advagraf[®]-Phase aus der Messung der Taking Compliance den Ergebnissen jeweils aus der Pill Count-Berechnung für jeden Patienten gegenüber.

Tab. 30: Vergleich der Taking Compliancerate mit Pill Count Complianceraten pro Patient in der Prograf®- und Advagraf®-Phase

Patienten ID	Prograf®-Phase		Advagraf®-Phase	
	Taking Compliance [%]	Pill Count [%]	Taking Compliance [%]	Pill Count [%]
1,0	100,3	100,0	100,5	99,0
2,1	99,4	94,5	100,0	100,0
4,0	100,3	97,1	101,5	100,0
6,2	55,6	93,8	-----	-----
8,0	99,4	100,3	100,5	99,0
9,0	99,7	99,0	101,0	100,0
10,2	100,9	102,9	100,5	106,3
11,2	106,1	115,3	102,7	104,1
12,0	98,9	-----	98,3	102,4
13,0	99,7	97,8	99,5	99,0
14,0	-----	96,5	100,0	98,7
16,0	106,8	-----	94,4	100,6
17,0	112,5	100,4	100,6	98,9
18,0	99,5	99,5	100,0	100,0
20,2	99,4	100,0	100,0	100,0
21,1	83,8	100,0	82,3	95,6
23,2	96,7	97,0	99,4	98,3
24,0	100,6	94,0	100,5	99,5
26,2	95,7	95,6	98,0	99,0
27,0	100,0	99,6	98,9	100,0
28,0	97,4	100,2	100,5	101,4
29,2	99,4	99,4	100,5	99,1
30,0	100,0	90,0	100,0	101,4
31,0	84,5	99,2	94,3	100,9
33,2	94,0	101,4	100,0	97,7
35,0	98,6	94,3	100,5	100,0
36,0	98,6	98,7	98,0	96,4
37,0	111,9	101,9	108,0	98,9
39,0	98,6	97,6	101,6	98,4
40,0	99,7	100,6	100,5	99,0
41,0	-----	-----	91,9	95,0
43,2	98,6	98,6	96,3	95,0
44,0	99,7	97,0	97,4	101,1
45,1	100,3	99,3	100,0	100,0

Patienten ID	Prograf®-Phase		Advagraf®-Phase	
	Taking Compliance [%]	Pill Count [%]	Taking Compliance [%]	Pill Count [%]
46,2	98,9	100,3	101,1	102,1
47,1	95,4	87,9	99,5	99,0
48,1	100,0	94,9	95,6	100,0
49,0	-----	107,9	100,0	98,6
50,1	99,2	99,2	100,6	100,0
51,2	100,0	100,0	100,0	100,0
52,0	97,7	97,0	101,1	99,5
53,0	112,3	100,0	100,5	100,0
54,0	97,2	96,3	100,0	101,8
55,0	98,9	105,3	101,1	100,4
56,1	99,7	100,6	-----	-----
57,2	100,6	99,0	100,0	100,0
58,2	100,8	101,1	99,5	100,8
59,2	99,1	96,9	96,3	121,2
60,2	100,0	100,0	99,4	104,1
61,2	99,1	100,3	102,4	97,6
63,2	97,8	100,7	96,6	98,2
64,0	100,6	101,4	100,0	100,8
65,0	98,1	104,8	100,5	101,6
66,0	98,5	98,5	100,0	100,0
67,1	98,6	97,0	100,0	98,9
68,1	99,4	99,1	-----	-----
69,0	89,7	88,3	96,7	96,7
70,0	99,7	100,3	101,1	100,0
72,2	100,3	100,0	100,5	99,0
73,0	84,1	79,3	-----	-----
74,0	98,8	101,5	102,2	107,1
Gesamt	n=57		n=58	
Median	99,4	99,3	100,0	100,0
25%-Perzentil	97,9	97,0	98,8	98,9
75%-Perzentil	100,0	100,3	100,5	100,8

Beim Vergleich der mit Pill Count ermittelten Compliancerate in der Prograf®-Phase mit der mit Pill Count ermittelten Compliancerate von Advagraf® mittels des Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Tests war ein auffälliger Unterschied zu erkennen (p-Wert = 0,041).

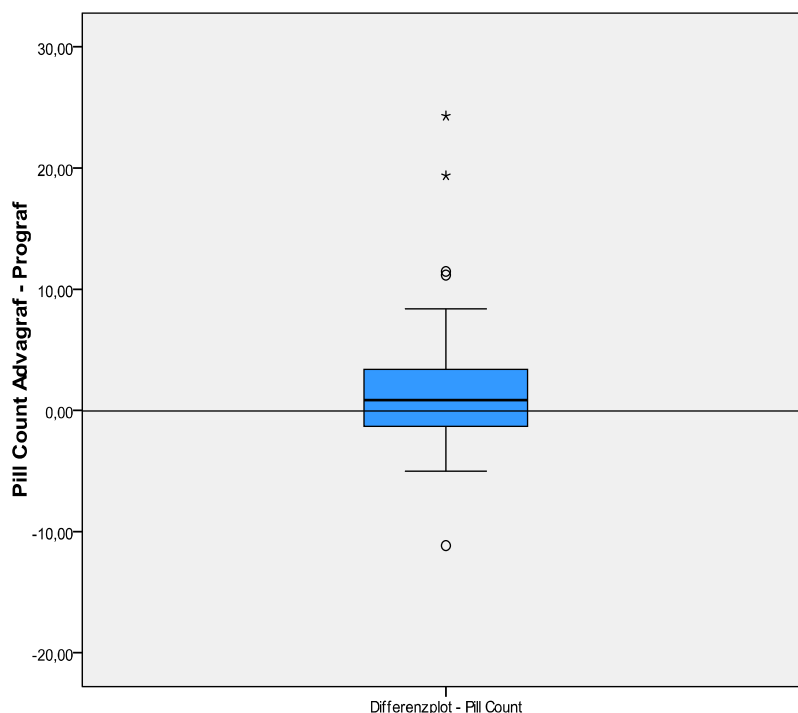


Abb. 49: Differenzplot bezüglich des Pill Counts mit eingezeichneter Referenzlinie bei null

Dem Differenzplot bezüglich des Pill Counts in Abbildung 49 ist zu entnehmen, dass die Complianceraten bezüglich des Pill Counts während der Advagraf®-Phase im Vergleich zur Prograf®-Phase höher ausfielen. Der Median liegt oberhalb der eingezeichneten Referenzlinie.

Tab. 31: Dichotomisierung der Patienten in compliant / non-compliant gemäß Pill Count

Patientengruppe	Pill Count					
	Prograf®-Phase			Advagraf®-Phase		
	n	Compliant	Non-compliant	n	Compliant	Non-compliant
> 6 m. p.t. < 2 y p.t.	14	14	0	15	15	0
> 2 y. p.t. < 5 y p.t.	21	19	2	22	21	1
> 5 y p.t.	22	20	2	21	21	0
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	57	53 (=93%)	4 (=7%)	58	57 (=98%)	1 (=2%)

In Tabelle 31 ist dargestellt, dass insgesamt 93% der Patienten während der Einnahme von Prograf® und 98% während der Einnahme von Advagraf® bezüglich des Pill Counts als compliant einzustufen waren. Die Ergebnisse der Subgruppen unterschieden sich kaum. Während der Advagraf®-Phase waren gegenüber der Prograf®-Phase gemäß Pill Count et-

was mehr Patienten compliant. Testete man den Anteil complianter und non-complianter Patienten bezüglich des Pill Counts von Prograf[®] gegenüber Advagraf[®] mittels McNemar-Test war kein auffälliger Unterschied zu sehen (p-Wert= 0,625).

4.6 Compliance mit der immunsuppressiven Therapie gemäß Patientenbefragung

4.6.1 Fragebogen nach Morisky

Die Ergebnisse der Befragung zur Compliance nach Morisky innerhalb der Monate 4 bis 7 (Prograf[®]) und 10 bis 12 (Advagraf[®]) nach Einschluss der Patienten in die Studie sind in Tabelle 32 dargestellt. Während der Prograf[®]-Phase beantworteten 58 der 63 in die Studie eingeschlossenen Patienten den Fragebogen. Von 5 Patienten wurde kein ausgefüllter Fragebogen an die Apotheke der Universitätsmedizin Mainz zurückgesandt. 83% der 58 Patienten waren gemäß des Morisky-Fragebogens als hoch-compliant einzustufen, 17% als mäßig compliant. Während der Advagraf[®]-Phase beantworteten 59 der 63 in die Studie eingeschlossenen Patienten den Fragebogen. Von 4 Patienten wurde der Fragebogen nicht beantwortet. 92% der 59 Patienten waren als hoch-compliant und 8% der Patienten als mäßig compliant zu bezeichnen. Bewertet auf der Basis des Morisky-Fragebogens wies kein Patient eine geringe Compliance auf.

Tab. 32: Dichotomisierung der Patienten in compliant, mäßig compliant und non-compliant gemäß Fragebogen nach Morisky

Patientengruppe	Morisky-Fragebogen					
	Prograf [®] -Phase			Advagraf [®] -Phase		
	n	0 Pkt. = hohe Compliance	1 und 2 Pkt. = mittlere Compliance	n	0 Pkt. = hohe Compliance	1 und 2 Pkt. = mittlere Compliance
> 6 m. p.t. < 2 y p.t.	15	11	4	14	12	2
> 2 y. p.t. < 5 y p.t.	23	21	2	22	21	1
> 5 y p.t.	20	16	4	23	21	2
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	58	48 (= 83%)	10 (= 17%)	59	54 (= 92%)	5 (= 8%)

Patienten, die gemäß des Fragebogens nach Morisky als mäßig compliant eingestuft wurden, beantworteten sowohl während der Prograf[®]-, als während der Advagraf[®]-Phase am häufigsten die Frage „Vergessen Sie manchmal, ihre Medikamente zu nehmen?“ mit „ja“. Vereinzelt wurden auch die Fragen „Sind Sie manchmal nachlässig beim Einnehmen der Medikamente?“ und „Wenn Sie sich besser fühlen, nehmen Sie dann manchmal keine Medikamente?“ das „ja“ angekreuzt. Die Frage „Wenn Sie sich nach der Einnahme der Medika-

mente schlechter fühlen, verzichten Sie dann manchmal auf die nächste Einnahme?“ wurde dagegen von allen Patienten verneint.

Beim Vergleich der Compliance gemäß des Morisky-Fragebogens der Prograf®- mit der Advagraf®-Phase mittels des McNemar-Tests war kein auffälliger Unterschied zu verzeichnen (p-Wert = 0,070).

4.6.2 Selbsteinschätzung der Patienten

44 der 56 Patienten (79%) gaben an, ihr Immunsuppressivum Prograf® in den vorangegangenen 4 Wochen nie vergessen zu haben und wurden als compliant gemäß der Selbsteinschätzung eingestuft. 12 Patienten (21%) wurden der Kategorie non-compliant zugeordnet. Die Hälfte der non-complianten Patienten gehörte Gruppe 1 an, 4 Patienten Gruppe 3 und nur 2 Patienten Gruppe 2. Zwei Patienten gaben an ihr Immunsuppressivum Prograf® viermal in den letzten 4 Wochen vergessen zu haben.

Tab. 33: Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 1 bis 3 in compliant und non-compliant gemäß Selbsteinschätzung für die Prograf®-Phase

Patientengruppe	Selbsteinschätzung in der Prograf®-Phase			
	Compliant	Non-compliant		
	Anzahl Patienten mit 0 vergessenen Einnahmen [n]	Anzahl Patienten mit 1 vergessenen Einnahme [n]	Anzahl Patienten mit 2 vergessenen Einnahmen [n]	Anzahl Patienten mit 4 vergessenen Einnahmen [n]
> 6 m. p.t. < 2 y p.t. [n=15]	9	4	1	1
> 2 y. p.t. < 5 y p.t. [n=23]	21	1	1	0
> 5 y p.t. [n=18]	14	2	1	1
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t. [n=56]	44 (=79%)	7 (=13%)	3 (=5%)	2 (=3%)

48 der 58 Patienten (83%) bestätigten per Selbsteinschätzung, dass sie ihr Immunsuppressivum Advagraf® in den letzten 4 Wochen nie vergaßen einzunehmen und sind daher der Kategorie compliant zuzuordnen. Dagegen wurden 10 Patienten (17%) als non-compliant eingestuft. Im Gegensatz zur Prograf®-Phase gehörte die Hälfte der als non-compliant eingestuften Patienten Gruppe 2, 4 Patienten Gruppe 3 und nur 1 Patient Gruppe 1 an. Außerdem gab für die Advagraf®-Phase kein Patient an, das Immunsuppressivum Advagraf® mehr als zweimal in den vorangegangenen 4 Wochen vergessen zu haben.

Tab. 34: Dichotomisierung der Patienten der Gruppen 1 bis 3 in compliant und non-compliant gemäß Selbsteinschätzung für die Advagraf®-Phase

Patientengruppe	Selbsteinschätzung-Advagraf®-Phase		
	Compliant	Non-compliant	
	0 vergessene Einnahmen	1 vergessene Einnahme	2 vergessene Einnahmen
> 6 m. p.t. < 2 y p.t. [n=14]	13	1	0
> 2 y. p.t. < 5 y p.t. [n=22]	17	5	0
> 5 y p.t. [n=22]	18	2	2
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t. [n=58]	48 (=83%)	8 (=14%)	2 (=3%)

Ein auffälliger Unterschied zwischen Prograf® und Advagraf® bezüglich der Selbsteinschätzung war bei Durchführung des McNemar-Tests nicht erkennbar (p-Wert= 0,754).

Abschließend wurden den durch Selbsteinschätzung erhobenen subjektiven Patientendaten die mittels MEMS® objektiv ermittelten Dosing Complianceraten gegenübergestellt und mittels McNemar-Test getestet. Es war sowohl bei Prograf® als auch bei Advagraf® ein auffälliger Unterschied zwischen den Ergebnissen der subjektiven Messmethode und der objektiven Messmethode zu erkennen (p-Wert (Prograf®)= 0,039; p-Wert (Advagraf®)= 0,021).

4.6.3 Mahlzeitenabhängige Einnahme

56 von 58 Patienten hatten ihr 12-Stunden-Einnahmeintervall (+/- 2 Stunden) während der Prograf®-Phase korrekt gewählt, wohingegen 2 Patienten es zu kurz oder zu lang wählten, sodass die Timing Compliance nicht gegeben war. Während der Advagraf®-Phase wählten 53 von 58 Patienten ihr 24-Stunden-Einnahmeintervall (+/- 2 Stunden) korrekt, wohingegen 5 Patienten ein von 24 Stunden abweichendes Intervall angaben. Diese Patienten waren dementsprechend nicht timing compliant.

Tab. 35: Anzahl an Patienten, die das richtige Einnahmeintervall von 12 h +/- 2 h bzw. 24 h +/- 2 h wählten

Patientengruppe	Richtiges Einnahmeintervall					
	Prograf®-Phase (12 h +/- 2 h)			Advagraf®-Phase (24 h +/- 2 h)		
	n	korrekt [n]	falsch [n]	n	korrekt [n]	falsch [n]
> 6 m. p.t. < 2 y p.t.]	15	15	0	14	14	0
> 2 y. p.t. < 5 y p.t.	23	23	0	22	21	1
> 5 y p.t.	20	18	2	22	18	4
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	58	56 (=97%)	2 (=3%)	58	53 (=91%)	5 (=9%)

Viele Patienten sind anscheinend nicht darüber aufgeklärt und nicht gewahr, ihr Immunsuppressivum nüchtern, d.h. 1 Stunde bzw. mindestens 2 Stunden nach der Mahlzeit einzunehmen. Beinahe die Hälfte der antwortenden Patienten nimmt Prograf® (49%) oder Advagraf® (44%) direkt zum Essen ein oder achtet nicht darauf, dass die Einnahme im richtigen Zeitabstand zum Essen erfolgen sollte.

Tab. 36: Anzahl an Patienten, die den empfohlenen Einnahmeabstand zu Mahlzeiten einhielten

Patientengruppe	Einnahmezeitpunkt in Bezug auf die Mahlzeit / Füllungszustand des Magens					
	Prograf®-Phase			Advagraf®-Phase		
	n	korrekt [n]	falsch [n]	n	korrekt [n]	falsch [n]
> 6 m. p.t. < 2 y p.t.	15	7	8	14	7	7
> 2 y. p.t. < 5 y p.t.	22	11	11	22	15	7
> 5 y p.t.	20	11	9	23	11	12
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	57	29 (=51%)	28 (=49%)	59	33 (=56%)	26 (=44%)

Beim Vergleich von Prograf® mit Advagraf® mittels des McNemar-Tests bezüglich des richtigen Einnahmeintervalls und des korrekten Einnahmezeitpunktes in Relation zur Mahlzeit war kein auffälliger Unterschied zu erkennen (p-Wert (Richtiges Einnahmeintervall)= 1,000; p-Wert (Korrektter Einnahmezeitpunkt in Bezug auf die Mahlzeit)= 0,727).

4.6.4 MESI-Fragebogen

Die Ergebnisse der Befragung zur Compliance mit dem MESI-Fragebogen innerhalb der Monate 4 bis 7 und 10 bis 12 nach Beobachtungsbeginn zeigt untenstehende Tabelle 37. Der Fragebogen wurde während der Prograf®-Phase von 56 der 63 Patienten beantwortet. Von 7 Patienten wurde kein ausgefüllter Fragebogen an die Apotheke der Universitätsmedizin zurückgeschickt. Auf Basis des MESI-Fragebogens waren mehr als die Hälfte aller Befragten (55%) als non-compliant einzustufen. Ein ähnliches Ergebnis war in der Advagraf®-Phase zu verzeichnen. Bei der Befragung zur Compliance mit dem MESI-Fragebogen innerhalb der Monate 10 bis 12 nach Beobachtungsbeginn waren fast die Hälfte (46%) der 57 Patienten, welche den Fragebogen beantworteten, als non-compliant einzustufen. Dieses Ergebnis weicht stark von den Ergebnissen der anderen eingesetzten Methoden ab. Es wurde beobachtet, dass viele Patienten Schwierigkeiten hatten, den Fragebogen zu beantworten.

Tab. 37: Dichotomisierung der Patienten in compliant und non-compliant gemäß MESI-Fragebogen

Patientengruppe	MESI-Fragebogen					
	Prograf [®] -Phase			Advagraf [®] -Phase		
	n	≤ 15 Punkte compliant [n]	> 15 Punkte non-compliant [n]	n	≤ 15 Punkte compliant [n]	> 15 Punkte non-compliant [n]
> 6 m. p.t. < 2 y p.t.	15	8	7	14	10	4
> 2 y. p.t. < 5 y p.t.	22	11	11	21	12	9
> 5 y p.t.	19	6	13	22	9	13
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	56	25 (=45%)	31 (=55%)	57	31 (=54%)	26 (=46%)

Beim Vergleich von Prograf[®] mit Advagraf[®] bezüglich des MESI-Fragebogens mittels des McNemar-Tests war kein auffälliger Unterschied zu verzeichnen (p-Wert = 0,388).

Die mittlere Gesamtpunktzahl lag während der Prograf[®]-Beobachtungsphase bei durchschnittlich $14,5 \pm 6,5$ Punkten und während der Advagraf[®]-Beobachtungsphase bei $14,2 \pm 6,4$ Punkten, sodass tendenziell geringere Gesamtpunktzahlen und damit eine etwas höhere Compliance unter Advagraf[®] beobachtet werden konnte.

Tab. 38: Gesamtpunktzahlen aus dem MESI-Fragebogen während der Prograf[®]- und Advagraf[®]-Phase für die Subgruppen und das Gesamtkollektiv

Patientengruppe	Gesamtpunktzahl MESI-Fragebogen			
	n	Prograf [®] -Phase	n	Advagraf [®] -Phase
> 6 m. p.t. < 2 y p.t.	15	13,0	14	12,4
> 2 y. p.t. < 5 y p.t.	22	14,3	21	13,5
> 5 y p.t.	19	15,7	22	16,0
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	56	14,5	57	14,2

4.7 Erhobene sozialmedizinische Aspekte nach Lebertransplantation

4.7.1 Patientenwissen zum Studienablauf

Der Wissensstandsfragebogen wurde direkt nach Studieneinschluss an die Patienten verteilt. Er diente zur Evaluation der Qualität des Aufklärungsgespräches. Er beinhaltete 11 selbst erstellte Fragen, die von 56 der 63 Patienten entweder unmittelbar nach Studieneinschluss oder während den Monaten 1 bis 3 nach Studienbeginn beantwortet wurden.

Tab. 39: Ergebnisse aus der Befragung mit dem Wissensstandsfragebogen im Überblick

Fragen 1 - 11	Patientenwissen			
	n	Zustimmung	Keine Zustimmung [n]	Keine Angabe [n]
1. Waren die Informationen, die Sie während des Informationsgespräches erhalten haben, für Sie ausreichend?	56	56 (=100%)	0 (=0%)	0 (=0%)
2. Wurden Ihnen alle Informationen verständlich übermittelt?	56	56 (=100%)	0 (=0%)	0 (=0%)
3. Sind Sie gegenüber der Umstellung von Prograf® auf Advagraf® positiv eingestellt?	56	55 (=98%)	1 (=0%)	0 (=0%)
4. Sind Ihnen nach dem Informationsgespräch Bedenken, Zweifel oder Ängste gekommen?	55	4 (=7%)	51 (=91%)	1 (=2%)
5. Wurde Ihnen die Möglichkeit gegeben Fragen zu stellen?	56	56 (=100%)	0 (=0%)	0 (=0%)
6. Können Sie den Sinn des Projektes nachvollziehen?	56	54 (=96%)	2 (=4%)	0 (=0%)
7. Haben Sie den Sinn der MEMS® und den Umgang mit den MEMS® verstanden?	56	51 (=91%)	5 (=9%)	0 (=0%)
8. Sehen Sie das Projekt als eine Mehrbelastung für Ihren Alltag?	56	5 (=5%)	51 (=95%)	0 (=0%)
9. Haben Sie den zeitlichen Ablauf des Projektes verstanden?	56	53 (=95%)	3 (=5%)	0 (=0%)
10. Wissen Sie, welche Ansprechpartner Ihnen während des Projektes zur Verfügung stehen und wo Sie diese erreichen können?	56	53 (=95%)	3 (=5%)	0 (=0%)
11. Sind Sie davon überzeugt, dass es für Sie von Vorteil ist, wenn Sie ihr immunsuppressives Medikament nur täglich einmal morgens einnehmen müssen?	56	53 (=95%)	3 (=5%)	0 (=0%)

Die Rücklaufquote des Wissensstandsfragebogens von 89% ist als erfolgreiches Feedback zu bewerten. Insgesamt ist zu erkennen, dass sich beinahe alle Patienten nach dem ca. 20-

minütigen Aufklärungsgespräch ausreichend über den Ablauf, das Material und den Sinn der Studie informiert fühlten und auch gegenüber der Studie positiv eingestellt waren.

4.7.2 Angst und Depression

Die Ergebnisse aus der Befragung mit dem HADS-Fragebogen innerhalb der Monate 4 bis 7 (Prograf[®]) und innerhalb der Monate 10 bis 12 (Advagraf[®]) nach Studienbeginn sind in den Tabellen 40 (Prograf[®]-Phase) und 41 (Advagraf[®]-Phase) dargestellt. Jeweils 56 der 63 Patienten beantworteten den Fragebogen. Von 7 Patienten wurde kein ausgefüllter Fragebogen an die Apotheke des Universitätsklinikums zurückgesendet.

Tab. 40: Dichotomisierung der Patienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst und Depression gemäß HADS-Fragebogen in der Prograf[®]-Phase

Patientengruppe	HADS – Fragebogen in der Prograf [®] -Phase					
	Angst			Depression		
	unauffällig	grenzwertig	auffällig	unauffällig	grenzwertig	auffällig
> 6 m. p.t. < 2 y p.t. [n=14]	12 (86%)	1 (7%)	1 (7%)	12 (86%)	1 (7%)	1 (7%)
> 2 y. p.t. < 5 y p.t. [n=22]	13 (59%)	7 (32%)	2 (9%)	15 (68%)	4 (18%)	3 (14%)
> 5 y p.t. [n=20]	14 (70%)	0 (0%)	6 (30%)	13 (65%)	4 (20%)	3 (15%)
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t. [n=56]	39 (70%)	8 (14%)	9 (16%)	40 (71%)	9 (16%)	7 (13%)

Tab. 41: Dichotomisierung der Patienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst und Depression gemäß HADS-Fragebogen in der Advagraf[®]-Phase

Patientengruppe	HADS - Fragebogen in der Advagraf [®] -Phase					
	Angst			Depression		
	unauffällig	grenzwertig	auffällig	unauffällig	grenzwertig	auffällig
> 6 m. p.t. < 2 y p.t. [n=13]	11 (85%)	1 (7,5%)	1 (7,5%)	11 (85%)	1 (7,5%)	1 (7,5%)
> 2 y. p.t. < 5 y p.t. [n=21]	15 (71%)	3 (14,5%)	3 (14,5%)	17 (81%)	2 (9,5%)	2 (9,5%)
> 5 y p.t. [n=22]	16 (73%)	3 (13,5%)	3 (13,5%)	14 (60%)	7 (35%)	1 (5%)
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t. [n=56]	42 (75%)	7 (12,5%)	7 (12,5%)	42 (75%)	10 (18%)	4 (7%)

Aus der tabellarischen Darstellung geht hervor, dass während der Prograf[®]-Phase ein großer Anteil der Gruppe > 5 y p.t. sowohl bezüglich Angst (30%), als auch Depression (15%) „auffällig“ erhöhte Werte zeigte. Vor allem bezüglich des Parameters „Angst“ kann man einen deutlichen Unterschied zwischen den Gruppen erkennen. Bei Gruppe > 2 y. p.t. < 5 y p.t. fand sich eine erhöhte Anzahl von Patienten mit „grenzwertigen“ Angstwerten (32%). Bei der Erhebung der Angst und Depression während der Advagraf[®]-Phase zeigten die befragten

Patienten im Vergleich zur Prograf®-Phase weniger hohe Werte. Die Werte von Gruppe > 5 y p.t. waren hier nicht mehr auffallend erhöht. Bei dieser Gruppe fand sich jedoch eine erhöhte Anzahl von Patienten mit „grenzwertigen“ Depressionswerten (35%).

Entgegen den Erwartungen, nahm die Angst mit zunehmendem Abstand zur Transplantation zu. Auch bei der Bewertung der Ergebnisse bezüglich Depression konnte man eine ähnliche Tendenz erkennen. Beim Vergleich der Ergebnisse der Prograf®- und Advagraf®-Therapie bezüglich des HADS-Fragebogens mittels des McNemar Bowker-Tests war hinsichtlich Angst und auch hinsichtlich Depression kein auffälliger Unterschied zu verzeichnen (p-Wert (Angst) = 0,721, p-Wert (Depression) = 0,160).

4.7.3 Lebensqualität

Es beantworteten 58 von 63 Patienten den SF-36 Fragebogen während der Prograf®-Phase. Wie erwartet, erreichten diese Patienten in allen 8 Dimensionen gegenüber der deutschen Normalbevölkerung deutlich geringere Werte und wiesen somit eine geringere Lebensqualität auf. Im Vergleich zur Interventions- und Kontrollgruppe (kurz nach Transplantation bzw. 6 Monate nach Transplantation) aus einer früheren Studie wurden, ebenfalls wie erwartet, höhere oder ähnliche Werte gefunden (Klein et al., 2009). Ergebnisse zur Prograf®-Phase sind im Detail in den Tabellen 42 und 43 dargestellt.

Tab. 42: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36-Fragebogen während der Prograf®-Phase

Dimension	Patientengruppe	SF-36 – Fragebogen in der Prograf®-Phase		
		Anzahl Patienten [n]	Mittlerer Skalenwert auf der Skala 0-100	SD [%]
Körperliche Funktionsfähigkeit (KF)	SF-36 KF (0-100)-LTX 1	15	70	± 26
	SF-36 KF (0-100)-LTX 2	23	59	± 30
	SF-36 KF (0-100)-LTX 3	20	71	± 23
	SF-36 KF (0-100)-LTX	58	66	± 27
	SF-36 KF (0-100)-NB	2886	86	± 22
	SF-36 KF (0-100)-IG _{t1}	16	44	± 29
	SF-36 KF (0-100)-KG _{t1}	15	41	± 23
	SF-36 KF (0-100)-IG _{t2}	20	53	± 25
	SF-36 KF (0-100)-KG _{t2}	20	49	± 25

Körperliche Rollenfunktion (KR)	SF-36 KR (0-100)-LTX 1	14	63	± 42
	SF-36 KR (0-100)-LTX 2	22	48	± 48
	SF-36 KR (0-100)-LTX 3	20	44	± 44
	SF-36 KR (0-100)-LTX	56	52	± 45
	SF-36 KR (0-100)-NB	2856	84	± 32
	SF-36 KR (0-100)-IG _{t1}	16	20	± 36
	SF-36 KR (0-100)-KG _{t1}	15	18	± 38
	SF-36 KR (0-100)-IG _{t2}	20	36	± 41
	SF-36 KR (0-100)-KG _{t2}	20	25	± 33
Körperliche Schmerzen (KS)	SF-36 KS (0-100)-LTX 1	15	76	± 25
	SF-36 KS (0-100)-LTX 2	23	69	± 29
	SF-36 KS (0-100)-LTX 3	20	64	± 33
	SF-36 KS (0-100)-LTX	58	69	± 29
	SF-36 KS (0-100)-NB	2905	79	± 27
	SF-36 KS (0-100)-IG _{t1}	16	68	± 30
	SF-36 KS (0-100)-KG _{t1}	15	53	± 30
	SF-36 KS (0-100)-IG _{t2}	20	63	± 27
	SF-36 KS (0-100)-KG _{t2}	20	62	± 25
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AG)	SF-36 AG (0-100)-LTX 1	15	63	± 25
	SF-36 AG (0-100)-LTX 2	22	54	± 18
	SF-36 AG (0-100)-LTX 3	18	53	± 25
	SF-36 AG (0-100)-LTX	55	56	± 22
	SF-36 AG (0-100)-NB	2859	68	± 20
	SF-36 AG (0-100)-IG _{t1}	16	56	± 22
	SF-36 AG (0-100)-KG _{t1}	15	55	± 20
	SF-36 AG (0-100)-IG _{t2}	20	63	± 18
	SF-36 AG (0-100)-KG _{t2}	20	54	± 15
Vitalität (Vi)	SF-36 Vi (0-100)-LTX 1	15	63	± 23
	SF-36 Vi (0-100)-LTX 2	23	50	± 23
	SF-36 Vi (0-100)-LTX 3	20	48	± 23
	SF-36 Vi (0-100)-LTX	58	53	± 23
	SF-36 Vi (0-100)-NB	2876	63	± 19
	SF-36 Vi (0-100)-IG _{t1}	16	41	± 20
	SF-36 Vi (0-100)-KG _{t1}	15	45	± 25
	SF-36 Vi (0-100)-IG _{t2}	20	51	± 22
	SF-36 Vi (0-100)-KG _{t2}	20	47	± 18

Soziale Funktionsfähigkeit (SF)	SF-36 SF (0-100)-LTX 1	15	73	± 37
	SF-36 SF (0-100)-LTX 2	23	72	± 31
	SF-36 SF (0-100)-LTX 3	20	63	± 37
	SF-36 SF (0-100)-LTX	58	69	± 34
	SF-36 SF (0-100)-NB	2911	89	± 18
	SF-36 SF (0-100)-IG _{t1}	16	60	± 30
	SF-36 SF (0-100)-KG _{t1}	15	55	± 32
	SF-36 SF (0-100)-IG _{t2}	20	77	± 26
	SF-36 SF (0-100)-KG _{t2}	20	63	± 24
Emotionale Rollenfunktion (ER)	SF-36 ER (0-100)-LTX 1	14	79	± 43
	SF-36 ER (0-100)-LTX 2	22	55	± 47
	SF-36 ER (0-100)-LTX 3	19	58	± 46
	SF-36 ER (0-100)-LTX	55	62	± 46
	SF-36 ER (0-100)-NB	2855	90	± 26
	SF-36 ER (0-100)-IG _{t1}	16	64	± 44
	SF-36 ER (0-100)-KG _{t1}	15	57	± 48
	SF-36 ER (0-100)-IG _{t2}	20	74	± 42
	SF-36 ER (0-100)-KG _{t2}	20	50	± 46
Psychisches Wohlbefinden (PW)	SF-36 PW (0-100)-LTX 1	15	77	± 25
	SF-36 PW (0-100)-LTX 2	23	66	± 21
	SF-36 PW (0-100)-LTX 3	20	64	± 21
	SF-36 PW (0-100)-LTX	58	68	± 22
	SF-36 PW (0-100)-NB	2871	74	± 16
	SF-36 PW (0-100)-IG _{t1}	16	73	± 17
	SF-36 PW (0-100)-KG _{t1}	15	60	± 22
	SF-36 PW (0-100)-IG _{t2}	20	74	± 18
	SF-36 PW (0-100)-KG _{t2}	20	62	± 14

LTX = an der Studie teilnehmende LTX-Patienten

LTX 1 = Zeitabstand zur Transplantation > 6 m. p.t. < 2 y p.t.

LTX 2 = Zeitabstand zur Transplantation > 2 y. p.t. < 5 y p.t.

LTX 3 = Zeitabstand zur Transplantation > 5 y p.t.

NB = Normalbevölkerung nach Bullinger und Kirchberger „SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand-Handanweisung“

IG_{t1} = Interventionsgruppe stationär nach Klein et al. „Pharmazeutische Betreuung lebertransplantierte Patienten unter besonderer Berücksichtigung der Compliance mit der immunsuppressiven Therapie“

KG_{t1} = Kontrollgruppe stationär nach Klein et al. (s.o.)

IG_{t2} = Interventionsgruppe 6 Monate nach LTX nach Klein et al. (s.o.)

KG_{t2} = Kontrollgruppe 6 Monate nach LTX nach Klein et al. (s.o.)

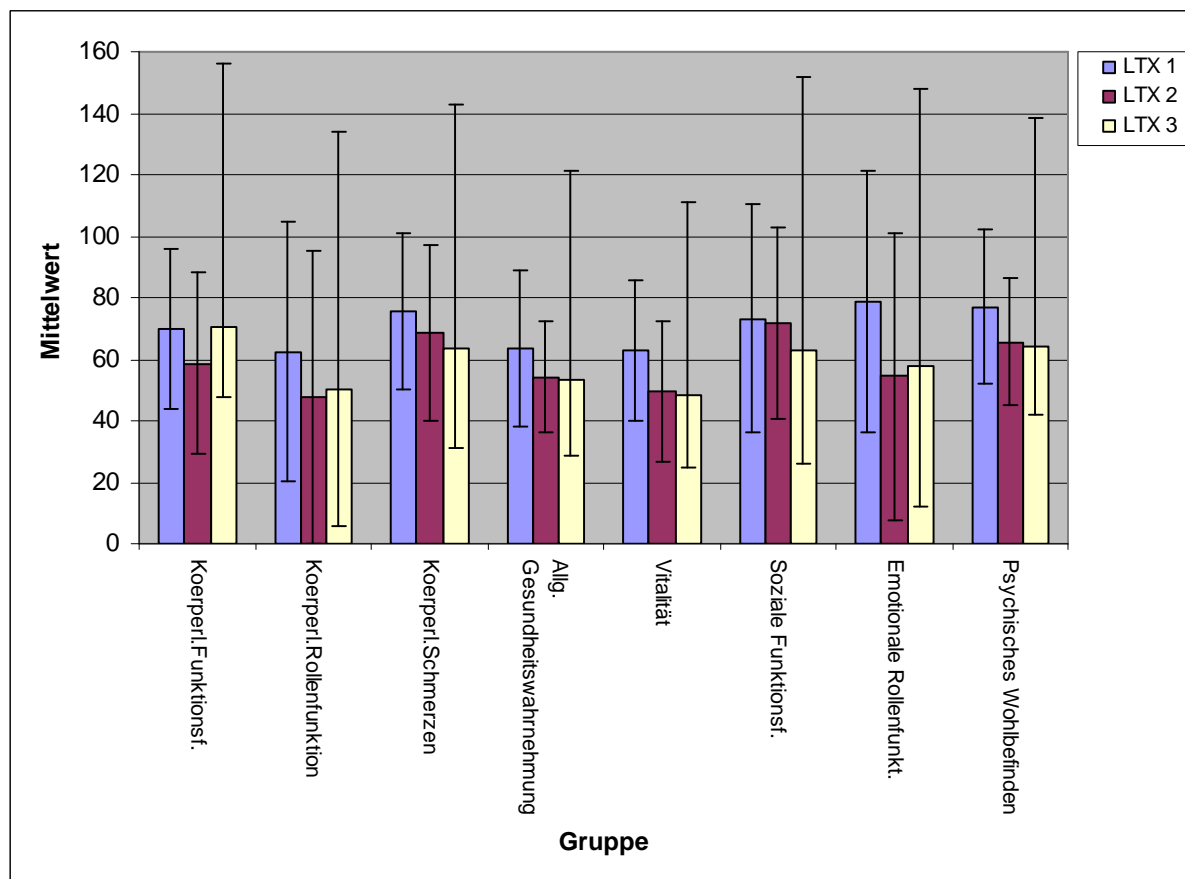


Abb. 50: Ergebnisse der SF-36-Subskalen während der Prograf®-Phase in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur Transplantation (LTX 1 = Patienten aus Subgruppe 1 mit Transplantationszeitpunkt > 6 m.p.t. < 2 y.p.t.; LTX 2 = Patienten aus Subgruppe 2 mit Transplantationszeitpunkt > 2 y.p.t. < 5 y.p.t.; LTX 3 = Patienten aus Subgruppe 3 mit Transplantationszeitpunkt > 5 y.p.t.)

Abbildung 50 zeigt den Vergleich der Ergebnisse für die 8 Subskalen des SF-36-Fragebogens in Abhängigkeit zum Zeitabstand von der Transplantation. Bei allen Subskalen wies Gruppe 1, mit dem kürzesten Abstand zur Transplantation, die höchsten Skalenwerte und damit die höchste Lebensqualität auf. Dagegen zeigte Gruppe 3, mit dem längsten Abstand zur Transplantation, bei beinahe allen Subskalen die niedrigsten Skalenwerte bzw. die niedrigste Lebensqualität.

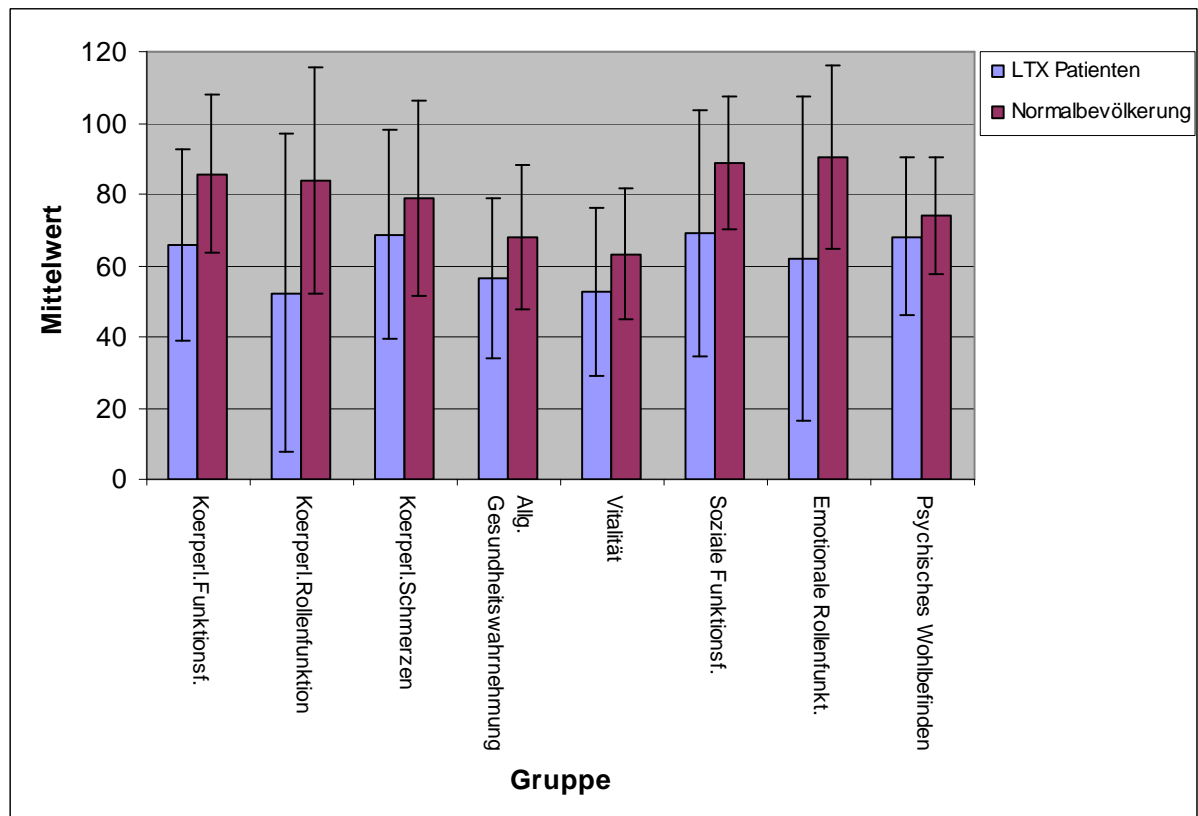


Abb. 51: Ergebnisse der SF-36-Subskalen der in die Studie eingeschlossenen LTX-Patienten während der Prograf®-Phase im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung

Abbildung 51 zeigt die Ergebnisse für die 8 Subskalen des SF-36 zwischen den befragten Patienten und der deutschen Normalbevölkerung im Vergleich. Bezüglich jeder Subskala wies die Normalbevölkerung höhere Werte auf als die befragten, lebertransplantierten Patienten. Deutlichste Unterschiede sind bei „Körperlicher Funktionsfähigkeit“, „Körperlicher Rollenfunktion“, „Sozialer Funktionsfähigkeit“ und „Emotionaler Rollenfunktion“ zu erkennen.

