

## KURZBERICHT

Thema	<b>EDV-gestützte kooperative Betreuung bei nierentransplantierten Patienten zur Förderung der Compliance bei immunsuppressiver Therapie unter Berücksichtigung der Komedikation</b>
Schlüsselbegriffe	Nierentransplantation, Compliance, Immunsuppressiva, Komedikation
Ressort, Institut	Bundesministerium für Gesundheit (BMG)
Auftragnehmer(in)	Kooperation der Apotheke, des Instituts für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Nephrologie und Internistische Intensivmedizin, der Klinik für Transplantationschirurgie und der nephrologischen Poliklinik der Charité - Universitätsmedizin Berlin sowie der ID Information und Dokumentation im Gesundheitswesen GmbH & Co. KGaA
Projektleitung	Dr. Susan Bischoff
Autor(en)	Katja Weber, Sandra Gerlach, Susanne Schwickert, Dr. Ulrike Trost, Prof. Dr. Marion Schaefer, Prof. Dr. Ralf Schindler
Beginn	01. Dezember 2009
Ende	29. Februar 2012

### Vorhabensbeschreibung, Arbeitsziele

Eine gute Compliance nimmt nach einer Nierentransplantation wegen der schweren Folgen bei Therapieversagen eine Schlüsselrolle ein [1]. Non-Compliance stellt jedoch eines der größten Probleme bei der Behandlung eines transplantierten Patienten dar [2]. Das Auftreten von Neben- und Wechselwirkungen, ein hoher Grad an Komorbidität, aber auch fehlendes Wissen sind vielfach Ursache für Non-Compliance bei nierentransplantierten Patienten [3,4]. Dabei ist eine gute Compliance, insbesondere hinsichtlich der immunsuppressiven Therapie, eine wichtige Voraussetzung für den Erhalt des transplantierten Organs [5]. Im Rahmen dieser Studie wurde daher erstmalig ein Programm zur interdisziplinären pharmazeutischen Betreuung nierentransplanterter Patienten mit dem Ziel entwickelt, indikationsübergreifend verschiedene Strategien zur Förderung der Compliance zu etablieren und deren Erfolg anhand direkter (Serumspiegel der primären Immunsuppressiva, Rehospitalisierung aufgrund von Rejektionen, Transplantatüberleben) und indirekter Messverfahren (Essener Compliance Score, Selbsteinschätzung / Befürchtungen) zu bestimmen. Gleichzeitig sollte der Einfluss der Compliance auf klinische Endpunkte (Basisparameter zur Bestimmung der Nierenfunktion, Blutdruck, Blutfettwerte, HbA<sub>1c</sub>) untersucht werden. Darüber hinaus wurden die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, eine Vertiefung des Patientenwissens sowie eine Optimierung der Arzneimitteltherapie angestrebt.

### Durchführung, Methodik

Die Studie wurde als monozentrische, prospektive, offene, kontrollierte, randomisierte Interventionsstudie über einen Zeitraum von 24 Monaten (Januar 2010 bis Dezember 2011) auf zwei nephrologischen und einer chirurgischen Station sowie in der nephrologischen Poliklinik der Charité - Universitätsmedizin Berlin auf dem Campus Virchow-Klinikum durchgeführt. Der Betreuungs- und Dokumentationszeitraum pro Patient umfasste 12 Monate. Zu den Erhebungszeitpunkten Baseline (vor jeglicher Intervention), Entlassung aus dem Krankenhaus nach der Transplantation sowie nach sechs und 12 Monaten erfolgte in beiden Gruppen die Evaluation der definierten Zielgrößen. Alle Patienten erhielten eine intensive ärztliche Betreuung, die Patienten der Interventionsgruppe wurden darüber hinaus im stationären und ambulanten Bereich in einem interdisziplinären Team durch Apotheker zusätzlich betreut. Aus ethischen Gründen wurden auch Fragen und Anliegen von Patienten der Kontrollgruppe erfasst und bearbeitet, so dass eine strikte Trennung beider Gruppen in Bezug auf die pharmazeutische Intervention nicht durchgängig zu gewährleisten war. Die Maßnahmen zur Förderung der Compliance umfassten patientenindividuelle Schulungen, Verständnistests von Arzneimittelinformationen sowie die Unterstützung des Selbstmanagements in der Arzneimitteltherapie hinsichtlich der Immunsuppressiva und der Komedikation. Zur Erfassung der Compliance wurde der Essener Compliance Score eingesetzt. Ergänzend dazu erhielten die Patienten Fragebögen zur Selbsteinschätzung bzw. Befürchtungen sowie zur Lebensqualität (SF-36® Health Survey). Darüber hinaus erfolgte eine EDV-gestützte Dokumentation arzneimittelbezogener Probleme mittels der in die Medikations-Software ID DIACOS® PHARMA

integrierten PIE-Doc© Formulars. Die Zielgrößen der Studie wurden auf Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe sowie auf Verbesserungen bzw. Verschlechterungen innerhalb der Gruppen vom Zeitpunkt der ersten Datenerhebung einer Zielgröße bis zum Zeitpunkt 12 Monate nach Nierentransplantation untersucht.