Die Ergebnisse der Subgruppen hinsichtlich der zwei Summenscores Körperliche Summenskala und Psychische Summenskala waren sehr ähnlich. Für die deutsche Normalbevölkerung, sowie für die Interventions- und Kontrollgruppe der Klein-Studie wurden keine Summenscores gebildet, weshalb die ermittelten Ergebnisse nicht mit Ergebnissen dieser Patientenkollektive verglichen werden konnten (Klein et al., 2009).

Tab. 43: Körperliche und Psychische Summenskala gemäß SF-36-Fragebogen in der Prograf[®]-Phase für die Subgruppen und das Gesamtkollektiv

Skala	Patientengruppe	SF-36 – Fragebogen in der Prograf [®] -Phase		
		Anzahl Patienten [n]	Mittlerer Skalenwert auf der Skala 0-100	SD [%]
KOERPERLICHE SUMMENSKALA	> 6 m. p.t. < 2 y p.t.	14	44	± 8
	> 2 y. p.t. < 5 y p.t.	21	42	± 10
	> 5 y p.t.	17	44	± 11
	Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	52	43	± 10
PSYCHISCHE SUMMENSKALA	> 6 m. p.t. < 2 y p.t.	14	51	± 15
	> 2 y. p.t. < 5 y p.t.	21	45	± 13
	> 5 y p.t.	17	46	± 14
	Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	52	46	± 14

Während der Advagraf[®]-Phase beantworteten 57 von 63 Patienten den SF-36 Fragebogen. Die während der Advagraf[®]-Phase gefundenen Ergebnisse sind im Detail in den Tabellen 44 und 45 dargestellt. Wie auch unter Prograf[®] erreichten die befragten Patienten wiederum in allen 8 Dimensionen gegenüber der deutschen Normalbevölkerung deutlich geringere Werte und wiesen somit eine geringere Lebensqualität auf. Im Vergleich zur Prograf[®]-Phase war die Lebensqualität besser. Im Vergleich zur Interventions- und Kontrollgruppe aus der Klein-Studie wurden ebenfalls höhere oder ähnliche Werte gefunden (Klein et al., 2009).

Tab. 44: Ergebnisse zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemäß SF-36-Fragebogen während der Advagraf[®]-Phase

Dimension	Patientengruppe	SF-36 – Fragebogen in der Advagraf [®] -Phase		
		Anzahl Patienten [n]	Mittlerer Skalenwert auf der Skala 0-100	SD [%]
Körperliche Funktionsfähigkeit (KF)	SF-36 KF (0-100)-LTX 1	14	78	± 19
	SF-36 KF (0-100)-LTX 2	21	65	± 25
	SF-36 KF (0-100)-LTX 3	21	70	± 27
	SF-36 KF (0-100)-LTX	57	70	± 25
	SF-36 KF (0-100)-NB	2886	86	± 22
	SF-36 KF (0-100)-IG _{t1}	16	44	± 29
	SF-36 KF (0-100)-KG _{t1}	15	41	± 23
	SF-36 KF (0-100)-IG _{t2}	20	53	± 25
	SF-36 KF (0-100)-KG _{t2}	20	49	± 25

Körperliche Rollenfunktion (KR)	SF-36 KR (0-100)-LTX 1	13	62	± 42
	SF-36 KR (0-100)-LTX 2	20	58	± 45
	SF-36 KR (0-100)-LTX 3	21	49	± 48
	SF-36 KR (0-100)-LTX	55	55	± 45
	SF-36 KR (0-100)-NB	2856	84	± 32
	SF-36 KR (0-100)-IG _{t1}	16	20	± 36
	SF-36 KR (0-100)-KG _{t1}	15	18	± 38
	SF-36 KR (0-100)-IG _{t2}	20	36	± 41
	SF-36 KR (0-100)-KG _{t2}	20	25	± 33
Körperliche Schmerzen (KS)	SF-36 KS (0-100)-LTX 1	14	76	± 33
	SF-36 KS (0-100)-LTX 2	21	70	± 29
	SF-36 KS (0-100)-LTX 3	21	73	± 31
	SF-36 KS (0-100)-LTX	57	73	± 30
	SF-36 KS (0-100)-NB	2905	79	± 27
	SF-36 KS (0-100)-IG _{t1}	16	68	± 30
	SF-36 KS (0-100)-KG _{t1}	15	53	± 30
	SF-36 KS (0-100)-IG _{t2}	20	63	± 27
	SF-36 KS (0-100)-KG _{t2}	20	62	± 25
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung (AG)	SF-36 AG (0-100)-LTX 1	13	53	± 29
	SF-36 AG (0-100)-LTX 2	19	52	± 19
	SF-36 AG (0-100)-LTX 3	21	55	± 26
	SF-36 AG (0-100)-LTX	54	54	± 24
	SF-36 AG (0-100)-NB	2859	68	± 20
	SF-36 AG (0-100)-IG _{t1}	16	56	± 22
	SF-36 AG (0-100)-KG _{t1}	15	55	± 20
	SF-36 AG (0-100)-IG _{t2}	20	63	± 18
	SF-36 AG (0-100)-KG _{t2}	20	54	± 15
Vitalität (Vi)	SF-36 Vi (0-100)-LTX 1	13	59	± 20
	SF-36 Vi (0-100)-LTX 2	20	53	± 22
	SF-36 Vi (0-100)-LTX 3	21	52	± 23
	SF-36 Vi (0-100)-LTX	55	54	± 22
	SF-36 Vi (0-100)-NB	2876	63	± 19
	SF-36 Vi (0-100)-IG _{t1}	16	41	± 20
	SF-36 Vi (0-100)-KG _{t1}	15	45	± 25
	SF-36 Vi (0-100)-IG _{t2}	20	51	± 22
	SF-36 Vi (0-100)-KG _{t2}	20	47	± 18
Soziale Funktionsfähigkeit (SF)	SF-36 SF (0-100)-LTX 1	14	88	± 24
	SF-36 SF (0-100)-LTX 2	21	76	± 26
	SF-36 SF (0-100)-LTX 3	21	72	± 28
	SF-36 SF (0-100)-LTX	57	77	± 27

	SF-36 SF (0-100)-NB	2911	89	± 18
	SF-36 SF (0-100)-IG _{t1}	16	60	± 30
	SF-36 SF (0-100)-KG _{t1}	15	55	± 32
	SF-36 SF (0-100)-IG _{t2}	20	77	± 26
	SF-36 SF (0-100)-KG _{t2}	20	63	± 24
Emotionale Rollenfunktion (ER)	SF-36 ER (0-100)-LTX 1	14	74	± 42
	SF-36 ER (0-100)-LTX 2	19	68	± 41
	SF-36 ER (0-100)-LTX 3	21	65	± 48
	SF-36 ER (0-100)-LTX	55	68	± 43
	SF-36 ER (0-100)-NB	2855	90	± 26
	SF-36 ER (0-100)-IG _{t1}	16	64	± 44
	SF-36 ER (0-100)-KG _{t1}	15	57	± 48
	SF-36 ER (0-100)-IG _{t2}	20	74	± 42
	SF-36 ER (0-100)-KG _{t2}	20	50	± 46
	Psychisches Wohlbefinden (PW)	SF-36 PW (0-100)-LTX 1	13	75
SF-36 PW (0-100)-LTX 2		20	70	± 20
SF-36 PW (0-100)-LTX 3		21	71	± 19
SF-36 PW (0-100)-LTX		55	72	± 20
SF-36 PW (0-100)-NB		2871	74	± 16
SF-36 PW (0-100)-IG _{t1}		16	73	± 17
SF-36 PW (0-100)-KG _{t1}		15	60	± 22
SF-36 PW (0-100)-IG _{t2}		20	74	± 18
SF-36 PW (0-100)-KG _{t2}		20	62	± 14

LTX = an der Studie teilnehmende LTX-Patienten

LTX 1 = Zeitabstand zur Transplantation > 6 m. p.t. < 2 y p.t.

LTX 2 = Zeitabstand zur Transplantation > 2 y. p.t. < 5 y p.t.

LTX 3 = Zeitabstand zur Transplantation > 5 y p.t.

NB = Normalbevölkerung nach Bullinger und Kirchberger „SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand-Handanweisung“

IG_{t1} = Interventionsgruppe stationär nach Klein et al. „Pharmazeutische Betreuung lebertransplantierten Patienten unter besonderer Berücksichtigung der Compliance mit der immunsuppressiven Therapie“

KG_{t1} = Kontrollgruppe stationär nach Klein et al. (s.o.)

IG_{t2} = Interventionsgruppe 6 Monate nach LTX nach Klein et al. (s.o.)

KG_{t2} = Kontrollgruppe 6 Monate nach LTX nach Klein et al. (s.o.)

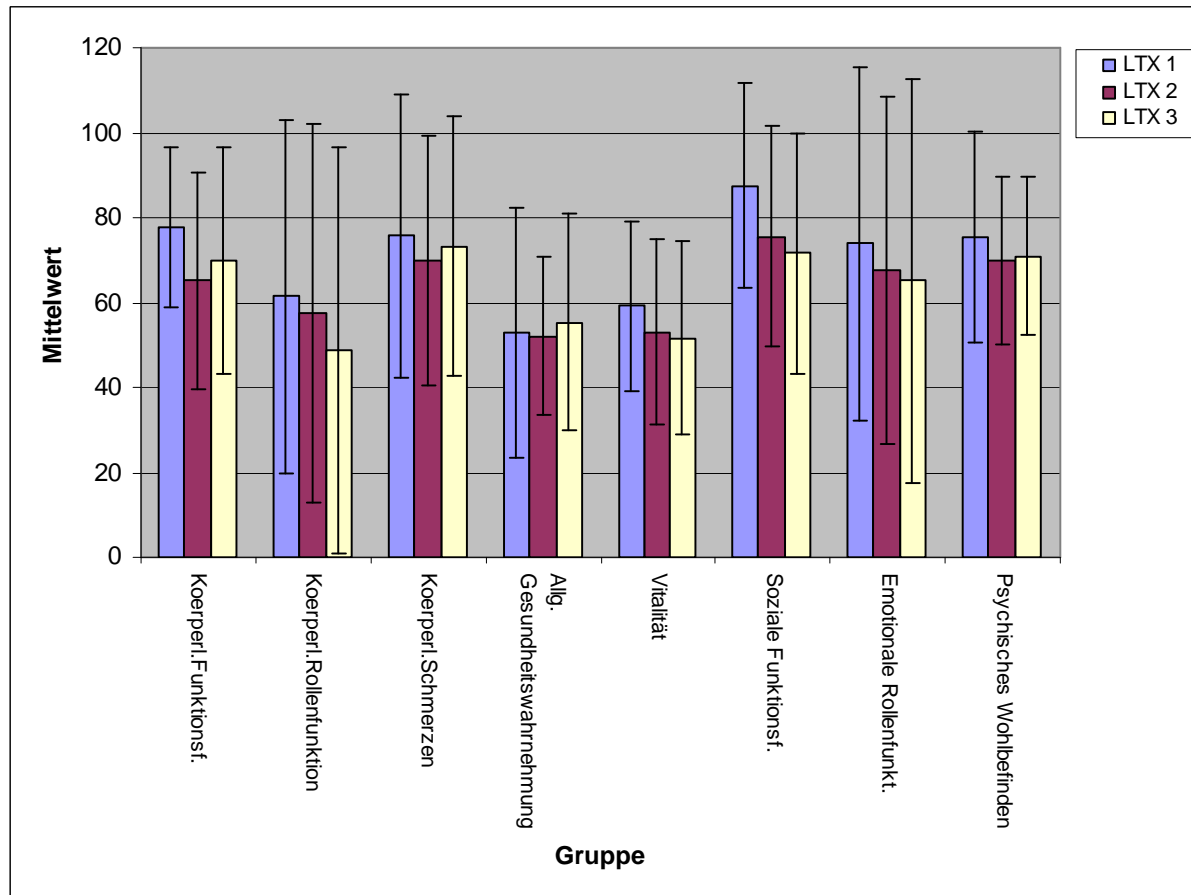


Abb. 52: Ergebnisse der SF-36-Subskalen während der Advagraf[®]-Phase in Abhängigkeit vom Zeitabstand zur Transplantation (LTX 1 = Patienten aus Subgruppe 1 mit Transplantationszeitpunkt > 6 m.p.t. < 2 y.p.t.; LTX 2 = Patienten aus Subgruppe 2 mit Transplantationszeitpunkt > 2 y.p.t. < 5 y.p.t.; LTX 3 = Patienten aus Subgruppe 3 mit Transplantationszeitpunkt > 5 y.p.t.)

Abbildung 52 zeigt die Ergebnisse der 8 Subskalen des SF-36 zwischen den 3 Subgruppen während der Advagraf[®]-Phase im Vergleich. Bei fast allen Subskalen wies Gruppe 1, mit dem kürzesten Abstand zur Transplantation, die höchsten Skalenwerte und damit die höchste Lebensqualität auf, wobei sich die Skalenwerte bei den Gruppen 2 und 3 gegenüber der Prograf[®]-Phase sehr annäherten und bei beinahe allen Subskalen ähnliche Skalenwerte und damit ähnliche Lebensqualität zeigten. Ein Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Subskalen in der Prograf[®]- und Advagraf[®]-Phase, war zu erkennen, dass diese auf einem ähnlichen oder höheren Niveau während der Advagraf[®]-Phase lagen.

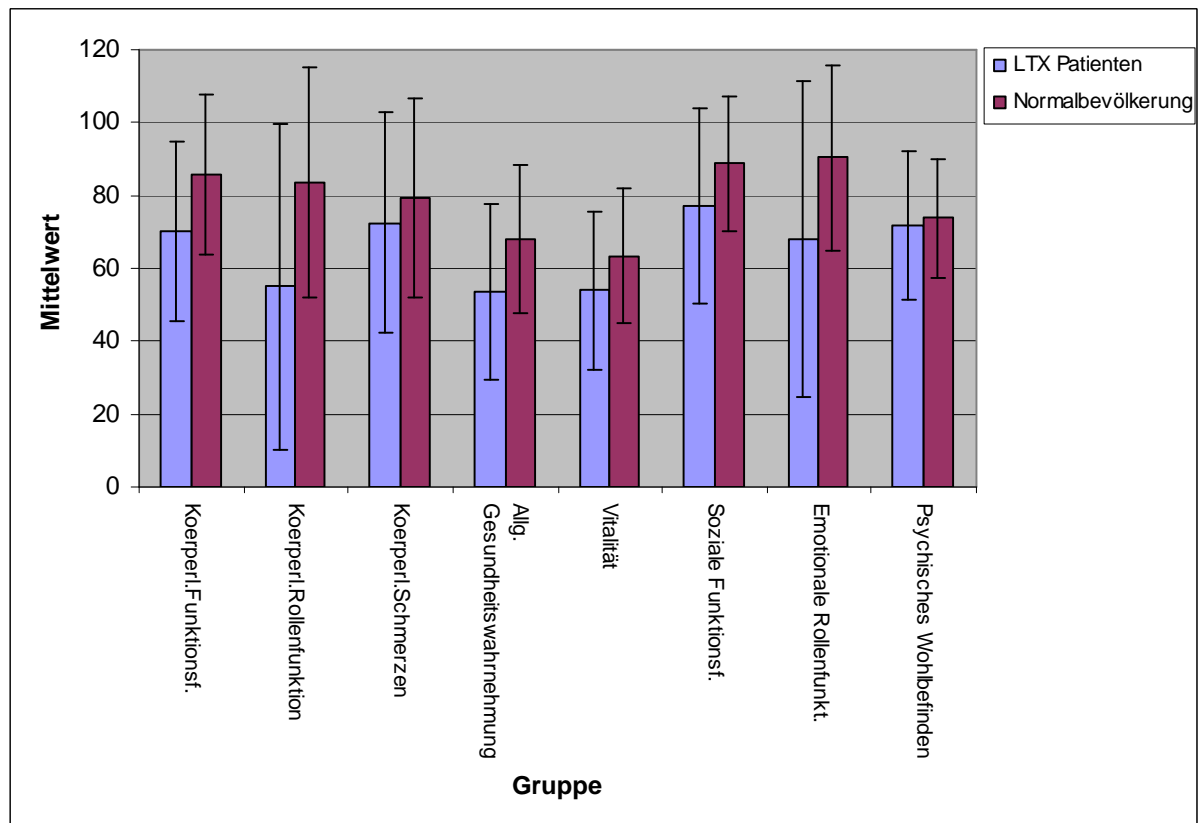


Abb. 53: Ergebnisse der SF-36-Subskalen der in die Studie eingeschlossenen LTX-Patienten während der Advagraf®-Phase im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung

Abbildung 53 zeigt den Vergleich der Ergebnisse für die 8 Subskalen des SF-36 zwischen den befragten Patienten und der deutschen Normalbevölkerung während der Advagraf®-Phase. Bezüglich jeder Subskala wies die Normalbevölkerung höhere Werte auf als die in der Studie befragten, lebertransplantierten Patienten. Die deutlichsten Unterschiede waren bei „Körperlicher Funktionsfähigkeit“, „Allgemeiner Gesundheitswahrnehmung“ und „Emotionaler Rollenfunktion“ zu erkennen. Im Gegensatz zur Prograf®-Phase erhöhten sich die Skalenwerte bei fast jeder Subskala, wodurch eine geringfügige Verbesserung der Lebensqualität während der Einnahme von Advagraf® zu verzeichnen ist.

Die Ergebnisse der Subgruppen hinsichtlich der zwei Summenscores Körperliche Summenskala, sowie Psychische Summenskala waren sehr ähnlich. Mangels Vergleichswerten konnten die Ergebnisse nicht mit der deutschen Normalbevölkerung, bzw. mit der Interventions- und Kontrollgruppe der Klein-Studie verglichen werden (Klein et al., 2009).

Tab. 45: Körperliche und Psychische Summenskala gemäß SF-36-Fragebogen in der Advagraf®-Phase für die Subgruppen und das Gesamtkollektiv

Skala	Patientengruppe	SF-36 – Fragebogen in der Advagraf®-Phase		
		Anzahl Patienten [n]	Mittlerer Skalenwert auf der Skala 0-100	SD [%]
KOERPERLICHE SUMMENSKALA	> 6 m. p.t. < 2 y p.t.	13	45	± 8
	> 2 y. p.t. < 5 y p.t.	16	44	± 10
	> 5 y p.t.	22	43	± 13
	Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	51	44	± 11
PSYCHISCHE SUMMENSKALA	> 6 m. p.t. < 2 y p.t.	13	51	± 13
	> 2 y. p.t. < 5 y p.t.	16	48	± 12
	> 5 y p.t.	22	47	± 12
	Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	51	48	± 12

Die p-Werte bezüglich Allgemeinem Gesundheitszustand (p-Wert= 0,028) und Soziale Funktionsfähigkeit (p-Wert= 0,019) weisen auf einen auffälligen Unterschied in der Lebensqualität in der Prograf®- und Advagraf®-Phase bezüglich dieser Subskalen hin. Die p-Werte der übrigen Subskalen sind nicht klein genug, als dass von einem auffälligen Unterschied zwischen Prograf® und Advagraf® bezüglich dieser Subskalen gesprochen werden kann.

Tab. 46: Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test bezüglich des SF-36-Fragebogens

Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test	SF-36-Fragebogen							
	KF	KR	KS	AG	V	SF	ER	PW
Vergleich PROGRAF®- ADVAGRAF®								
Asymp. Sig. (p-Wert)	0,635	0,985	0,471	0,028	0,657	0,019	0,662	0,587

Die Frage, ob und wie sich ihr derzeitiger Gesundheitszustand im Vergleich zum vergangenen Jahr verändert hatte, beantwortete die Hälfte aller Patienten (48%) während der Prograf®-Phase dahingehend, dass sie sich etwa so, wie vor einem Jahr fühlten, 17% ging es etwas besser und 17% ging es etwas schlechter als im vergangenen Jahr. Sehr positiv zu bewerten war, dass es 16% viel besser ging als letztes Jahr, wohingegen sich nur ein Patient, viel schlechter fühlte als das Jahr zuvor. Während der Advagraf®-Phase beantwortete mehr als die Hälfte aller Patienten (59%) oben stehende Fragestellung damit, dass sie sich etwa so, wie vor einem Jahr fühlten, 12,5% ging es etwas besser und 12,5% ging es etwas schlechter als im vergangenen Jahr. Sehr positiv zu bewerten war, dass es 11% viel besser ging als letztes Jahr, wohingegen sich leider 3 Patienten, viel schlechter fühlten als das Jahr zuvor.

Tab. 47: Bewertung des derzeitigen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr aus Patientensicht gemäß SF-36-Fragebogen

Kategorie	SF-36-Fragebogen - Gesundheitsveränderung			
	Prograf®-Phase		Advagraf®-Phase	
	Anzahl [n]	Prozent [%]	Anzahl [n]	Prozent [%]
viel besser	9	16	6	11
besser	10	17	7	12,5
etwa so wie vor einem Jahr	28	48	33	59
etwas schlechter	10	17	7	12,5
viel schlechter	1	2	3	5
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	58	100	56	100

4.7.4 Patientenzufriedenheit mit der Umstellung auf Advagraf®

Mittels des Fragebogens Patientenzufriedenheit wurde ermittelt, ob die Patienten zufrieden mit der Umstellung auf Advagraf® waren. In Tabelle 48 sind die Ergebnisse von 12 der 17 Fragen detailliert dargestellt.

Tab. 48: Ergebnisse aus der Befragung mit dem Zufriedenheitsfragebogen im Überblick

Fragen 1 – 12 (entsprechen den Fragen 5, 6, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16a, 16b, 16c, 16d im Originalfragebogen)	Patientenzufriedenheit				
	n	Trifft voll zu [n]	Trifft zu [n]	Trifft eher nicht zu [n]	Trifft auf keinen Fall zu [n]
1. Ich fühle mich über die Umstellung auf Advagraf® gut informiert.	54	39 (=72%)	15 (=28%)	0 (=0%)	0 (=0%)
2. Ich kann die Anwendungshinweise für Advagraf® gut befolgen. (z.B. morgendliche, einmal tägliche Einnahme)	54	45 (=83%)	9 (=17%)	0 (=0%)	0 (=0%)
3. Ich fühle mich im Umgang mit Advagraf® sicher.	54	38 (=70%)	15 (=28%)	1 (=2%)	0 (=0%)
4. Ich fühle mich im Umgang mit Advagraf® sicherer als mit Prograf®	51	17 (=34%)	18 (=34%)	11 (=22%)	5 (=10%)
5. Ich bin gegenüber der Umstellung auf Advagraf® immer noch positiv eingestellt.	53	34 (=64%)	17 (=32%)	1 (=2%)	1 (=2%)
6. Ich bin mit der einmal täglichen Einnahme zufrieden und empfinde dies als nützlich.	54	40 (=74%)	13 (=24%)	1 (=2%)	0 (=0%)
7. Den Wechsel von zweimal täglicher Einnahme auf einmal tägliche Einnahme konnte ich gut in meinen Alltag integrieren.	53	39 (=74%)	13 (=24%)	1 (=2%)	0 (=0%)

Fragen 1 – 12 (entsprechen den Fragen 5, 6, 9, 10, 12, 13, 14, 15, 16a, 16b, 16c, 16d im Originalfragebogen)	Patientenzufriedenheit				
	n	Trifft voll zu [n]	Trifft zu [n]	Trifft eher nicht zu [n]	Trifft auf keinen Fall zu [n]
8. Ich bin zufrieden, wie die Umstellung auf Advagraf® insgesamt abgelaufen ist	54	40 (=74%)	14 (=26%)	0 (=0%)	0 (=0%)
9. Während der Umstellung haben sich Schwierigkeiten bei der Dosiseinstellung ergeben	50	3 (=6%)	4 (=8%)	14 (=28%)	29 (=58%)
10. Während der Umstellung traten (Tacrolimus-) Blutspiegelschwankungen auf	50	3 (=6%)	13 (=26%)	17 (=34%)	17 (=34%)
11. Während der Umstellung kam es zur Überdosierung durch versehentliche zweite Einnahme abends	51	2 (=4%)	0 (=0%)	8 (=16%)	41 (=80%)
12. Während der Umstellung hatte ich Schwierigkeiten beim Einhalten der morgendlichen Einnahmezeit im 24-Stunden-Intervall	51	3 (=6%)	3 (=6%)	9 (=17%)	36 (=71%)

Es zeigte sich, dass die Patienten mit der Umstellung auf Advagraf® zufrieden waren und mit der erstmaligen Einnahme von Advagraf® sehr gut zurechtkamen. Während der Umstellung auf Advagraf® kam es des Öfteren zu Blutspiegelschwankungen, wodurch einige Patienten anfangs etwas verunsichert waren. Die Ärzte der Transplantationschirurgie versuchten die Patienten durch Dosisanpassungen rasch auf den therapeutischen Bereich einzustellen.

Tab. 49: Dichotomisierung der Patienten in zufrieden/unzufrieden bezüglich ihrer Zufriedenheit

Patientengruppe	Patientenzufriedenheit	
	Zufrieden [n]	Unzufrieden [n]
> 6 m. p.t. < 2 y p.t. [n=14]	13	1
> 2 y. p.t. < 5 y p.t. [n=20]	14	6
> 5 y p.t. [n=20]	18	2
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t. [n=54]	45 (=83%)	9 (=17%)

Bei der Auswertung wurde jeder Antwort eine bestimmte Anzahl an Punkten zugeschrieben. Somit konnte für jeden Patienten eine Gesamtpunktzahl errechnet werden. Betrug diese Gesamtpunktzahl gleich oder mehr als 75% (≥ 45 Punkte) der möglichen, erreichbaren Punktzahl (= 60 Punkte), wurde der Patient der Kategorie „Zufrieden“ zugeordnet. Insgesamt konnten 83% dieser Kategorie zugeteilt werden.

Die Patienten konnten außerdem Anregungen, Kommentare, Lob und Kritik äußern, sodass 22 der 53 Patienten diese Gelegenheit nutzten. Im Folgenden sind einige Beispiele von Patientenanmerkungen aufgeführt:

- „Ich freue mich sehr, dass die Umstellung auf Advagraf® in meinem Alltag umgesetzt wurde. Bin ganz zufrieden!“
- „Das Leben ist viel einfacher, weil man nur einmal täglich Advagraf® einnehmen muss. Vorher habe ich immer Angst / Sorgen gehabt wegen der zweiten (Abend-) Einnahme von Prograf®.“
- „Besonderer Dank geht an die Ambulanz, sowie an die Apotheke der Uniklinik. Auf Fragen jeglicher Art wurde ich jederzeit bestens beraten. Die Ärzte und Apotheker bei mir zuhause sind bei Fachfragen meistens überfordert.“
- „Die Umstellung von Prograf® auf Advagraf® ist durch die täglich einmalige Einnahme für den Patienten von Vorteil.“
- „Die Einnahme von 1 x 3 mg und 1 x 1 mg Advagraf®, empfinde ich nicht als Verbesserung gegenüber 4 x 1 mg.“
- „Was mich im Moment nicht so ganz zufrieden stellt ist, dass sich durch die Umstellung auf Advagraf® die Dosierung des Wirkstoffes um 0,5 mg erhöht hat.“
- „Gerade am Anfang würde ich eine häufigere Überprüfung des begrüßen → das gibt mehr Sicherheit mit dem „neuen“ Wirkstoff“
- „Möchte mich bei Ihnen bedanken für die Mühe bei der Umstellung und alles was nötig war. Vielen, vielen Dank!“
- „Für mich bedeutet Advagraf® eine Verbesserung der Lebensqualität durch die 1-malige morgendliche Einnahme! Vielen Dank für die gute Betreuung!“
- „... mich interessieren weitere Forschungsergebnisse über Advagraf® – besonders die Auswirkungen auf die Nieren.“

4.8 Blutspiegelbestimmungen von Tacrolimus

4.8.1 Blutspiegel im Zielbereich

Die Ergebnisse der Blutspiegelbestimmungen von Tacrolimus während des Beobachtungszeitraums sind in den Tabellen 50 bis 53 dargestellt.

Tab. 50: Dichotomisierung der Patienten mit subtherapeutischen (sthB), therapeutischen (thB) und supra-therapeutischen Blutspiegeln (suprathB) bei den Hausarztterminen 1 und 2

Patientengruppe	Blutspiegel Hausarzttermin 1				Blutspiegel Hausarzttermin 2			
	n	sthB	thB	suprathB	n	sthB	thB	suprathB
> 6 m. p.t. < 2 y p.t.	6	1 (=17%)	2 (=33%)	3 (=50%)	7	1 (=14%)	3 (=43%)	3 (=43%)
> 2 y. p.t. < 5 y p.t.	13	0 (=0%)	12 (=92%)	1 (=8%)	14	0 (=0%)	10 (=71%)	4 (=29%)
> 5 y p.t.	16	3 (=19%)	7 (=44%)	6 (=37%)	15	2 (=13%)	11 (=74%)	2 (=13%)
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	35	4 (=11%)	21 (=60%)	10 (=29%)	36	3 (=8%)	24 (=67%)	9 (=25%)

Tab. 51: Dichotomisierung der Patienten mit subtherapeutischen (sthB), therapeutischen (thB) und supra-therapeutischen Blutspiegeln (suprathB) in der Prograf®-Phase bei den Ambulanzterminen 1 und 2

Patientengruppe	Prograf®-Phase							
	Ambulanztermin 1				Ambulanztermin 2			
	n	sthB	thB	suprathB	n	sthB	thB	suprathB
> 6 m. p.t. < 2 y p.t.	13	0 (=0%)	8 (=62%)	5 (=38%)	13	0 (=0%)	9 (=69%)	4 (=31%)
> 2 y. p.t. < 5 y p.t.	24	1 (=4%)	11 (=46%)	12 (=50%)	23	0 (=0%)	12 (=52%)	11 (=48%)
> 5 y p.t.	21	1 (=5%)	15 (=71%)	5 (=24%)	20	1 (=5%)	12 (=60%)	7 (=35%)
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	58	2 (=3%)	34 (=59%)	22 (=38%)	56	1 (=2%)	33 (=59%)	22 (=39%)

Tab. 52: Dichotomisierung der Patienten mit subtherapeutischen (sthB), therapeutischen (thB) und supra-therapeutischen Blutspiegeln (suprathB) beim Ambulanztermin 3

Patientengruppe	Ambulanztermin 3			
	n	sthB	thB	suprathB
> 6 m. p.t. < 2 y p.t.	16	2 (=13%)	8 (=50%)	6 (=37%)
> 2 y. p.t. < 5 y p.t.	24	2 (=8%)	16 (=67%)	6 (=25%)
> 5 y p.t.	23	3 (=13%)	12 (=52%)	8 (=35%)
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	63	7 (=11%)	36 (=57%)	20 (=32%)

Tab. 53: Dichotomisierung der Patienten mit subtherapeutischen (sthB), therapeutischen (thB) und supra-therapeutischen Blutspiegeln (suprathB) in der Advagraf®-Phase bei den Ambulanzterminen 4 und 5

Patientengruppe	Advagraf®-Phase							
	Ambulanztermin 4				Ambulanztermin 5			
	n	sthB	thB	suprathB	n	sthB	thB	suprathB
> 6 m. p.t. < 2 y p.t.	15	0 (=0%)	11 (=73%)	4 (=27%)	16	1 (=6%)	11 (=69%)	4 (=25%)
> 2 y. p.t. < 5 y p.t.	22	1 (=4%)	17 (=77%)	4 (=18%)	23	2 (=9%)	16 (=70%)	5 (=21%)
> 5 y p.t.	21	1 (=5%)	12 (=57%)	8 (=38%)	22	2 (=9%)	16 (=73%)	4 (=18%)
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t.	58	2 (=3%)	40 (=69%)	16 (=28%)	61	5 (=8%)	43 (=71%)	13 (=21%)

Leider konnte nur wenig mehr als die Hälfte der Blutspiegel der Hausärzte in die Auswertung einbezogen werden (57%), da die Blutspiegel entweder nicht bestimmt wurden, oder wahrscheinlicher, die Ergebnisse der Blutspiegelbestimmungen nicht an die Apotheke oder die Leberambulanz gefaxt wurden. Während der Prograf®-Phase (Ambulanztermine 1 und 2) befanden sich etwa 59% der gemessenen Tacrolimus-Blutspiegel im therapeutischen Bereich. Durchschnittlich 39% der Blutspiegel lagen im suprathérapeutischen Bereich. Während der Advagraf®-Phase (Ambulanztermine 4 und 5) befanden sich etwa 70% der Blutspiegel der Patienten im therapeutischen Bereich und durchschnittlich 25% der gemessenen Blutspiegel im suprathérapeutischen Bereich. Während des gesamten Untersuchungszeitraums lag der geringste Anteil der gemessenen Blutspiegel im subtherapeutischen Bereich.

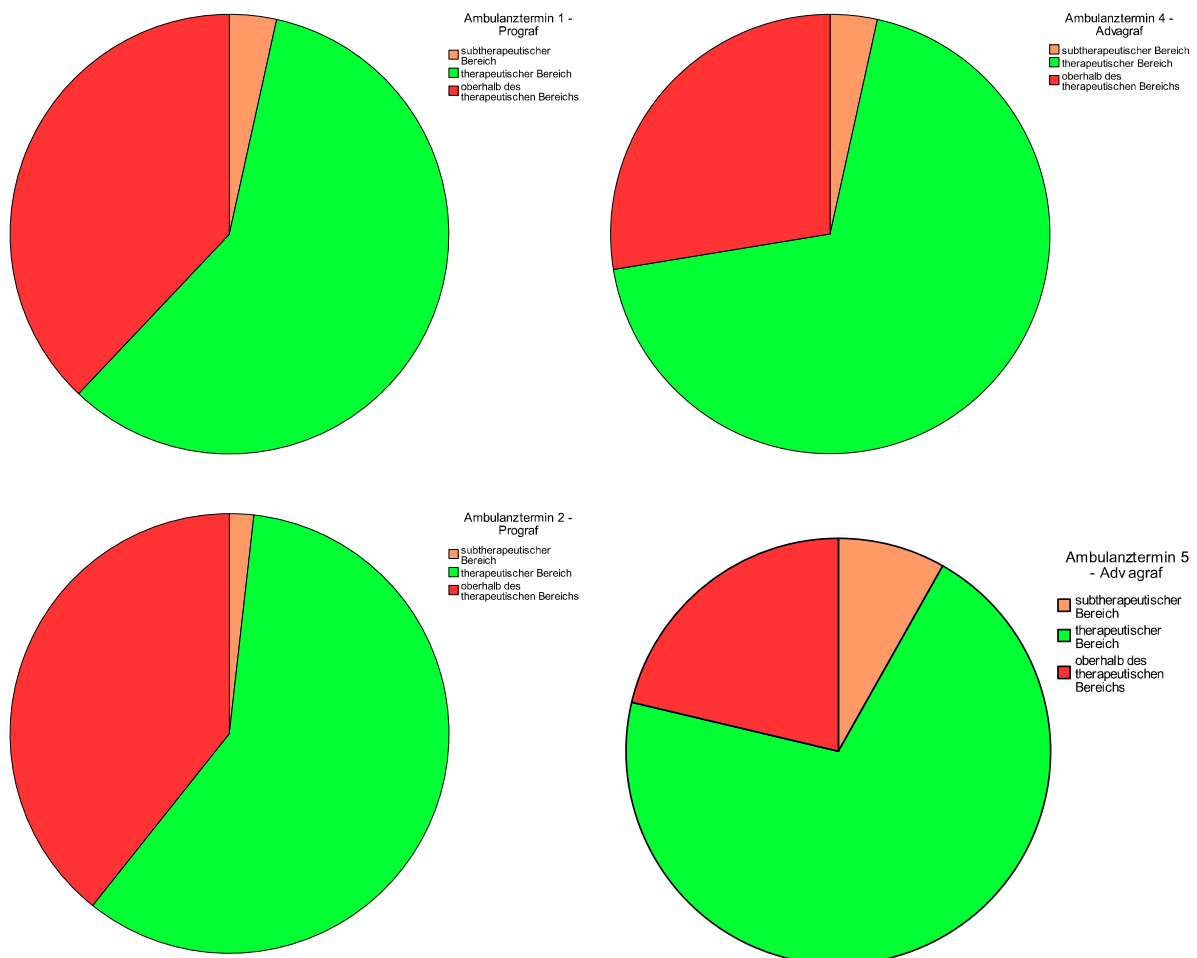


Abb. 54: Verteilung der Tacrolimus-Blutspiegel in „subtherapeutischer Bereich“, „therapeutischer Bereich“ und „suprathérapeutischer Bereich“ während der Prograf®-Phase bei Ambulanztermin 1+2 und während der Advagraf®-Phase bei Ambulanztermin 4+5

Unter Advagraf® nahm der Anteil an Patienten mit suprathérapeutischen Blutspiegeln zugunsten des Anteils an Patienten mit therapeutischen Blutspiegeln ab. Daraus kann eine

Tendenz zu einem höheren Anteil an therapeutischen Blutspiegeln unter Advagraf[®]-Therapie abgeleitet werden.

Testete man die Einteilung therapeutischer Bereich und nicht-therapeutischer Bereich von Ambulanztermin 1 - Prograf[®] gegenüber Ambulanztermin 4 - Advagraf[®] mittels des McNemar-Tests, sowie von Ambulanztermin 2 – Prograf[®] gegenüber Ambulanztermin 5 – Advagraf[®] war kein auffälliger Unterschied zu sehen (beide p-Werte= 0,405).

4.8.2 Auswirkungen von Non-Compliance auf den Tacrolimus-Blutspiegel

Von Interesse ist, ob die beobachtete Non-Compliance Auswirkungen auf die Tacrolimus-Blutspiegel zeigte. Dazu wurde beispielhaft die Timing Compliance in Zusammenhang mit den an vier Ambulanzterminen gemessenen Blutspiegeln untersucht. Der Kruskal-Wallis-Test ergab, dass weder ein auffälliger Zusammenhang zwischen den gemessenen, stetigen Werten der Timing Compliance und den Blutspiegeln während der Prograf[®]-Phase, noch während der Advagraf[®]-Phase besteht. Tabelle 54 beschreibt die dazugehörigen evaluierten p-Werte.

Tab. 54: Kruskal-Wallis-Test bezüglich des Zusammenhangs der Timing Compliance mit den an vier Ambulanzterminen gemessenen Blutspiegeln

Zusammenhang Timing Compliance-Blutspiegel	Prograf [®] - Ambul.termin 1 (n=56)	Prograf [®] - Ambul.termin 2 (n=53)	Advagraf [®] - Ambul.termin 4 (n=57)	Advagraf [®] - Ambul.termin 5 (n=60)
p-Wert	0,941	0,859	0,120	0,855

Die in Abbildung 55 dargestellten Box-Plots beschreiben den Zusammenhang zwischen der gemessenen Timing Compliance und dem Anteil an Patienten, deren Tacrolimus-Talspiegel sich im subtherapeutischen, therapeutischen oder suprathérapeutischen Bereich befanden. Nur wenige Blutspiegel waren dem subtherapeutischen Bereich zuzuordnen, wodurch dafür keine Aussage zu einer Korrelation getroffen werden kann. Tendenziell wiesen die Patienten, deren Blutspiegel im suprathérapeutischen Bereich lagen, geringere Complianceraten und auch weitere Spannweiten auf, als Patienten deren Blutspiegel sich im therapeutischen Bereich befanden. Überraschenderweise zeigten jedoch auch einige wenige bezüglich der Timing Compliance als non-compliant eingestufte Patienten Blutspiegel im therapeutischen Bereich.

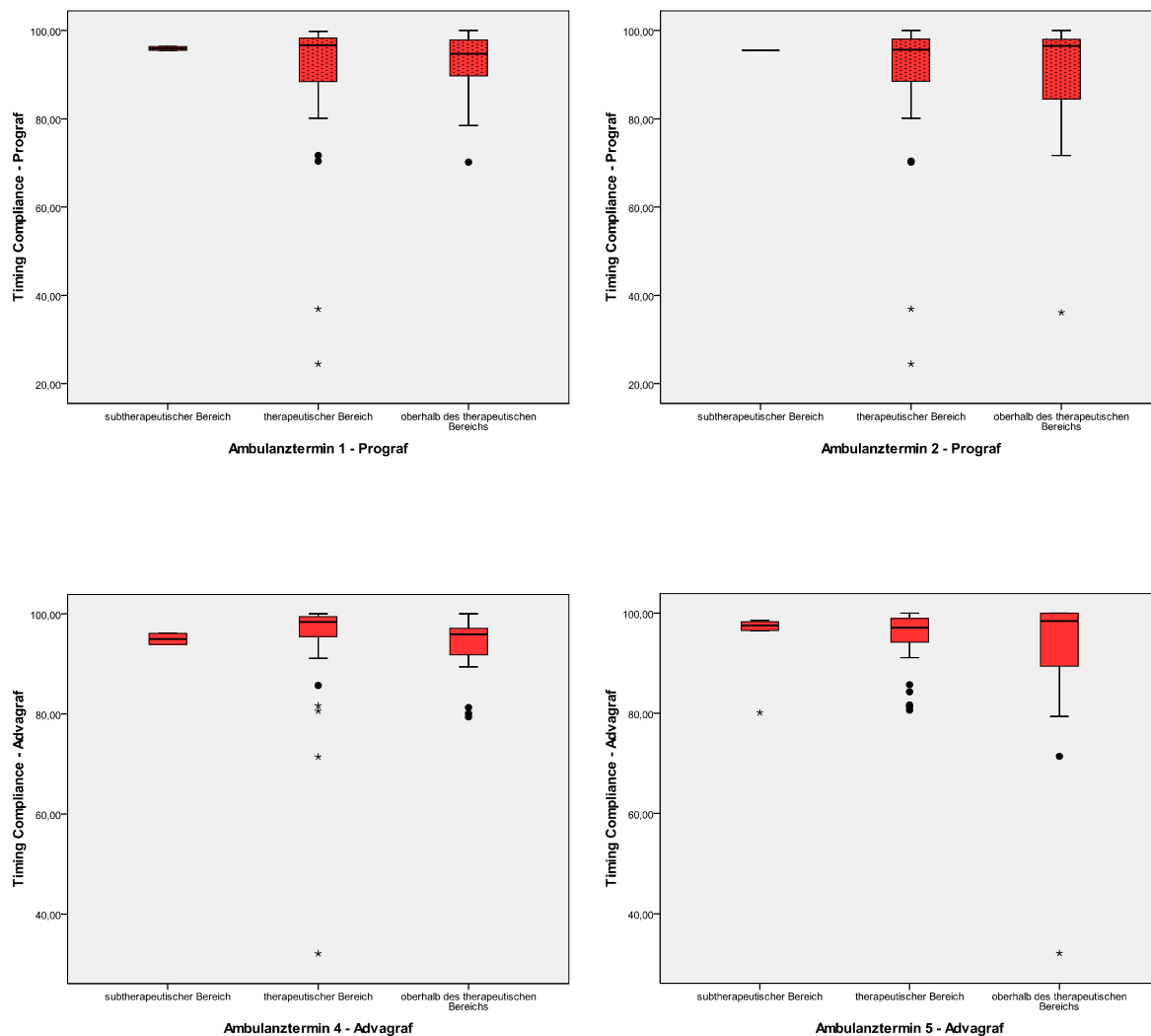


Abb. 55: Box Plots zur Korrelation der Timing Compliance mit den an vier unterschiedlichen Ambulanzterminen ermittelten Tacrolimus-Blutspiegeln

4.9 Besonderheiten der Umstellung der Tacrolimusanwendung von 2-mal (Prograf®) auf 1-mal tägliche Gabe (Advagraf®)

4.9.1 SAEs

In Tabelle 55 sind die durch die Studienärztin der Klinik und Poliklinik für Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz erfassten SAEs nach Art, Häufigkeit und Intensität dargestellt. Außerdem erfolgte eine subjektive Einschätzung des Zusammenhangs mit der Einnahme von Prograf® oder Advagraf®. Insgesamt wurden bisher 77 SAEs dokumentiert. 3 Patienten wurden wegen SAEs auf Prograf® zurück umgestellt. Die Nachbeobachtung zur Dokumentation von SAEs wird voraussichtlich im Juli 2010 abgeschlossen sein und die Auswertung der Ergebnisse durch die Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz erfolgen.

Tab. 55: Beschreibung der dokumentierten SAEs bezüglich Art, Häufigkeit, Intensität, Zusammenhang mit der Einnahme von Prograf® oder Advagraf® und Rückumstellungen auf Prograf®

SAEs		Patienten [n]
Art des SAE [n=77]	Tod des Patienten	2
	Lebensbedrohlicher Vorfall	0
	Notfallmäßige ambulante Vorstellung	2
	Stationäre Krankenhausaufenthalte	51
	Erkrankung mit bleibenden Schäden	7
	Sonstiges	15
Intensität [n=77]	leicht	53
	mittel	20
	schwer	4
Zusammenhang mit Prograf® oder Advagraf® [n=77]	keiner	19
	unwahrscheinlich	26
	möglich	22
	wahrscheinlich*	8
	sicher**	1
	nicht beurteilbar	1
Rückumstellung auf Prograf® [n=3]	Kopfschmerzen nach Umstellung auf Advagraf®	1
	Einseitige Unterschenkelödeme unter Advagraf®	1
	Verschlechterung der Nierenwerte unter Advagraf®	1

*Symptomatik unter Prograf®: 1x Diarrhoe und Leukopenie unter Immunsuppression, 2x Rezidiv eines Leiomyosarkoms (gleicher Patient), 2x HCC-Rezidiv (gleicher Patient), 1x rezidivierende Harnwegsinfekte, 1x neu aufgetretenes metabolisches Syndrom (Arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipoproteinämie)

*Symptomatik unter Advagraf®: 1x neu aufgetretene arterielle Hypertonie und Diabetes mellitus

**Symptomatik unter Prograf®: Tacrolimusintoxikation mit unklarem Anstieg des Tacrolimusspiegels im Rahmen einer notfallmäßigen ambulanten Vorstellung. Die Intoxikation wurde als leichtgradig und ohne bleibende Schäden eingestuft.

Sonstige als SAEs dokumentierte Diagnosen waren eine akute Abstoßungsreaktion während der Prograf®-Phase, Narbenhernien, Stoffwechsellentgleisungen, Tumore oder (Re-) Infektionen. Routineuntersuchungen, wie Jahreskontrollen etc. wurden ebenfalls dokumentiert.

4.9.2 Vor- und Nachteile

Zusammenfassend sind in Tabelle 56 Vor- und Nachteile der Umstellung auf Advagraf® gemäß Literatur und eigenen Ergebnissen dargestellt.

Tab. 56: Vor- und Nachteile der Umstellung auf Advagraf®

Vorteile	Nachteile
- Umstellung auf Advagraf® unproblematisch	- Häufige Dosisanpassungen nach Umstellung auf Advagraf® erforderlich
- Advagraf® gleich wirksam und verträglich wie klassische Formulierung zur Zweimalgabe (Florman et al., 2005 und 2007, Undre et al., 2005)	- Herz- und lungentransplantierte Patienten und Kinder profitieren nicht von einer einmal täglichen Einnahme von Tacrolimus, da Advagraf® für diese Zielgruppen nicht zugelassen ist
- Compliance der Patienten nach Umstellung höher	- Prograf® besser zum Aufitrieren der Dosis geeignet als Advagraf®, z.B. nach Transplantation
- Anzahl ausgelassener Dosen während der Einnahme von Advagraf® geringer	- Anzahl an Drug Holidays während der Einnahme von Advagraf® höher
- Belastung des Patienten durch Senkung der Einnahmefrequenz geringer, Erhöhung der Lebensqualität und Patientenzufriedenheit	
- Reduktion der Anzahl einzunehmender Kapseln	
- Mögliche Verbesserung des Nebenwirkungsprofils durch kontinuierliche Freisetzung von Tacrolimus	
- Intraindividuelle Variabilität im Steady-State unter Advagraf® geringer (p=0,044; Florman et al., 2005)	
- Kein Unterschied bezüglich der Tagestherapiekosten, da diese bei Prograf® und Advagraf® gleich viel betragen	
- Zusätzliche Wirkstärke 3 mg verfügbar	

Die erforderlichen Dosisänderungen bei Umstellung auf Advagraf® sind sowohl bezogen auf die Subgruppen, als auch auf das gesamte Patientenkollektiv in Tabelle 57 dargestellt. Bei der Hälfte der Patienten musste die Dosis nach Umstellung angepasst werden, wovon wiederum die Hälfte Dosiskorrekturen nach oben, die andere Hälfte Dosiskorrekturen nach unten erhielt.

Tab. 57: Erforderliche Dosisänderungen bei Umstellung von Prograf® auf Advagraf® differenziert nach Dosissteigerungen und Dosisreduktionen

Patientengruppe	Dosisänderungen nach Umstellung			
	keine Dosis- änderung [n]	Dosisänderung erfolgt [n]	Dosissteigerung [n]	Dosisreduktion [n]
> 6 m. p.t. < 2 y p.t. [n=16]	8	8	5	3
> 2 y. p.t. < 5 y p.t. [n=24]	10	14	7	7
> 5 y p.t. [n=23]	13	10	5	5
Gesamt: > 6 m. p.t. bis > 5 y p.t. [n=63]	31 (= 49%)	32 (= 51%)	17 (= 27%)	15 (= 24%)

4.10 Gesamtcompliance

Unter Einbeziehung aller mittels MEMS® objektiv gemessener Complianceraten und der Ergebnisse aus dem Pill Count wurden während der Prograf®-Phase 1 Patient in Gruppe 1 (7%), 2 Patienten aus Gruppe 2 (9%) und 3 Patienten aus Gruppe 3 (14%), also insgesamt 6 von 60 Patienten (10%) als objektiv non-compliant eingestuft. Während der Advagraf®-Phase wurde jeweils nur 1 Patient der Gruppen 1 bis 3 (6%, 4%, 4%), insgesamt demnach 3 von 62 Patienten (5%) der Kategorie objektiv non-compliant zugeordnet. Alle Complianceraten sind in den Tabelle 58 bis 60 zusammengefasst und nach Patienten-Identifikationsnummer sowie Abstand zum Transplantationszeitpunkt (Gruppen 1 bis 3) sortiert.

Tab. 58: Patientencharakteristika und Ergebnisse der objektiven Compliancemessungen mittels MEMS[®] und Pill Count sowie objektive GC für Patienten der Gruppe 1 (> 6 m.p.t. < 2 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant)

Patienten-ID	Alter (y.)	Gruppe (y.p.t.)	Beobachtungstage [d] – Prograf [®]	Beobachtungstage [d] – Advagraf [®]	Prograf [®] : DC [%]	Advagraf [®] : DC [%]	Prograf [®] : TC [%]	Advagraf [®] : TC [%]	Prograf [®] : TiC [%]	Advagraf [®] : TiC [%]	Prograf [®] : DH [n]	Advagraf [®] : DH [n]	Prograf [®] : Pill Count [%]	Advagraf [®] : Pill Count [%]	Prograf [®] : GC objektiv	Advagraf [®] : GC objektiv
1	62	1	141	174	98	82	99	98	92	80	0	2	100	102	c	c
2	54	1	197	202	89	98	96	98	89	96	0	0	96	99	c	c
3	30	1	179	189	96	97	100	99	97	97	0	1	100	100	c	c
4	47	1	---	205	---	100	---	100	---	100	---	0	---	99	---	c
5	51	1	177	188	99	100	99	100	98	100	0	0	95	100	c	c
6	61	1	161	194	38	53	56	54	36	32	18	25	94	---	nc	nc
7	25	1	178	189	98	100	99	101	79	100	0	0	100	99	c	c
8	56	1	165	189	98	100	101	101	97	100	0	0	103	106	c	c
9	44	1	175	193	93	100	97	101	93	100	0	0	100	101	c	c
10	49	1	184	185	87	99	94	100	85	98	1	0	101	98	c	c
11	50	1	173	197	97	98	99	98	97	96	0	0	99	96	c	c
12	65	1	174	189	97	96	99	102	93	96	0	1	98	98	c	c
13	55	1	181	190	100	100	100	101	99	100	0	0	101	99	c	c
14	56	1	179	181	97	99	99	101	97	99	0	0	99	100	c	c
15	56	1	178	79	99	100	101	100	98	100	0	0	99	100	c	c
16	48	1	177	189	99	100	101	100	100	100	0	0	101	101	c	c
GESAMT (> 6m p.t. < 2 y p.t.)			177	189	$\chi_{med} = 97$ (93% c, 7% nc)	$\chi_{med} = 99$ (94% c, 6% nc)	$\chi_{med} = 99$ (93% c, 7% nc)	$\chi_{med} = 100$ (94% c, 6% nc)	$\chi_{med} = 97$ (87% c, 13% nc)	$\chi_{med} = 99$ (94% c, 6% nc)	87% c, 13% nc	75% c, 25% nc	100% c, 0% nc	100% c, 0% nc	93% c, 7% nc	94% c, 6% nc

Tab. 59: Patientencharakteristika und Ergebnisse der objektiven Compliancemaßnahmen mittels MEMS[®] und Pill Count sowie objektive GC für Patienten der Gruppe 2 (> 2 y.p.t. < 5 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant)

Patienten-ID	Alter (y.)	Gruppe (y.p.t.)	Beobachtungstage [d] – Prograf [®]	Beobachtungstage [d] – Advagraf [®]	Prograf [®] : DC [%]	Advagraf [®] : DC [%]	Prograf [®] : TC [%]	Advagraf [®] : TC [%]	Prograf [®] : TiC [%]	Advagraf [®] : TiC [%]	Prograf [®] : DH [n]	Advagraf [®] : DH [n]	Prograf [®] : Pill Count [%]	Advagraf [®] : Pill Count [%]	Prograf [®] : GC objektiv	Advagraf [®] : GC objektiv
17	54	2	164	196	95	99	100	102	97	99	0	0	97	100	c	c
18	56	2	176	161	91	86	107	94	92	81	0	2	100	101	c	c
19	61	2	186	188	99	100	100	100	99	99	0	0	100	100	c	c
20	64	2	177	190	99	99	99	101	97	99	0	0	99	99	c	c
21	67	2	176	178	100	100	100	100	99	100	0	0	90	101	c	c
22	51	2	176	190	98	96	99	96	98	94	0	1	99	95	c	c
23	56	2	144	188	98	99	100	100	99	99	0	0	99	100	c	c
24	61	2	183	186	91	100	95	100	80	96	0	1	88	99	c	c
25	70	2	175	188	98	81	99	96	98	82	0	2	97	121	c	c
26	65	2	184	190	100	100	100	101	100	100	0	0	100	99	c	c
27	60	2	182	175	100	98	100	101	98	98	0	1	100	99	c	c
28	72	2	175	157	97	97	99	103	98	99	1	0	99	---	c	c
29	52	2	176	182	97	98	100	101	95	98	0	0	100	100	c	c
30	50	2	181	198	84	99	98	97	85	94	0	0	101	98	c	c
31	52	2	183	---	38	---	70	---	25	---	0	---	103	---	nc	---
32	47	2	146	190	93	96	106	103	92	96	0	0	115	104	c	c
33	64	2	180	186	99	100	99	100	99	100	0	0	100	100	c	c
34	56	2	188	186	78	81	84	82	70	71	3	7	100	96	nc	nc
35	52	2	145	189	99	100	99	101	97	100	0	0	94	100	c	c
36	57	2	173	189	99	96	100	97	98	95	0	1	97	101	c	c
37	61	2	166	180	96	92	100	96	90	91	0	1	95	100	c	c
38	57	2	176	168	94	95	97	100	92	95	3	0	96	102	c	c
39	42	2	188	127	93	97	98	101	93	84	0	1	105	102	c	c
40	62	2	---	193	---	97	---	100	---	96	---	0	97	99	---	c
GESAMT (> 2 y.p.t. < 5 y.p.t.)			176	188	$\chi_{med} = 97$ (91% c, 9% nc)	$\chi_{med} = 98$ (100% c, 0% nc)	$\chi_{med} = 99$ (91% c, 9% nc)	$\chi_{med} = 100$ (96% c, 4% nc)	$\chi_{med} = 97$ (91% c, 9% nc)	$\chi_{med} = 96$ (96% c, 4% nc)	87% c, 13% nc	61% c, 39% nc	90% c, 10% nc	95% c, 5% nc	91% c, 9% nc	96% c, 4% nc

Tab. 60: Patientencharakteristika und Ergebnisse der objektiven Compliancemaßnahmen mittels MEMS[®] und Pill Count sowie objektive GC für Patienten der Gruppe 3 (> 5 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant)

Patienten-ID	Alter (y.)	Gruppe (y.p.t.)	Beobachtungstage [d] – Prograf [®]	Beobachtungstage [d] – Advagraf [®]	Prograf [®] : DC [%]	Advagraf [®] : DC [%]	Prograf [®] : TC [%]	Advagraf [®] : TC [%]	Prograf [®] : TiC [%]	Advagraf [®] : TiC [%]	Prograf [®] : DH [n]	Advagraf [®] : DH [n]	Prograf [®] : Pill Count [%]	Advagraf [®] : Pill Count [%]	Prograf [®] : GC objektiv	Advagraf [®] : GC objektiv
41	26	3	171	191	90	97	100	101	80	94	0	0	99	100	c	c
42	56	3	176	180	100	100	113	97	98	96	0	0	100	99	c	c
43	44	3	177	176	77	79	85	94	79	79	5	5	99	101	nc	nc
44	34	3	175	173	100	97	112	100	100	96	0	0	102	99	c	c
45	55	3	182	188	98	98	99	101	98	98	0	0	99	102	c	c
46	32	3	173	181	95	98	98	101	95	98	0	1	97	100	c	c
47	62	3	169	189	99	97	112	101	98	97	0	0	100	100	c	c
48	66	3	185	182	94	98	101	100	37	98	0	0	101	101	c	c
49	46	3	184	173	100	99	100	99	100	99	0	0	100	104	c	c
50	46	3	168	181	98	99	99	100	98	99	1	0	99	100	c	c
51	64	3	---	161	---	86	---	92	---	81	---	2	---	95	---	c
52	75	3	158	190	98	100	100	100	97	98	0	1	98	99	c	c
53	44	3	181	181	91	98	97	99	85	94	0	1	97	98	c	c
54	69	3	166	190	98	98	101	101	96	99	0	0	94	100	c	c
55	57	3	174	190	93	93	97	102	89	86	0	2	98	100	c	c
56	51	3	171	188	99	100	100	100	99	99	0	0	100	100	c	c
57	50	3	176	178	98	99	99	101	98	99	0	0	105	100	c	c
58	51	3	180	86	99	97	100	101	94	97	0	0	101	---	c	c
59	56	3	169	166	98	95	99	102	96	95	0	0	100	98	c	c
60	57	3	176	183	97	100	99	100	94	100	0	0	97	99	c	c
61	55	3	184	182	79	97	90	97	72	92	0	0	88	97	nc	c
62	29	3	170	190	71	95	84	95	70	89	1	1	79	---	nc	c
63	50	3	169	182	98	97	99	102	97	98	0	0	102	107	c	c
GESAMT (> 5 y.p.t.)			175	182	X_{med} = 98 (86% c, 14%nc)	X_{med} = 97 (96% c, 4% nc)	X_{med} = 99 (73% c, 27% nc)	X_{med} = 100 (100% c, 0% nc)	X_{med} = 96 (82% c, 18% nc)	X_{med} = 97 (96% c, 4% nc)	86% c, 14% nc	70% c, 30% nc	91% c, 9% nc	100% c, 0% nc	86% c, 14% nc	96% c, 4% nc

Gemäß der Zusammenfassung der Ergebnisse der subjektiven Untersuchungsmethoden wurden während der Prograf®-Phase 4 Patienten in Gruppe 1 (27%), 2 Patienten aus Gruppe 2 (9%) und 3 Patienten aus Gruppe 3 (15%) als subjektiv non-compliant eingestuft. Insgesamt wurden also 9 von 58 Patienten (16%) als non-compliant bezüglich der subjektiven Gesamtcompliance eingestuft. Während der Advagraf®-Phase wurden 2 Patienten aus Gruppe 1 (13%), kein Patient aus Gruppe 2 (0%) und 3 Patienten aus Gruppe 3 (13%), insgesamt daher 5 von 59 Patienten (8%), der Kategorie subjektiv non-compliant zugeordnet. In den Tabellen 61 bis 63 sind die Ergebnisse der Gruppen 1 bis 3 gemäß der Gesamtcompliance aus der subjektiven Compliancemesung aufgezeigt.

Tab. 61: Patientencharakteristika und Ergebnisse der subjektiven Compliancemesung mittels Fragebögen sowie subjektive GC für Patienten der Gruppe 1 (> 6 m.p.t. < 2 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant; mc=mäßig compliant; k=korrekt; ik=inkorrekt)

Patienten-ID	Alter (y.)	Gruppe (y.p.t.)	Prograf®: Morisky	Advagraf®: Morisky	Prograf®: Selbsteinschätzung	Advagraf®: Selbsteinschätzung	Prograf®: Mahlzeiten-abhängige Einnahme	Advagraf®: Mahlzeiten-abhängige Einnahme	Prograf®: Korrektes Einnahmeintervall	Advagraf®: Korrektes Einnahmeintervall	Prograf®: MESI	Advagraf®: MESI	Prograf®: GC subjektiv	Advagraf®: GC subjektiv
1	62	1	c	c	c	c	k	k	k	k	nc	c	c	c
2	54	1	c	mc	nc	nc	k	k	k	k	nc	c	c	c
3	30	1	mc	mc	nc	c	ik	ik	k	k	nc	nc	nc	nc
4	47	1	---	mc	---	c	---	k	---	ik	---	---	---	nc
5	51	1	c	c	c	c	k	k	k	k	nc	nc	c	c
6	61	1	mc	---	nc	---	ik	---	k	---	nc	---	nc	---
7	25	1	mc	c	c	c	ik	ik	k	k	nc	nc	nc	c
8	56	1	c	c	c	c	k	k	k	k	c	c	c	c
9	44	1	c	c	nc	c	k	k	k	k	c	c	c	c
10	49	1	c	c	c	c	k	k	k	k	c	c	c	c
11	50	1	c	c	nc	c	ik	ik	k	k	c	c	c	c
12	65	1	c	c	nc	c	ik	ik	k	k	c	c	c	c
13	55	1	c	c	c	c	k	k	k	k	c	c	c	c
14	56	1	c	c	c	c	ik	ik	k	k	c	c	c	c
15	56	1	c	c	c	c	ik	ik	k	k	c	c	c	c
16	48	1	mc	c	c	c	ik	ik	k	k	nc	nc	nc	c
GESAMT (> 6m p.t. < 2 y p.t.)			73% c, 27% mc	80% c, 20% mc	60% c, 40% nc	93% c, 7% nc	47% k, 53% ik	53% k, 47% ik	100% k	93% k, 7% ik	53% c, 47% nc	71% c, 29% nc	73% c, 27% nc	87% c, 13% nc

Tab. 62: Patientencharakteristika und Ergebnisse der subjektiven Compliancemesung mittels Fragebögen sowie subjektive GC für Patienten der Gruppe 2 (> 2 y.p.t. < 5 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant; mc=mäßig compliant; k=korrekt; ik=inkorrekt)

Patienten-ID	Alter (y.)	Gruppe (y.p.t.)	Prograf®: Morisky	Advagraf®: Morisky	Prograf®: Selbsteinschätzung	Advagraf®: Selbsteinschätzung	Prograf®: Mahlzeiten-abhängige Einnahme	Advagraf®: Mahlzeiten-abhängige Einnahme	Prograf®: Korrektes Einnahmeintervall	Advagraf®: Korrektes Einnahmeintervall	Prograf®: MESI	Advagraf®: MESI	Prograf®: GC subjektiv	Advagraf®: GC subjektiv
17	54	2	c	c	c	c	---	k	k	k	c	nc	c	c
18	56	2	c	---	c	---	ik	---	k	---	c	---	c	---
19	61	2	c	c	nc	c	ik	ik	k	k	nc	nc	nc	c
20	64	2	c	c	c	c	ik	ik	k	k	c	c	c	c
21	67	2	c	c	c	c	ik	ik	k	k	nc	nc	c	c
22	51	2	c	c	c	nc	k	k	k	k	---	c	c	c
23	56	2	c	c	c	c	k	k	k	k	nc	nc	c	c
24	61	2	c	c	c	nc	k	k	k	k	nc	c	c	c
25	70	2	c	c	c	c	k	k	k	k	c	c	c	c
26	65	2	c	c	c	c	k	k	k	k	nc	c	c	c
27	60	2	c	c	c	c	k	k	k	k	c	c	c	c
28	72	2	c	c	c	nc	ik	k	k	k	c	c	c	c
29	52	2	mc	c	c	c	k	ik	k	k	nc	nc	c	c
30	50	2	c	---	nc	---	ik	---	k	---	nc	---	nc	---
31	52	2	---	c	---	nc	---	k	---	k	---	c	---	c
32	47	2	c	c	c	c	ik	ik	k	k	nc	nc	c	c
33	64	2	c	c	c	c	k	k	k	k	c	c	c	c
34	56	2	c	c	c	c	k	k	k	k	c	c	c	c
35	52	2	c	c	c	c	k	k	k	k	nc	nc	c	c
36	57	2	c	c	c	c	ik	k	k	k	c	nc	c	c
37	61	2	c	c	c	c	ik	ik	k	k	c	c	c	c
38	57	2	mc	c	c	nc	ik	ik	k	k	c	c	c	c
39	42	2	c	---	c	---	k	---	k	---	nc	---	c	---
40	62	2	c	c	c	c	ik	k	k	k	nc	nc	c	c
GESAMT (> 2 y.p.t. < 5 y.p.t.)			91% c, 9% mc	100% c	91% c, 9% nc	76% c, 24% nc	50% k, 50% ik	67% k, 33% ik	100% k	100% k	50% c, 50% nc	57% c, 43% nc	91% c, 9% nc	100% c

Tab. 63: Patientencharakteristika und Ergebnisse der subjektiven Compliancemesung mittels Fragebögen sowie subjektive GC für Patienten der Gruppe 3 (> 5 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant; mc=mäßig compliant; k=korrekt; ik=inkorrekt)

Patienten-ID	Alter (y.)	Gruppe (y.p.t.)	Prograf®: Morisky	Advagraf®: Morisky	Prograf®: Selbststeinschätzung	Advagraf®: Selbststeinschätzung	Prograf®: Mahlzeiten-abhängige Einnahme	Advagraf®: Mahlzeiten-abhängige Einnahme	Prograf®: Korrektes Einnahmeintervall	Advagraf®: Korrektes Einnahmeintervall	Prograf®: MESI	Advagraf®: MESI	Prograf®: GC subjektiv	Advagraf®: GC subjektiv
41	26	3	---	c	---	nc	---	ik	---	ik	---	c	---	nc
42	56	3	c	c	c	c	k	k	k	k	nc	nc	c	c
43	44	3	c	c	c	c	ik	ik	k	k	nc	nc	c	c
44	34	3	c	c	c	c	k	ik	k	k	---	nc	c	c
45	55	3	c	c	nc	nc	ik	ik	k	k	c	c	c	c
46	32	3	mc	c	---	c	ik	k	k	k	c	c	c	c
47	62	3	c	c	c	c	ik	ik	k	---	nc	nc	c	c
48	66	3	c	c	c	c	k	k	ik	k	c	c	c	c
49	46	3	c	c	c	c	k	k	k	k	nc	nc	c	c
50	46	3	c	c	---	c	k	k	k	k	nc	c	c	c
51	64	3	c	c	c	c	k	k	ik	k	nc	nc	c	c
52	75	3	c	c	c	c	ik	ik	k	k	c	nc	c	c
53	44	3	mc	mc	nc	nc	ik	ik	k	k	c	c	nc	nc
54	69	3	---	c	---	c	---	ik	---	k	---	nc	---	c
55	57	3	mc	c	nc	---	k	k	k	k	nc	nc	nc	c
56	51	3	c	c	c	c	ik	ik	k	k	nc	c	c	c
57	50	3	c	c	c	c	k	k	k	k	nc	---	c	c
58	51	3	mc	c	c	c	k	k	k	ik	nc	nc	c	c
59	56	3	c	c	c	c	k	ik	k	k	nc	c	c	c
60	57	3	c	c	c	c	k	k	k	k	c	nc	c	c
61	55	3	c	c	nc	c	ik	ik	k	k	nc	nc	nc	c
62	29	3	---	mc	---	nc	---	ik	---	ik	---	c	---	nc
63	50	3	c	c	c	c	ik	k	k	ik	nc	nc	c	c
GESAMT (> 5 y.p.t.)			80% c, 20% mc	91% c, 9% nc	78% c, 22% nc	82% c, 18% nc	55% k, 45% ik	48% k, 52% ik	90% k, 10% ik	82% k, 18% ik	32% c, 68% nc	41% c, 59% nc	85% c, 15% nc	87% c, 13% nc

Auf Basis der gemessenen Tacrolimus-Blutspiegel wurden während der Prograf®-Phase die Hälfte der Patienten in Gruppe 1, drei Viertel der Patienten aus Gruppe 2 und beinahe zwei Drittel der Patienten aus Gruppe 3 als non-compliant eingestuft, da mindestens ein gemessener Blutspiegel nicht im therapeutischen Bereich lag. Während der Advagraf®-Phase wurden jeweils in etwa die Hälfte der Patienten der Gruppen 1 bis 3 als non-compliant eingestuft. Insgesamt wurden demnach 40 von 63 Patienten (63%) bei zweimal täglicher Einnahme der Kategorie non-compliant zugeteilt. Im Unterschied dazu wurden bei der einmal täglichen Einnahme 32 von 62 Patienten (52%) als non-compliant gewertet. Die Ergebnisse sind für die einzelnen Gruppen 1 bis 3 in den Tabellen 64 bis 66 dargestellt.

Tab. 64: Patientencharakteristika, Ergebnisse der Blutspiegelmessung sowie GC für Patienten der Gruppe 1 (> 6 m.p.t. < 2 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant; th=Blutspiegel im therapeutischen Bereich; nth=Blutspiegel im nicht-therapeutischen Bereich)

Patienten-ID	Alter (y.)	Gruppe (y.p.t.)	Prograf®: Blutspiegelmessung Ambulanztermin 1	Prograf®: Blutspiegelmessung Ambulanztermin 2	Advagraf®: Blutspiegelmessung Ambulanztermin 4	Advagraf®: Blutspiegelmessung Ambulanztermin 5	Prograf®: GC Blutspiegel	Advagraf®: GC Blutspiegel
1	62	1	nth	th	th	nth	nc	nc
2	54	1	th	th	th	nth	c	nc
3	30	1	th	nth	nth	th	nc	nc
4	47	1	nth	---	th	th	nc	c
5	51	1	th	nth	nth	nth	nc	nc
6	61	1	th	th	th	th	c	c
7	25	1	nth	th	nth	nth	nc	nc
8	56	1	th	th	th	th	c	c
9	44	1	th	---	th	th	c	c
10	49	1	nth	nth	th	nth	nc	nc
11	50	1	nth	---	nth	th	nc	nc
12	65	1	th	th	nth	th	c	nc
13	55	1	th	th	th	th	c	c
14	56	1	th	th	th	th	c	c
15	56	1	th	nth	th	th	nc	c
16	48	1	th	th	th	th	c	c
GESAMT (> 6m p.t. < 2 y p.t.)			69% th, 31% nth	69% th, 31% nth	69% th, 31% nth	69% th, 31% nth	50% c, 50% nc	50% c, 50% nc

Tab. 65: Patientencharakteristika, Ergebnisse der Blutspiegelmessung sowie GC für Patienten der Gruppe 2 (> 2 y.p.t. < 5 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant; th=Blutspiegel im therapeutischen Bereich; nth=Blutspiegel im nicht-therapeutischen Bereich)

Patienten-ID	Alter (y.)	Gruppe (y.p.t.)	Prograf®: Blutspiegelmessung Ambulanztermin 1	Prograf®: Blutspiegelmessung Ambulanztermin 2	Advagraf®: Blutspiegelmessung Ambulanztermin 4	Advagraf®: Blutspiegelmessung Ambulanztermin 5	Prograf®: GC Blutspiegel	Advagraf®: GC Blutspiegel
17	54	2	nth	th	th	nth	nc	nc
18	56	2	th	nth	th	th	nc	c
19	61	2	th	nth	th	th	nc	c
20	64	2	---	th	nth	th	c	nc
21	67	2	nth	th	th	nth	nc	nc
22	51	2	th	nth	th	th	nc	c
23	56	2	nth	---	nth	nth	nc	nc
24	61	2	th	th	th	th	c	c
25	70	2	nth	th	nth	th	nc	nc
26	65	2	nth	th	th	th	nc	c
27	60	2	nth	th	th	nth	nc	nc
28	72	2	th	th	nth	th	c	nc
29	52	2	th	nth	th	th	nc	c
30	50	2	---	nth	th	th	nc	c
31	52	2	nth	nth	th	nth	nc	nc
32	47	2	th	nth	th	th	nc	c
33	64	2	th	nth	th	nth	nc	nc
34	56	2	---	th	th	th	c	c
35	52	2	th	nth	th	th	nc	c
36	57	2	th	th	th	th	c	c
37	61	2	nth	th	th	th	nc	c
38	57	2	nth	nth	nth	th	nc	nc
39	42	2	th	nth	th	---	nc	c
40	62	2	th	th	th	nth	c	nc
GESAMT (> 2 y.p.t. < 5 y.p.t.)			57% th, 43% nth	52% th, 48% nth	79% th, 21% nth	70% th, 30% nth	25% c, 75% nc	54% c, 46% nc

Tab. 66: Patientencharakteristika, Ergebnisse der Blutspiegelmessung sowie GC für Patienten der Gruppe 3 (> 5 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant; th=Blutspiegel im therapeutischen Bereich; nth=Blutspiegel im nicht-therapeutischen Bereich)

Patienten-ID	Alter (y.)	Gruppe (y.p.t.)	Prograf®: Blutspiegelmessung Ambulanztermin 1	Prograf®: Blutspiegelmessung Ambulanztermin 2	Advagraf®: Blutspiegel-messung Ambulanztermin 4	Advagraf®: Blutspiegel-messung Ambulanztermin 5	Prograf®: GC Blutspiegel	Advagraf®: GC Blutspiegel
41	26	3	nth	th	th	th	nc	c
42	56	3	th	th	nth	th	c	nc
43	44	3	th	nth	nth	nth	nc	nc
44	34	3	nth	nth	nth	th	nc	nc
45	55	3	---	nth	th	nth	nc	nc
46	32	3	th	th	th	nth	c	nc
47	62	3	nth	th	nth	th	nc	nc
48	66	3	nth	nth	th	th	nc	c
49	46	3	th	th	---	th	c	c
50	46	3	th	nth	th	th	nc	c
51	64	3	nth	---	---	th	nc	c
52	75	3	nth	th	th	th	nc	c
53	44	3	th	th	nth	th	c	nc
54	69	3	nth	nth	th	th	nc	c
55	57	3	th	---	th	nth	c	nc
56	51	3	nth	---	nth	th	nc	nc
57	50	3	nth	th	---	nth	nc	nc
58	51	3	th	nth	---	---	nc	---
59	56	3	nth	nth	th	nth	nc	nc
60	57	3	th	th	nth	th	c	nc
61	55	3	th	th	nth	th	c	nc
62	29	3	th	th	---	th	c	c
63	50	3	---	th	th	th	c	c
GESAMT (> 5 y.p.t.)			52% th, 48% nth	60% th, 40% nth	56% th, 44% nth	73% th, 27% nth	39% c, 61% nc	41% c, 59% nc

Anhand der mittels Fragebögen erhobenen sozialmedizinischen Daten wurden während der Prograf®-Phase 2 Patienten in Gruppe 1 (14%), 8 Patienten aus Gruppe 2 (36%) und 6 Patienten aus Gruppe 3 (30%), also insgesamt 16 von 56 Patienten (29%) als non-compliant bezüglich der Gesamtcompliance eingestuft. Während der Advagraf®-Phase wurden nur 1

Patient aus Gruppe 1 (7%), 4 Patienten aus Gruppe 2 (19%) und 5 Patienten aus Gruppe 3 (23%), insgesamt also 10 von 57 Patienten (18%) der Kategorie non-compliant zugeordnet. Die Tabellen 67 bis 69 zeigen die Ergebnisse gemäß der Gesamtcompliance der sozialmedizinischen Erhebung für die Gruppen 1 bis 3.

Tab. 67: Patientencharakteristika, Ergebnisse der sozialmedizinischen Fragebögen und Einstufung der GC für Patienten der Gruppe 1 (> 6 m.p.t. < 2 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant; v=Inhalte der Studie verstanden; nv=Inhalte der Studie nicht verstanden; uaf=unauffällig; gw= grenzwertig; af=auffällig; z=zufrieden; zu=unzufrieden)

Patienten-ID	Alter (y.)	Gruppe (y.p.t.)	Patientenwissen	Prograf®: HADS - Angst	Advagraf®: HADS - Angst	Prograf®: HADS - Depression	Advagraf®: HADS - Depression	Prograf®: SF-36 - ksk	Prograf®: SF-36 - psk	Advagraf®: SF-36 - ksk	Advagraf®: SF-36 - psk	Patientenzufriedenheit	Prograf®: GC sozialmedizinische Erhebung	Advagraf®: GC sozialmedizinische Erhebung
1	62	1	v	uaf	uaf	uaf	uaf	43	61	40	51	z	c	c
2	54	1	v	uaf	uaf	uaf	uaf	45	57	41	59	z	c	c
3	30	1	v	uaf	uaf	uaf	gw	39	26	40	30	z	c	c
4	47	1	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---
5	51	1	v	gw	gw	gw	uaf	32	46	49	50	z	nc	c
6	61	1	v	---	uaf	---	uaf	37	34	35	38	---	---	c
7	25	1	v	af	af	af	af	31	17	30	22	z	nc	nc
8	56	1	v	uaf	uaf	uaf	uaf	42	65	42	62	z	c	c
9	44	1	v	uaf	---	uaf	uaf	44	64	---	---	z	c	c
10	49	1	v	uaf	uaf	uaf	uaf	44	52	37	59	z	c	c
11	50	1	v	uaf	---	uaf	---	55	56	50	58	uz	c	---
12	65	1	v	uaf	uaf	uaf	uaf	53	60	53	57	z	c	c
13	55	1	v	uaf	uaf	uaf	af	50	57	52	54	z	c	c
14	56	1	v	uaf	uaf	uaf	uaf	58	61	58	60	z	c	c
15	56	1	v	uaf	uaf	uaf	gw	43	61	51	59	z	c	c
16	48	1	v	uaf	uaf	uaf	uaf	---	---	---	---	z	c	c
GESAMT (> 6m p.t. < 2 y p.t.)			100% v	86% uaf, 7% gw, 7% af	84% uaf, 8% gw, 8% af	86% uaf, 7% gw, 7% af	72% uaf, 14% gw, 14% af	44	51	41	47	93% z, 7% uz	86% c, 14% nc	93% c, 7% nc

Tab. 68: Patientencharakteristika, Ergebnisse der sozialmedizinischen Fragebögen und Einstufung der GC für Patienten der Gruppe 2 (> 2 y.p.t. < 5 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant; v=Inhalte der Studie verstanden; nv=Inhalte der Studie nicht verstanden; uaf=unauffällig; gw= grenzwertig; af=auffällig; z=zufrieden; zu=unzufrieden)

Patienten-ID	Alter (y.)	Gruppe (y.p.t.)	Patientenwissen	Prograf®: HADS - Angst	Advagraf®: HADS - Angst	Prograf®: HADS - Depression	Advagraf®: HADS - Depression	Prograf®: SF-36 – ksk	Prograf®: SF-36 - psk	Advagraf®: SF-36 - ksk	Advagraf®: SF-36 - psk	Patientenzufriedenheit	Prograf®: GC sozialmedizinische Erhebung	Advagraf®: GC sozialmedizinische Erhebung
17	54	2	v	uaf	uaf	uaf	uaf	40	63	50	58	z	c	c
18	56	2	nv	gw	---	gw	---	37	41	---	---	---	nc	---
19	61	2	v	af	af	gw	gw	31	39	36	30	uz	nc	nc
20	64	2	v	uaf	uaf	uaf	uaf	50	59	46	59	z	c	c
21	67	2	v	uaf	uaf	uaf	uaf	23	69	20	62	z	c	c
22	51	2	v	uaf	uaf	uaf	uaf	48	43	53	51	z	c	c
23	56	2	v	gw	af	af	af	33	22	---	---	z	nc	c
24	61	2	v	uaf	uaf	uaf	uaf	55	57	---	---	uz	c	c
25	70	2	v	uaf	uaf	uaf	uaf	50	60	45	61	z	c	c
26	65	2	v	gw	uaf	gw	uaf	43	30	44	46	z	nc	c
27	60	2	v	uaf	uaf	uaf	uaf	55	53	58	56	z	c	c
28	72	2	v	gw	gw	uaf	uaf	---	---	---	---	uz	nc	nc
29	52	2	---	gw	gw	gw	gw	---	---	44	36	z	c	nc
30	50	2	v	---	---	---	---	43	26	---	---	---	---	---
31	52	2	---	---	uaf	---	uaf	---	---	49	58	z	---	c
32	47	2	v	gw	gw	af	uaf	26	29	33	33	z	nc	c
33	64	2	v	uaf	uaf	uaf	uaf	50	49	42	50	z	c	c
34	56	2	---	uaf	uaf	uaf	uaf	40	37	---	---	---	c	c
35	52	2	v	uaf	uaf	uaf	uaf	54	50	50	41	z	c	c
36	57	2	v	uaf	uaf	uaf	uaf	52	53	49	52	z	c	c
37	61	2	v	uaf	uaf	uaf	uaf	54	55	53	52	uz	c	c
38	57	2	v	gw	uaf	uaf	uaf	42	31	---	---	uz	nc	c
39	42	2	v	uaf	---	uaf	---	37	50	---	---	---	c	---
40	62	2	v	af	af	af	af	28	35	24	27	uz	nc	nc
GESAMT (> 2 y.p.t. < 5 y.p.t.)			95% v, 5% nv	59% uaf, 32% gw, 9% af	72% uaf, 14% gw, 14% af	68% uaf, 18% gw, 14% af	80% uaf, 10% gw, 10% af	42	45	44	48	70% z, 30% uz	64% c, 36% nc	81% c, 19% nc

Tab. 69: Patientencharakteristika, Ergebnisse der sozialmedizinischen Fragebögen und Einstufung der GC für Patienten der Gruppe 3 (> 5 y.p.t.) (GC=Gesamtcompliance; c=compliant; nc=non-compliant; v=Inhalte der Studie verstanden; nv=Inhalte der Studie nicht verstanden; uaf=unauffällig; gw= grenzwertig; af=auffällig; z=zufrieden; zu=unzufrieden)

Patienten-ID	Alter (y.)	Gruppe (y.p.t.)	Patientenwissen	Prograf®: HADS - Angst	Advagraf®: HADS - Angst	Prograf®: HADS - Depression	Advagraf®: HADS - Depression	Prograf®: SF-36 – ksk	Prograf®: SF-36 - psk	Advagraf®: SF-36 - ksk	Advagraf®: SF-36 - psk	Patientenzufriedenheit	Prograf®: GC sozialmedizinische Erhebung	Advagraf®: GC sozialmedizinische Erhebung
41	26	3	v	---	uaf	---	uaf	---	---	56	52	z	---	c
42	56	3	v	af	af	gw	gw	35	31	30	35	---	nc	nc
43	44	3	v	uaf	gw	uaf	gw	46	33	39	48	z	c	nc
44	34	3	v	uaf	uaf	uaf	uaf	52	60	53	60	---	c	c
45	55	3	v	uaf	uaf	uaf	uaf	59	54	59	56	z	c	c
46	32	3	v	uaf	uaf	uaf	uaf	56	56	58	56	z	c	c
47	62	3	v	uaf	uaf	uaf	uaf	---	---	28	64	z	c	c
48	66	3	v	uaf	uaf	uaf	uaf	---	---	40	53	z	c	c
49	46	3	v	af	gw	gw	gw	37	18	30	35	z	nc	nc
50	46	3	v	uaf	uaf	uaf	uaf	28	49	35	49	z	c	c
51	64	3	v	af	af	gw	gw	58	45	60	45	z	nc	nc
52	75	3	v	uaf	uaf	uaf	uaf	43	53	43	47	z	c	c
53	44	3	v	uaf	uaf	af	uaf	61	41	58	51	z	c	c
54	69	3	---	---	gw	---	gw	---	---	32	28	---	---	nc
55	57	3	---	uaf	uaf	af	uaf	44	23	51	17	uz	nc	c
56	51	3	v	af	uaf	af	uaf	33	23	36	67	z	nc	c
57	50	3	v	af	---	gw	---	---	---	---	---	uz	nc	---
58	51	3	v	uaf	uaf	uaf	uaf	33	58	18	55	z	c	c
59	56	3	v	uaf	uaf	uaf	uaf	28	38	29	32	z	c	c
60	57	3	v	uaf	uaf	uaf	gw	34	65	39	60	z	c	c
61	55	3	v	af	af	uaf	uaf	47	36	41	37	z	c	c
62	29	3	---	---	uaf	---	uaf	---	---	56	43	z	---	c
63	50	3	nv	uaf	uaf	uaf	---	56	53	52	51	z	c	c
GESAMT (> 5 y.p.t.)			95% v, 5% nv	70% uaf, 30% af	72% uaf, 14% gw, 14% af	65% uaf, 20% gw, 15% af	71% uaf, 29% gw	44	43	43	47	90% z, 10% uz	70% c, 30% nc	77% c, 23% nc

In den Tabellen 70 bis 72 ist die Gesamtcompliance der objektiven und subjektiven Messmethoden, der Tacrolimus-Blutspiegelmessungen und der sozialmedizinischen Erhebungen im Überblick gegenübergestellt. Vergleicht man zwischen der Prograf®- und Advagraf®-Phase die Anzahl an Patienten, welche gemäß der objektiven Messmethoden als compliant und gemäß der subjektiven Messmethoden als non-compliant oder umgekehrt eingeteilt wurden, ist zu erkennen, dass während der Prograf®-Phase 9 der 63 Patienten (14%) und während der Advagraf®-Phase 7 der 63 Patienten (11%) eine divergierende Einstufung erhielten.