### **Gender Mainstreaming**

In der vorliegenden Studie erhielten jeweils ca. ein Drittel Frauen und zwei Drittel Männer ein Spenderorgan. Die Daten sind denen der geschlechterspezifischen Verteilung der Nierentransplantatempfänger in Deutschland sehr ähnlich. Es zeigte sich jedoch, dass bedeutend weniger Frauen als Männer in die Studie einwilligten. 40 % der über die Studieninhalte aufgeklärten Frauen lehnten eine Teilnahme ab, bei den Männern waren es nur 23 %. Eine nähere Analyse der Gründe für die Nichtteilnahme getrennt nach Frauen und Männern ergab, dass Frauen wesentlich häufiger eine Überforderung mit der Situation nach Nierentransplantation angaben (62 % vs. 25 %). Dies offenbart, wie wichtig es ist, Gender-Mainstreaming-Aspekte bei der Versorgung nierentransplanteder Patienten zu betrachten. So zeigten die Beobachtungen, dass nicht betreute Frauen möglicherweise ein höheres Risiko für Non-Compliance schon innerhalb des ersten Jahres nach der Nierentransplantation haben. Bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beurteilten in beiden Gruppen Frauen ihren Gesundheitszustand schlechter als Männer, wenngleich dieser Unterschied nicht signifikant war. Insbesondere bei den Frauen der Kontrollgruppe kam es zu Verschlechterungen bei der Beurteilung der Lebensqualität, die sich alle auf Dimensionen der Psychischen Summenskala beziehen, obwohl diese Patientinnen zu Beginn vergleichsweise gute Werte aufgewiesen hatten. Dies deckt sich mit den negativen Entwicklungen bei der Compliance und verdeutlicht wie wichtig eine gezielte Betreuung für nierentransplantierte Patientinnen ist, die besonders die psychische Komponente bei der Betreuung fokussieren sollte. Das Patientenwissen zur immunsuppressiven Therapie konnte unabhängig vom Geschlecht gleichermaßen gut verbessert werden, wobei Frauen und Männer der Kontrollgruppe im Vergleich zu den Subgruppen der Interventionsgruppe ein signifikant schlechteres Wissen aufzeigten. Allgemein scheint das Wissen jedoch weniger geschlechtsspezifisch, denn patientenindividuell zu sein, daher sollte hier die Kontinuität der Überprüfung und die gegebenenfalls notwendige Nachschulung der Patienten im Vordergrund stehen. Insgesamt ergaben sich für wenige Zielgrößen und Instrumente signifikante Unterschiede beim Vergleich von Frauen und Männern. Ob die Ergebnisse zur Compliance, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Patientenwissen auf größere Patientenkollektive übertragbar wären, kann aufgrund der geringen Stichprobengrößen der Subgruppen nur vermutet werden. In zukünftigen Untersuchungen wäre ein Multicenteransatz wünschenswert, zumal es bisher generell wenige Untersuchungen gibt, die den Genderaspekt nierentransplanteder Patienten berücksichtigen.

### **Ergebnisse, Schlussfolgerungen, Fortführung**

Insgesamt wurden 61 Patienten in die Studie eingeschlossen (Interventionsgruppe: 30 Patienten, Kontrollgruppe: 31 Patienten) und über 12 Monate nachverfolgt. Im Ergebnis zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Compliance in beiden Gruppen, signifikante Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollkollektiv konnten jedoch für keinen Zeitpunkt ermittelt werden. Die Interventionsgruppe wies allerdings zum Zeitpunkt der Basiserhebung vor jeglicher Intervention eine schlechtere Compliance als die Kontrollgruppe auf. Nach 12 Monaten hatte sich die Anzahl der Interventionspatienten mit hoher Compliance signifikant erhöht, die der Patienten mit niedriger Compliance signifikant verringert. Zudem zeigte sich in der intensiv betreuten Gruppe eine signifikante Korrelation von hoher Compliance und einer besseren Selbsteinschätzung bzw. dem Abbau von zuvor bestehenden Befürchtungen. Eine hohe Lebensqualität war ebenfalls mit einer besseren Compliance assoziiert, wenngleich auch hier keine Signifikanz nachgewiesen werden konnte. Darüber hinaus verbesserte sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität in der Interventionsgruppe in allen acht Subskalen, sechs von acht Verbesserungen vom Zeitpunkt der Entlassung bis 12 Monate nach Nierentransplantation waren signifikant. In der Kontrollgruppe waren es dagegen nur drei von acht, wobei alle verbesserten Subskalen der Körperlichen Summenskala zuzuordnen waren. Die Subskalenwerte der Psychischen Summenskalen blieben auf dem gleichen Niveau, bzw. verschlechterten sich, so dass sich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ein signifikanter Unterschied bezogen auf die absoluten Differenzen der Subskalenmittelwerte ergab. Auch beim Patientenwissen zur immunsuppressiven Therapie konnte der Erfolg des interdisziplinären Betreuungsprogramms nachgewiesen werden. Die Patienten der Interventionsgruppe erreichten zu allen Erhebungszeitpunkten signifikant mehr prozentual richtig beantwortete Fragen. Innerhalb der Gruppen war die Verbesserung für beide Studienarme im Studienverlauf signifikant. Gleiches gilt für das