Tab. 70: Gesamtcompliance für Patienten der Gruppe 1 (> 6 m.p.t. < 2 y.p.t.) im Überblick (c=compliant; nc=non-compliant)

Patienten-ID	Alter (y.)	Gruppe (y.p.t.)	Prograf®-Phase				Advagraf®-Phase			
			objektive Messmethoden	subjektive Messmethoden	Blutspiegel-messungen	Sozial-medizinische Erhebungen	objektive Messmethoden	subjektive Messmethoden	Blutspiegel-messungen	Sozial-medizinische Erhebungen
1	62	1	c	c	nc	c	c	c	nc	c
2	54	1	c	c	c	c	c	c	nc	c
3	30	1	c	nc	nc	c	c	nc	nc	c
4	47	1	---	---	nc	---	c	nc	c	---
5	51	1	c	c	nc	nc	c	c	nc	c
6	61	1	nc	nc	c	---	nc	---	c	c
7	25	1	c	nc	nc	nc	c	c	nc	nc
8	56	1	c	c	c	c	c	c	c	c
9	44	1	c	c	c	c	c	c	c	c
10	49	1	c	c	nc	c	c	c	nc	c
11	50	1	c	c	nc	c	c	c	nc	---
12	65	1	c	c	c	c	c	c	nc	c
13	55	1	c	c	c	c	c	c	c	c
14	56	1	c	c	c	c	c	c	c	c
15	56	1	c	c	nc	c	c	c	c	c
16	48	1	c	nc	c	c	c	c	c	c
GESAMT (> 6m p.t. < 2 y p.t.)			93% c; 7% nc	73% c; 27% nc	50% c; 50% nc	86% c; 14% nc	94% c; 6% nc	87% c; 13% nc	50% c; 50% nc	93% c; 7% nc

Tab. 71: Gesamtcompliance für Patienten der Gruppe 2 (> 2 y.p.t. < 5 y.p.t.) im Überblick (c=compliant; nc=non-compliant)

Patienten-ID	Alter (y.)	Gruppe (y.p.t.)	Prograf [®] -Phase				Advagraf [®] -Phase			
			objektive Messmethoden	subjektive Messmethoden	Blutspiegel-messungen	Sozial-medizinische Erhebungen	objektive Messmethoden	subjektive Messmethoden	Blutspiegel-messungen	Sozial-medizinische Erhebungen
17	54	2	c	c	nc	c	c	c	nc	c
18	56	2	c	c	nc	nc	c	---	c	---
19	61	2	c	nc	nc	nc	c	c	c	nc
20	64	2	c	c	c	c	c	c	nc	c
21	67	2	c	c	nc	c	c	c	nc	c
22	51	2	c	c	nc	c	c	c	c	c
23	56	2	c	c	nc	nc	c	c	nc	c
24	61	2	c	c	c	c	c	c	c	c
25	70	2	c	c	nc	c	c	c	nc	c
26	65	2	c	c	nc	nc	c	c	c	c
27	60	2	c	c	nc	c	c	c	nc	c
28	72	2	c	c	c	nc	c	c	nc	nc
29	52	2	c	c	nc	c	c	c	c	nc
30	50	2	c	nc	nc	---	c	---	c	---
31	52	2	nc	---	nc	---	---	c	nc	c
32	47	2	c	c	nc	nc	c	c	c	c
33	64	2	c	c	nc	c	c	c	nc	c
34	56	2	nc	c	c	c	nc	c	c	c
35	52	2	c	c	nc	c	c	c	c	c
36	57	2	c	c	c	c	c	c	c	c
37	61	2	c	c	nc	c	c	c	c	c
38	57	2	c	c	nc	nc	c	c	nc	c
39	42	2	c	c	nc	c	c	---	c	---
40	62	2	---	c	c	nc	c	c	nc	nc
GESAMT (> 2 y.p.t. < 5 y.p.t.)			91% c; 9% nc	91% c; 9% nc	25% c; 75% nc	64% c; 36% nc	96% c; 4% nc	100% c; 0% nc	54% c; 46% nc	81% c; 19% nc

Tab. 72: Gesamtcompliance für Patienten der Gruppe 3 (> 5 y.p.t.) im Überblick (c=compliant; nc=non-compliant)

Patienten-ID	Alter (y.)	Gruppe (y.p.t.)	Prograf [®] -Phase				Advagraf [®] -Phase			
			objektive Messmethoden	subjektive Messmethoden	Blutspiegel-messungen	Sozial-medizinische Erhebungen	objektive Messmethoden	subjektive Messmethoden	Blutspiegel-messungen	Sozial-medizinische Erhebungen
41	26	3	c	---	nc	---	c	nc	c	c
42	56	3	c	c	c	nc	c	c	nc	nc
43	44	3	nc	c	nc	c	nc	c	nc	nc
44	34	3	c	c	nc	c	c	c	nc	c
45	55	3	c	c	nc	c	c	c	nc	c
46	32	3	c	c	c	c	c	c	nc	c
47	62	3	c	c	nc	c	c	c	nc	c
48	66	3	c	c	nc	c	c	c	c	c
49	46	3	c	c	c	nc	c	c	c	nc
50	46	3	c	c	nc	c	c	c	c	c
51	64	3	---	c	nc	nc	c	c	c	nc
52	75	3	c	c	nc	c	c	c	c	c
53	44	3	c	nc	c	c	c	nc	nc	c
54	69	3	c	---	nc	---	c	c	c	nc
55	57	3	c	nc	c	nc	c	c	nc	c
56	51	3	c	c	nc	nc	c	c	nc	c
57	50	3	c	c	nc	nc	c	c	nc	---
58	51	3	c	c	nc	c	c	c	---	c
59	56	3	c	c	nc	c	c	c	nc	c
60	57	3	c	c	c	c	c	c	nc	c
61	55	3	nc	nc	c	c	c	c	nc	c
62	29	3	nc	---	c	---	c	nc	c	c
63	50	3	c	c	c	c	c	c	c	c
GESAMT (> 5 y.p.t.)			86% c; 14% nc	85% c; 15% nc	39% c; 61% nc	70% c; 30% nc	96% c; 4% nc	87% c; 13% nc	41% c; 59% nc	77% c; 23% nc

5. Diskussion

5.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, nicht-interventionelle Studie. Nicht-interventionell beinhaltet, dass keine studienbedingten Therapieänderungen vorgenommen wurden. Die Diagnose, Behandlung und Überwachung erfolgten unabhängig von der Studie entsprechend den klinischen Standards und der Entscheidung des verantwortlichen Arztes. Die Studie wurde offen durchgeführt, das heißt, dass die in die Studie eingeschlossenen Patienten über die Compliancemessung informiert wurden. Eine Studie von Tashkin et al. zeigte zwar, dass das Bewusstsein einer Einnahmekontrolle die Compliance von Patienten signifikant verändern kann (Tashkin et al., 1991). Dagegen beschrieben Denhaerynck et al. jedoch 2008, dass sich im ersten Monat einer offenen Compliance-Messung die Taking Compliance um 30% und die Timing Compliance um 25% erhöhe, dass aber das Gefühl der Compliancekontrolle nach etwa fünf Wochen abnehme und die Complianceraten sich nach 35 Tagen stabilisieren würden (Denhaerynck et al., 2008). In einer Studie von Deschamps et al. wird von 40 Tagen berichtet, bis sich die Complianceraten der Patienten wieder auf das normale Niveau einstellten (Deschamps et al., 2006). Da die Patienten hintereinander im Schnitt 176 Tage unter Prograf[®] und 188 Tage unter Advagraf[®] beobachtet wurden, ist der Effekt der Compliancebeeinflussung durch das Wissen über die Compliancekontrolle jedoch zu vernachlässigen. Eine Überprüfung der Messergebnisse ergab, dass es ab Tag 36 zu keiner entscheidenden Veränderung der mittels MEMS[®] gemessenen Prograf[®]-Complianceraten kam und diese über den Zeitraum der ersten fünf Wochen konstant blieben und nicht auffällig erhöht waren. Daher wurden in der vorliegenden Studie beide Phasen über den gesamten Beobachtungszeitraum ausgewertet. Damit wurde auch ein etwa gleichlanges Beobachtungsintervall erreicht. Aufgrund der Annahme, dass die Compliance mit der Zeit nicht abnahm, war es auch zu vertreten, dass Patienten mit unterschiedlich langen Beobachtungszeiträumen in die Auswertung gingen. Durch die offene Durchführung der Studie und Einweisung der Patienten bezüglich der Handhabung der Geräte während des Aufklärungsgesprächs, kam es kaum zur falschen Benutzung der MEMS[®] und auch äußerst selten zum Einsatz von Wochen- oder Tagesdosetten (3% der Studienteilnehmer).

Ein in vielen Studien beobachtetes Problem stellt der Hawthorne-Effekt dar. Unter dem Hawthorne-Effekt versteht man, dass Studienteilnehmer ihr natürliches Verhalten ändern können, wenn sie wissen, dass sie in eine Untersuchung eingeschlossen sind. Es könnte also sein, dass Ergebnisse einer Studie durch die Studie selbst verfälscht oder erst durch sie hervorgerufen werden und dadurch möglicherweise die externe Validität der Studienergebnisse reduziert ist. Ergebnisse werden deswegen oftmals überschätzt (Kleist P., 2006). Dieser Zusam-

menhang kann unter anderem darauf zurückgeführt werden, dass die Patienten unter Studienverhältnissen eine erhöhte Aufmerksamkeit erfahren und dadurch zum Beispiel ihre Compliance verbessern, indem sie mehr darauf achten, das Immunsuppressivum korrekt einzunehmen. Es ist somit schwieriger einen Effekt zwischen zwei Gruppen, wie beispielsweise der Prograf[®]-Phase und der Advagraf[®]-Phase auszumachen, da die Studienteilnehmer durch den Einschluss in die Studie bereits während der ersten Beobachtungsphase ungewöhnlich hohe Complianceraten zeigen und damit von der Aufnahme in die Studie profitieren. Die Complianceraten während der Advagraf[®]-Phase waren daher in der vorliegenden Studie im Vergleich zur Prograf[®]-Phase schwer steigerbar. Einen die Compliance fördernden Faktor bildet die Versorgung der Studienteilnehmer mit dem Immunsuppressivum in Abständen von zwei Monaten, da die Patienten dadurch regelmäßig mit der Krankenhausapothekerin in Kontakt standen. Der Kontakt war nicht vermeidbar, da nur eine begrenzte Menge an Kapseln in den MEMS[®]-Behälter passten und um zu erfragen, ob sich die Dosis des jeweiligen Patienten im Verlauf der vorangegangenen zwei Monate geändert hatte. Auftretende Fragen zu arzneimittelbezogenen Problemen oder sonstigen Themengebieten, wie Ernährung oder Verhalten im Alltag wurden beantwortet, da es unethisch gewesen wäre, nicht auf die Probleme der Patienten einzugehen. Somit erfuhren einige Patienten eine Art pharmazeutische Betreuung. Möglicherweise kann es zusätzlich noch zu einem so genannten Selektionsbias gekommen sein. Die Festlegung von Ein- und Ausschlusskriterien, wie beispielsweise der Ausschluss von Patienten mit schlechten Deutschkenntnissen, kann zu einem solchen Selektionsbias beigetragen haben. Außerdem konnten die Patienten frei entscheiden an der Studie teilzunehmen oder nicht. Ein motivierter Patient ist zu einer Teilnahme an der Studie eher bereit und nimmt die Anweisungen, wie beispielsweise zum korrekten Einnehmen seiner Immunsuppressiva besser an, als ein nicht motivierter Patient. Letzterer würde eher nicht zur Teilnahme an einer Studie einwilligen, sich nicht an Regeln halten und zwangsläufig eine schlechtere Compliancerate zeigen. Motivierte Patienten würden höchstwahrscheinlich auch ohne Einschluss in eine Studie gute Complianceraten zeigen. Trotz all dieser Einflussfaktoren konnte gezeigt werden, dass die Complianceraten während der Advagraf[®]-Phase mit den meisten Messmethoden deutlich höher ausfielen, als während der Prograf[®]-Phase. Bei der Auswertung handelte es sich um eine rein explorative Analyse. Für multiples Testen wurde nicht adjustiert. Die p-Werte sind als rein deskriptiv zu betrachten.

5.2 Patientenkollektiv

Mit insgesamt 63 Patienten wurde in der vorliegenden Studie für den Bereich der Transplantationsmedizin ein relativ großes Patientenkollektiv untersucht. Klein et al. und Kaiser, welche ebenfalls Compliancestudien mittels MEMS[®] durchführten, schlossen im Vergleich 41 und 29 Patienten ein (Klein et al., 2009, Kaiser V., 2009). Drent et al. hingegen schlossen

zwar mit 108 Patienten und Maikranz et al. mit 70 lebertransplantierten Kindern quantitativ mehr Patienten ein, untersuchten die Compliance jedoch über kürzere Zeiträume. Der Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie betrug 1 Jahr. Die Studie von Drent et al. verlief hingegen über einen Zeitraum von vier Monaten und die Studie von Maikranz et al. über drei Monate (Drent et al., 2005, Maikranz, 2007). Es hätten noch mehr Patienten in die Studie eingeschlossen werden können, wenn nicht zeitgleich weitere Studien am Zentrum für Transplantationschirurgie in Mainz stattgefunden hätten. Zudem willigten einige Patienten nicht in die Studie ein mit der Begründung, dass sie abends trotz Advagraf[®] noch weitere Arzneimittel, insbesondere das häufig in der Komedikation eingesetzte Cellcept[®] oder Myfortic[®] (MMF), einnehmen müssten und bei der gewohnten Prograf[®]-Medikation bleiben möchten. Sie waren nicht von dem Vorteil der einmal täglichen Einnahme überzeugt. Interessanterweise gaben jedoch auch drei Viertel der Patienten (77%) des beobachteten Patientenkollektivs an abends noch weitere Arzneimittel einnehmen zu müssen. Weitere Gründe für eine Nichtaufnahme in die Studie waren Verständigungsprobleme bei nicht deutschsprachigen Patienten und ein kritischer Gesundheitszustand, der eine Aufnahme in die Studie, welche auf einen Beobachtungszeitraum von zwölf Monaten angesetzt war, nicht zuließ. Möglicherweise waren auch einige Patienten nicht bereit sich auf die Compliancekontrolle einzulassen. Es könnte sein, dass mehr Patienten einer Teilnahme zugestimmt hätten, wenn sie den MEMS[®]-Behälter mit Immunsuppression im Rahmen einer verdeckten Studie unter einem Vorwand bekommen hätten.

Die Rekrutierung von Patienten erfolgte über einen Zeitraum von sechs Monaten. Die in die vorliegende Studie eingeschlossenen Patienten wurden gemäß Studienprotokoll drei Subgruppen zugeordnet. Die Subgruppen zwei und drei unterschieden sich in ihrer Größe nicht, Gruppe eins hingegen bestand im Vergleich aus etwa 30% weniger Studienteilnehmern. Dieser Faktor muss bei der Interpretation der Ergebnisse beachtet werden, da sich die dargestellten Ergebnisse auf unterschiedlich große Gruppen beziehen. Ein Grund dafür, dass die Teilnehmerzahl geringer ist, je kürzer die Transplantation zurückliegt, könnte sein, dass die Patienten mit sich und der Situation nach Transplantation beschäftigt sind und sich nicht auf eine Studie einlassen möchten, um nicht mit zusätzlichen, die Studie betreffenden Informationen überfordert zu sein. Ein Patient gab kurz nach Beginn der Studie den mit Prograf[®] befüllten MEMS[®] zurück, da ihm der Behälter nach eigener Aussage zu unhandlich war. Ein anderer Patient brach nach einigen Monaten die Studie ab. Beide Patienten galten als Drop-Outs. Zwei Patienten verstarben leider jeweils einige Tage vor Ende ihrer Beobachtungszeit, doch die die Studie betreuende Ärztin bestätigte, dass die primäre Todesursache nicht in Zusammenhang mit dem Einschluss in vorliegende nicht-interventionelle Studie stand. Jeder Patient lieferte während des ersten Beobachtungszeitraums von sechs Monaten seine eigenen Complianceraten, welche als Vergleichswerte den Complianceraten der zweiten Beobachtungszeitraums gegenübergestellt wurden.

bachtungsphase gegenübergestellt wurden. Somit galt jeder Patient als sein eigener Vergleich.

5.3 Compliance mit der immunsuppressiven Therapie gemäß MEMS®

Hauptziel der Studie war die Evaluation der Parameter: Dosing Compliance (DC= primärer Zielparameter), Taking Compliance (TC), Timing Compliance (TIC) und Drug Holidays (DH) bezüglich der Immunsuppressiva Prograf® (einmal tägliche Einnahme) und Advagraf® (zweimal tägliche Einnahme). Außerdem wurden diese Zielgrößen mit unterschiedlichem Zeitabstand zur Transplantation ausgewertet (Gruppen 1 bis 3). Zur Messung dieser Parameter wurden MEMS® (Medication Event Monitoring System) eingesetzt. Erfahrungen im Umgang mit MEMS® konnten in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz bereits in zwei vorhergehenden Studien gesammelt werden. Aufgrund ihrer Zuverlässigkeit in der Darstellung von Compliancemustern bei der Echtzeitmessung der Compliance in klinischen Studien werden sie als Methode der Wahl angesehen. Außerdem sind sie laut Herstellerfirma Aardex sehr robust. Den Anwendern wird von Herstellerseite eine potentielle Ausfallquote von nur 0,5% versichert. Dies bestätigte sich in der vorliegenden Studie, denn es wiesen lediglich zwei von 134 eingesetzten MEMS® einen Defekt auf. Davon konnte ein MEMS® nach Reparatur ausgewertet werden. Die Quote an nicht auswertbaren MEMS® lag damit bei 0,75%. Bei der Compliancemesung mit MEMS® muss jedoch bedacht werden, dass es sich um eine indirekte Messmethode handelt, wobei nur auf die Arzneimittleinnahme geschlossen werden kann. Die im Calendar Plot dargestellte Entnahme des Arzneimittels aus dem Behältnis stellt keine Garantie für eine Einnahme des Arzneimittels durch den Patienten dar. Es ist auch nicht zu erkennen, ob mehrere Dosen entnommen wurden und das Arzneimittel möglicherweise überdosiert, verworfen (= Dumping) oder für den kommenden Einnahmezeitpunkt vorgeordnet wurden. Von Patientenseite beklagten sich mehrere Patienten, dass sie keine Kontrolle hatten, ob sie die Prograf®- oder Advagraf®-Kapsel eingenommen hatten oder nicht, da bei den eingesetzten MEMS® 6 Track Cap nicht nachvollzogen werden konnte, wann der MEMS®-Behälter zuletzt geöffnet und ob er am Tag bereits geöffnet wurde. Im Rahmen einer offenen Studie wäre es daher sinnvoll einen so genannten MEMS® 6 Smart Cap einzusetzen, der mit einem LCD-Display ausgestattet ist und damit anzeigt, wie viele der vorher festgelegten Öffnungen im Zeitraum von 24 Stunden bereits stattgefunden haben. So hätten die Patienten Sicherheit, dass sie die Kapseln dem Behältnis entnommen haben. Diese Behälter wurden in der vorliegenden Studie mit der Überlegung nicht eingesetzt, die Compliance der Patienten nicht durch das System an sich zu beeinflussen. Einige Patienten halfen sich damit die Einnahme mit einer Markierung auf einem Kalenderblatt zu dokumentieren. Bei der Auswertung der mittels MEMS® aufgezeichneten Daten wurden Plausibilitäten miteinbezogen. Das heißt, wenn eindeutig erschien, dass der Patient sich die zweite Tagesdosis in einer

Tagesdosette vorrichtete, wurden die Werte der Complianceraten bezüglich der Dosing-, Taking-, Timing Compliance und den Drug Holidays angepasst. Dies geschah jedoch sehr zurückhaltend nur bei zwei in die Studie eingeschlossenen Patienten und nur, weil die vorliegenden Daten diese Vermutung stark unterstützten. Außerdem wurden die Patienten gebeten Ausnahmesituationen zu notieren, um Probleme bei der Anpassung in Power View[®]-Software zu vermeiden. Den Patienten wurde dazu von Studienbeginn an, ein Dokumentationsbogen (Anhang 14) mitgegeben, um Datum und Uhrzeit bei Öffnung des MEMS[®]-Behälters, beziehungsweise bei Einnahme von Prograf[®] oder Advagraf[®] in bestimmten Fällen zu dokumentieren. Dokumentiert werden sollte, wenn der MEMS[®]-Behälter versehentlich geöffnet wurde, obwohl keine Kapsel zu diesem Zeitpunkt eingenommen wurde, zum Beispiel um zu schauen, wie viele Kapseln sich noch im MEMS[®]-Behälter befinden. Zum anderen sollte dokumentiert werden, wenn ausnahmsweise eine Kapsel vorgerichtet und dadurch der MEMS[®]-Behälter zu einem früheren Zeitpunkt geöffnet wurde, als die Kapsel eingenommen wurde und zudem, wenn mehr als eine Kapsel entnommen wurde. So konnten bei der Auswertung nachträglich leicht und zuverlässig einzelne Anpassungen vorgenommen werden. Des Weiteren wurden auch stationäre Aufenthalte dokumentiert, sofern die Patienten in dieser Zeit vom Klinikum mit der immunsuppressiven Medikation versorgt wurden. Dieser Zeitraum ging damit nicht in die Compliancemesung ein. Die meisten Patienten wünschten jedoch auch bei stationärem Aufenthalt Prograf[®] bzw. Advagraf[®] dem MEMS[®]-Behälter zu entnehmen, wodurch keine Unterbrechung der Datenaufzeichnung entstand. Die Daten von drei Patienten gingen aus unterschiedlichen Gründen nicht in die Auswertung der Prograf[®]-Phase ein. Einer dieser drei Patienten nahm Prograf[®] fälschlicherweise nur einmal pro Tag morgens ein, obwohl er routinemäßig mehrmals darüber aufgeklärt wurde, dass Prograf[®] zweimal pro Tag einzunehmen ist. Möglicherweise hätte dieser Patient auch als non-compliant eingestuft werden können. Es wurde jedoch entschieden, dass dieser Sonderfall nicht in die Auswertung miteinbezogen wird, da dieser Patient aufgrund eines Missverständnisses von seinem ursprünglichen, korrekten zweimal täglichen Einnahmeschema zur einmal täglichen Einnahme überging. Die Einstufung des Patienten als non-compliant hätte zu falschen Schlüssen geführt.

Insgesamt fielen die während der Advagraf[®]-Phase mittels MEMS[®] gemessenen Complianceraten für die Dosing Compliance, Taking Compliance und Timing Compliance höher aus als während der Prograf[®]-Phase. Dies entspricht unseren Erwartungen, da im Allgemeinen angenommen wird, dass die einmal tägliche Arzneimittelgabe im Vergleich zur zweimal täglichen Gabe mit höherer Compliance verbunden ist. Die gemessenen Drug Holidays während der Einnahme von Advagraf[®] ergaben im Vergleich zur Prograf[®]-Phase scheinbar niedrigere Complianceraten. Da die isolierte Betrachtung der mittels MEMS[®] gemessenen Compliance zu Fehleinschätzungen führen kann, wurden zur Ergänzung weitere Methoden eingesetzt. In

Tabelle 73 sind die mittels MEMS[®] ermittelten Complianceraten bei lebertransplantierten Patienten mit den Ergebnissen aus anderen Studien im Vergleich dargestellt. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Mediane der Complianceraten gewählt.

Tab. 73: Vergleich der in unterschiedlichen Studien mittels MEMS[®] ermittelten Complianceraten bei lebertransplantierten Patienten

	Vorliegende Studie Prograf[®]-Phase n=60	Vorliegende Studie Advagraf[®]-Phase n=62	Drent et al., 2005 n=108	Klein et al., 2009, Kontrollgruppe n=21	Klein et al., 2009, Interventionsgruppe n=20	Kaiser V., 2009 n=29
Dosing Compliance	98%	98%	100%	83%	92%	89%
Taking Compliance	99%	100%	99%	97%	100%	96%
Timing Compliance	97%	98%	94%	81%	88%	84%
Anteil an Patienten ohne Drug Holidays	87%	68%	n.d.	52%	80%	73%

Die Studie von Drent et al. wurde zum Vergleich gewählt, da dort ebenfalls die Compliance in einer offenen Studie bei einmal täglicher Einnahme von Prednisolon gemessen wurde. Es ist zu erkennen, dass sowohl die während der Prograf[®]-Phase, als auch während der Advagraf[®]-Phase gemessenen Complianceraten der vorliegenden Studie am ehesten den von Drent et al. evaluierten Complianceraten entsprechen. In der vorliegenden Studie ist die Dosing Compliance etwas geringer, wohingegen die Timing Compliance etwas höher ausgefallen ist. Es ist ein deutlicher Unterschied zu den von Kaiser und den in der Kontrollgruppe von Klein et al. ermittelten Complianceraten zu erkennen. Die Dosing- und Timing Compliance lagen etwa 10% bis 15%, die Taking Compliance im Schnitt 3% niedriger als die in der vorliegenden Studie evaluierten Complianceraten. Die im Vergleich höheren Complianceraten der vorliegenden Studie können durch das offene Studiendesign erklärt werden. Die Compliancemessungen bei Klein et al. und Kaiser erfolgten jeweils verdeckt. Die Patienten waren über die Compliancekontrolle nicht aufgeklärt. Möglicherweise wird die Compliance doch deutlich beeinflusst, wenn die Patienten von der Compliancekontrolle wissen. Die höheren Complianceraten unter Advagraf[®] können mit der einmal täglichen Einnahme erklärt werden. Die wenigsten Drug Holidays wurden während der Prograf[®]-Phase dokumentiert, die meisten Drug Holidays wurden bei der Kontrollgruppe der Klein-Studie beobachtet. Trotz der pharmazeutischen Betreuung fielen die Complianceraten, außer der Taking Compliancerate, der Interventionsgruppe von Klein et al. geringer aus als in der aktuellen Studie. Möglicherweise ist dies auf den Abstand zum Transplantationszeitpunkt zurückzuführen. Die in die Studie von Klein et al. eingeschlossenen Patienten wurden ungefähr eine Woche vor der geplanten Entlassung aus dem Krankenhaus in die Studie aufgenommen und waren somit ganz neu mit der Einnahme der Immunsuppressiva konfrontiert. Die Patienten der jetzt durchgeführten Studie waren laut Einschlusskriterium bereits mindestens seit einem halben Jahr transplan-

tiert, bevor sie in die Studie eingeschlossen werden konnten. Doch auch bei Vergleich der in dieser Studie ermittelten Complianceraten der am ehesten vergleichbaren Gruppe 1 (> 6 m.p.t. < 2 y.p.t.) mit den Complianceraten der Interventionsgruppe der Klein-Studie ist zu erkennen, dass die Complianceraten der Interventionsgruppe von Klein et al. geringer ausfallen als in der aktuellen Studie.

5.3.1 Dosing Compliance (Primäre Zielgröße)

Die Dosing Compliance, definiert als Prozent der Tage, an welchen das Arzneimittel korrekt eingenommen wurde, wurde als primäre Zielgröße festgelegt, da sie die Regelmäßigkeit der Entnahme aus dem MEMS[®]-Behälter und damit der Arzneimitteleinnahme widerspiegelt. Die Einhaltung dieser Regelmäßigkeit ist bei der Einnahme von Immunsuppressiva unumgänglich, um Rejektionen zu vermeiden. Leider gibt die Dosing Compliance jedoch keine Information über das korrekte Einhalten des vorgegebenen Einnahmeintervalls oder über Tage, an welchen unter- oder überdosiert wurde. Die während der Advagraf[®]-Phase mittels MEMS[®] gemessene Dosing Compliance fiel höher aus als während der Prograf[®]-Phase. Mittels Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test konnte ein auffälliger Unterschied zwischen der Einmal- und Zweimalgabe bezüglich der Dosing Compliance festgestellt werden ($p=0,003$). Dies entspricht unseren Erwartungen, da die einmal tägliche Arzneimittelgabe im Allgemeinen mit höherer Compliance verbunden ist.

5.3.2 Determinanten der Dosing Compliance

De Geest et al. haben bereits 1995 beschrieben, dass Non-Compliance ein multifaktorielles Geschehen ist und mit vielen Einflüssen korreliert (De Geest et al., 1995). Daher wurde in der vorliegenden Arbeit der Einfluss der vier Determinanten Alter, Geschlecht, Diagnose und Komplexität des Therapieschemas auf die Compliance genauer untersucht. Es wird angenommen, dass die Compliance mit dem Alter bis zum Ende der siebten Lebensdekade ansteigt und bedingt durch die Zunahme von altersbedingten Erkrankungen, wie eingeschränkter Mobilität oder Demenzerkrankungen anschließend wieder abnimmt. Schweizer et al. berichteten in ihrer Studie von höheren Complianceraten bei Patienten über 40 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten (Schweizer et al., 1990). Hinkin et al. beobachteten den Zusammenhang von besserer Compliance älterer Patienten und auch Denhaerynck et al. zeigten, dass Non-Compliance mit dem Alter < 20 Jahre gehäuft vorkommt (Hinkin et al. 2004, Denhaerynck et al., 2005). Im Gegensatz dazu konnten hier nur geringe und mit Prograf[®] und Advagraf[®] gegensätzliche Zusammenhänge mit dem Parameter Alter nachgewiesen werden. Während der Prograf[®]-Phase waren eher ältere Patienten Dosis compliant, wobei es während der Advagraf[®]-Phase genau umgekehrt war und eher jüngere Patienten eine hohe Dosing Compliance aufwiesen. Möglicherweise profitieren daher vor allem jüngere Patienten

von der einmal täglichen Einnahme. Außerdem schien die Anzahl einzunehmender Arzneimittel einen Einfluss auf die Compliance zu haben. Die Compliance nahm mit steigender Anzahl einzunehmender Arzneimittel ab. Das entsprach unseren Erwartungen, denn es wurde schon für unterschiedliche Patientenkollektive gezeigt, dass die Compliance mit zunehmender Anzahl einzunehmender Arzneimittel sinkt (Rudd 1993, Kjellgren et al. 1995, Laedrach-Hofmann und Bunzel, 2000b, Vasquez et al. 2003). Zwischen den Determinanten Geschlecht oder primäre Diagnose konnte kein Zusammenhang mit der Dosing Compliance hergestellt werden, obwohl in der Literatur bezüglich des Geschlechts häufig beschrieben ist, dass männliche Patienten, eine geringere Compliance aufweisen als weibliche Patienten (Denhaerynck et al., 2007, Arnold, 2005). Sowohl während der Prograf®- als auch der Advagraf®-Phase wiesen Patienten mit bestimmten primären Diagnosen vereinzelt niedrigere Complianceraten auf. Eine hinreichende Erklärung dafür konnte nicht gefunden werden. Möglicherweise tendieren Patienten mit Zirrhosen ethyltoxischer Genese aufgrund der mit der ursächlichen Suchtkrankheit verbundenen typischen Probleme zu schlechteren Complianceraten. Gleiches gilt für Hepatitis C-Patienten, bei welchen häufig durch die Persistenz der viralen Erkrankung nach Lebertransplantation schlechtere Complianceraten beschrieben werden.

5.3.2 Taking Compliance

Die Taking Compliance gibt per definitionem an, wie viel Prozent der eingenommenen Dosen im Vergleich zu den verordneten Dosen eingenommen wurden. Die Messung der Taking Compliance hat den Vorteil, dass Unter- beziehungsweise Überdosierungen erfasst werden. Das in Prozent angegebene Ergebnis kann bei Überdosierung somit auch über 100% liegen und der Bereich zur Einstufung der Compliance wurde auf 90% bis 110% festgelegt. Leider kann jedoch nicht festgestellt werden, ob Phasen der Unterdosierung mit Phasen der Überdosierung ausgeglichen wurden oder umgekehrt. Dementsprechend lagen die Taking Complianceraten erwartungsgemäß, sowohl bei der einmal als auch bei der zweimal täglichen Einnahme auf einem höheren Niveau als die Dosing- oder Timing Complianceraten, bei welchen kein Ausgleich von Unter- und Überdosierung stattfindet. Die in der vorliegenden Studie gemessenen Taking Complianceraten sind hoch und variieren nicht stark zwischen den drei Subgruppen. Daraus kann geschlossen werden, dass sich die Patienten der Wichtigkeit bewusst sind, ihre immunsuppressiven Arzneimittel regelmäßig einzunehmen. Die Taking-Non-Complianceraten lagen während der Prograf®-Phase bei 15% und während der Advagraf®-Phase bei 3%. Obwohl die Differenz zwischen der Non-Compliance mit einmal und zweimal täglicher Einnahme größer war, als bei der Dosing- oder Timing Compliance, fiel der Unterschied nicht auffällig aus (p -Wert= 0,077). Das kann darauf zurückzuführen sein, dass zwischen der separaten Darstellung der Ergebnisse und der Berechnung der p -

Werte einer verbundenen Stichprobe mittels Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test unterschieden werden muss. In die separate Darstellung gingen die Daten aller Patienten ein, wohingegen in die Berechnung des p-Wertes jeweils nur die Daten von 59 Patienten eingingen für die mittels MEMS[®] gemessene Complianceraten sowohl während der Prograf[®]-Phase, als auch Advagraf[®]-Phase vorlagen. Bei den fehlenden Patienten konnte jeweils nur einen Beobachtungsphase ausgewertet werden, da sie beispielsweise in der ersten Beobachtungsphase den MEMS[®]-Behälter nicht benutzten oder nach Umstellung auf Advagraf[®] ihre Studienteilnahme beendeten.

5.3.3 Timing Compliance

Die Timing Complianceraten, definiert als Prozent der Dosen, die im richtigen Zeitintervall eingenommen wurden, lagen auf einem etwas niedrigeren Niveau als die gemessenen Dosing- und Taking Complianceraten. Drent et al. beschrieben ebenfalls geringe Timing Complianceraten bei lebertransplantierten Patienten (Drent et al., 2005). Dies lässt darauf schließen, dass einigen Patienten zwar bewusst ist, dass sie ihre Arzneimittel einnehmen sollten. Sie sind jedoch entweder nicht genügend darüber aufgeklärt, dass es auch notwendig ist, den richtigen zeitlichen Abstand zwischen den Einnahmen einzuhalten, oder aber sie wissen zwar von der Notwendigkeit, das 12- bzw. 24-Stundenintervall einhalten zu müssen, schaffen es jedoch nicht diese Anforderung in ihren Alltag zu integrieren. Erwartungsgemäß konnte wiederum ein auffälliger Unterschied zwischen einmal und zweimal täglich notwendiger Einnahme gefunden werden. Es wurde eine deutlich bessere Timing Compliancerate mit Advagraf[®] beobachtet. Dies kann bedeuten, dass die Anforderung an die Patienten ihr Immunsuppressivum im richtigen zeitlichen Abstand einzunehmen beim 24-Stunden-Rhythmus, also bei der Einmaleinnahme, einfacher im Alltag umsetzbar ist, als die zweimal tägliche Einnahme im 12-Stunden-Rhythmus. Die einmalige Einnahme von Tacrolimus morgens eine Stunde vor, beziehungsweise 2 Stunden nach dem Frühstück in die tägliche Routine aufzunehmen, bereitet den wenigsten Patienten Probleme. Danach ist die Immunsuppression für 24 Stunden gegeben.

5.3.4 Drug Holidays

Die so genannten Arzneimittelferien (Auslassen der Medikation ≥ 48 Stunden), können einen bedeutenden Risikofaktor für akute Abstoßungsepisoden und folgenden Transplantatverlust darstellen. Umso bedenklicher sind die beobachteten niedrigen Complianceraten bezüglich den Drug Holidays. Lediglich 68% der Patienten zeigten bei der einmal täglichen Einnahme von Advagraf[®] und 87% der Patienten bei der zweimal täglichen Einnahme von Prograf[®] Compliance bezüglich der Drug Holidays. Es kam also zu auffällig mehr Drug Holidays während der Advagraf[®]-, als während der Prograf[®]-Phase. Begründet werden kann die geringere

Anzahl an Drug Holidays bei der zweimal täglichen Einnahme mit der geringeren Chance Prograf® zweimal am Tag zu vergessen. Oft wird wenigstens eine Prograf®-Dosis pro Tag eingenommen. Bei Advagraf® wurde ein Drug Holiday bereits dokumentiert, sobald eine Einzeldosis ausgelassen wurde, da bis zur übernächsten Einnahme bereits 48 Stunden vergangen sind. Im Falle Prograf® wurde ein Drug Holiday erst als solcher registriert, wenn drei Einzeldosen nicht eingenommen wurden. Die Wahrscheinlichkeit drei Dosen hintereinander auszulassen ist laut Comté et al. um die Hälfte geringer als nur eine Dosis pro Tag auszulassen (Comté et al., 2007). Zur besseren Vergleichbarkeit könnten für die Definition der Drug Holidays verschiedene Einnahmepausen abhängig vom Dosierungsintervall festgelegt werden. So könnte man für Prograf® die Einnahmepause bei 48 Stunden belassen und für Advagraf® eine Einnahmepause von 72 Stunden als Drug Holiday definieren, da dann ebenso wie bei Prograf® zur Dokumentation eines Drug Holidays drei Einzeldosen ausgelassen werden müssten. Wendet man diese Definition auf die Messungen der Drug Holidays in der vorliegenden Studie an, wären 81% der Patienten mit der einmal täglichen Regeleinnahme von Advagraf® bezüglich der Drug Holidays als compliant einzustufen. Dieses Ergebnis scheint den Sachverhalt besser abzubilden und wäre mit der Compliancerate bezüglich der Drug Holidays mit Prograf® vergleichbar. Es gibt über die unterschiedlichen Berechnungsmodalitäten zwar Diskussionen unter den Spezialisten, aber bisher keine Definitionen in Abhängigkeit von der Dosierungsfrequenz.

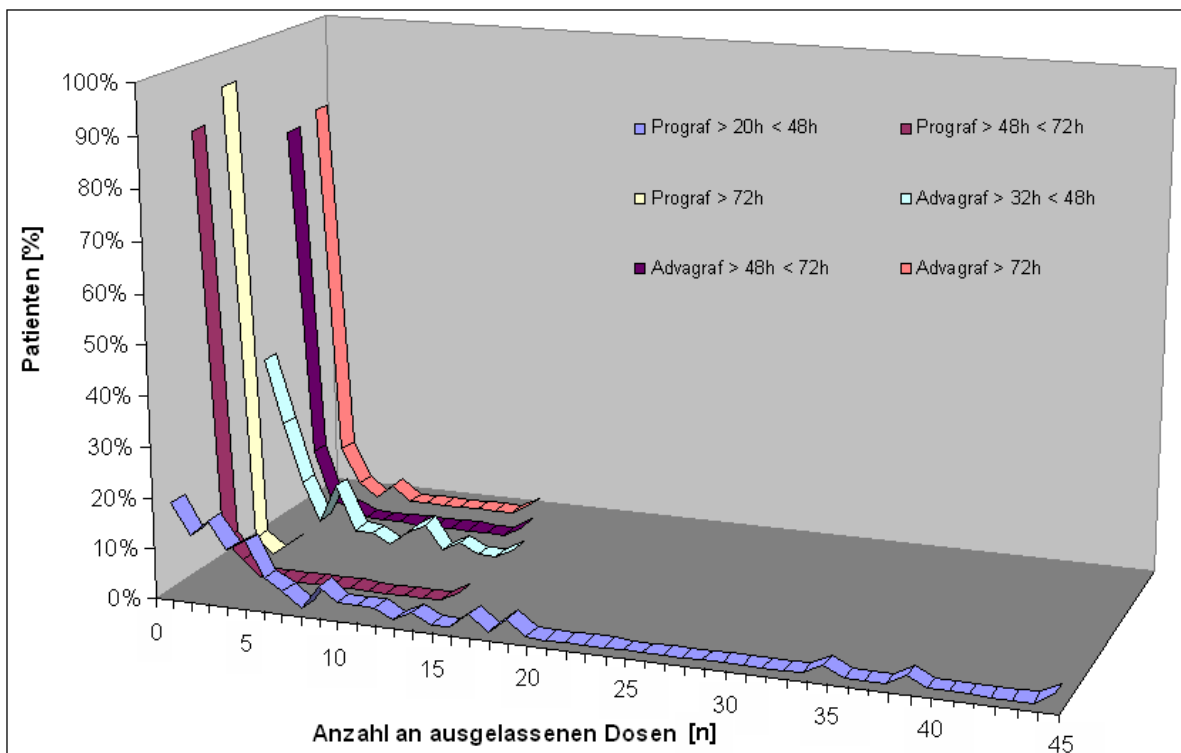


Abb. 56: Anteil an Patienten und Anzahl ausgelassener Dosen bei unterschiedlich definierten Zeitintervallen ohne Einnahme; Prograf®: > 20 Stunden < 48 Stunden, > 48 Stunden < 72 Stunden, > 72 Stunden; Advagraf®: > 32 Stunden < 48 Stunden, > 48 Stunden < 72 Stunden, > 72 Stunden

Im 3D-Liniendiagramm (Abbildung 56) wurden die Drug Holidays für drei unterschiedliche Zeitintervalle berechnet und zwischen Prograf® und Advagraf® verglichen. Die Intervallgrenzen wurden auf 8 Stunden nach dem regulären Einnahmeintervall (Prograf®: 12 → 20 Stunden, Advagraf®: 24 → 32 Stunden) und bis 48 Stunden, das heißt bis zur Dokumentation eines Drug Holidays bzw. bis 72 Stunden, das heißt bis zur Dokumentation eines Drug Holidays gemäß Vrijens et al., festgelegt (Vrijens et al., 2008). Sowohl bei Prograf®, als auch bei Advagraf® wurden am meisten Dosen im Intervall von > 20 Stunden < 48 Stunden (blau), beziehungsweise > 32 Stunden < 48 Stunden (türkis) ausgelassen. Nur 18% der an der Studie teilnehmenden Patienten zeigten während der Prograf®-Phase keine Dosisauslassung im Intervall von > 20 Stunden < 48 Stunden (blau). 12% der Patienten ließen in dieser Zeitkategorie während der 6-monatigen Beobachtungsphase einmal eine Dosis aus, 15% zweimal und 10% der Patienten dreimal. Während der Advagraf®-Phase wiesen 36% der Patienten keine Dosisauslassung im Intervall von > 32 Stunden < 48 Stunden auf. In dieser Zeitkategorie ließen 23% der Patienten einmal eine Dosis aus, 11% nahmen zweimal und 3% dreimal Dosen nicht ein. Wie bereits beschrieben, ist es generell sehr viel wahrscheinlicher eine Dosis pro Tag als zwei Dosen täglich auszulassen. Daher sind bei Prograf® sehr viele fehlende Einnahmen im kurzen Zeitintervall zu verzeichnen. Die Raten an ausgelassenen Dosen > 48 Stunden < 72 Stunden und sogar > 72 Stunden sind während der Advagraf®-Phase höher ausgefallen. Obwohl es also zu deutlich mehr Einnahmepausen von > 20h < 48 Stunden unter Prograf® als unter Advagraf® > 32 Stunden < 48 Stunden kam, wurden unter Advagraf® mehr Drug Holidays registriert, da diese als Einnahmepausen von mehr als 48 Stunden definiert waren. Das Transplantat ist bei Auslassen einer Dosis von Prograf® lediglich zwölf Stunden ungeschützt, wobei es bei Vergessen einer Advagraf®-Dosis 24 Stunden ohne immunsuppressiven Schutz ist. Vergleicht man hingegen die Bedeutung eines Drug Holidays ist ein auftretender Drug Holiday bei Prograf® gravierender einzustufen, denn der Wirkspiegel nach der letzten Prograf®-Einnahme wird lediglich 12 Stunden aufrechterhalten, wohingegen die Wirkung bei Advagraf® über 24 Stunden nach der letzten Einnahme anhält. Somit sind bei Advagraf® 24 Stunden des 48-stündigen Drug Holidays ungedeckt, während es bei Prograf® 36 Stunden sind. Es kann nicht abschließend beurteilt werden, bei welchem der beiden Präparate das Auslassen von Dosen für das klinische Outcome des einzelnen Patienten schwerwiegender ist.

5.3.5 Vergessene Einnahmen

Bei der Auswertung der vergessenen Einnahmen ist deutlich zu erkennen, dass während der Prograf®-Phase beinahe doppelt so viele ausgelassene Dosen zu verzeichnen waren, als während der Advagraf®-Phase. Dies bestätigt, dass es bei einem Therapieschema zur zweimal täglichen Einnahme häufiger zu Dosisauslassungen kommt, jedoch wird, wie bereits

beschrieben, meist wenigstens eine der beiden Dosen eingenommen. Definitionsgemäß gingen die meisten dieser Auslassungen daher nicht über die 48 Stunden-Grenze und die Patienten wurden nicht als non-compliant bezüglich den Drug Holidays während der Prograf®-Phase eingestuft. Außerdem wurde entsprechend der Studie von Comté et al. beobachtet, dass das Einhalten der abendlichen Einnahme im korrekten Zeitintervall schwieriger war, als das zeitlich korrekte Einnehmen der Morgendosis (Comté et al., 2007). Die Patienten, die bevorzugt die Abenddosis vergaßen einzunehmen, profitierten am meisten von der Umstellung auf die einmal tägliche, morgendliche Einnahme von Advagraf®. Bei der wochentags-spezifischen Analyse tendierten die Patienten erwartungsgemäß dazu Dosen eher am Wochenende auszulassen. Ein Grund dafür könnte sein, dass der Tagesablauf am Wochenende weniger geregelt ist. Möglicherweise vernachlässigen beispielsweise berufstätige Patienten durch Vergessen oder Absicht die Tabletteneinnahme analog zur fehlenden Arbeitsverpflichtung am Wochenende. Während der Prograf®-Phase wurden Dosen bevorzugt an Samstagen und während der Advagraf®-Phase bevorzugt sonntags nicht eingenommen. Die Studien von Vrijens und Kaiser bestätigen die Korrelation. Auch in deren Studien tendierten die Patienten zu Dosisauslassungen besonders am Wochenende (Vrijens, 2008, Kaiser V., 2009).

5.4 Compliance mit der immunsuppressiven Therapie gemäß Pill Count

Die Ergebnisse des Pill Counts waren sowohl bei Einnahme von Prograf® als auch von Advagraf® mit der jeweils gemessenen Taking Compliance vergleichbar, was die Zuverlässigkeit der Messergebnisse der MEMS® bestätigt. Außerdem war dabei erneut ein leichter Trend zu höherer Compliance in der Advagraf®-Phase zu erkennen. In den Studien von Klein et al. und Kaiser wurde der Pharmacy Refill ausgewertet. Im Unterschied zum Pill Count werden dabei nicht die noch im MEMS®-Behälter enthaltenen Kapseln gezählt, sondern der MEMS®-Behälter erst aufgefüllt, sobald sich keine Kapseln mehr darin befinden. Die Berechnung der Compliancerate erfolgt beim Pharmacy Refill durch Division der Anzahl abgegebener Kapseln durch die Anzahl verordneter Kapseln und Multiplikation mit 100. Die Berechnung der Compliancerate beim Pill Count erfolgt ähnlich durch Division der Anzahl an Kapseln, welche dem Behälter entnommen wurden durch die Anzahl an Kapseln, die dem Behälter entnommen werden sollten und Multiplikation mit 100. Im Vergleich zu den Ergebnissen der Klein- und Kaiser-Studien fielen in der vorliegenden Studie die mittels Pill Count ermittelten Complianceraten ebenfalls deutlich höher aus. Der Pill Count hat sich in der Praxis nur bedingt bewährt, denn aufgrund von häufigen Dosisveränderungen und der Einführung der neuen Wirkstärke 3 mg von Advagraf® ab Mitte 2009 war die Dokumentation sehr aufwändig und anfällig für Fehler. Besonders schwierig war es, wenn Patienten durch den Hausarzt auf eine neue Dosis eingestellt wurden, denn die meisten Patienten teilten diese Umstellung der Kranken-

hausapothekerin nicht direkt mit, obwohl sie darum gebeten wurden. Oft vergaßen sie das genaue Datum, an welchem die Dosisanpassung erfolgte, sodass nicht exakt berechnet werden konnte, wie viele Dosen verordnet waren. Der Pill Count eignet sich als Compliance-messmethode eher für Arzneimittel, bei denen die Dosierung nicht ständig angepasst werden muss. Auch war nicht immer nachvollziehbar, ab wann der Patient die Wirkstärke 3 mg anstelle von drei 1 mg Kapseln einnahm. War die Bestimmung an eingenommenen oder an verordneten Kapseln sehr undurchsichtig, konnte für den jeweiligen Patienten kein Pill Count durchgeführt werden. Außerdem konnte bei einigen wenigen Patienten beobachtet werden, dass sie leere MEMS[®]-Behälter mitbrachten, obwohl sie vorher schriftlich daran erinnert wurden, den Behälter inklusive der noch darin befindlichen Kapseln mitzubringen. Dies könnte daran liegen, dass diese Patienten bereits vermuteten, dass die Kapseln gezählt werden würden und sie daher den MEMS[®]-Behälter zuhause entleerten. Dieses Phänomen wurde auch in einer Studie zur Untersuchung der Compliance von Hypertonie-Patienten beobachtet, die mit einem Vorrat für 150 Tage versorgt waren. Nach 100 Tagen brachten 10% der Patienten jedoch leere Arzneimittelbehälter in die Sprechstunde mit, was in der Studie auf ein „Pill dumping“ zurückgeführt wurde (Rudd et al. 1989). Trotz der beschriebenen Nachteile hat sich der Einsatz des Pill Counts zur Verifizierung der mittels MEMS[®] ermittelten Daten bewährt. Insbesondere bei den zwei Patienten, die ihren MEMS[®]-Behälter nur einmal täglich öffneten und die zweite Dosierung vorrichteten, konnte mit dem Pill Count dieses Verhalten nachvollzogen werden, da die mittels Pill Count berechnete Compliancerate im vorgegebenen Bereich von $\geq 90\%$ und $\leq 110\%$ lag.

5.5 Compliance mit der immunsuppressiven Therapie gemäß Patientenbefragung

5.5.1 Fragebogen nach Morisky

Insgesamt 10 Patienten während der Prograf[®]-Phase und 5 Patienten während der Advagraf[®]-Phase beantworteten mindestens eine Frage des Morisky-Fragebogens mit „ja“. Die Ergebnisse verbesserten sich während der Advagraf[®]-Phase, woraus geschlossen werden kann, dass die Patienten selbst davon überzeugt waren mit der einmal täglichen Einnahme weniger nachlässig zu sein, als mit der zweimal täglichen Einnahme. Vergleicht man die Ergebnisse aus dem Morisky-Fragebogen intraindividuell mit den Ergebnissen der Messung mittels MEMS[®] ist zu erkennen, dass einer der 10 Patienten während der Prograf[®]-Phase und einer der 5 Patienten während der Advagraf[®]-Phase mittels MEMS[®] ebenfalls als non-compliant eingestuft wurde. Insgesamt 4 der 15 Patienten, die eine mäßige Compliance gemäß Morisky-Fragebogen zeigten, wiesen eine niedrige Timing Compliancerate auf. Es gab jedoch auch einige Patienten, die nach den Ergebnissen aus der Befragung als compliant eingestuft wurden, da sie alle Fragen mit „nein“ beantworteten, obwohl sie bei der Messung

mittels MEMS[®] Non-Compliance zeigten. Es ist anzunehmen, dass diese Patienten ihre Non-Compliance maskieren wollten oder ein mangelndes Bewusstsein für die Problematik aufweisen. Auffällig war, dass prozentual in beiden Beobachtungsphasen die wenigsten Patienten aus Gruppe 2 mit mittlerem Zeitabstand zur Transplantation (13%) eine Frage des Morisky-Fragebogens mit „ja“ beantworteten. Sie sahen sich damit am wenigsten nachlässig bei der Einnahme ihres Immunsuppressivums. Obwohl sich der Morisky-Fragebogen bereits bei Hypertonie- und Diabetes Mellitus-Patienten bewährt hat mit geringem Zeitaufwand Complianceprobleme aufzudecken, muss die eingeschränkte Zuverlässigkeit dieser subjektiven, auf Patientenaussagen basierenden Methode besonders bei klinischen Studien beachtet werden. Außerdem misst der Morisky-Fragebogen nur das Vorhandensein, nicht aber die Häufigkeit von non-compliantem Verhalten. 2007 prüften Greulich et al. daher den in England entwickelten und für die Studie ins Deutsche übersetzten MARS-Fragebogen (Medication Adherence Report Scale) (Greulich et al., 2007). Der Fragebogen beruht, wie der Morisky-Fragebogen, auf 5 Items, die non-compliantes Verhalten beschreiben. Im Gegensatz zum Morisky-Fragebogen werden die Patienten gebeten, ihr eigenes Verhalten in Bezug auf die Häufigkeit zu bewerten. Dazu steht ihnen die Antwortskala „nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“ und „immer“ zur Verfügung. Jedes Item wird mit 1 bis 5 Punkten bewertet und ein Summenscore von 5 bis 25 Punkten errechnet. Je höher der Summenscore, desto höher die Compliance (Mahler et al., 2009). Der MARS-Fragebogen stellte sich als geeignete Methode heraus, um das Risiko von Patienten für Non-Compliance aufdecken (Mahler et al., 2010). Dessen Einsatz kann in weiteren Studien empfohlen werden.

5.5.2 Selbsteinschätzung der Patienten

Die Ergebnisse der Selbsteinschätzung der Patienten erwiesen sich als überwiegend kongruent zu den Ergebnissen der Compliancemesung mittels MEMS[®]. Bei etlichen Patienten, die angaben, Prograf[®] oder Advagraf[®] in den vorangegangenen 4 Wochen vergessen zu haben, waren auch tatsächlich eine oder mehrere vergessene Einnahmen oder Drug Holidays mittels MEMS[®]-Auswertung nachzuweisen. Der Anteil an Patienten, bei welchen die Angabe an versäumten Dosen mit den Daten der Compliancemesung mittels MEMS[®] übereinstimmte, konnte nicht berechnet werden, weil der Zeitraum bei der Selbsteinschätzung nicht dokumentiert wurde. Der Patient hätte das Datum dokumentieren müssen, an welchem er die Frage beantwortete, um die Selbsteinschätzung mit dem diesen Zeitraum betreffenden Compliancemuster vergleichen zu können. Umgekehrt gab es auch Patienten, die mitteilten, dass sie nie eine Einnahme vergaßen, obwohl sie Lücken im Compliancemuster aufwiesen. Diese Patienten wollten wahrscheinlich eine bessere Compliance vortäuschen. In Übereinstimmung mit der häufigeren Dosisauslassung während der Prograf[®]-Phase im Vergleich zur der Advagraf[®]-Phase, gaben auch mehr Patienten an, eine oder mehrere Dosen von Pro-

graf[®] ausgelassen zu haben. Auch die Einschätzung der Anzahl an Dosisauslassungen fiel bei Prograf[®] höher aus. Zwei Patienten gaben sogar an Prograf[®] viermal in den letzten 4 Wochen vergessen zu haben. Interessanterweise schätzten Patienten aus Gruppe 3 ihre ausgelassenen Dosen in beiden Phasen gering ein, obwohl sie im Gruppenvergleich bei fast allen eingesetzten Messmethoden die geringsten Complianceraten zeigten. Vielleicht wollten auch sie dadurch eine hohe Compliance vorspiegeln. Bei der zweimal täglichen Einnahme gehörte die Hälfte der bezüglich Selbsteinschätzung eingestuften non-complianten Patienten Gruppe 1 an. Offensichtlich profitierte diese Patientengruppe am meisten, denn unter dem einmal täglichen Therapieregime gab nur 1 Patient der Gruppe 1 an Advagraf[®] in den letzten 4 Wochen vergessen zu haben. Bei der Interpretation der Selbsteinschätzung muss immer auch die Vergesslichkeit der Patienten und das Nichtwahrnehmen einer ausgelassenen Einzeldosis bedacht werden.

5.5.3 Mahlzeitenabhängige Einnahme

Die Ergebnisse bezüglich der mahlzeitenabhängigen Einnahme zeigen, dass vielen Patienten nicht bewusst ist, dass sie Tacrolimus eine Stunde vor dem Essen, beziehungsweise zwei Stunden nach dem Essen einnehmen sollten, um eine hohe Resorption und damit höhere Bioverfügbarkeit zu erzielen. Da etwas mehr Patienten den Einnahmeabstand zur Mahlzeit mit der einmal täglichen Einnahme besser einhalten konnten, kann daraus geschlossen werden, dass die Einnahme womöglich besser mit dem Frühstück koordiniert werden kann, als mit Frühstück und Abendessen. Unter Prograf[®]-Therapie wählten unwesentlich mehr Patienten ein korrektes Einnahmeintervall als unter Advagraf[®]-Therapie. Dies kann daran liegen, dass die Patienten aus Gruppe 2 und 3 bereits seit mehreren Jahren ein festes Intervall hatten, wobei sich die Patienten nach Umstellung auf Advagraf[®] erst an einen neuen Rhythmus und eventuell an neue Einnahmezeiten gewöhnen mussten. Da die abendliche Einnahme entfiel, veränderten beispielsweise mehrere Patienten die Uhrzeit der Einnahme am Morgen.

5.5.4 MESI-Fragebogen

Die sieben Items der Medikamenten-Erfahrungs-Skala für Immunsuppressiva erfassen sowohl subjektive Erfahrungen der Patienten im Umgang mit den eingesetzten Immunsuppressiva nach Organtransplantation, als auch kognitive Wahrnehmungen bezüglich der Immunsuppressiva und ihrer unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die Ergebnisse des Ende 2004 erstmals eingesetzten Messinstruments wurden von Goetzmann et al. mit den Werten weiterer psychosozialen Patientenfragebögen, wie dem SOC-13 (Sense of Coherence Scale), dem HADS-Fragebogen (Hospital Anxiety and Depression Scale), dem SF-36 (Short Form

Health Survey zum Gesundheitszustand), dem FLZ (Fragebogen zur Lebenszufriedenheit und dem F-SOZU (Fragebogen zur sozialen Unterstützung) verglichen. Dabei korrelierten die MESI-Werte signifikant bzw. hochsignifikant mit den Werten der soeben beschriebenen Screeninginstrumente (Goetzmann et al., 2004). Die mittlere Gesamtpunktzahl im MESI-Fragebogen lag während der Prograf[®]-Beobachtungsphase bei durchschnittlich $14,5 \pm 6,5$ Punkten, während der Advagraf[®]-Beobachtungsphase bei $14,2 \pm 6,4$ Punkten und somit jeweils höher als der von Goetzmann et al. bei lebertransplantierten Patienten bestimmte durchschnittliche Summenwert von 12,87 (Goetzmann et al., 2004). Da die Erfahrungen und Überzeugungen bezüglich der Immunsuppressiva negativer sind, desto höher der ermittelte Wert ist, kann geschlossen werden, dass die in vorliegender Studie beobachteten Patienten ein höheres Risiko für Non-Compliance aufweisen. Zudem konnten tendenziell geringere Gesamtpunktzahlen und damit eine etwas höhere Compliance mittels MESI-Fragebogen unter Advagraf[®] beobachtet werden, was aus positiveren Erfahrungen und Überzeugungen bei einmal täglicher Einnahme resultieren kann. Der MESI-Fragebogen wurde von Rath et al. in einer Querschnittsstudie mit 167 nierentransplantierten Patienten sowie in der Langzeitcompliance-Studie von Kaiser eingesetzt (Rath et al., 2008, Kaiser V., 2009). Rath et al. beschrieben, dass 48% der 167 Patienten 15 oder mehr Summenwerte und damit ein erhöhtes Risiko für Non-Compliance aufwiesen (Rath et al., 2008). Kaiser berichtete von einem ähnlichen Ergebnis, denn bei 56% der von ihr beobachteten Patienten wurden 15 oder mehr Summenwerte gezählt (Kaiser V., 2009). In der vorliegenden Studie wurde ein sehr ähnlicher Anteil an Patienten mit 15 oder mehr Summenwerten ermittelt. 55% der 56 befragten Patienten unter Prograf[®] und 46% der 57 befragten Patienten unter Advagraf[®] wiesen 15 oder mehr Summenwerte auf. Zudem beschrieben Rath et al., dass Patienten mit größerem Zeitabstand zur Transplantation ein stärkeres Empfinden für unerwünschte Arzneimittelwirkungen zeigen (Rath et al., 2008). Das konnte sowohl in der Studie von Kaiser, als auch in der vorliegenden Studie bestätigt werden, denn der Anteil von Patienten mit mehr als 15 Summenwerten war in der Subgruppe mit längstem Abstand zum Transplantationszeitpunkt in der Prograf[®]- und Advagraf[®]-Phase größer als im Durchschnitt. Diese Patienten wiesen damit ein erhöhtes Risiko für Non-Compliance auf. Im Vergleich zu den anderen eingesetzten Methoden, wie dem Morisky-Fragebogen (17% Non-Complier während der Prograf[®]-Phase vs. 8% Non-Complier während der Advagraf[®]-Phase) oder der Selbsteinschätzung (21% Non-Complier während der Prograf[®]-Phase vs. 17% während der Advagraf[®]-Phase), äußerten viele Patienten, dass sie Schwierigkeiten beim Beantworten des Fragebogens hatten, was erklären könnte, dass mit 55% bzw. 46% überdurchschnittlich viele Patienten als non-compliant bezüglich des MESI-Fragebogens eingestuft wurden und die Ergebnisse bezüglich des MESI-Fragebogens damit sowohl während der Prograf[®]-Phase, als auch während der Advagraf[®]-Phase stark von den Ergebnissen anderer Methoden abwichen.

5.6 Sozialmedizinische Aspekte nach Lebertransplantation

Psychische Belastungen wie beispielsweise „vermehrte Angst“ oder „vermehrter Ärger“ scheinen mit dem Phänomen der Non-Compliance verbunden zu sein, indem sie die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Non-Compliance bei Transplantationspatienten erhöhen (Dew et al. 1996). Als psychische Morbidität bei Transplantationspatienten werden depressive Störungen und Angststörungen, sowie posttraumatische Belastungsstörungen (PTSD) beschrieben (Bunzel et al. 2005, 2007). Die Prävalenz einer depressiven Störung lag bei herztransplantierten Patienten bei über 17% und die einer posttraumatischen Belastungsstörung bei annähernd 14% (Dew et al. 1996). In der Studie von Erim et al. wurde untersucht, ob eine eingeschränkte Compliance bezüglich Immunsuppressiva mit hohen psychischen Belastungen und einer reduzierten Lebensqualität assoziiert ist (Erim et al., 2008). Mittels MESI-Fragebogen wurden insgesamt 64 Patienten nach Lungen- und/oder Herztransplantation in Patienten mit guter Compliance und Patienten mit eingeschränkter Compliance eingeteilt. Zudem wurden Angst und Depressivität mittels HADS-Fragebogen, psychische und körperliche Lebensqualität mittels SF-12, sowie posttraumatische Stresssymptomatik mittels Posttraumatische Stress Skala-10 (Maercker, 1998) erfasst und anschließend der ermittelten Compliance gegenübergestellt.

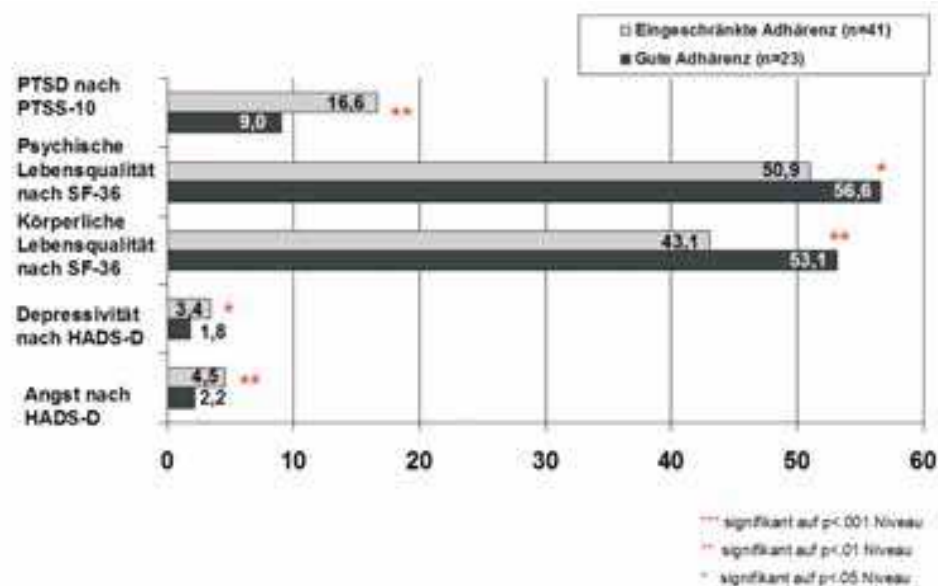


Abb. 57: Vergleich der psychischen Belastungen und Lebensqualität der Patienten und „guter“ und „eingeschränkter“ Compliance (=Adhärenz) nach Erim et al. (Erim et al., 2008)

Aus Abbildung 57 wird deutlich, dass sich die Gruppen der Patienten mit „guter“ und „eingeschränkter“ Adhärenz in Bezug auf Depressivität ($p = 0,041$), Angst ($p = 0,006$) und posttraumatischer Belastungssymptomatik ($p = 0,007$) sowie psychischer ($p = 0,011$) und körperlicher Lebensqualität ($p = 0,001$) signifikant voneinander unterschieden. Patienten mit eingeschränkter Arzneimittelcompliance wiesen höhere psychische Belastungen sowie eine nied-

rigere körperliche und psychische Lebensqualität auf, sodass auch hier ein Zusammenhang zwischen psychischen Belastungen und eingeschränkter Arzneimittelcompliance zu erkennen ist. Psychische Morbidität und Lebensqualität von transplantierten Patienten sollten dementsprechend regelmäßig bestimmt werden, um bei Bedarf frühzeitig psychosoziale Interventionen zu entwickeln. Dadurch kann Compliance gefördert und ein gutes Transplantationsoutcome erzielt werden.

5.6.1 Patientenwissen zum Studienablauf

Ziele des standardisierten ca. 20-minütigen Aufklärungsgespräches waren es den Patienten umfassend über den Ablauf und über die Hintergründe der Studie aufzuklären und ihn mit den MEMS[®]-Behältern vertraut zu machen. Der Fragebogen zum Patientenwissen diente anschließend dazu, die Qualität des Aufklärungsgespräches zu evaluieren. Es sollte untersucht werden, ob die in die Studie eingeschlossenen Patienten nach dem Aufklärungsgespräch alle Informationen zum Ablauf der Studie verstanden hatten und ob sie Bedenken, Ängste oder Zweifel gegenüber der Studie, beziehungsweise gegenüber der Umstellung auf Advagraf[®] hegten. Die Rücklaufquote des Fragebogens war sehr hoch und es war ersichtlich, dass sich annähernd alle Patienten ausreichend informiert fühlten. Das persönliche Gespräch nutzte also in zweierlei Hinsicht. Die Patienten fühlten sich sicher und wussten, wen sie als Ansprechpartner kontaktieren konnten. Auch für die Studiendurchführung war es von Vorteil, denn die geringe Drop-Out-Rate und wenigen Handhabungsfehler während der Studie sind höchstwahrscheinlich auf die ausführlichen Hinweise zu Studienbeginn zurückzuführen.

5.6.2 Angst und Depression

Der HADS-Fragebogen (Hospital Anxiety and Depression Scale) ist ein wichtiges Messinstrument, um Patienten mit psychischer Morbidität mit mindestens einer der beiden Skalen Angst und/ oder Depression zu identifizieren. In dieser Arbeit wurde er eingesetzt, um zu ermitteln, wie viele der 56 befragten lebertransplantierten Patienten Symptome der Angst oder Depression zeigen. Die englische Originalversion - Hospital Anxiety and Depression Scale wurde von Herrmann et al. ins Deutsche übersetzt (Herrmann, 1995). Um die Patienten je nach Gesamtpunktzahl Kategorien von „unauffällig“ über „grenzwertig“ bis „auffällig“ ängstlich beziehungsweise depressiv zuzuordnen, legte Herrmann et al. die drei Wertebereiche 0-7 (=unauffällig), 8-10 (=grenzwertig) und ≥ 11 (=auffällig) fest (Herrmann et al., 1995). Einer einseitigen Antworttendenz wurde durch das Wechseln von positiv und negativ formulierten Fragen entgegengewirkt. Der Test ist validiert. In Tabelle 74 sind die Anteile an lebertransplantierten Patienten, welche in dieser Arbeit als unauffällig, grenzwertig, auffällig ängst-

lich bzw. depressiv mittels des HADS-Fragebogens eingestuft wurden den Untersuchungsergebnissen von Ewers bei lebertransplantierten Patienten gegenübergestellt (Ewers, 2005).

Tab. 74: Vergleich der Ergebnisse des HADS-Fragebogens mit den Ergebnissen von Ewers 2005

Kategorie	Prograf [®] -Phase n=56		Advagraf [®] -Phase n=56		Ewers, 2005 n=121	
	Angst	Depression	Angst	Depression	Angst	Depression
Unauffällig (≤ 7)	39 (70%)	40 (71%)	42 (75%)	42 (75%)	91 (75%)	102 (84%)
Grenzwertig (8-10)	8 (14%)	9 (16%)	7 (12,5%)	10 (18%)	15 (12,5%)	10 (9%)
Auffällig (≥ 11)	9 (16%)	7 (13%)	7 (12,5%)	4 (7%)	15 (12,5%)	9 (7%)

Die Ergebnisse bezüglich Angst während der Advagraf[®]-Phase gleichen den Ergebnissen aus der Studie von Ewers. Patienten der vorliegenden Studie wiesen jedoch vermehrt depressive Symptome auf. Entgegen unseren Erwartungen wiesen Patienten mit dem größten Zeitabstand zur Transplantation die höchsten Werte sowohl bei Angst, als auch Depression auf. Man würde eher erwarten, dass Patienten der Gruppe 1 (> 6 m.p.t. > 2 y.p.t.) ängstlich und depressiv sind, da sich als psychisch instabiler Zeitraum die Zeit zwischen einem halben und zwei Jahren postoperativ erwies (De Bona et al., 2000). Möglicherweise wurden jedoch die vor längerer Zeit transplantierten Patienten bereits wieder mit unerwünschten Wirkungen, wie Tumoren oder (Re-)Infektionen, oder sonstigen Komorbiditäten konfrontiert und müssen um ihre Gesundheit bangen. Dieses Ergebnis wurde durch die Ergebnisse der Lebensqualitätsmessung bestätigt. Patienten mit dem größten Abstand zur Transplantation hatten die geringste Lebensqualität.

5.6.3 Lebensqualität

Die Evaluierung der Lebensqualität nach Lebertransplantation stellt eine notwendige Ergänzung zu den Ergebnisparametern Morbidität und Mortalität dar, um die Qualität des körperlichen und psychischen Befindens des Patienten nach Lebertransplantation beurteilen zu können (Eypasch 1997; Troidl 1989). Zur Messung der Lebensqualität wurde der international bekannte und krankheitsübergreifende SF-36-Fragebogen eingesetzt, welcher ausreichend sensitiv für Veränderungsmessungen ist. Er ist ein Verfahren, das weltweit am häufigsten zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt wird, wenn auch bemängelt wird, „dass beim SF-36 eine sehr verhaltensorientierte Konzeptualisierung von Lebensqualität vorliegt“ (Bullinger, 2000). Neben den von Bullinger et al. beschriebenen Vergleichswerten klinischer Gruppen liegen auch Normwerte einer repräsentativen Bevölkerungsstichprobe vor (Bullinger et al., 1998), auf welche sich auch in dieser Studie bezogen wurde. Die in Tabelle 75 dargestellten Studien zur Lebensqualität nach Lebertransplantation

seit 1996 verdeutlichen, dass generell eine Verbesserung der Lebensqualität nach Lebertransplantation zu beobachten ist.

Tab. 75: Lebensqualität nach Lebertransplantation (modifiziert und erweitert nach Schulz et al., 2002)

Autor	Patientenzahl [n]	Bewertung der Lebensqualität
Bownik et al., 2009	n.d.	Lebensqualität transplantierten Patienten schlechter als Normalbevölkerung. Lebensqualität verbessert sich nach LTX nimmt jedoch 1 Jahr nach LTX wieder ab
Drent et al., 2009	n.d. Anzahl an Patienten mit FAP vs. non-FAP und holländische Normalbevölkerung	FAP-Patienten zeigen geringere Lebensqualität
Ortega et al., 2009	108 LTX 126 NTX 22 LuTX	LuTX-Patienten zeigten die geringste Lebensqualität, gefolgt von LTX- und anschließend NTX-Patienten. Die Lebensqualität verbesserte sich bei allen Gruppen deutlich nach Transplantation
Dulce, 2007	1000 LTX	Verbesserung der Lebensqualität nach LTX, jedoch geringere Lebensqualität als Normalbevölkerung
Ewers, 2005	146 LTX	geringere Lebensqualität als Normalbevölkerung
Beilby et al., 2003	n.d. (neuseeländisches Patientenkollektiv)	deutliche Verbesserung der Lebensqualität nach LTX
Pinson et al., 2000	100 LTX 112 NTX 94 HTX 65 LuTX	Die Patienten mit unterschiedlicher Indikation zur Transplantation zeigten unterschiedliche Lebensqualität vor Transplantation. Die Lebensqualität verbesserte sich bei allen Gruppen deutlich nach Transplantation.
De Bona et al., 2000	101 LTX 40 prä-LTX	deutliche Verbesserung der Lebensqualität nach LTX
Cowling et al., 2000	24 ETC 100 non-ETC	kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen bezüglich Lebensqualität
Pereira et al., 2000	56 ETC	Lebensqualität der Gruppen gleich der Normalbevölkerung
Bravata et al., 1999	Metaanalyse aus 49 Studien mit 3576 LTX-Patienten	signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach LTX
Schulz et al., 1999	22 ETC 22 non-ETC	bessere Lebensqualität der ETC-Patienten
Mejias et al., 1999	26 ETC 17 non-ETC	signifikante Verbesserung der Lebensqualität nach LTX
Saldeen et al., 1999	47 PSC	Verbesserung der Lebensqualität nach LTX
Singh et al., 1999	14 Hep. C 40 non-Hep.C	Abnahme der Lebensqualität und körperlichen Funktionsfähigkeit reinfizierter Hepatitis C-Patienten
Gross et al., 1999	157 PSC oder PBC	deutliche Verbesserung der Lebensqualität nach LTX
Hellgren, 1998	120 LTX	Patienten fühlten sich eingeschränkter bezüglich ihrer körperlichen Funktionsfähigkeit, zeigten jedoch bei sozialer Funktionsfähigkeit und emotionaler Rollenfunktion ähnliche Werte als die gesunde, schwedische Normalbevölkerung
Littlefield et al., 1996	149 LTX	Verbesserung der Lebensqualität nach LTX, jedoch geringere Lebensqualität als Normalbevölkerung

Im Vergleich zur Normalbevölkerung zeigt sich jedoch ein inkongruentes Bild. Einige Autoren sehen keine Unterschiede zwischen der Normalbevölkerung und transplantierten Patienten (Bravata et al., 1999, Gross et al., 1999, De Bona et al., 2000, Mejias et al., 1999, Singh et al., 1999, Schulz et al., 2002), andere Autoren hingegen beschreiben Unterschiede, insbesondere im körperlichen Befinden (Littlefield et al., 1996, Hellgren et al., 1998, Pinson et al., 2000). Die mittels SF-36-Fragebogen bestimmte Lebensqualität lag bei lebertransplantierten Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung erwartungsgemäß niedriger, ausgenommen bezüglich des psychischen Wohlbefindens, bei welchem der ermittelte SF-36-Score, sowohl während der einmal, als auch der zweimal täglichen Einnahme von Tacrolimus dem Score der Normalbevölkerung stark ähnelte. Dies könnte als Ausdruck einer wieder gewonnenen optimistischen Lebenseinstellung nach durchgestandener Transplantation gewertet werden (Bonsel, 1992). Die während Advagraf®-Phase beantworteten SF-36-Fragebögen zeigten einen Trend zu höherer Lebensqualität während der Einnahme von Advagraf® in 6 Dimensionen und zwei auffällige Unterschiede bezüglich allgemeinem Gesundheitszustand ($p=0,028$) und sozialer Funktionsfähigkeit ($p\text{-Wert}= 0,019$) in Richtung besserer Lebensqualität mit der einmal täglichen Einnahme. Möglicherweise können sich Patienten durch die nur noch morgendliche Einnahme leichter am sozialen Geschehen im Alltag beteiligen, da sie nicht mehr an eine Einnahme der Abenddosis im korrekten Abstand zu Mahlzeiten gebunden sind. Einige Patienten berichteten, dass sie es genießen, abends wieder Einladungen nachgehen zu können, ohne die Gastgeber, aufgrund der Einnahme des Immunsuppressivums, auf die Uhrzeit des Essens hinweisen zu müssen. Es muss jedoch beachtet werden, dass die gleichen Fragen zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu beantworten waren und sich durch einen zeitlichen Effekt ein situationsbedingtes und emotionsabhängiges Ergebnis ergeben konnte (Verzerrungseffekt). Das beinhaltet, dass ein Patient bei der Beantwortung sechs Monate nach Studienbeginn sich in einer anderen Lebenssituation befinden konnte als 12 Monate nach Studienbeginn. Eine Patientin hielt sich beispielsweise bei der ersten Beantwortung mehrere Wochen in einer psychiatrischen Klinik auf. Ein weiterer Patient war gerade mit dem Umzug in eine andere Wohnung beschäftigt und befand sich in einer emotional und auch körperlich angespannten Situation.

In Zukunft sollte lebertransplantierten Patienten besondere Beachtung bei der Betreuung und Nachsorge geschenkt werden, sowie Interventionen entwickelt werden, um die Lebensqualität und die damit positiv assoziierte Compliance zu optimieren, sowie das Outcome der Transplantation zu verbessern. Außerdem wäre es wichtig Patienten identifizieren zu können, die eine geringe oder gar keine Verbesserung der Lebensqualität nach Transplantation zeigen, um gezielt diesen Patienten medizinspsychologische Hilfe zukommen zu lassen (Schulz et al., 2002). Anhand transplantationsspezifischer Fragebögen könnten mit einer

hohen Sensitivität Unterschiede innerhalb Patientengruppen besser dargestellt werden und Interventionen individueller gestaltet und entwickelt werden. Als Alternative zum hier eingesetzten SF-36-Fragebogen, der zwar wie bereits erwähnt krankheitsübergreifend gilt, könnte auch das „Quality of Life Instrument for Transplant Recipients“, kurz LQTX-FB, zur Lebensqualitätsmessung verwendet werden. Es besteht aus fünf, für Transplantierte spezifischen Skalen und 45 Items. Alle Items sind gleich gewichtet und werden konvertiert auf eine Skala von 0-100. Der Fragebogen wurde im Amerikanischen als zuverlässig und valide eingestuft (Whiting et al., 1999). Eine Übersetzung des amerikanischen Originals liegt vor (Whiting et al., 1999).

5.6.4 Patientenzufriedenheit mit der Umstellung auf Advagraf®

Um eine Rückmeldung der Patienten zur Zufriedenheit mit der Umstellung auf Advagraf® und zum Ablauf der Studie zu erhalten, wurde ein Fragebogen zur Patientenzufriedenheit konzipiert. Dieser wurde allen Patienten am Ende der Studie zur Beantwortung ausgehändigt. Der Fragebogen wurde mit einer 4-Punkte-Likert-Skala erstellt und die Fragen 8, 16a bis 16d und 17 wurden negativ formuliert, um einem „Ja-Sage-Bias“ vorzubeugen. Die Patienten bewerteten die Umstellung auf Advagraf® und den Studienablauf, sowohl durch Beantwortung der 17 vorgegebenen Fragen, als auch in Form von selbst formulierten Kommentaren, als sehr positiv. Generell äußerten viele Patienten, wie erwünscht, Anregungen, Lob oder Kritik, was eine offene und selbstbewusste Haltung der Patienten widerspiegelt. Die Ergebnisse zeigen, dass die Umstellung auf eine nur einmal tägliche Einnahme für die Patienten eine Bereicherung darstellte und eine hohe Zufriedenheit bei den Patienten erzielt werden konnte. Dass sich nicht alle Patienten von Anfang an sicherer im Umgang mit Advagraf® fühlten als mit Prograf® ist verständlich, da einige Patienten schon seit Jahren auf Prograf® eingestellt waren und damit vertraut waren.

5.7 Blutspiegelbestimmungen von Tacrolimus

5.7.1 Blutspiegel im Zielbereich

Während des Beobachtungszeitraums wurden mehrere Talspiegelmessungen von Tacrolimus in regelmäßigen 3-Monats-Abständen durchgeführt. Die Messergebnisse wurden im Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Mainz bestimmt und im klinikinternen Laborprogramm „Lauris“ hinterlegt, woraus sie für die Auswertung übernommen werden konnten. Die Blutspiegelmessungen wurden für Patienten mit geringem Zeitabstand zur Transplantation nicht zum Zweck der vorliegenden Studie durchgeführt, sondern routinemäßig bestimmt. Patienten mit längerem Zeitabstand zur Transplantation (> 5 y p.t.) wurden gebeten zusätzlich zu ihren halbjährlichen Ambulanzterminen zu Ambulanzterminen 3 und 9

Monate nach Studienbeginn in die Universitätsmedizin Mainz zu kommen. Die Ergebnisse der hausärztlichen Blutspiegelbestimmung kurz nach Umstellung auf Advagraf[®] wurden leider nur unvollständig per Fax an die Leberambulanz oder an die Apotheke der Universitätsmedizin übermittelt. Die gemessenen Blutspiegel der Patienten wurden nach Studienende mit den praxisüblichen, standardisierten Zielspiegeln der Transplantationschirurgie Mainz verglichen und einer der drei folgenden Kategorien „subtherapeutischer, therapeutischer, suprathérapeutischer Bereich“ zugeordnet. Bei der Einstufung der Blutspiegel in die beschriebenen drei Kategorien fiel auf, dass einzelne durch den Hausarzt bestimmte Blutspiegel stark von den durch das Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin Mainz gemessenen Tacrolimus-Spiegeln abwichen. Messwerte sind grundsätzlich nur dann vergleichbar, wenn sie mit der gleichen analytischen Bestimmungsmethode erhalten wurden. Da zur quantitativen Bestimmung von Tacrolimus aus Vollblut-Talspiegeln jedoch unterschiedliche Methoden, wie HPLC-gekoppelte Massenspektrometrie oder Immunoassays zum Einsatz kommen und keine Standards vorliegen, kann das zu abweichenden Ergebnissen führen. Die Blutspiegel lagen während der Prograf[®]-Phase (Ambulanztermine 1 und 2) deutlich häufiger im nicht-therapeutischen, vor allem suprathérapeutischen Bereich, als während der Advagraf[®]-Phase (36% vs. 25%). Das bedeutet, dass die Patienten mit der Prograf[®]-Therapie tendenziell zu hohe Dosierungen erhielten. Die Ergebnisse der Subgruppen mit unterschiedlichem Abstand zum Transplantationszeitpunkt unterschieden sich kaum. Der höhere Anteil an Blutspiegeln im therapeutischen Bereich während der Advagraf[®]-Phase könnte auf die konstantere Freisetzung von Tacrolimus und höhere Complianceraten während der Einnahme von Advagraf[®] zurückgeführt werden. Möglicherweise wurden außerdem die Dosisanpassungen nach Umstellung auf Advagraf[®] sorgfältiger durchgeführt, da es sich um eine Art Neueinstellung handelte. Gerade in den ersten Wochen nach Umstellung ist eine engmaschige Kontrolle der Blutspiegel und eventuelle Dosisadaptation notwendig. Die Ergebnisse der Blutspiegelmessung sind am ehesten mit dem Ergebnis der nicht pharmazeutisch betreuten Kontrollgruppe der Klein-Studie zu vergleichen. Dort wurden für 54% der Patienten Immunsuppressiva-Blutspiegel außerhalb des therapeutischen Bereichs gefunden. Allerdings lagen die Spiegel eher im sub- als im suprathérapeutischen Bereich. Indessen zeigten nur 33% der pharmazeutisch betreuten Patienten der Interventionsgruppe subtherapeutische Blutspiegel (Klein et al., 2009). Die Studie von Schweizer et al. ergab, dass 3 von 13 Patienten (23%) aufgrund subtherapeutischer Spiegel als non-compliant eingestuft wurden (Schweizer et al., 1990). Der hohe Anteil an Patienten, der bezüglich der Blutspiegelmessungen als non-compliant eingestuft wurde, ist möglicherweise auf die unterschiedlichen Definitionen zurückzuführen. In der vorliegenden Studie wurde festgelegt, dass ein Patient als non-compliant eingestuft wird, sobald er nur einen Blutspiegel unter- oder oberhalb des Zielbereichs aufwies. Diese Definition wurde zugrunde gelegt, da der Tacrolimus-Blutspiegel

einen wichtigen Parameter in der Therapie lebertransplantierten Patienten darstellt. Ein Abweichen vom Zielbereich kann im Falle zu hoher Spiegel zu schwerwiegenden Intoxikationen und Nebenwirkungen und im Falle zu niedriger Spiegel zu Abstoßungsreaktionen und Organverlust führen. Außerdem galten Zielbereiche zur Einstufung der Blutspiegel, die nach internen Standards der Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz festgelegt wurden. Damit orientierte sich die Auswertung der Blutspiegel an den üblicherweise verwendeten Zielspiegeln, die den Ärzten der Transplantationschirurgie in Mainz als Entscheidungskriterium dienen, die Dosis von Prograf® oder Advagraf® von Patienten anzupassen. Die Grenzen waren gemäß dem Standard enger gesteckt als in der zuvor beschriebenen Studie von Klein et al. mit Intervallen von 3 bis 10 ng/ml bei Kombination von Tacrolimus mit MMF und 5 bis 10 ng/ml bei Monotherapie mit Tacrolimus. Insgesamt lagen 83 von 334 gemessenen Blutspiegeln (25%) außerhalb des therapeutischen Bereichs. Kaiser berichtete hingegen nur von fünf Blutspiegeln (15%), die außerhalb des therapeutischen Bereichs lagen und Berlakovich et al. beschrieb ebenfalls, dass sich nur 16% der gemessenen Blutspiegel nicht im Zielbereich befanden (Kaiser V., 2009, Berlakovich et al., 2000). Die Blutspiegelmessung stellt zwar eine direkte Methode zur Bestimmung der Compliance dar, der ermittelte Blutspiegel beweist jedoch nur die Arzneimitteleinnahme in den Tagen vor dem Ambulanzbesuch. Aufgrund der geringen Halbwertszeit könnten Patienten mit so genannter Weißkittel-Compliance die Ergebnisse beeinflussen, indem sie einige Tage vor geplanter Blutentnahme ihr Immunsuppressivum regelmäßig einnehmen und damit compliant bezüglich der Arzneimitteleinnahme erscheinen (Feinstein, 1990). Neben mangelnder Compliance resultieren nicht-therapeutische Blutspiegel aus starken inter- und intraindividuellen Schwankungen der Pharmakokinetik (Resorption, Verteilung, Metabolisierung), Interaktionen mit gleichzeitig eingenommenen Arzneimitteln oder Nahrungsbestandteilen, insbesondere mit CYP 3A4-Induktoren oder -Inhibitoren, biliären Komplikationen, Schwankungen des Hämatokritwertes oder der Albuminkonzentration (Astellas Pharma GmbH Wissenschaftliche Produktmonographie 2008). Laut De Geest und Vanhaecke muss daher die Validität der Ergebnisse der Blutspiegelmessung in Frage gestellt werden (De Geest und Vanhaecke 1999). Diese Ansicht wird durch unseren Befund unterstützt, nachdem Patienten bei welchen keine oder wenige der gemessenen Blutspiegel im therapeutischen Bereich lagen, mit allen weiteren eingesetzten Methoden eine hohe Compliance zeigten. Überraschend war, dass eine Patientin nicht wusste, dass der Talspiegel, also der Blutspiegel vor Einnahme der nächsten Dosis an Tacrolimus gemessen wird. Da sie Prograf® regelmäßig um 12:00 Uhr einnahm und die Ambulanztermine vormittags stattfanden, hatte die Unwissenheit keine Auswirkungen. Sie beschloss jedoch Advagraf® nach der Umstellung früher einzunehmen. So musste die Blutentnahme am 9-Monatstermin verschoben werden, da sie Advagraf® bereits kurz vorher einge-

nommen hatte und sonst falsch hohe Werte bestimmt worden wären. Die Patientin wurde über die Zusammenhänge aufgeklärt.

5.7.2 Auswirkungen von Non-Compliance auf den Tacrolimus-Blutspiegel

Die Auswirkungen der Non-Compliance auf die Tacrolimus-Blutspiegel wurden anhand der Timing-Non-Compliance bestimmt, denn vor allem bei der immunsuppressiven Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren ist der richtige Abstand zwischen den Einnahmezeiten wesentlich. Eine Auswertung bezüglich der Dosing Compliance ergab ähnliche, nicht näher dargestellte Ergebnisse. In der Publikation von De Geest et al. wird beschrieben, dass bereits eine Veränderung des Dosierungsintervalls um etwa 3 Stunden ein erhöhtes Risiko für spätakute Abstoßungsreaktionen bei herztransplantierten Patienten darstellt (De Geest et al., 1998). Weicht ein Patient vom pharmazeutischen Hersteller festgelegten Einnahmeintervall ab, kann das bei vorgezogenen Einnahmen zu einer Wirkstoffkumulation führen und damit zu einer stärkeren Ausprägung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Verlängert der Patient hingegen das Einnahmeintervall, liegen die Wirkspiegel möglicherweise unterhalb des therapeutischen Bereichs und die Gefahr für Abstoßungsreaktionen und Transplantatverlust ist erhöht. Bei lebertransplantierten Patienten scheint eine schlechtere Timing Compliance jedoch aufgrund des bekannten geringeren Abstoßungsrisikos der transplantierten Leber, weniger Auswirkungen zu zeigen. Den Studien von Klein et al. und Kaiser kann ebenfalls entnommen werden, dass niedrige Timing Complianceraten sich nicht auf die Blutspiegel oder Abstoßungsreaktionen auswirkten (Klein et al., 2009, Kaiser V., 2009). Und auch in dieser Arbeit konnte kein Zusammenhang zwischen Timing Compliance und resultierenden Blutspiegeln erkannt werden. Die subtherapeutischen Tacrolimus-Spiegel konnten aufgrund der geringen Anzahl an Blutspiegeln in diesem Bereich hinsichtlich Auswirkungen nicht interpretiert werden und einige Patienten, deren Blutspiegel im supratherapeutischen Bereich lagen, wiesen überraschenderweise geringere Complianceraten auf als Patienten, deren Blutspiegel sich im therapeutischen Bereich befanden. Außerdem befanden sich trotz auftretender Timing-Non-Compliance Patienten mit dem Tacrolimus-Spiegel im therapeutischen Bereich. Das Einhalten von festen Einnahmezeiten ist trotz der offensichtlichen Robustheit der transplantierten Leber gegenüber zeitlicher Schwankungen der Einnahme der Immunsuppression von Bedeutung. Es kann Patienten dabei helfen einen Einnahmerhythmus zu finden, als Erinnerungshilfe bestimmte Situationen im Alltagsgeschehen in die Therapie mit einzubeziehen und dadurch die Einnahme weniger häufig zu vergessen.

5.8 Besonderheiten der Umstellung der Tacrolimusanwendung von 2-mal (Prograf®) auf 1-mal tägliche Gabe (Advagraf®)

5.8.1 SAEs

Während des gesamten Beobachtungszeitraums dokumentierte die Studienärztin der Klinik und Poliklinik für Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz aufgetretene Serious Adverse Events (=SAEs). Während des Beobachtungszeitraums von 12 Monaten wurden einige Studienteilnehmer ambulant oder stationär im Rahmen der Nachsorge (z.B. Gastroskopie und 1- oder 5-Jahreskontrollen) oder aufgrund von Komplikationen behandelt. Lediglich ein Patient erlebte während der Prograf®-Phase eine akute Abstoßungsreaktion. Ansonsten zeigte jedoch kein weiterer Patient während des gesamten Beobachtungszeitraums von 12 Monaten weder akute noch chronische Abstoßungen. Akute Abstoßungen werden anhand des histologischen RAI-Scores (Rejection Activity Index) in Grad 1 bis 6 eingeteilt, wobei klinisch erst ab Grad 3 von einer Abstoßung gesprochen wird. Die Zuordnung gemäß RAI erfolgt durch einen Pathologen, der nach durchgeführter Leberbiopsie die Gewebeprobe auf portale Entzündungen, Gallengangsentzündungen, Endothel-Zell-Entzündungen etc. untersucht. Die meisten dokumentierten SAEs konnten erfreulicherweise dem Schweregrad „leicht“ zugeordnet werden (69%) und vielen Patienten konnte mittels entsprechender Therapie geholfen werden. Patienten mit Blutzuckerentgleisung suchten beispielsweise einen Diabetologen auf und kamen danach mit der Blutzuckereinstellung wieder gut zurecht. Auffällig war, dass einige Patienten nach Umstellung auf Advagraf® deutlich an Gewicht zunahmen. Diese Entwicklung ist nicht förderlich, denn Übergewicht stellt ein Risikofaktor für Lebererkrankungen dar. Drei Patienten wurden in der Nachbeobachtungszeit aufgrund subjektiver (Kopfschmerzen) und manifester (Ödeme, schlechtere Nierenwerte) Beschwerden wieder auf Prograf® zurück umgestellt. Insgesamt wurden mehr SAEs mit wahrscheinlichem oder sicherem Zusammenhang zur Prograf®-Einnahme als zur Advagraf®-Einnahme erfasst. Die endgültige Auswertung wird nach der Nachbeobachtungszeit durch die Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz erfolgen.

5.8.2 Vor- und Nachteile

Die Umstellung der immunsuppressiven Therapie von Prograf® auf das genauso gut wirksame und ebenso verträgliche Advagraf® erfolgte gemäß der Fachinformation im Verhältnis 1:1 (mg:mg) bezogen auf die gesamte Tagesdosis. Durch Bestimmen der Tacrolimus-Blutspiegel kurz vor, sowie während der ersten zwei Wochen nach Umstellung wurde geprüft, ob gegebenenfalls die Dosis angepasst werden muss. Insgesamt verlief die Umstellung ohne Probleme. Es kam jedoch häufiger zu Anpassungen der Dosis nach Umstellung auf Advagraf®. Laut Florman et al. und einer US-amerikanischen Umstellungsstudie von van

Hooff et al. zufolge kann davon ausgegangen werden, dass bei der Mehrzahl der Patienten die Dosis nach Umstellung auf Advagraf[®] nicht angepasst werden muss (Florman et al., 2005, Van Hooff, 2004). In der Studie von Florman et al. wurde gezeigt, dass bei 80% der von Prograf[®] auf Advagraf[®] umgestellten lebertransplantierten Patienten keine Dosisanpassung notwendig war. Van Hooff et al. berichteten ebenfalls, dass im Verlauf von zwei Jahren nach der Umstellung auf Advagraf[®] bei durchschnittlich 70% beobachteten Patienten keine Dosisanpassung erforderlich war. Im Gegensatz dazu musste bei dem hier beobachteten Patientenkollektiv bei der Hälfte der Patienten (51%), die Dosis auf Grundlage der ermittelten Tacrolimus-Blutspiegel nach oben oder unten korrigiert werden. Schwankende Blutspiegel und vor allem eine Erhöhung der Dosis empfanden die Patienten als nicht zufrieden stellend. Als positiv zu bewerten ist, dass durch die Umstellung Non-Compliance, ein bedeutender Risikofaktor für Abstoßungsreaktionen und Transplantatverluste reduziert und Compliance aufgrund der Vereinfachung des Therapieschemas und Senkung der Einnahmefrequenz verbessert werden konnte. Die einmalige Einnahme von Tacrolimus pro Tag ist für den Patienten leichter in die tägliche Routine aufzunehmen und stellt weniger Belastung im Alltag dar. Es muss nicht mehr an eine abendliche Einnahme gedacht werden, wodurch auch kein Einnahmeabstand zum Abendessen eingehalten werden muss. Zudem ist zum Teil die Anzahl an einzunehmenden Kapseln aufgrund der Zusammenfassung der täglichen Dosis auf eine Gabe und die zusätzliche Wirkstärke von 3 mg deutlich verringert. Patienten sind dadurch freier in ihrer Tagesgestaltung und gewinnen an Lebensqualität, wodurch die Akzeptanz der Patienten mit der immunsuppressiven Therapie höher ausfällt. Wie bereits unter Drug Holidays beschrieben, ist die Anzahl an ausgelassenen Prograf[®]-Einnahmen beinahe doppelt so hoch wie bei der Einnahme von Advagraf[®]. Die Tagestherapiekosten sind bei Advagraf[®]-Gabe gegenüber Prograf[®] nicht erhöht. Möglicherweise verbessert sich das Nebenwirkungsprofil durch die geringere intraindividuelle Variabilität im Steady-State ($p=0,044$, Florman et al., 2005) und die kontinuierliche und gleichmäßige Freisetzung von Tacrolimus mit geringeren Maximalspiegeln als bei Prograf[®]. Auswirkungen auf die Langzeitüberlebensrate werden laut Witzke jedoch erst nach Beobachtungen von fünf bis zehn Jahren Dauer ersichtlich werden (Witzke O., 2008). Zusammenfassend profitieren demnach viele Patienten von der Umstellung auf die einmal tägliche Einnahme. Nachteilig ist, dass herz- oder lungen-transplantierte Patienten, sowie Kinder nicht von der einmal täglichen Immunsuppression profitieren können, denn Advagraf[®] ist nicht zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei Herz- und Lungentransplantatempfängern oder Kindern zugelassen. Gerade im Jugendalter wird die Einnahme jedoch häufig vernachlässigt (Denhaerynck et al., 2005). Prograf[®] ist besser eignet, um bei Einstellung auf Tacrolimus die individuell richtige Dosis zu finden (Rath T., 2008). Es ist daher sinnvoll zum Auftitrieren zu Beginn Prograf[®] einzusetzen, wenn viele Dosisanpassungen notwendig sind und danach erst zur Erhaltung auf Advagraf[®] umzustellen.

Es gibt jedoch auch eine Reihe an Transplantationszentren in Deutschland, welche bereits Patienten nach Lebertransplantation sofort auf Advagraf[®] einstellen und damit auftitrieren, sodass dieser Vorteil von Prograf[®] gegenüber Advagraf[®] nicht stark ins Gewicht fällt.

5.9 Gesamtcompliance

Bei der Feststellung der Gesamtcompliance wurde der Trend zur besseren Compliance mit der einmal täglichen Einnahme bezüglich fast aller zur Compliancemessung eingesetzten Methoden besonders deutlich. Während der Prograf[®]-Phase wurden im Vergleich zur Advagraf[®]-Phase sowohl bei den objektiven (10% vs. 5% Non-Complier) als auch subjektiven (16% vs. 8% Non-Complier) und sozialmedizinischen (29% vs. 18% Non-Complier) Compliancemessungen ein jeweils doppelt so großer Anteil an Patienten als non-compliant eingestuft. Auch bei der Dichotomisierung der Patienten in compliant und non-compliant bezüglich der Gesamtcompliance aufgrund der Blutspiegelmessungen konnten mehr Patienten mit der einmal täglichen Einnahme als compliant eingestuft werden (63% vs. 52% Non-Complier). Aus fast allen Ergebnissen kann ein positiver Einfluss der einmal täglichen Einnahme der Basisimmunsuppression auf die Compliance von lebertransplantierten Patienten gegenüber der zweimal täglichen Einnahme abgeleitet werden. Überraschend war, dass mehr Patienten mittels der objektiven Messmethoden als compliant eingestuft wurden, als mittels der subjektiven Messmethoden, obwohl zuvor mehrere Studien ein positiveres Ergebnis bezüglich der subjektiven Messmethoden ergaben (Olivieri et al., 1991, Straka et al., 1997, Hasford et al., 1998, Levine et al., 2006, Klein et al., 2009, Kaiser V., 2009). In der vorliegenden Arbeit erfolgte die Einstufung der Patienten in compliant und non-compliant. Da kein Patient bei allen Methoden der Compliancemessung als non-compliant eingestuft wurde, wäre es möglich, diese Patienten als partiell compliant zu bezeichnen. In Anbetracht dessen, dass es sich bei dem Patientenkollektiv jedoch um transplantierte Patienten handelt, ist es sinnvoll, die Einteilung, in Anlehnung an andere Studien zur Compliance von transplantierten Patienten, etwas strenger vorzunehmen. Denn bereits eine partielle Compliance stellt eine Gefahr für eine nicht ausreichende Unterdrückung des Immunsystems und damit mögliche Schädigung des Organs dar. Ob es erforderlich ist, Patienten gemäß unterschiedlicher Methoden zur Compliancemessung in compliant und non-compliant zu dichotomisieren lässt sich nicht eindeutig ausmachen. Es ist jedoch wertvoll nicht nur anhand eines Parameters, sondern anhand verschiedener Messgrößen die Compliance oder Non-Compliance eines Patienten bewerten zu können. Leider existiert derzeit kein einheitlicher Standard zur Interpretation von gemessenen Complianceraten, um Studienergebnisse darstellen und objektiv untereinander vergleichen zu können. Bei der Befragung mittels des für viele Patienten schwer zu verstehenden MESI-Fragebogens und bei Messung der durch viele Faktoren beeinflussbaren Blutspiegel wurden gegenüber den anderen eingesetzten Methoden zur Compliancemessung auffällig

mehr Patienten als non-compliant eingestuft. Diese stark abweichenden Ergebnisse zeigen, dass beide Methoden für die Zukunft nicht zur Compliancemesung zu empfehlen sind. Die Ergebnisse der objektiven und subjektiven Messmethoden wichen bei der Ermittlung der Gesamtcompliance sowohl während der Prograf[®]- als auch während der Advagraf[®]-Phase nur geringfügig voneinander ab und ergänzen sich damit gut. Nach unseren Erfahrungen eignet sich die Messung mittels MEMS[®] am besten zur objektiven Compliancemesung. Zur subjektiven Compliancemesung ist der Morisky-Fragebogen in Kombination mit der Selbsteinschätzung der Patienten empfehlenswert.

Im Gruppenvergleich nach Zeitabstand nach Transplantation ist kein auffälliger Unterschied zwischen den Gruppen festzustellen. Interessanterweise wiesen Patienten, mit dem geringsten Abstand zur Transplantation (> 6 m p.t. < 2 y p.t.) bei nahezu allen durchgeführten Compliancemesmethoden die höchsten Complianceraten auf, wohingegen die Patienten mit größerem Zeitabstand zur Transplantation geringere Complianceraten aufzeigten. Gründe dafür könnten sein, dass die Patienten aus den Gruppen 2 (> 2 y p.t. < 5 y p.t.) und 3 (> 5 y p.t.) sich im eigentlichen Sinne nicht mehr krank fühlen, die Transplantation weit zurückliegt und sie sich außer Lebensgefahr sehen. Oder aber sie haben bereits erfahren, dass es bei einer oder mehrerer vergessener oder absichtlich nicht eingenommener Dosen bisher zu keiner Abstoßungsreaktion kam und vernachlässigen daher die erforderliche regelmäßige Einnahme der Immunsuppressiva. Gruppe 1 bestand zur Hälfte aus 8 pharmazeutisch betreuten Patienten der Studie von Kaiser. Ein großer Anteil an Patienten der Gruppe 2 und vor allem der Gruppe 3 wurde demnach im Gegensatz zu Patienten aus Gruppe 1 zum damaligen Zeitpunkt weniger über die Wichtigkeit der regelmäßigen Einnahme der Immunsuppressiva aufgeklärt, wodurch ihnen weniger bewusst ist, welche Gefahren die Non-Compliance in sich birgt. Des Weiteren waren 5 pharmazeutisch betreute Patienten aus der vorangegangenen Studie von Klein et al. in die Studie eingeschlossen, von welchen 4 Patienten der Gruppe 2 und 1 Patient der Gruppe 3 zugeordnet waren. Wahrscheinlich sind Patienten mit geringerem Abstand zur Transplantation außerdem noch motivierter ihre Arzneimittel korrekt einzunehmen. Diesen Ergebnissen zufolge nimmt die Compliancerate ab, je größer der zeitliche Abstand zur Transplantation wird. Auffällig war, dass alle Patienten, die bereits in der Klein- und Kaiser-Studie betreut waren auch in beiden Beobachtungsphasen dieser Studie bezüglich der Compliancemesung mittels MEMS[®] als compliant eingestuft wurden. Diese Tatsache beruht sicherlich teilweise darauf, dass die 5 pharmazeutisch betreuten Patienten der Studie von Klein et al. den Umgang mit MEMS[®] bereits kannten. Keiner der 5 von Klein et al. pharmazeutisch betreuten Patienten und insgesamt 3 der 8 von Kaiser betreuten Patienten wurden bezüglich aller Messmethoden als compliant eingestuft. Bei der subjektiven Compliancemesung konnten ebenfalls alle 5 Patienten der Klein-Studie als compliant bezeichnet werden, jedoch nur 5 der 8 Patienten der Kaiser-Studie.

5.10 Vergleich der eingesetzten Methoden zur Compliancemessung

Die Compliance von Patienten kann durch die Kombination verschiedener Methoden zutreffender eingeschätzt werden. Daher wurden neben der elektronischen Compliancemessung weitere Methoden eingesetzt, um eine möglichst valide Beurteilung der Patienten-Compliance zu erzielen. Dazu dienten der Pill Count, die Blutspiegelmessung, sowie die eingesetzten Fragebögen. Die Methoden unterschieden sich in ihrem Zeitaufwand, den aufzubringenden Kosten und ihrer Umsetzbarkeit in die Praxis und ergaben unterschiedliche Compliance-Daten. Die mittels MEMS[®] gemessenen Compliance-Daten lieferten detaillierte Informationen über das Einnahmemuster der Patienten. Der Kostenfaktor, sowie der Arbeitsaufwand alle in die Studie eingeschlossenen Patienten mit ihrem Immunsuppressivum zu versorgen, ist jedoch nicht zu unterschätzen. Über den Zeitraum von 12 Monaten wurden insgesamt etwa 78.000 Kapseln ausgeblistert, verpackt und den Patienten zugesendet. Im Gegensatz zu den verdeckt durchgeführten Studien von Klein et al. und Kaiser, richteten nur zwei Patienten während der Prograf[®]-Phase die Abenddosis vor, sodass nur bei diesen Patienten über einen Zeitraum von einem halben Jahr Informationen zum Compliancemuster verloren gingen. Ein Nachteil der indirekten Messmethode mittels MEMS[®] besteht darin, dass nur auf eine Arzneimitteleinnahme geschlossen werden kann. Zudem kann nicht nachvollzogen werden kann, wie viele Kapseln bei der Öffnung des Behälters tatsächlich entnommen wurden. Wie bereits erwähnt ist der Pill Count eine praktikable Methode zur Compliancemessung, eignet sich jedoch besser für Arzneimittel, bei denen die Dosierung nicht ständig angepasst werden muss, da die Dosisanpassungen ohne genaue Datumsangabe die Anzahl an verordneten Kapseln schwer nachvollziehbar und die Dokumentation dann sehr aufwändig wird. Die Messung der Tacrolimus-Blutspiegel bedeutete kein Zusatzaufwand, da viele Patienten routinemäßig im 3-Monatsabstand in die Ambulanz der Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz kamen und die Blutspiegel dann dem Programm Lauris entnommen werden konnten. Patienten mit längerem Zeitabstand zur Transplantation mussten jedoch zusätzlich in die Ambulanz gebeten werden, wodurch auch zusätzliche Kosten entstanden und mehr Zeit, sowohl von Patientenseite, als auch von ärztlicher Seite aufgewendet werden musste. Zum größten Teil wurden die Termine von der Krankenhausapothekerin koordiniert und mit den Patienten vereinbart, da damit garantiert war, dass die Patienten ausreichend mit ihrem Immunsuppressivum versorgt waren. Schwieriger war es die Ergebnisse der Blutspiegelmessungen zu bekommen, die 7 und 14 Tage nach Umstellung auf Advagraf[®] bei den Hausärzten der Patienten bestimmt wurden. Hier wurde ein Kommunikationsdefizit deutlich. Zudem stellt die Blutspiegelmessung zwar eine direkte Methode zur Compliancemessung dar, spiegelt jedoch nur die Arzneimitteleinnahme wenige Tage vor der Blutentnahme wieder (De Geest und Vanhaecke, 1999) und unterliegt bei ordnungsgemäßer Einnahme starken intra- und interindividuellen Schwankungen. Nach

unseren Erfahrungen ist die Blutspiegelmessung wenig zur Compliancemessung geeignet. Die Evaluation der Compliance mittels Patientenbefragungen ist leicht in der Praxis umsetzbar, kostengünstig und belastet den Patienten nicht in seinem Alltag. Die Beantwortung der Fragen dauert meist nur 10 bis 20 Minuten. Nachteilig ist, dass rein subjektive Daten erhoben werden und daher die Ergebnisse mit äußerster Vorsicht zu interpretieren sind. Es konnte außerdem beobachtet werden, dass viele der als non-compliant eingestuften Patienten die Fragebögen nicht oder nur unvollständig beantworteten, vielleicht um ihre Non-Compliance nicht preiszugeben. Dadurch könnten die Ergebnisse positiver ausgefallen sein, als sie tatsächlich sind. Bei einem Vergleich der elektronischen Messung mit der Selbsteinschätzungsmethode beobachteten Levine et al. große Unterschiede der Complianceraten bei HIV-Patienten und wiesen darauf hin, dass die Compliance durch Selbsteinschätzung häufig überschätzt würde (Levine et al., 2006). Eine Studie von Hasford et al. beinhaltet den Vergleich bezüglich der Validität unterschiedlicher Methoden zur Compliancemessung (Hasford et al., 1998). Dabei wurde festgestellt, dass Pill Count, Fragebögen und die Messung klinischer Arzneimittelwirkungen von geringer Sensitivität zur Identifizierung von Non-Compliern sind. Zudem weisen Hasford et al. darauf hin, dass ein Vergleich verschiedener Methoden schwierig durchzuführen ist, da bis heute keine allgemein gültige Definition von Compliance und keine einheitlichen Kriterien zur Untersuchung und Publikation der Compliancedaten existieren. Und auch die unterschiedliche Darstellung der Ergebnisse in Publikationen erschwert den Vergleich und die Interpretation der Daten. Auch Fennie et al. beschrieben dieses Problem (Fennie et al., 2006). Sie betonten, dass es daher sehr wichtig ist, Empfehlungen für den Umgang mit der jeweiligen Messmethode zusammenzustellen, sodass die Ergebnisse der Studien beim Einsatz derselben Messmethode vergleichbar werden. Sie erstellten einen Katalog an zu beachtenden Hinweisen für den Einsatz von MEMS® (Fennie et al., 2006). Der beschriebene Katalog beinhaltet unter anderem Fragen zu Auswahlkriterien, zur Zusammensetzung des Patientenkollektivs, zum Umgang mit Patienten mit Wochen- oder Tagesdosetten, zum Einsatz weiterer Methoden neben der elektronischen Messung mittels MEMS®, zur Definition der Compliance, zur Anpassung von Daten und dem Umgang mit fehlenden Daten. Durch Abarbeiten der Checkliste und zusätzliches Erstellen eines Flowcharts soll der Verfasser erkennen lassen, welche Methode er zu welchem Zeitpunkt, aus welchem Grund und wie eingesetzt hat.

Es lässt sich also zusammenfassen, dass die zeit- und kostenaufwändigste Methode die elektronische Compliancemessung mittels MEMS® war, jedoch auch die umfassendsten und zuverlässigsten Compliancedaten, inklusive Compliancemustern erbrachte. Die in dieser Arbeit eingesetzten Methoden mit geringem Zeit- und Kostenaufwand, wie die Patientenbefragungen, lieferten im Gegensatz dazu keine objektiven und weniger verlässliche Informationen bezüglich der Patientencompliance.

5.11 Korrelation von Non-Compliance und Rejektionen

Der Nachteil der gegenwärtig eingesetzten Immunsuppressiva liegt in der immunologischen Unspezifität ihrer Wirkung. Das heißt sie unterdrücken sowohl die Immunantwort gegen die, von einem genetisch anderen Individuum derselben Art stammenden Transplantationsgene, als auch gegen Krankheitserreger wie Bakterien und Viren, sowie übertragene oder entstehende Tumorzellen. Wenn es also möglich wäre, eine spezifische Transplantattoleranz gegen diese Transplantationsantigene zu erreichen, wäre eine Langzeitimmunsuppression nicht mehr notwendig und der Transplantatempfänger könnte in angemessener Weise auf immunologische Reize, wie beispielsweise auf die oben bereits erwähnten infektiösen Krankheitserreger reagieren. Ein Beispiel für Therapieansätze, die diese gewünschte Spezifität umsetzen, sind monoklonale Antikörper als spezifische Immunsuppressiva ohne breites Nebenwirkungsspektrum. Sie werden jedoch vorwiegend in der Induktionstherapie kurz nach Transplantation eingesetzt. Die regelmäßige Einnahme von Immunsuppressiva kann mit einer Vielzahl an unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wie erhöhter Infektanfälligkeit und Tumoren einhergehen. Auch bei der momentan in der Praxis eingesetzten individuellen Dosisadaptation, wünscht man sich die Dosis so weit wie möglich zu reduzieren, um unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu vermeiden, den notwendigen Schutz für das Transplantat jedoch aufrecht zu erhalten. Ideal und „Traumziel“ aller Transplantationsmediziner wäre es, wenn die Immunsuppression komplett abgesetzt werden könnte und eine immunologische Toleranz gegenüber den allogenen Transplantaten induziert werden könnte. Das heißt, dass das Immunsystem des Transplantatempfängers so beeinflusst wird, dass es auf die übertragenen Histokompatibilitätsantigene des Transplantats nicht mehr anspricht oder reagiert. Das Immunsystem müsste dazu in einen Zustand wie bei der „Selbsttoleranz“ versetzt werden, bei welcher die eigenen Histokompatibilitätsmoleküle, Organe und Gewebe nicht als fremd angenommen werden (Land, 2006). So abwegig scheint dieser Gedanke nicht zu sein, denn seit langem wird angenommen, dass die Leber die Fähigkeit zur Immuntoleranz besitzt (Calne et al., 1969, Kamada et al., 1981a, Kamada et al., 1981b). Außerdem konnte bereits beobachtet werden, dass non-compliant Patienten, obwohl sie ihre Immunsuppressiva eigenmächtig absetzten für 7 bis 15 Jahre keinerlei Rejektionen zeigten (Starzl et al., 1993) und dass transplantierte Lebern, entsprechend der Publikation von Pons et al. von 2008, trotz Absetzen der Immunsuppression, in Abhängigkeit eines Anstiegs an CD4- und CD25-T-Zellen und einer FoxP3-Expression keine Abstoßung zeigen und somit eine so genannte „funktionsfähige Toleranz“ aufweisen (Pons et al., 2008). Möglicherweise stellen diese Zusammenhänge einen Marker dar, um Patienten zu erkennen, die eine Immuntoleranz entwickeln können. Weitere Studien zum Auslassen der immunsuppressiven Medikation bei lebertransplantierten Patienten bestätigen, dass die Leber Immuntoleranz zeigen kann und ein Absetzen bei etwa 20% lebertransplantierten Patienten ohne schwerwiegende Konsequen-

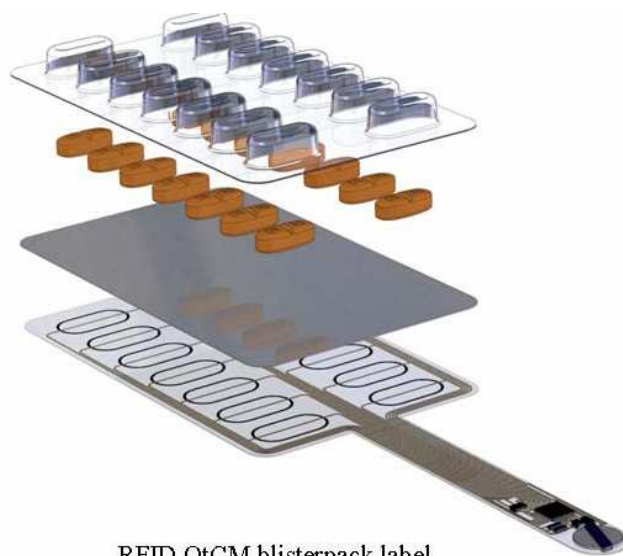
zen möglich wäre (Mazariegos et al., 1997, Devlin et al., 1998, Takatsuki et al., 2001, Pons et al., 2009). Demnach wäre es eventuell möglich bei ausgewählten Patienten die immunsuppressive Therapie einige Jahre nach Transplantation einzustellen. Wie unter Ziele und Fragestellungen beschrieben, war vorgesehen zu prüfen, ob eine Korrelation zwischen Compliance und Auftreten einer Abstoßungsreaktion unter Immunsuppression besteht und ob bei non-complianten Patienten, bei welchen es zu keiner Abstoßungsreaktion kam, eine Toleranzentwicklung auftritt. Es wurde jedoch während des gesamten Beobachtungszeitraums bei nur einem, mit der Prograf®-Therapie sehr complianten Patienten eine Abstoßungsreaktion beobachtet. Dies ist ein Hinweis darauf, dass Abstoßungsreaktionen nicht primär auf eine Non-Compliance bezüglich der immunsuppressiven Therapie zurückzuführen sind. Weitergehende aussagekräftige Schlussfolgerungen können aber nicht gezogen werden. Zudem ist anzunehmen, dass das Patientenkollektiv von 63 Patienten und ebenso der Beobachtungszeitraum von einem Jahr pro Patient nicht ausreichen, um gemessene Complianceraten mit dem Auftreten von Abstoßungsreaktionen zu korrelieren. Auch zur zweiten Frage können keine konkreten Aussagen getroffen werden. Es kann nur vermutet werden, dass einige Patienten aufgrund der teilweise geringen Complianceraten ohne Rejektionen, eventuell weniger sensitiv auf Non-Compliance reagieren, wobei eine Immuntoleranz nicht ausgeschlossen werden kann. Es scheint also, dass Non-Compliance nicht der einzige determinierende Faktor für Rejektionen ist. Das Abstoßungsrisiko ist nach Lebertransplantation geringer als nach Nieren- und insbesondere Herztransplantationen, sodass diese Feststellungen nicht übertragbar sind. Die Leber gilt im Vergleich zu anderen Organen als sehr robust und hält Belastungen eher stand (McCaughan, 2002). Sicherlich sind weitere umfangreichere Studien für diese überaus interessante Fragestellung unerlässlich.

5.12 Ausblick

5.12.1 Weiterentwicklung der Methoden zur Compliancemesung

Es werden ständig neue Methoden zur Compliancemesung entwickelt. Wünschenswert wäre eine Methode zur „Real-time“-Compliancemesung, welche zuverlässig und praktikabel ist. So wurde in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz ein von der Compliers Group aus Eindhoven entwickeltes Blistersystem mit so genannter Radio Frequenz Identification (RFID)-Technik zur elektronischen Compliancemesung validiert und wird derzeit erstmals in einer Studie eingesetzt (Jekle et al., 2009). Das so genannte Objective therapy Compliance Masurement (OtCM)-System kann auf jeden Standardblister aufgebracht werden und zeichnet Datum und Uhrzeit jeder Tablettenentnahme mittels RFID, leitender Tinte und aufgedruckten Leiterbahnen elektronisch auf. Im Vergleich zu den MEMS® können Überdosierungen oder das Verwerfen von Tabletten erkannt werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass un-

verschiedene Auslesegeräte zur Verfügung stehen: Einerseits der RFID-Reader, namens Data Taker™, mit welchem der Arzt oder Apotheker die gemessenen Compiancedaten extern erfassen können und andererseits der Data Gator™, mit welchem der Patient die durch die Elektronik gespeicherten Daten an eine zentrale Internetdatenbank überträgt. Außerdem kann der Patient an diesen Data Gator™ weitere Geräte, wie beispielsweise ein Blutdruck-, Blutzucker- oder INR-Messgerät anschließen, sodass der Arzt oder Apotheker, bei vom Zielbereich abweichenden Werten, direkt durch Dosisanpassung reagieren kann. Leider ist es mit diesen Blistern momentan noch nicht möglich, verdeckte Compiancemessungen durchzuführen, da die elektronischen Leiterbahnen sichtbar sind.



RFID OtCM blisterpack label

Abb. 58: OtCM-Blister der Compliers Group aufgebaut aus Standardblister, Folie mit aufgedruckten Linien aus leitender Tinte, Batterie, Antenne und aktivem RFID Chip, Eindhoven, Niederlande

Ähnliche Blistersysteme sind Med-ic ECM™ (Electronic Compliance Monitor; IMC) und IDAS (Intelligent Drug Administration; Bang & Olufson Medicom), die ebenfalls die Entnahme fester Darreichungsformen aus einer Blisterpackung überwachen, sowie Cypak/Cerepak™ (MeadWestvaco Healthcare), das die Patienten zusätzlich mittels Licht, Tönen oder Vibration an die Arzneimitteleinnahme erinnert und auf welches als Feedbackfunktion eine Reihe an Fragebögen aufgespielt werden können. Vergleichbar ist auch das System Stora Enso Pharma DDSi™ (Intelligent discreet dose slider; Stora Enso) aus Nordamerika aufgebaut, bei welchem der Patient außerdem per Knopfdruck sein Einnahmeverhalten von exzellent über gut, ausreichend bis mangelhaft einstufen kann. Im Gegensatz zu den OtCM-Blistern müssen bei diesen Systemen jedoch die Kapseln oder Tabletten in einem speziellen Blister primärverpackt und anschließend in einer Umverpackung aus Plastik oder Karton sekundärverpackt werden. OtCM-Blister sind daher breiter einsetzbar und verändern die Stabilität des Arzneimittels durch Veränderung der Primärverpackung nicht. Eine für die inhalative Thera-

Die entwickelte Technologie ist das AERx[®]-Freigabesystem, das ebenfalls die Applikationszeitpunkte erfasst. Nicht nur zur Compliancemessung, sondern auch im Alltag wären solche interaktiven Verpackungen, die durch akustische Signale auf die erforderliche Arzneimitteleinnahme aufmerksam machen oder mit welchen man direkt mit dem betreuenden Arzt/Apotheker in Verbindung stehen kann, ein Instrument zur Complianceförderung (Janning M., 2008). Die oben beschriebenen neuen Systeme haben jedoch immer noch alle den Nachteil, dass sie indirekte Messmethoden sind, das heißt, dass man nur auf eine Arzneimitteleinnahme durch den Patienten schließen kann. Eine ganz neue Technologie, welche unter anderem zur direkten Real-time-Compliancemessung eingesetzt werden könnte, stellt die iPill von Philips Research aus Eindhoven dar, die mit einer Größe von 26 mal 11 Millimetern einen Arzneistoffbehälter, einen Mikroprozessor, eine Pumpe, Säure- und Temperatursensoren, einen Chip, ein Funkmodul und eine Batterie, die durch Magensäure aktiviert wird, enthält (Siebenand S., 2008).

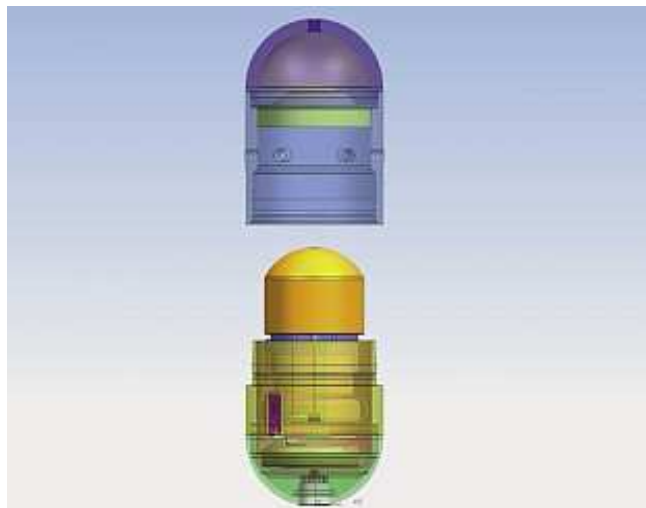


Abb. 59: Darstellung der von Philips Research entwickelten iPill (Pharmazeutische Zeitung, 2008, Foto: Philips)

Durch pH-Messung mittels Säuresensoren kann die iPill ihren aktuellen Aufenthaltsort mit hoher Genauigkeit ermitteln und die per Mikroprozessor gesteuerte Pumpe den Wirkstoff in der gewünschten Dosis freisetzen, sobald der vorher festgelegte Einsatzort erreicht wurde. Nach Wirkstoffabgabe und Darmassage wird die iPill wieder ausgeschieden. Die iPill steht über RFID kontinuierlich mit einer Kontrolleinheit außerhalb des Körpers in Kontakt, sodass alle aufgezeichneten Daten, wie Datum und Uhrzeit der Wirkstofffreigabe oder Temperatur- und pH-Wert-Angaben übermittelt werden können. So könnte man im Notfall, beispielsweise bei Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die Freisetzung des Wirkstoffs stoppen. Zudem ist eine Kombination mit bildgebenden Verfahren vorstellbar, um zu entscheiden, an welchen Stellen im Körper Wirkstoff freigesetzt werden soll (Siebenand S., 2008). Dieses System befindet sich allerdings momentan noch in der Entwicklung und soll

zukünftig in Studien eingesetzt werden. Es könnte eine Innovation in der Compliancemessung und gesteuerten Wirkstofffreisetzung darstellen.

Im Allgemeinen ist der Preis der elektronischen Messsysteme immer noch sehr hoch, wodurch sie lediglich für wissenschaftliche Compliance-Untersuchungen, nicht aber in der Routine eingesetzt werden.

5.12.2 Entwicklung von Präparaten zur einmal täglichen Einnahme

Da eine geringere Einnahmehäufigkeit von Arzneimitteln einen positiven Einfluss auf die Compliance hat, wäre die Formulierung weiterer Arzneimittel zur einmal täglichen Gabe sinnvoll. Intelligente, patientenorientierte Darreichungsformen könnten helfen, Non-Compliance zu reduzieren. Es sollten möglichst Präparate zur einmaligen, morgendlichen Einnahme entwickelt werden, da sich auch in dieser Studie zeigte, dass die Einnahme der Morgendosis regelmäßiger erfolgt, als die Abenddosis. Damit Patienten mit immunsuppressiver Therapie noch mehr von der Umstellung auf die einmal tägliche Einnahme ihrer Basisimmunsuppression profitieren, ist zu prüfen, ob das häufig zur Komedikation eingesetzte Mycophenolatmofetil ebenfalls zur einmal täglichen Gabe geeignet ist. Möglicherweise kann dies in einem Folgeprojekt in der Apotheke der Universitätsmedizin in Zusammenarbeit mit der Klinik für Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Mainz erfolgen, um damit allen Patienten ein Therapieregime ohne abendliche Einnahme zu gewährleisten.

Die bei einer kontinuierlichen Freisetzung zu erwartenden geringeren Maximalspiegel könnten einen günstigen Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil haben (TransplantationNews Ausgabe 7, Astellas Pharma GmbH, 2007). So zeigte sich bereits in der Zulassungsstudie von Advagraf® der Trend geringerer Nierenschädigung unter Advagraf® im Vergleich zu Prograf® (Silva et al., 2007). Dies wird mit der verzögerten Freisetzung und niedrigeren Spitzenspiegeln erklärt. Um zu bestätigen, dass das Nebenwirkungsprofil verbessert ist, sind jedoch Langzeitstudien notwendig.

Sobald gleichzeitig mehrere Präparate mit gleichem Wirkstoff und gleicher Indikation, aber unterschiedlicher Dosierungshäufigkeit auf dem Markt sind, wie es auch bei Prograf® und Advagraf® der Fall ist, muss die Gefahr von Medikationsfehlern beachtet werden. Mittlerweile befinden sich gleichzeitig Advagraf® zur einmal täglichen Einnahme und Prograf®, sowie Generika von Prograf® zur zweimal täglichen auf dem Markt. Bereits 2008 warnten Woywodt et al. vor Medikationsfehlern mit der Einnahme von Advagraf®, denn offenbar kam es zu Verwechslungen der Präparate und damit zu Dosierungsfehlern (Woywodt et al., 2008). Astellas Pharma GmbH reagierte darauf mit einem Rote Handbrief und mit der deutlichen Kennzeichnung „einmal täglich“ auf der Umverpackung.

Neuartige Darreichungsformen könnten außerdem Zahnprothesensysteme wie „IntelliDrug“ oder „BuccalDose“ sein, bei welchen der Arzneistoff selbständig und richtig dosiert an den

die Mundschleimhaut des Patienten abgegeben wird. Sensoren überwachen dabei, wie viel Arzneistoff resorbiert wurde. IntelliDrug wird derzeit von Wissenschaftlern eines EU-Konsortiums für suchtkranke, sowie chronischkranke, alte und demente Patienten entwickelt, die mit der Arzneimittelaufnahme häufig überfordert sind (Janning M., 2010).

5.12.3 Förderung der Langzeitcompliance

Es besteht zu jeder Zeit nach Transplantation der Bedarf die Compliance transplantierte Patienten nachhaltig zu fördern. Besonders bei langfristigen Arzneimittelaufnahmen, wie der immunsuppressiven Therapie, spielt die kontinuierliche Betreuung und Beratung der Patienten über die Transplantation und die Arzneimitteltherapie eine große Rolle, um die Arzneimittelanwendung zu optimieren und Arzneimitteltherapiesicherheit zu gewährleisten (WHO, 2003, Gorenai et al., 2007). Die Erhaltung der Compliance von Patienten erfordert ein multidisziplinäres, zusammenarbeitendes Team aus Ärzten, Apothekern, Psychologen, Sozialarbeitern, Familienangehörigen, Freunden und vielen mehr (Chisholm, 2002). Für dieses multidisziplinäre Team wären ausgearbeitete, im Internet abrufbare Compliance-Checklisten für verschiedenste Indikationen empfehlenswert, welche die einzelnen Teammitglieder darauf aufmerksam machen, wie bei den entsprechenden Patienten die Compliance gefördert werden kann. Diese Betreuungsleitfäden sollten dann individuell auf den Patienten abgestimmt werden, um die Compliance patientenorientiert zu verbessern. Ein Manual für lebertransplantierte Patienten wurde im Rahmen der Studie von Kaiser verfasst, damit auch Apotheker in öffentlichen Apotheken, also außerhalb des Krankenhauses mit pharmazeutischer Betreuung Patienten durch die immunsuppressive Therapie begleiten können (Kaiser V., 2009). Die Studien von Klein et al. und Kaiser verdeutlichten die Wichtigkeit von pharmazeutischer Betreuung lebertransplantierte Patienten, sowohl im stationären, als auch im ambulanten Bereich. Pharmazeutische Betreuung sollte daher insbesondere für Patienten mit anspruchsvoller Arzneimitteltherapie etabliert werden. Der Apotheker spielt hinsichtlich der Complianceförderung eine wichtige Rolle, da er den Patienten als Arzneimittelfachmann zum richtigen und regelmäßigen Umgang mit Arzneimitteln beraten kann, sowie die Arzneimitteltherapie effizienter gestalten und arzneimittelbezogene Probleme lösen kann. Bei schwierigen und dauerhaften Arzneimitteltherapien, wie der immunsuppressiven Therapie, kann der Apotheker den Patienten beispielsweise auf die anspruchsvolle Pharmakokinetik, sowie das Risiko von Non-Compliance hinweisen und ihm bei weiteren Fragen kompetent beiseite stehen. Patienten sollten darauf hingewiesen werden, keine Dosis auszulassen, bei Vergessen der Dosis, die Einnahme so schnell wie möglich nachzuholen und Erinnerungshilfen, wie das Festlegen eines Rituals, das Nutzen von Tages- oder Wochendosetten, elektronischen Pillenboxen mit akustischem Signal einzusetzen. Laienhypothesen, Missverständnisse und Vorbehalte sollten ausgeräumt und die Eigenverantwortlichkeit von Patienten erhöht werden.

Ziel soll es also sein durch eine Optimierung der Arzneimittelanwendung und Erweiterung des Patientenwissens die Compliance von lebertransplantierten Patienten zu fördern und deren Lebensqualität zu verbessern.

6. Zusammenfassung

Compliance lebertransplantierten Patienten mit der immunsuppressiven Therapie ist unerlässlich für den langfristigen Erfolg der Lebertransplantation. Aus Non-Compliance mit der immunsuppressiven Therapie können Abstoßungsreaktionen, Organverlust oder sogar Tod resultieren. Hauptziel der vorliegenden Studie war die erstmalige Evaluation der Compliance bei Einnahme von Prograf® (zweimal tägliche Einnahme von Tacrolimus) im Vergleich zur Einnahme von Advagraf® (einmal tägliche Einnahme von Tacrolimus). Von Interesse war außerdem die Fragestellung, ob sich die Compliance bezüglich der immunsuppressiven Therapie mit dem Zeitabstand zur Transplantation verändert.

65 in Mainz lebertransplantierte Patienten mit dem Basisimmunsuppressivum Prograf® wurden in die prospektive, nicht-interventionelle Studie eingeschlossen und in drei Gruppen nach Zeitabstand zur Transplantation eingeteilt (Gruppe 1: > 6 m.p.t. < 2 y.p.t., Gruppe 2: > 2 y.p.t. < 5 y.p.t., Gruppe 3: > 5 y.p.t.). Der Beobachtungszeitraum pro Patient betrug 12 Monate (6 Monate Prograf®, anschließend 6 Monate Advagraf®). Die Compliancemessung wurde offen mittels MEMS® (Aardex Ltd., Schweiz) durchgeführt, der Patient war also über die Compliancekontrolle informiert. Mittels MEMS® konnten Datum und Uhrzeit der Dosisentnahme dokumentiert und damit zuverlässig das gesamte Compliancemuster über im Durchschnitt 176 Tage mit der zweimal täglichen Einnahme und 188 Tage mit der einmal täglichen Einnahme pro Patient erfasst werden. Die Mediane der Dosing (DC)-, Taking (TC)-, Timing-Compliance (TiC) und Drug Holidays (DH) wurden für jeden Patienten sowohl für die zweimal als auch einmal tägliche Einnahme berechnet und zwischen den drei Subgruppen verglichen. Die Dosing Compliance, definiert als Prozent der Tage, an denen der MEMS®-Behälter korrekt geöffnet und die Dosis höchstwahrscheinlich korrekt eingenommen wurde, war der primäre Zielparаметer. Weitere Methoden der Compliancemessung, wie der Pill Count, mehrere Fragebögen (Selbsteinschätzung, Patientenwissen-, Morisky-, MESI-, HADS-, SF-36- und Patientenzufriedenheit-Fragebogen) sowie die Blutspiegelmessung wurden eingesetzt, um die Compliance der Patienten umfassend charakterisieren zu können.

Nach Per Protokoll-Analyse konnten die Daten von 63 Patienten ausgewertet werden (Prograf®: Gruppe 1: 15 Patienten, Gruppe 2: 23 Patienten, Gruppe 3: 22 Patienten, Drop-outs: 3 Patienten; Advagraf®: Gruppe 1: 16 Patienten, Gruppe 2: 23 Patienten, Gruppe 3: 23 Patienten, Drop-outs: 1 Patient). Der Median der Dosing Compliance von Tacrolimus bei zweimal täglicher Einnahme (Prograf®) betrug 97% bei Patienten > 6 m.p.t. < 2 y.p.t., 97% bei Patienten > 2 y.p.t. < 5 y.p.t. und 98% bei Patienten > 5 y.p.t. ($p=0,931$; Kruskal-Wallis-Test). Der Median der Dosing Compliance von Tacrolimus bei einmal täglicher Einnahme (Advagraf®) betrug 99% bei Patienten > 6 m.p.t. < 2 y.p.t., 98% bei Patienten > 2 y.p.t. < 5 y.p.t. und 97%

bei Patienten > 5 y.p.t. ($p=0,158$; Kruskal-Wallis-Test). Insgesamt zeigten die Patienten während des gesamten Beobachtungszeitraums von 12 Monaten eine gute Compliance für die Einnahme ihres Immunsuppressivums. Die Timing Complianceraten lagen auf einem niedrigeren Niveau als die Dosing- und Taking Complianceraten. Die Complianceraten der drei Subgruppen unterschieden sich nicht signifikant. Die Patienten mit dem geringsten Abstand zur Transplantation zeigten bei beinahe allen Messmethoden die höchste Compliance, wohingegen die Patienten mit größerem Abstand zur Transplantation (Gruppen 2 und 3) eine etwas geringere Compliance aufwiesen. Die während der Advagraf[®]-Phase mittels MEMS[®] gemessenen Dosing-, Taking- und Timing-Complianceraten fielen höher aus als bei Einnahme von Prograf[®] ($p(\text{DC})=0,003$; $p(\text{TC})=0,077$; $p(\text{TiC})=0,003$; Wilcoxon Vorzeichen-Rang-Test). Daraus kann geschlossen werden, dass die Anforderung an die Patienten ihr Immunsuppressivum regelmäßig und im richtigen zeitlichen Abstand einzunehmen bei der einmal täglichen Einnahme einfacher im Alltag umsetzbar ist, als die zweimal tägliche Einnahme. Dieses Ergebnis untermauert die in anderen Indikationen gefundene Complianceverbesserung durch die einmal tägliche Arzneimittelgabe im Vergleich zur zweimal täglichen Gabe. Die Auswertung der Drug Holidays ergab für die Advagraf[®]-Phase hingegen niedrigere Complianceraten als für die Prograf[®]-Phase. Dieses Ergebnis ist auf die Definition des Drug Holidays (keine Arzneimittelaufnahme über 48 h) zurück zu führen. Die Chance Advagraf[®] einmal pro Tag zu vergessen ist doppelt so hoch, als Prograf[®] dreimal aufeinander folgend zu vergessen. Oft wird wenigstens eine Prograf[®]-Dosis pro Tag eingenommen. Mit einer verhältnismäßigeren Definition von Drug Holidays (Einnahmepause von 72 Stunden bei einmal täglicher Einnahme von Advagraf[®] entsprechend drei ausgelassenen Dosen von Prograf[®]) ist die Compliancerate 81%. Die Ergebnisse des Pill Counts waren sowohl bei Einnahme von Prograf[®] als auch von Advagraf[®] mit der jeweils gemessenen Taking Compliance vergleichbar, was die Zuverlässigkeit der Messergebnisse bestätigt. Auch dabei war ein leichter Trend zu höherer Compliance in der Advagraf[®]-Phase zu erkennen.

Die zusätzlich eingesetzten Methoden, wie der Fragebogen zum Patientenwissen und der Patientenzufriedenheit sowie die Selbsteinschätzung, der Morisky-, HADS- und SF-36-Fragebogen verifizierten das Ergebnis der höheren Compliance mit der einmal täglichen Einnahme im Vergleich zur zweimal täglichen Einnahme. Die während der Advagraf[®]-Phase beantworteten Fragebögen zeigten einen Trend zu besserer Compliance und Lebensqualität. Lediglich die Ergebnisse des MESI-Fragebogens und der Blutspiegelmessungen wichen sowohl während der Prograf[®]- als auch während der Advagraf[®]-Phase stark von den Ergebnissen der anderen Methoden ab. Für den Einsatz in weiteren Studien können insbesondere die elektronische Compliancemessung mittels MEMS[®] und deren Verifizierung mittels Pill Count empfohlen werden, da sie die umfassendsten und zuverlässigsten Compliancedaten, inklusive Compliancemustern erbrachten. Zudem können der Morisky- und SF-36-Fragebogen trotz

subjektiver Erhebung aufgrund des geringen Zeit- und Kostenaufwands sowie der in dieser Studie weitgehenden Übereinstimmung mit den Ergebnissen der objektiven Messungen empfohlen werden. Die Blutspiegelmessung sowie der MESI-Fragebogen haben sich in unseren Studien zur Compliancemessung von Immunsuppressiva bei lebertransplantierten Patienten nicht bewährt.

Unter Einbeziehung aller mittels MEMS[®] und Pill Count objektiv gemessenen Complianceparameter konnten während der Prograf[®]-Einnahme 54 von 60 Patienten (90%) und während der Advagraf[®]-Phase 59 von 62 Patienten (95%) als compliant eingestuft werden. Aufgrund subjektiver Compliancemessungen waren 49 von 58 Patienten (84%) während der Prograf[®]- und 54 von 59 Patienten (92%) während der Advagraf[®]-Phase als compliant einzustufen. Es wurde beobachtet, dass die zeitlich korrekte Einnahme der Morgendosis einfacher und bei Einmalgabe zu bevorzugen ist. Die wochentagsbezogene Auswertung ergab erwartungsgemäß, dass am Wochenende (Samstag und Sonntag) am häufigsten Dosen ausgelassen wurden.

Während des gesamten Beobachtungszeitraums trat nur eine akute Abstoßungsreaktion und diese trotz hoher Compliance des Patienten während der Prograf[®]-Phase auf. Die Patientenzahl und auch die Beobachtungszeit waren zu gering, um den Effekt der Transplantattoleranz zu beobachten.

Die Umstellung von Prograf[®] auf Advagraf[®] stellte kein Problem dar. Beinahe alle Patienten waren dankbar und zufrieden mit der Reduzierung der Dosierungsfrequenz und der größeren Unabhängigkeit durch die entfallene abendliche Einnahme. Der positive Einfluss der geringeren Dosierungshäufigkeit auf die Compliance, besonders die Langzeitcompliance der Patienten, ist ein hinreichender Grund die Entwicklung von Formulierungen zur einmal täglichen Einnahme für weitere Immunsuppressiva zu fordern. Insbesondere bei den häufig eingesetzten Kombinationstherapien von Immunsuppressiva würde der Effekt der Complianceverbesserung noch verstärkt werden, wenn alle eingesetzten Immunsuppressiva zur einmal täglichen Gabe geeignet wären.

7. Literatur

Alloway R., Steinberg S., Khalil K., Gourishankar S., Miller J., Norman D., Hariharan S., Pirsch J., Matas A., Zaltzman J., Wisemandle K., Fitzsimmons W., First M.R.: Conversion of stable kidney transplant recipients from a twice daily Prograf-based regimen to a once daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplant Proc* 2005; 37:867-870.

Alloway R., Steinberg S., Khalil K., Gourishankar S., Miller J., Norman D., Hariharan S., Pirsch J., Matas A., Zaltzman J., Wisemandle K., Fitzsimmons W., First M.R.: Two years postconversion from a prograf-based regimen to a once-daily tacrolimus extended-release formulation in stable kidney transplant recipients. *Transplantation* 2007; 83:1648-1651.

Arnold N.: Compliance von Diabetikern – Eine Analyse von Einflussfaktoren anhand einer bevölkerungsbasierten Studie, Institut für Gesundheitsökonomie und Management im Gesundheitswesen, GSF- Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, München 2005

Baird M.G., Bentley-Taylor M.M., Carruthers S.G., Dawson K.G., Laplante L.E., Larochelle P., MacCannell K.L., Marquez-Julio A., Silverberg L.R., Talbot P.: A study of efficacy, tolerance and compliance of once-daily versus twice-daily metoprolol (Betaloc) in hypertension. *Betaloc Compliance Canadian Cooperative Study Group. Clin Invest Med.* 1984;7(2):95-102.

Beilby S., Moss-Morris R., Painter L.: Quality of life before and after heart, lung and liver transplantation. *N Z Med J.* 2003; 116(1171):U381.

Bektas PD Dr. med. H., Klempnauer, Prof. Dr. med.: *Handbuch Transplantation, Lebertransplantation*, Neu-Isenburg, mmi, Der Wissensverlag 2004.

Bergmann K.C., Muhlig S., Petermann F.: Ethical problems of electronic compliance measurement in asthma patients. *Pneumologie* 2001; 55:190-194.

Berlakovich G.A., 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; 58:560-565.

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

Berquist R.K., Berquist W.E., Esquivel C.O., Cox K.L., Wayman K.I., Litt I.F.: Adolescent non-adherence: prevalence and consequences in liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2006; 10(3), 304-310.

Berquist R.K., Berquist W.E., Esquivel C.O., Cox K.L., Wayman K.I., Litt I.F.: Non-adherence to post-transplant care: prevalence, risk factors and outcomes in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008; 12(2), 194-200.

Blaschke T.: Variable adherence to prescribed dosing regimens for protease inhibitors: scope and outcomes. *Curr Opin HIV AIDS* 2008 3:603–607.

Bonsel G.J., Essink-Bot M.L., Klompaker I.J., Slooff M.J.: Assessment of the quality of life before and following liver transplantation. First results. *Transplantation* 1992; 53(4):796-800.

Bownik H., Saab S.: Health-related quality of life after liver transplantation for adult recipients. *Liver Transpl.* 2009;15 Suppl 2:S42-9.

Bravata D.M., Olkin I., Barnato A.E., Keeffe E.B., Owens D.K.: Health-Related Quality of Life After Liver Transplantation: A Meta-Analysis. *Liver Transplantation and Surgery* 1999; 5(4): 318-331.

Breidenbach T.: *Handbuch Transplantation, Immunsystem/ Immunsuppressiva*, Neu-Isenburg, mmi, Der Wissensverlag 2004.

Brown B.G., Bardsley J., Poulin D., Hillger L.A., Dowdy A., Maher V.M., Zhao X.Q., Albers J.J., Knopp R.H.: Moderate dose, three-drug therapy with niacin, lovastatin, and colestipol to reduce low-density lipoprotein cholesterol <100 mg/dl in patients with hyperlipidemia and coronary artery disease. Department of Medicine, University of Washington School of Medicine, Seattle 98195, USA. *Am J Cardiol.* 1997 Jul 15;80(2):111-5.

Brun J.: Patient compliance with once-daily and twice-daily oral formulations of 5-isosorbide mononitrate: a comparative study. *J Int Med Res* 1994; 22(5):266-72.

Bullinger M.: German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA Project. *Soc Sci Med* 1995; 41:1359-66.

Bullinger M., Kirchberger I.: SF-36. Fragebogen zum Gesundheitszustand. Handanweisung, Hogrefe Verlag, 1998, Göttingen.

Bullinger M.: Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit dem SF-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 43, 2000; 3:190-197.

Butler J.A., Roderick P., Mullee M., Mason J.C., Peveler R.C.: Frequency and impact of non-adherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004; 77:769-776.

Calne R.Y., Sells R.A., Pena J.R., Davis D.R., Millard P.R., Herbertson B.M., Binns R.M., Davies D.A.: Induction of immunological tolerance by porcine liver allografts. *Nature* 1969; 223(5205):472-476.

Chisholm M.A., Mulloy L.L., Jagadeesan M., DiPiro J.T.: Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clin Transplant* 2001; 15: 330-336.

Chisholm M.A.: Enhancing transplant patients' adherence to medication therapy. *Clin Transplant* 2002; 16:30-38.

Claxton A.J., Cramer J., Pierce C.: A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23:1296-1310.

Comté L., Vrijens B., Tousset E., Gérard P., Urquhart J.: Estimation of the comparative therapeutic superiority of QD and BID dosing regimens, based on integrated analysis of dosing history data and pharmacokinetics. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn* 2007; 34:549-558

Cramer J.A., Mattson R.H., Prevey M.L., Scheyer R.D., Ouellette V.L.: How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *Jama* 1989; 261:2373-3277.

Cramer J.A.: Overview of methods to measure and enhance patient compliance. In: Cramer J.A., Spilker B. (Hrsg.) *Patient Compliance in Medical Practice and Clinical Trials*, New York, Raven Press 1991; pp 3-10.

Daniels, R.: Compliance messen und verbessern. Pharmazeutische Zeitung Ausgabe September 2005

De Bona M., Ponton P., Ermani M., Iemmolo R.M., Feltrin A., Boccagni P., Gerunda G., Naccarato R., Rupolo G., Burra P.: The impact of liver disease and medical complications on quality of life and psychological distress before and after liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2000; 33: 609-615.

De Geest, S., Borgermans L., Gemoets H., Abraham I., Vlamincx H., Evers G., Vanrenterghem Y.: Incidence, determinants, and consequences of subclinical noncompliance with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *Transplantation* 1995; 59:340-347.

De Geest S., Abraham I., Dunbar-Jacob J.: Measuring transplant patients' compliance with immunosuppressive therapy. *West J Nurs Res* 1996; 18:595-605.

De Geest S., Abraham I., Moons P., Vandeputte J., Cleemput J.V., Evers G., Daenen W.M., Vanhaecke J.: Late acute rejection and subclinical noncompliance with cyclosporine therapy in heart transplant recipients. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 1998; 17: 854–863.

De Geest S., Vanhaecke J.: Methodological issues in transplant compliance research. *Transplant Proc* 1999; 31:81S-83S.

Demetris A., Adams D., Bellamy C., Blakolmer K., Clouston A., Dhillon A.P., Fung J., Gouw A., Gustafsson B., Haga H., Harrison D., Hart J., Hubscher S., Jaffe R., Khettry U., Lassman C., Lewin K., Martinez O., Nakazawa Y., Neil D., Pappo O., Parizhskaya M., Randhawa P., Rasoul-Rockenschaub S., Reinholt F., Reynes M., Robert M., Tsamandas A., Wanless I., Wiesner R., Wernerson A., Wrba F., Wyatt J., Yamabe H.: Update of the International Banff Schema for Liver Allograft Rejection: working recommendations for the histopathologic staging and reporting of chronic rejection. An International Panel. *Hepatology*. 2000;31(3):792-9.

Denhaerynck K., Dobbels F., Cleemput I., Dysmyttere A., Schäfer-Keller P., Schaub S., De Geest S.: Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int* 2005; 18(10):1121-33

Denhaerynck K., Steiger J., Bock A., Schäfer-Keller P., Köfer S., Thannberger N., De Geest S.: Prevalence and risk factors of non-adherence with immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2007; 7(1):108-116

Denhaerynck K., Schäfer-Keller P., Young J., Steiger J., Bock A., De Geest S.: 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.

Deschamps A.E., Van W.E., Denhaerynck K., De Geest S., Vandamme A.M.: Use of electronic monitoring induces a 40-day intervention effect in HIV patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 43(2):247-248.

Devlin J., Doherty D., Thomson L., Wong T., Donaldson P., Portmann B., Williams R.: Defining the outcome of immunosuppression withdrawal after liver transplantation. *Hepatology* 1998; 27(4):926-933.

- Dew M.A., Roth L.H., Schulberg H.C., Simmons R.G., Kormos R.L., Trzepacz P.T., Griffith B.P.: Prevalence and predictors of depression and anxiety-related disorders during the year after heart transplantation. *Gen Hosp Psychiatry* 1996;18(6 Suppl):48S-61S.
- Dew M.A., Kormos R.L., Roth L.H., Murali S., DiMartini A., Griffith B.P.: 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; 18:549-562.
- Drent G., Graveland C.W., Hazenberg B.P., Haagsma E.B.: Quality of life in patients with familial amyloidotic polyneuropathy long-term after liver transplantation. *Amyloid*. 2009; 16: 1-9.
- Drent G., Haagsma E.B., De Geest S., van den Berg A.P., Ten Vergert E.M., van den Bosch H.J., Slooff M.J., Kleibeuker J.H.: Prevalence of prednisolone (non)compliance in adult liver transplant recipients. *Transpl Int* 2005; 18:960-966.
- Dulce, K.: Untersuchungen zur Lebensqualität nach Lebertransplantation bei 1.000 Patienten am Virchow-Klinikum: Eine retrospektive Analyse, 2007, Berlin
- Eisen S.A., Miller D.K., Woodward R.S., Spitznagel E., Przybeck T.R.: The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990; 150:1881-1884.
- Erim Y., Beckmann M., Marggraf G., Azhari P., Senf W.: Compliance (Adhärenz) in der Transplantationsmedizin-Innovative psychometrische Instrumente geben Einblick ins Erleben der Patienten. *Med Report Nr. 44, 32. Jahrgang 2008*, Wiley-Blackwell Verlag, Essen.
- European FK 506 Multicentre Liver Study Group: Randomised trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 1994; 344:423.
- European Public Assessment Report zu Advagraf® der EMA, 2007
- Ewers, H.: Lebensqualität, Wiederaufnahme der Berufstätigkeit und Bedarf an psychosozialer Betreuung nach Lebertransplantation, 2005, Hamburg
- Eypasch E., Egeler B., Troidl H.: Bedeutung und Messung der Lebensqualität. In: Fuchs K.H., Stein H.J., Thiede A. (Hrsg.): *Gastrointestinale Funktionsstörungen*. Berlin, Springer-Verlag 1997: 1-23.
- Fachinformation Prograf®-Hartkapseln, April 2009, Astellas Pharma GmbH, München
- Fachinformation Advagraf®-Hartkapseln, April 2009, Astellas Pharma GmbH, München
- Feinstein A.R.: On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. *Archives of International Medicine* 1990; 150:1377-1378.
- Fennie K.P., Bova C.A., Williams A.B.: Adjusting and censoring electronic monitoring device data. Implications for study outcomes. *J Acquir Immune Defic Syndr* 43, 2006, Suppl 1:S88-95.:S88-S95.
- First M.R., Fitzsimmons W.E.: New drugs to improve transplant outcomes. *Transplantation* 2004; 77: 588-592
- First M.R.: First clinical experience with the new once-daily formulation of tacrolimus. *Ther Drug Monit* 2008; 30:159-166.

Florman S., Alloway R., Kalayoglu M., Lake K., Bak T., Klein A., Klintmalm G., Busque S., Brandenhagen D., Lake J., Wisemandle K., Fitzsimmons W., First M.R.: Conversion of stable liver transplant recipients from a twice-daily Prograf-based regimen to a once-daily modified release tacrolimus-based regimen. *Transplant Proc* 2005; 37:1211-1213.

Florman S., Alloway R., Kalayoglu M., Punch J., Bak T., Melancon J., Klintmalm G., Busque S., Charlton M., Lake J., Dhadda S., Wisemandle K., Wirth M., Fitzsimmons W., Holman J., First M.R.: Once-daily tacrolimus extended release formulation: experience at 2 years post-conversion from a Prograf-based regimen in stable liver transplant recipients. *Transplantation* 2007; 83:1639-1642.

Fredericks E.M., Magee J.C., Opipari-Arrigan L., Shieck V., Well A., Lopez M.J.: Adherence and health-related quality of life in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008; 12(3), 289-299.

Fung J.J., Abu-Elmagd K., Jain A., Gordon R., Tzakis A., Todo S., Takaya S., Alessiani M., Demetris A., Bronster O., et al.: A randomized trial of primary liver transplantation under immunosuppression with FK 506 vs ciclosporin. *Transplant Proc* 1991, 23(6):2977-83.

Fung J.J.: Tacrolimus and transplantation: A decade in review. *Transplantation*. 2004 May, 15;77(9 Suppl):S41-3.

Gaston R.S., Hudson S.L., Ward M., Jones P., Macon R.: Late renal allograft loss: noncompliance masquerading as chronic rejection. *Transplant Proc* 1999; 31:21S-23S.

Geisler L.: *Arzt und Patient - Begegnung im Gespräch*. 3. erw. Auflage, 1992, Frankfurt am Main.

Girvin B., McDermott B.J., Johnston G.D.: A comparison of enalapril 20 mg once daily versus 10 mg twice daily in terms of blood pressure lowering and patient compliance. Department of Therapeutics and Pharmacology, The Queen's University of Belfast, UK. *J Hypertens*. 1999 Nov;17(11):1627-31.

Gorenoi V., Schönermark M.P., Hagen A.: Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2007; Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland Bd. 65

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; 56:49-55.

Greulich S., Hermann K., Horne R., Mahler C., Ludt S., Szecsenyi J.: Die Einhaltung der medikamentösen Therapieempfehlungen. Übersetzung und Einsatz des MARS (Medication Adherence Report Scale) zur Messung der Compliance. *Prävention und Gesundheitsförderung* 2007, Suppl 1, Seite 109

Gross C.R., Malinchoc M., Kim W.R., Evans R.W., Wiesner R.H., Petz J.L., Crippin J.S., Klintmalm G.B., Levy M.L., Ricci P., Therneau T.M., Dickson E.R.: Quality of Life Before and After Liver Transplantation for Cholestatic Liver Disease. *Hepatology* 1999; 29: 356-364.

Gugg A.: Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität nach gefäßchirurgischen Eingriffen mit dem Fragebogen SF-36, 2001.

Hardstaff R., Green K., Talbot D.: Measurement of compliance posttransplantation - the results of a 12-month study using electronic monitoring. *Transplant Proc* 2003; 35:796-797.

Hasford J., Behrend C., Sangha O.: Vergleichende Analyse und Bewertung von Methoden zur Erfassung der Compliance, In: Petermann F. (Hrsg.): *Compliance und Selbstmanagement*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Hogrefe 1998, pp 21-45.

Haynes R.B., Taylor D.W., Sackett D.L.: *Compliance in health care*, Baltimore, Maryland. Johns Hopkins University Press 1979.

Haynes R.B., Ackloo E., Sahota N., McDonald H.P., Yao X.: Interventions for enhancing medication adherence (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2008, Issue 4

Heffron T.G., Pescovitz M.D., Florman S., Kalayoglu M., Emre S., Smallwood G., Wisemandle K., Anania C., Dhadda S., Sawamoto T., Keirns J., Fitzsimmons W., First M.R.: Once-daily tacrolimus extended-release formulation: 1-year post-conversion in stable pediatric liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7:1609-1615.

Hellgren A., Berglund B., Gunnarsson U., Hansson K., Norberg U., Bäckman L.: Health-Related Quality of Life After Liver Transplantation. *Liver Transplantation and Surgery* 1998; 4(3): 215-221.

Herrmann C., Buss U., Snaith R.P.: *HADS-Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version; Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin; Testdokumentation und Handanweisung (HADS-D)*, 1995, Verlag Hans Huber, Bern.

Heuer H.O., Heuer S.: Ausmaß und Folgen der Non-Compliance. *Apotheke und Krankenhaus*, 2000; 16 (1), 7-13.

Heuer H.O., Heuer S.: Ursachen der Non-Compliance. *Apotheke und Krankenhaus*, 2000; 16 (2), 54-61.

Heuer H.O., Heuer S., Lennecke K.: *Compliance in der Arzneitherapie*. Stuttgart, 1999, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft.

Hinkin C.H., Hardy D.J., Mason K.I., et al.: Medication adherence in HIV-infected adults: Effect of patients age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS* 2004; 18 (Suppl.1): S19.

Iskedjian M., Einarson T.R., MacKeigan L.D., Shear N., Addis A., Mittmann N., Ilersich A.L.: Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: Evidence from a meta-analysis. *Clin Ther* 2002; 24:302-316.

Janning M.: Wenn der Blister zweimal klingelt. *Pharmazeutische Zeitung* 2008 Ausgabe 24

Janning M.: Die Pillendose im Zahn. *Pharmazeutische Zeitung* 2010 Ausgabe 6

Jekle C., Krämer I.: Evaluation eines innovativen Systems zur elektronischen Compliance-messung: OtCM (Objective therapy compliance measurement). *Krankenhauspharmazie* 2009; 30(2):69-74.

Jusko W.J., Thomson A.W., Fung J., McMaster P., Wong S.H., Zylber-Katz E., Christians U., Winkler M., Fitzsimmons W.E., Lieberman R., et al.: Consensus document: therapeutic monitoring of tacrolimus (FK-506). *Ther Drug Monit* 1995; 17(6):606-614.

Kaiser V.: Evaluation der Langzeitcompliance lebertransplantierte Patienten mit der immunsuppressiven Therapie und eines Betreuungsmodells zur intersektoralen kooperativen Pharmazeutischen Betreuung durch eine Krankenhausapotheke und öffentliche Apotheken", 2009, Mainz.

Kamada N., Davies H.S., Roser B.J.: Fully allogeneic liver grafting and the induction of donor-specific unreactivity. *Transplant Proc* 1981a; 13(1 Pt 2):837-841.

Kamada N., Davies H.S., Roser B.: Reversal of transplantation immunity by liver grafting. *Nature* 1981b; 292(5826):840-842.

Kardas P.: Comparison of once daily versus twice daily oral nitrates in stable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2004; 15;94(2):213-6.

Kershner R.P., Fitzsimmons W.E.: Relationship of FK506 whole blood concentrations and efficacy and toxicity after liver and kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62:920-926.

Kjellgren K.J., Ahlner J., Saljo R.: Taking antihypertensive medication – controlling or cooperation with patients? *International Journal of Cardiology* 1995; 47: 257–268.

Klein A., Otto G., Krämer I.: Impact of a pharmaceutical care program on liver transplant patients' compliance with immunosuppressive medication: a prospective, randomized, controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* 2009; 87(6), 839-847.

Kleist P.: Vier Effekte, Phänomene und Paradoxe in der Medizin - Ihre Relevanz und ihre historischen Wurzeln. *Schweiz Med Forum* 2006;6:1023–1027

Kory L.: Nonadherence to immunosuppressive medications: a pilot survey of members of the transplant recipients international organization. *Transplant Proc* 1999; 31:14S-15S.

Kugler C., Fischer S., Simon A., Haverich A., Strüber M.: Compliance nach Organtransplantation – Einfluss von Lebensqualität und Arzt-Patient-Beziehung. *Dtsch Med Wochenschr* 2007; 132: 40-4.

Laederach-Hofmann K., Bunzel B.: Noncompliance in organ transplant recipients: a literature review. *Gen Hosp Psychiatry* 2000a; 22:412-424.

Laederach-Hofmann K., Bunzel B.: Solid organ transplantation: are there predictors for post-transplant non-compliance? A literature overview. *Transplantation* 2000b; 70: 711-716.

Land W.G.: Immunsuppressive Therapie, Stuttgart, 2006, Georg Thieme Verlag.

Levine A.J., Hinkin C.H., Marion S., Keuning, A., Castellon, S.A., Lam, M.M., Robinet, M., Longshore, D., Newton, T., Meyers, H., Durvasula, R.S.: Adherence to antiretroviral medications in HIV: differences in data collected via self-report and electronic monitoring. *Health Psychol* 2006; 25(3), 329-335.

Lisson G.L., Rodrigue J.R., Reed A.I. and Nelson D.R.: A brief psychological intervention to improve adherence following transplantation. *Ann Transplant* 2005; 10:52-57.

Littelfield C., Abbey S., Fiducia D., Cardella C., Greig P., Levy G., Maurer J., Winton T.: Quality of Life Following Transplantation of the Heart, Liver and Lung. *General Hospital Psychiatry* 1996; 18: 36S-47S.

Mahler C., Jank S., Hermann K., Haefeli W.E., Szecsenyi J.: Informationen zur Medikation – wie bewerten chronisch kranke Patienten das Medikamentengespräch in der Arztpraxis? *Dtsch Med Wochenschrift* 2009, 134:1620-1624

Mahler C., Hermann K., Horne R., Ludt S., Haefeli W.E., Szecsenyi J., Jank S.: Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. Translation and evaluation of the Medication Adherence Report Scale (MARS) in Germany. *J Eval Clin Pract.* 2010

Maikranz J.M., Steele R.G., Dreyer M.L., Stratman A.C., Bovaird J.A.: 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.

Maitland D., Jackson A., Osorio J., Mandalia S., Gazzard B.G., Moyle G.J.: Switching from twice-daily abacavir and lamivudine to the once-daily fixed-dose combination tablet of abacavir and lamivudine improves patient adherence and satisfaction with therapy. *HIV Med* 2008; 9:667-672.

Mazariegos G.V., Reyes J., Marino I.R., Demetris A.J., Flynn B., Irish W., McMichael J., Fung J.J., Starzl T.E.: Weaning of immunosuppression in liver transplant recipients. *Transplantation* 1997; 63(2):243-249.

McCaughan G.W.: Withdrawal of immunosuppression in liver transplant recipients: is this as good as it gets? *Liver Transplantation* 2002; 8(4):408-410.

Mejias D., Ramirez P., Rios A., Munitiz V., Hernandez Q., Bueno F., Robles R., Torregrosa N., Miras M., Ortiz M., Barcia D. and Parrilla P.: Recurrence of Alcoholism and Quality of Life in Patients With Alcoholic Cirrhosis Following Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings* 1999; 31: 2472-2474.

Miller J., Mendez R., Pirsch J.D., Jensik S.C.: Safety and efficacy of tacrolimus in combination with mycophenolate mofetil (MMF) in cadaveric renal transplant recipients. FK 506/ MMF Dose-Ranging Kidney Transplant Study Group. *Transplantation* 2000; 69:875-80.

Mor E., Gonwa Th.A., Husberg B.S., Goldstein R.M., Klintmalm G.B.: Late onset acute rejection in orthotopic liver transplantation - associated risk factors and outcome. *Transplantation* 1992; 54:821-824.

Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M.: Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical Care* 1986; 24: 67-74.

Mullen P.D.: Compliance becomes concordance. *BMJ* 1997; 314:661-662.

Neumayer, H.H.: *Neue Medikamente in der Transplantationsmedizin*, 1. Auflage, 2001, Bremen, Uni-Med-Verlag.

O'Carroll R.E., McGregor L.M., Swanson V., Masterton G., Hayes P.C.: Adherence to medication after liver transplantation in Scotland: a pilot study. *Liver Transpl* 2006; 12:1862-1868.

Oetjen E., Baun D., Beimesche S., Krause D., Cierny I., Blume R., Dickel C., Wehner S., Knepel W.: Inhibition of human insulin gene transcription by the immunosuppressive drugs Cyclosporin A and tacrolimus in primary, mature islets of transgenic mice. *Mol Pharmacol* 2003, 63:1289-95.

Olivieri N.F., Matsui D., Hermann C., Koren G.: Compliance assessed by the Medication Event Monitoring System. *Arch Dis Child* 1991; 66(12):1399-1402.

Ortega T., Deulofeu R., Salamero P., Roman A., Masnou N., Rubio S., Garcia O., Casanovas T., Cofán F., Twose J., Ortega F.: Health-related Quality of Life before and after a solid organ transplantation (kidney, liver, and lung) of four Catalonia hospitals. *Transplant Proc.* 2009; 41(6):2265-7.

Osorio R.W., Ascher N.L., Avery M., Bacchetti P., Roberts J.P., Lake J.R.: Predicting recidivism after orthopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994; 20:105-110.

Osterberg L., Blaschke T.: Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353(5):487-497.

Park S.I., Felipe C.R., Pinheiro-Machado P.G., Garcia R., Tedesco-Silva H. Jr., Medina-Pestana J.O.: Circadian and time-dependent variability in tacrolimus pharmacokinetics. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21:191-197.

Pascual M., Theruvath T., Kawai T., Tolkoff-Rubin N., Cosimi A.B.: Strategies to improve long-term outcomes after renal transplantation. *N Engl J Med* 2002; 346:580-590.

Pereira S.P., Howard L.M., Muiesan P., Rela M., Heaton N., Williams R.: Quality of Life After Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease. *Liver Transplantation* 2000; 6(6): 762-768.

Pinson W.C., Feurer I.D., Payne J.L., Wise P.E., Shockley S. and Speroff T.: Health-Related Quality of Life After Different Types of Solid Organ Transplantation. *Annals of Surgery* 2000; 232(4): 597-607.

Pons J.A., Revilla-Nuin B., Baroja-Mazo A., Ramírez P., Martínez-Alarcón L., Sánchez-Bueno F., Robles R., Rios A., Aparicio P., Parrilla P.: FoxP3 in peripheral blood is associated with operational tolerance in liver transplant patients during immunosuppression withdrawal. *Transplantation* 2008;86(10):1370-8.

Pons J.A., Ramirez P., Revilla-Nuin B., Pascual D., Baroja-Mazo A., Robles R., Sanchez-Bueno F, Martinez L, Parrilla P.: Immunosuppression withdrawal improves long-term metabolic parameters, cardiovascular risk factors and renal function in liver transplant patients. *Clin Transplant* 2009; 23(3):329-36.

Portsmouth S.D., Osorio J., McCormick K., Gazzard B.G., Moyle G.J.: Better maintained adherence on switching from twice-daily to once-daily therapy for HIV: a 24-week randomized trial of treatment simplification using stavudine prolonged-release capsules. *HIV Med* 2005; 6:185-190.

Pullar T., Birtwell A.J., Wiles P.G., Hay A., Feely M.P.: Use of a pharmacologic indicator to compare compliance with tablets prescribed to be taken once, twice, or three times daily. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44(5), 540-545.

Pullar T., Kumar S., Tindall H., Feely M.: Time to stop counting the tablets? *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1989; 46:163-168.

Rath, T.: Der erste Calcineurininhibitor mit einmal täglicher Gabe, *Dialyse aktuell* 2008;12 (5): 316

Rath T., Schallmaier P.: Medikamentöse Adhärenz und Patientenzufriedenheit nach Nierentransplantation. 39. Kongress der Gesellschaft für Nephrologie, Tübingen 27.09.2008

Robbins M.L.: Medication adherence and the transplant recipient: helping patients at each stage of change. *Transplant Proc* 1999; 31(4A): 29S-30S.

Rovelli M., Paömeri D., Vossler E., Bartus S., Hull D., Schweizer R.: Noncompliance in organ transplant recipients. *Transplant Proc* 1989; 21:833-834.

Rudd P., Byyny R.L., Zachary V., LoVerde M.E., Titus C., Mitchell W.D., Marshall G.: The natural history of medication compliance in a drug trial: limitations of pill counts. *Clin Pharmacol Ther.* 1989 Aug;46(2):169-76.

Rudd P.: The measurement of compliance: medication taking. In: Krasnegor, N.A., Epstein L., Bennett Johnson I., Yaffe I.J. (Hrsg.): *Developmental aspects of health compliance behavior.* 1993, Hillsdale, Lawrence Erlbaum: 185–213.

Rupprecht H., Burchardi C.H., Mistry-Burchardi N., Fischereeder M., Weidner S.: *Immunsuppression*, 1. Auflage, 2005, München, Elsevier Urban&Fischer Verlag.

Schulz K.H., Pöhlmann U., Kjer S., Koch U., Kuhlencordt R., Sterneck M., Rogiers X., Broelsch C.E.: Lebensqualität und Rezidivquote nach Lebertransplantation (LTX) bei Patienten mit äthyltoxischer Lebercirrhose - ein Überblick und eine katamnestiche Studie. *Transplantation Linc* 1999, Suppl. 1: 10-30.

Schulz K.H., Kraft S., Ewers H., Wein C., Kröncke S., Koch U.: Lebensqualität nach Organtransplantation. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2002; 45: 782-794.

Schweizer R.T., Rovelli M., Palmeri D., Vossler E., Hull D., Bartus S.: Noncompliance in organ transplant recipients. *Transplantation* 1990; 49:374-377.

Shemesh E., Annunziato R.A., Shneider B.L., Dugan C.A., Warshaw J., Kerkar N., Emre S.: Improving adherence to medications in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008; 12(3), 316-323.

Shemesh E., Shneider B.L., Savitzky J.K., Arnott L., Gondolesi G.E., Krieger N.R., Kerkar N., Magid M.S., Stuber M.L., Schmeidler J., Yehuda R., Emre S.: Medication adherence in pediatric and adolescent liver transplant recipients. *Pediatrics* 2004; 113(4), 825-832.

Siebenand S.: Pille mit hohem IQ. *Pharmazeutische Zeitung* 2008 Ausgabe 50

Silva H.T. Jr., Yang H.C., Abouljoud M., Kuo P.C., Wisemandle K., Bhattacharya P., Dhadda S., Holman J., Fitzsimmons W., First M.R.: One-year results with extended-release tacrolimus/MMF, tacrolimus/MMF and cyclosporine/MMF in de novo kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7:595-608.

Simons S., Roth S., Jaehde U.: Therapietreue dauerhaft verbessern. *Pharmazeutische Zeitung* 2007 Ausgabe 47

Singh N., Gayowski T., Wagener M.M., Marino I.R.: Quality of Life, Functional Status and Depression in Male Liver Transplant Recipients with Recurrent Viral Hepatitis C. *Transplantation* 1999; 67(1): 69-72.

Starzl T.E., Todo S., Fung J., Demetris A.J., Venkataraman R., Jain A.: FK 506 for liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 1989, 2:1000-4.

Starzl T.E., Demetris A.J., Trucco M., Murase N., Ricordi C., Ildstad S., Ramos H., Todo S., Tzakis A., Fung J.J. et al.: Cell migration and chimerism after whole-organ transplantation: the basis of graft acceptance. *Hepatology* 1993; 17(6):1127-1152.

Starzl T.E.: History of Clinical Transplantation. *World J Surg* 2000; 24:759-782.

Straka R.J., Fish J.T., Benson S.R., Suh J.T.: 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.

Takatsuki M., Uemoto S., Inomata Y., Egawa H., Kiuchi T., Fujita S., Hayashi M., Kanematsu T., Tanaka K.: Weaning of immunosuppression in living donor liver transplant recipients. *Transplantation* 2001; 72(3):449-454.

Tashkin D.P., Rand C., Nides M., Simmons M., Wise R. Coulson A.H., Li V., Gong H.: A nebulizer chronology to monitor compliance with inhaler use. *Am J Med* 1991, 91 (suppl):33-36.

The U.S. Multicenter FK 506 Liver Study Group: A comparison of Tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation, *N Engl J Med* 1994; 331:1110.

Todo S., Fung J.J., Starzl, T.E., Tzakis A., Demetris A.J., Kormos R., Jain A., Alessiani M., Takaya S., Shapiro R.: Liver, kidney and thoracic transplantation under FK 506. *Ann Surg* 1990; 212:295-305, discussion 6-7.

TransplanatioNews, Astellas Pharma GmbH, München, Ausgabe 7, 2007

TransplanatioNews, Astellas Pharma GmbH, München, Ausgabe 8, 2008

Troidl H.: Quality of life: a relevant final criterium in surgery. *Chirurg* 1989; 60(7): 445-9.

Undre N.A.: Pharmakokinetik von Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil (MMF). Fujisawa GmbH, München

Undre N.A. for the Tacrolimus Modified Release Liver Study Group: Use of a once daily modified release Tacrolimus regimen in de novo liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2005; 5(suppl 11):374

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

Van Hooff J.P. et al. 3rd International Congress on Immunosuppression, 8th-11th December 2004, San Diego, USA, Abstract 26.

Vasquez E.M., Tanzi M., Benedetti E., Pollak R.: Medication noncompliance after kidney transplantation. *Am J Health Syst Pharm* 2003; 60(3):266-269.

Venkataramanan R., Swaminathan A., Prasad T., Jain A., Zuckerman S., Warty V., McMichael J., Lever J., Burckart G., Starzl T.: Clinical pharmacokinetics of Tacrolimus. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29:404

Venkataramanan R., Shaw L.M., Sarkozi L., Mullins R., Pirsch J., MacFarlane G., Scheller D., Ersfeld D., Frick M., Fitzsimmons W.E., Virji M., Jain A., Brayman K.L., Shaked A.: Clinical utility of monitoring tacrolimus blood concentrations in liver transplant patients. *J Clin Pharmacol* 2001; 41:542-551.

Vlaminck H., Maes B., Evers G., Verbeke G., Lerut E., Van D.B., Vanrenterghem Y.: Prospective study on late consequences of subclinical non-compliance with immunosuppressive therapy in renal transplant patients. *Am J Transplant* 2004; 4:1509-1513.

Vrijens B., Gross R., Urquart J.: The odds that clinically unrecognized poor or partial adherence confuses population pharmacokinetic/pharmacodynamic analyses. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 96(3):225-227

Vrijens B., Vincze G., Kristanto P., Urquhart J., Burnier M.: Adherence to prescribed anti-hypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336(7653):1114-1117.

Weng F.L., Israni A.K., Joffe M.M., Hoy T., Gaughan C.A., Newman M., Abrams J.D., Kamoun M., Rosas S.E., Mange K.C., Strom B.L., Brayman K.L., Feldman H.I.: Race and electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1839-1848.

WHO – World Health Organization: Adherence to long-term therapies: Evidence for action, 2003, Geneva.

Winterstein A., Jopp R., Schaefer M.: Gesundheitsbezogene Lebensqualität als wichtiges Zielkriterium. *Pharmazeutische Zeitung* 2001; 146(12):936-942

Wissenschaftliche Produktmonographie Advagraf[®], Astellas Pharma GmbH, 2008, München

Witzke, O.: Bewährtes Immunsuppressivum in einmal täglicher Form. *Dialyse aktuell* 2008;12 (4): 246-247

Woywodt A., Delargy M., Thain Z.: Different preparations of tacrolimus and medication errors. *Am J Transplant* 2008; 8:1962.

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

8. Anhang

- Anhang 1 Patienteninformation
- Anhang 2 Einwilligungserklärung
- Anhang 3 Fragebogen zum Patientenwissen
- Anhang 4 Produktinformation (Advagraf[®]) für Patienten (Astellas Pharma GmbH)
- Anhang 5 Fragebogen – Prograf[®] (inkl. Morisky- und MESI-Fragebogen)
- Anhang 6 Fragebogen – Advagraf[®] (inkl. Morisky- und MESI-Fragebogen)
- Anhang 7 HADS-Fragebogen
- Anhang 8 SF-36-Fragebogen
- Anhang 9 Fragebogen zur Patientenzufriedenheit
- Anhang 10 Exemplarischer Calendar Plot aus Power View[®] (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)
- Anhang 11 Produktinformation MEMS[®] (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)
- Anhang 12 Übersicht der Einsparung an Kapseln durch Umstellung auf Advagraf[®] (Astellas Pharma GmbH)
- Anhang 13 Dokumentationsbögen (Prograf[®], Advagraf[®])
- Anhang 14 Meldebogen für SAEs

Anhang 1 PatienteninformationUNIVERSITÄTS**medizin.**

MAINZ

Apotheke

Direktorin der Apotheke
Prof. Dr. rer. nat. Irene Krämer**Patienteninformation**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir laden Sie ein an der oben genannten nicht-interventionellen Studie teilzunehmen.
Dazu lesen Sie bitte nachfolgende Informationen:

Derzeit startet am Universitätsklinikum Mainz ein Projekt zur Untersuchung des Einnahmeverhaltens der immunsuppressiven Medikamente Prograf® und Advagraf®.

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 beraten und zustimmend bewertet worden.

Was ist das Ziel dieses Projektes?

Organtransplantierte Patienten müssen nach der Transplantation hochwirksame immunsuppressive Medikamente, wie Prograf® oder Advagraf® einnehmen. Die regelmäßige Einnahme der Immunsuppressiva und weiterer Arzneimittel fällt nicht immer leicht.

Wir möchten in diesem Projekt ermitteln, wie Sie Ihr immunsuppressives Medikament Prograf® oder Advagraf® im Vergleich zum vorgesehenen Einnahmeplan einnehmen. Advagraf® ist das Nachfolgeprodukt von Prograf®. Es wurde mit dem Ziel entwickelt durch die vereinfachte, einmal tägliche Einnahme die Therapietreue zu erleichtern. Advagraf® enthält den gleichen Wirkstoff wie Prograf® (Tacrolimus). Wenn Ihr behandelnder Arzt aus medizinischen Gründen eine Umstellung auf Advagraf® vornimmt, würden wir gerne Ihre Therapietreue und Zufriedenheit damit messen.

Wir möchten mit diesem Projekt feststellen, ob sich Vorteile für Sie ergeben, wenn Sie Ihr immunsuppressives Medikament nur einmal pro Tag einnehmen müssen und ob sich die Einnahmetreue in Abhängigkeit von der Dauer Ihrer immunsuppressiven Therapie ändert. Außerdem möchten wir Probleme erkennen, die bei der Einnahme der Immunsuppressiva auftreten, Nebenwirkungen erfassen und die Lebensqualität ermitteln.

In vorherigen Studie untersuchten wir bereits das Einnahmeverhalten von immunsuppressiven Medikamenten bis 1 Jahr nach sowie 2, 5 und 7 Jahre nach der Transplantation. Auch wenn Sie bereits an den vorangegangenen Studien teilgenommen haben, sind Sie herzlich eingeladen an der neuen Studie teilzunehmen.

Ihre Teilnahme und die daraus gewonnenen Erkenntnisse könnten hilfreich sein, 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?

Während des Projekts erhalten Sie ihr Immunsuppressivum von den Krankenhausapothekerinnen des Universitätsklinikums Mainz in speziellen Behältnissen. Außerdem werden den Teilnehmern während des Projekts Fragebögen ausgehändigt. Sie werden darin gebeten Fragen zu Ihrem augenblicklichen Gesundheitszustand, Ihrer Lebensqualität, Ihrem Arzneimitteleinnahmeverhalten und Ihrer Meinung zu Ihren Arzneimitteln zu beantworten. Während des gesamten Projektes stehen Ihnen bei Fragen die Krankenhausapothekerinnen als Ansprechpartner zur Verfügung. Es können auch jederzeit weitere Themen angesprochen und alle Fragen zur Arzneimitteltherapie gestellt werden.

Wie lange dauert die Teilnahme an dem Projekt?

12 Monate

Gibt es Risiken oder Nutzen bei einer Teilnahme?

Es entstehen für die Teilnehmer der Studie keinerlei Risiken.

Ihr Krankenhausapotheker versorgt sie regelmäßig mit Ihrem Immunsuppressivum. Während der Dauer des Projektes braucht Ihr Hausarzt 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 Arzneimitteln und die Inhalte 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 Apothekerin Marion Eberlin beantwortet.

Bitte wenden Sie sich an:

Apotheke des Universitätsklinikums Mainz

Marion Eberlin

Langenbeckstr.1

55131 Mainz

Tel.: 06131 - 174573 oder

Tel.: 06131 - 3926221

Email: eberlinm@uni-mainz.de



Wir hoffen sehr, 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

Prof. Dr. med. Otto
Direktor der Klinik für Transplantationschirurgie.

Marion Eberlin
Apothekerin, Dipl.-Pharm

Prof. Dr. rer. nat. I. Krämer
Direktorin der Krankenhausapotheke

Anhang 2 Einwilligungserklärung



UNIVERSITÄTSMEDIZIN.

MAINZ

Apotheke

Direktorin der Apotheke
Prof. Dr. rer. nat. Irene Krämer

Einwilligungserklärung

Prof. Dr. rer. nat. I. Krämer, Dipl.-Pharm. M. Eberlin

Apotheke des Klinikums der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Langenbeckstr. 1
55131 Mainz
Tel.: 06131-177209

Ich bin über das Projekt zum Einnahmeverhalten der immunsuppressiven Medikamente Prograf® und Advagraf® 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 zurzeit keine weiteren Fragen mehr.

Ziel dieses Projektes ist es zu ermitteln, ob sich aus der einmal täglichen Einnahme von Advagraf® gegenüber der zweimal täglichen Einnahme von Prograf® Vorteile ergeben. Außerdem sollen Probleme erkannt werden, die bei der Einnahme der Immunsuppressiva auftreten, sowie Nebenwirkungen erfasst und die Lebensqualität ermittelt werden.

Die Krankenhausapotheke des Universitätsklinikums Mainz möchte dazu persönliche und klinische Daten zu meiner Medikation erfassen. Die Gesundheitsdaten werden in pseudonymisierter Form erhoben, gespeichert und ausgewertet, d.h. ohne Erfassung von Name, Anschrift und ähnlichen Angaben.

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.

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
Apotheke des Klinikums der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz

Marion Eberlin (Apothekerin)

Anhang 3 Fragebogen zum Patientenwissen



Anwendungsbeobachtung bei lebertransplantierten Patienten

Liebe Patientin, lieber Patient,

Wir interessieren uns dafür, wie Sie das persönliche Informationsgespräch erlebt haben. Bitte dokumentieren Sie anhand des Fragebogens was Sie an Informationen aus dem Gespräch mitnehmen konnten. Die Auswertung des Fragebogens erfolgt anonym und lässt keine Rückschlüsse auf Ihre persönlichen Daten zu.

Ihr Alter: _____ Ihr Geschlecht: weiblich männlich

1. Bitte kreuzen Sie an, ob die Informationen, die Sie während des Informationsgespräches erhalten haben, für Sie ausreichend waren:

Ich habe ausreichend und umfassend Informationen erhalten	Ich habe einige Informationen erhalten, es hätten für mich jedoch noch mehr sein können	Ich habe kaum Informationen erhalten, es waren für mich zu wenige Informationen	Ich weiß nicht
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Wurden Ihnen alle Informationen verständlich übermittelt?

Ja Nein

3. Sind Sie gegenüber der Umstellung von Prograf® auf Advagraf® positiv eingestellt?

Ja Nein

4. Sind Ihnen nach dem Informationsgespräch Bedenken, Zweifel oder Ängste gekommen?

Ja Nein

5. Wurde Ihnen die Möglichkeit gegeben Fragen zu stellen?

Ja Nein

Wenn nein, welche Fragen hätten Sie gerne noch gestellt?

.....

Bitte wenden! ↪

6. Können Sie den Sinn des Projektes nachvollziehen?

Ja Nein

Wenn ja, worin sehen Sie den Sinn?

7. Haben Sie den Sinn der MEMS[®] und den Umgang mit den MEMS[®] (= Medikamentendose) verstanden?

Ja Nein

8. Sehen Sie das Projekt als eine Mehrbelastung für Ihren Alltag?

Ja Nein

9. Haben Sie den zeitlichen Ablauf des Projektes verstanden (z.B. wann erfolgt die Umstellung auf Advagraf[®], wann werden Blutspiegel gemessen)?

Ja Nein

10. Wissen Sie, welche Ansprechpartner Ihnen während des Projektes zur Verfügung stehen und wo Sie diese erreichen können?

Ja Nein

11. Sind Sie davon überzeugt, dass es für Sie von Vorteil ist, wenn Sie ihr immunsuppressives Medikament nur täglich einmal morgens einnehmen müssen?

Ja Nein

Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen!

Anhang 4 Produktinformation (Advagraf®) für Patienten (Astellas Pharma GmbH)

Liebe Frau Kollegin, lieber Herr Kollege,

wir haben Ihre/n Patientin/en _____ auf eine Immunsuppression mit ADVAGRAF® eingestellt. Bei diesem Präparat handelt es sich um eine neue, nur noch einmal täglich einzunehmende Formulierung des bewährten Immunsuppressivums Prograf®. Beide Präparate enthalten Tacrolimus, also den gleichen Wirkstoff in gleichen Stärken – allerdings liegt er in ADVAGRAF® in einer speziellen retardierten Form vor.

ADVAGRAF® steht seit dem 15. Juni 2007 in Deutschland zur Verfügung und ist für die folgenden Indikationen zugelassen: Prophylaxe der Transplantatabstoßung bei erwachsenen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern sowie Behandlung der Transplantatabstoßung, die sich gegenüber anderen Immunsuppressiva als therapieresistent erweist, bei erwachsenen Patienten. ADVAGRAF® steht in den gleichen Wirkstärken zur Verfügung wie Prograf® und ist mit diesem preisgleich.

ADVAGRAF® – WICHTIGE DATEN FÜR IHRE VERORDNUNG

Wirkstärken	Packungsgrößen	PZN
0,5mg	50, 100 Kapseln	2236103, 2293727
1mg	50, 100 Kapseln	2236126, 2244539
5mg	50, 100 Kapseln	2244551, 2293733

Die Einnahme von ADVAGRAF® sollte einmal täglich – und zwar morgens in nüchternem Zustand oder 1 Stunde vor bzw. 2–3 Stunden nach dem Frühstück – erfolgen. Dosiseinstellung und -anpassung erfolgen wie bei Prograf® blutspiegeladaptiert.

ADVAGRAF® – ZIELSPIEGELBEREICHE (TALBLUTSPIEGEL)

	Lebertransplantation	Nierentransplantation
Initial	5–20 ng/ml	10–20 ng/ml
Langzeitbehandlung	5–15 ng/ml	5–15 ng/ml

Wir haben die/den Patientin/en auf ADVAGRAF® eingestellt, da die einmal tägliche Gabe von Tacrolimus bei gleicher Wirksamkeit und Verträglichkeit wie die zweimal tägliche Gabe die Medikamenteneinnahme wesentlich erleichtert. Damit möchten wir die Voraussetzung für eine gute Compliance verbessern, die im Hinblick auf den langfristigen Transplantationserfolg von großer Bedeutung ist.

Bei Fragen wenden Sie sich bitte an das Transplantationsteam.

Mit freundlichen Grüßen

Ihr Transplantationsteam

Anhang 5 Fragebogen – Prograf® (inkl. Morisky- und MESI-Fragebogen)**Anwendungsbeobachtung bei lebertransplantierten Patienten zur
Einnahme des immunsuppressiven Medikaments Tacrolimus (Prograf®)****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.

Ihr Alter: _____ Ihr Geschlecht: weiblich männlich

1. Zu welchen Uhrzeiten nehmen Sie Ihr Prograf® ein?
.....Uhr undUhr unterschiedlich
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:
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. 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

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

Ja Nein

Wechsel von Medikament auf Medikament

Grund der Umstellung

10. 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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Erbrechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Durchfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Verstopfung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Appetitminderung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Gewichtsverlust	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Gewichtszunahme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Hautjucken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Hautausschlag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Vermehrtes Schwitzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Zittrigkeit der Hände	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Einschlafstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Durchschlafstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Darunter leide ich überhaupt nicht	Darunter leide ich ein wenig	Darunter leide ich deutlich	Darunter leide ich sehr stark	Ich weiß nicht
16	Alpträume	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Taubheitsgefühl in Armen oder Beinen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Schreibstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Verschwommenes Sehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Blutdruckerhöhung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Erhöhung der Blutfettwerte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Nierenerkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Gelenkschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Muskelkrämpfe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Welche Nebenwirkungen machen Ihnen am meisten zu schaffen?

.....

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

.....

Bitte wenden! ↪

MESI-Fragebogen

		<i>habe keine Nebenwirkungen</i>	<i>sehr leicht</i>	<i>leicht</i>	<i>mittel</i>	<i>stark</i>	<i>sehr stark</i>
1	Wie stark sind die Nebenwirkungen Ihrer Medikamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Wie sehr stören Sie diese Nebenwirkungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Wie lange werden Ihrer Erwartung nach die Nebenwirkungen anhalten, die im Zusammenhang mit den Medikamenten auftreten?	<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>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Ich glaube die Medikamentendosis, die mir verschrieben wurde, ist...	<i>viel zu niedrig</i>	<i>eher zu niedrig</i>	<i>genau richtig</i>	<i>eher zu hoch</i>	<i>viel zu hoch</i>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5	Wie lange sind Ihrer Ansicht nach die Medikamente in Ihrem Körper wirksam?	<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>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<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	Die verschriebenen Medikamente Schaden mir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7	Ich vertrage meine Medikamente gut.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen!

Anhang 6 Fragebogen – Advagraf® (inkl. Morisky- und MESI-Fragebogen)**Anwendungsbeobachtung bei lebertransplantierten Patienten zur
Einnahme des immunsuppressiven Medikaments Tacrolimus (Advagraf®)****Liebe Patientin, lieber Patient,**

Wir interessieren uns dafür, wie Sie die Einnahme Ihres immunsuppressiven Medikaments Tacrolimus (Advagraf®) 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.

Ihr Alter: _____ Ihr Geschlecht: weiblich männlich

1. Zu welchen Uhrzeiten nehmen Sie Ihr Advagraf® ein?
.....Uhr undUhr unterschiedlich
2. Wann nehmen Sie Ihr Advagraf® 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:
3. Wie oft haben Sie in den letzten vier Wochen vergessen Ihr Advagraf® einzunehmen?
Ca.
4. Sind Sie manchmal nachlässig beim Einnehmen von Advagraf®?
Ja Nein
5. Vergessen Sie manchmal Ihr Advagraf® einzunehmen?
Ja Nein
6. Wenn Sie sich besser fühlen, nehmen Sie dann manchmal kein Advagraf® 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. 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

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

Ja Nein

Wechsel von Medikamentauf Medikament

Grund der Umstellung

10. Bitte kreuzen Sie an, wie stark Sie unter den folgenden Problemen leiden, die Sie in Zusammenhang mit Ihrem immunsuppressiven Medikament (Advagraf®) 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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Erbrechen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Bauchschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Durchfall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	Verstopfung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	Appetitminderung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Gewichtsverlust	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Gewichtszunahme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Hautjucken	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Hautausschlag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Vermehrtes Schwitzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Kopfschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	Zittrigkeit der Hände	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Einschlafstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Durchschlafstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

		Darunter leide ich überhaupt nicht	Darunter leide ich ein wenig	Darunter leide ich deutlich	Darunter leide ich sehr stark	Ich weiß nicht
16	Alpträume	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	Taubheitsgefühl in Armen oder Beinen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Schreibstörungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	Verschwommenes Sehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Blutdruckerhöhung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
22	Erhöhung der Blutfettwerte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
23	Nierenerkrankung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
24	Gelenkschmerzen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
25	Muskelkrämpfe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

11. Welche Nebenwirkungen machen Ihnen am meisten zu schaffen?

.....

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

.....

Bitte wenden! ↪

MESI-Fragebogen

		<i>habe keine Nebenwirkungen</i>	<i>sehr leicht</i>	<i>leicht</i>	<i>mittel</i>	<i>stark</i>	<i>sehr stark</i>
1	Wie stark sind die Nebenwirkungen Ihrer Medikamente?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2	Wie sehr stören Sie diese Nebenwirkungen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	Wie lange werden Ihrer Erwartung nach die Nebenwirkungen anhalten, die im Zusammenhang mit den Medikamenten auftreten?	<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>
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Ich glaube die Medikamentendosis, die mir verschrieben wurde, ist...	<i>viel zu niedrig</i>	<i>eher zu niedrig</i>	<i>genau richtig</i>	<i>eher zu hoch</i>	<i>viel zu hoch</i>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
5	Wie lange sind Ihrer Ansicht nach die Medikamente in Ihrem Körper wirksam?	<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>	
		<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
		<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	Die verschriebenen Medikamente Schaden mir.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
7	Ich vertrage meine Medikamente gut.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Vielen Dank für die Beantwortung der Fragen!

Anhang 7 HADS-Fragebogen

HADS - D

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 zutraf. 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 8 SF-36-Fragebogen

SF-36

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

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

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

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

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

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

Überhaupt nicht 1
 Etwas 2
 Mäßig 3
 Ziemlich 4
 Sehr 5

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

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

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

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

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

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

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

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

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

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

Anhang 9 Fragebogen zur Patientenzufriedenheit



Anwendungsbeobachtung bei lebertransplantierten Patienten zum Einnahmeverhalten der immunsuppressiven Medikamente Prograf® und Advagraf®

Zufriedenheitsfragebogen zur Umstellung von Prograf® auf Advagraf®

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

mit diesem Fragebogen möchten wir gerne erfahren, wie zufrieden Sie mit der Umstellung von Prograf® auf Advagraf® sind.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten das Kästchen ankreuzen, das am besten auf Sie zutrifft, bzw. schreiben Sie die Antwort auf die durchgezogenen Linien.

Ihre Daten sind sehr wertvoll für die Anwendungsbeobachtung 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.	Mit der Betreuung durch die Transplantationsambulanz während der Umstellung von Prograf® auf Advagraf® bin ich zufrieden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Mit der Betreuung durch die Krankenhausapotheke während der Umstellung von Prograf® auf Advagraf® bin ich zufrieden.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Fragen konnten gestellt werden und wurden verständlich beantwortet.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	Mit den schriftlichen Informationen, die mir zugestellt werden, bin ich zufrieden (Patienteninformation, Anschreiben, etc.)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	Ich fühle mich über die Umstellung auf Advagraf® gut informiert.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	Ich kann die Anwendungshinweise für Advagraf® gut befolgen. (z.B. morgendliche, einmal tägliche Einnahme)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Die schriftlichen Unterlagen waren mir ausführlich genug.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	Die schriftlichen Unterlagen habe ich mir nicht mehr durchgelesen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9.	Ich fühle mich im Umgang mit Advagraf® sicher.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10.	Ich fühle mich im Umgang mit Advagraf® sicherer als mit Prograf®	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11.	Ich weiß, was meine Laborwerte bedeuten.	<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
12.	Ich bin gegenüber der Umstellung auf Advagraf® immer noch positiv eingestellt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13.	Ich bin mit der einmal täglichen Einnahme zufrieden und empfinde dies als nützlich.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14.	Den Wechsel von zweimal täglicher Einnahme auf einmal tägliche Einnahme konnte ich gut in meinen Alltag integrieren.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15.	Ich bin zufrieden, wie die Umstellung auf Advagraf® insgesamt abgelaufen ist	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16.	Folgende Probleme haben sich während der Umstellung ergeben:				
	... Schwierigkeiten bei der Dosiseinstellung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	... (Tacrolimus-) Blutspiegelschwankungen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	... Überdosierung durch versehentliche zweite Einnahme abends	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	... Schwierigkeiten beim Einhalten der morgendlichen Einnahmezeit im 24-Stunden-Intervall	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
... sonstige Probleme:					

17.	Ich glaube ohne das Projekt und die Medikamentendosen würde ich meine Arzneimittel nicht so konsequent einnehmen.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Haben Sie weitere Anmerkungen oder Hinweise?

.....

.....

.....

.....

.....

.....



18. Wieviele unterschiedliche Medikamente nehmen Sie täglich ein?

19. Wieviele einzelne Tabletten/Kapseln nehmen Sie insgesamt täglich ein?

ca.

21. Hat sich die Anzahl an Tabletten/Kapseln pro Tag durch die Umstellung auf Advagraf® verringert?

- Ja
- Nein

20. Werden Ihnen Medikamente verordnet, die Sie abends einnehmen?

- Ja
- Nein

21. Kümmern Sie sich selbst um Ihre Medikamente?

- Ja
- Nein

22. Wenn nein, wer organisiert die tägliche Einnahme Ihrer Medikamente

- ein Familienmitglied
- Freunde / Bekannte
- die Haushaltshilfe
- der Arzt / die Arzthelferin
- der Apotheker / die Apothekenhelferin
- andere _____

Haben Sie sonstige Anregungen, Kommentare, Lob oder Kritik?

Bitte teilen Sie uns diese hier mit:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

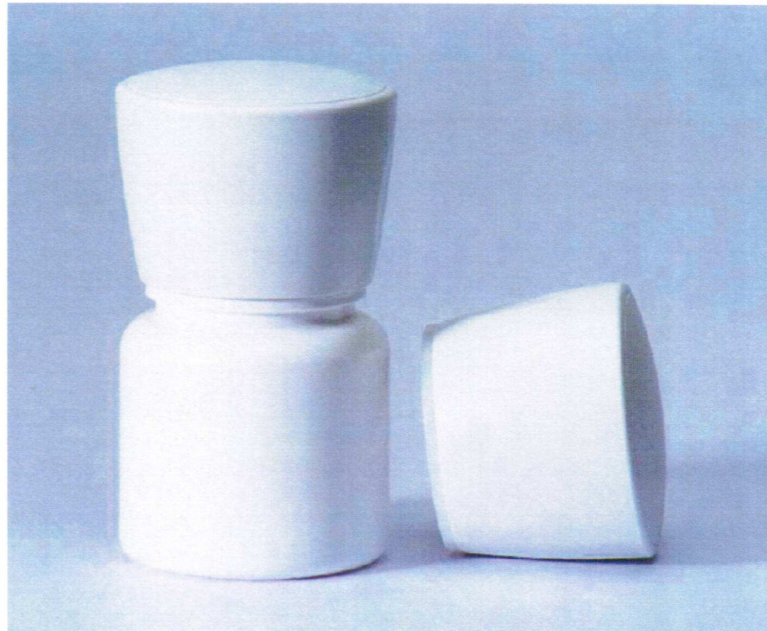
.....

.....

.....

Vielen Dank für die Beantwortung des Fragebogens!

Anhang 11 Produktinformation MEMS® (AARDEX Ltd., Zug, Schweiz)**MEMS® 6 Medication Event Monitoring System**

MEMS® 6 TrackCap**The monitor**

MEMS® 6 is an electronic monitoring system designed to compile the dosing histories of ambulatory patients prescribed oral medications. The system is comprised of two parts: a standard plastic vial with threaded opening and a closure for the vial that contains a micro-electronic circuit that registers times when the closure is opened and when it is closed.

Key points

- ◆ Battery expiration 36 months from initialization
- ◆ Waterproof
- ◆ Wireless data transfer by inductive Coupling
- ◆ CE marked
- ◆ EEPROM memory for data storage (maintains data integrity for years after loss of battery power)
- ◆ Optimal event-switch technology

The results

Time-stamped medication events stored in the MEMS® 6 can be transferred at any time through the MEMS® 6 - Communicator to a Windows-based computer. AARDEX® software analyzes and displays or prints in various formats the computed parameters of the patient's compliance. The results are now widely regarded as the gold standard measure of patient compliance.

MEMS® 6 Medication Event Monitoring System

Technical specifications

Clock	Initialized at GMT time zone (Greenwich Mean Time) Precision +/- 30 seconds per month
Event resolution	30 seconds
Memory capacity	3968 events minus 150 events (for internal use) per year (see below)
Battery expiration date	36 months
Thread	38 mm – Neck Finish 38-400 – Art. 1020-01 45 mm – Neck Finish 45-400 – Art. 1024-01 42 mm – Neck Finish 42-400 – Art. 1022-01
Viials	Available in sizes from 60 cc to 200 cc
Material of the plunger and protection cap	High density PE (HDPE) : BOREALIS MG9641 In compliance with the BGA, FDA (CFR21) and the guidelines 2002/72/EC, 2004/1/EC and 2004/19/EC
External material of the monitor	LUSTRAN ABS : ABS Polylac PA 737 In compliance with the requirements of CFR21 §177 and CFR21 §178 of US FDA for use in contact with food
Degree of permeation	Waterproof
Identification	Unique serial number printed on the bottom of the monitor

Memory capacity

Length of study	Maximum number of events
12 months	3818
24 months	3668
36 months	3518

The maximum of medication events is reached if the monitor is closed within 30 seconds, which followed an opening.

Every closing of the monitor within a time longer than 30 seconds after the opening generates a supplementary event.

Precautions

- ◆ Use with temperature between 4 °C and 40 °C
- ◆ Use with solid dosage forms
- ◆ Securely tighten the monitor onto the bottle
- ◆ Do not immerge in water or other liquids
- ◆ Do not clean with solvents or alcohol
- ◆ Do not use after the expiration date of the battery

Remarks

- ◆ The MEMS® 6 monitor is intended to be used by only one patient and one drug
- ◆ The MEMS® 6 monitor has been designed to withstand normal use in the home
- ◆ Improper use can result in the loss of data or product damage
- ◆ The MEMS® 6 monitor is a sealed unit with no user serviceable or replacement parts

Child Resistance

The MEMS® 6 TrackCap is not child resistant (CR) and must not be used when a child resistant closure is required.

For child resistant applications, the MEMS® 6 TrackCap CR is available.

Contact

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

☎ +41 41 768 01 01

Fax +41 41 763 22 35

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













Apex®, 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@aar dex.ch
Web www.apex.com

Anhang 12 Übersicht der Einsparung an Kapseln durch Umstellung auf Advagraf® (Astellas Pharma GmbH)

		3 mg		5 mg		7 mg	
		Prograf®	ADVAGRAF®	Prograf®	ADVAGRAF®	Prograf®	ADVAGRAF®
Dosierung							
Morgens							
Abends							
Gesparte Kapseln			1		5		5

VERGLEICH DER TÄGLICHEN KAPSELNENGEN
 Prograf® (2 x täglich) – ADVAGRAF® (1 x täglich)

Anhang 14 Meldebogen für SAEs

Advagraf-Compliance-Studie

Serious Adverse Event (SAE) report

SAE-Nummer: _____ Tag des SAE _____

Reportform: Erstmeldung Folgebericht**Patient:**

Name: _____ Vorname: _____ Geburtsdatum: _____

Geschlecht: männlich weiblich Tod des Patienten Lebensbedrohlicher Vorfall Notfallmäßige ambulante Vorstellung Stationärer Krankenhausaufenthalt Erkrankung mit bleibenden Schäden Sonstiges**Diagnose/ Verdachtsdiagnose:** _____

Verlauf:

Schweregrad des SAE: leicht mittel schwer

Kausalzusammenhang mit Prograf®-/ Advagraf®-Einnahme

- keiner unwahrscheinlich möglich
- wahrscheinlich sicher nicht beurteilbar

Therapie

- keine Behandlung erforderlich
- folgende Behandlung erforderlich
-
-
-
-

Folgen für den Patienten

- keine/ wiederhergestellt
- wiederhergestellt mit bleibenden Schäden
- Tod Autopsie: ja nein

Todesursache: _____

- nicht bekannt

Mainz, den _____

(Prüfarzt)