Selbstmanagement der Blutdruckmessung, das sich zum Zeitpunkt 12 Monate nach Nierentransplantation nahezu signifikant zugunsten der Interventionsgruppe unterschied. Die Verbesserungen zum Patientenwissen bei der Blutzuckermessung und der Insulinanwendung hatten aufgrund des geringen Anteils an Patienten mit Diabetes mellitus hingegen keine statistische Aussagekraft. Insbesondere bei der Insulinanwendung war der Wissenszuwachs in der geschulten Gruppe jedoch deutlich und auch hier nahezu signifikant.

Hinsichtlich der Rehospitalisierung aufgrund von Rejektionen des Transplantats konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, doch betraf dies häufiger Patienten der Kontrollgruppe als Patienten der Interventionsgruppe. Eine Korrelation mit der Compliance-Klassifizierung gemäß dem Essener Compliance-Score war nicht nachweisbar. Gleiches gilt für das Serumkreatinin. Ebenfalls zeigte sich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die (Serum-)Blutspiegel der Immunsuppressiva, des Kreatinins und auf den Langzeitblutzuckerwert HbA<sub>1c</sub> sowie die Blutfettwerte. Der Blutdruck verbesserte sich jedoch in beiden Gruppen signifikant ohne jedoch zwischen den Gruppen zu differieren. Im gesamten Betreuungszeitraum wurden 571 arzneimittelbezogene Probleme (ABP) erkannt, wobei in der Interventionsgruppe weniger Compliance-relevante ABP auftraten. Ein statistisch relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen konnte hierfür zwar nicht festgestellt werden, die Compliance-relevanten ABP konnten in der Interventionsgruppe jedoch signifikant häufiger insbesondere durch die Verbesserung des Patientenwissens über die Anwendung des betroffenen Arzneimittels gelöst werden.

Im Rahmen dieser Studie konnte somit erstmals ein interdisziplinäres Konzept zur Betreuung nierentransplantierter Patienten an einem Schwerpunktzentrum für Nierentransplantation sowie der Einsatz differenzierter Messinstrumente zur Bestimmung der Compliance in diesem Setting etabliert werden. Auch wenn direkte Messungen der Compliance innerhalb dieser Studie noch keine signifikanten Unterschiede aufzeigten, so waren bereits nach 12 Monaten entsprechende Tendenzen festzustellen, d. h. die Compliance beeinflussende Größen zeigten teilweise bereits signifikante Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe. Die Umsetzung eines individuellen, strukturierten Betreuungsprogramms, das den Apotheker als Bindeglied an allen Schnittstellen der Betreuung einbezieht, könnte somit eine nachhaltige und langfristige Compliance-Förderung bei nierentransplantierten Patienten ermöglichen. Dies stellt gleichzeitig einen wichtigen Beitrag zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit dar. Eine generelle Etablierung des Studienansatzes in Folgeprojekten, auch in weiteren Transplantationszentren der Charité - Universitätsmedizin Berlin und ein multizentrischer Ansatz gepaart mit einem längeren Beobachtungszeitraum erscheinen daher sinnvoll.

#### **Umsetzung der Ergebnisse durch das BMG**

Die (Teil-)Projektergebnisse wurden bereits mehrfach auf Kongressen präsentiert, weitere Publikationen sind in Vorbereitung.

#### **verwendete Literatur**

Auswahl aus mehr als 110 Publikationen

[1] DE GEEST S, BORGERMANS L, GEMOETS H, ABRAHAM I, VLAMINCK H, EVERS G, VANRENTERGHEM Y. Incidence, determinants, and consequences of subclinical noncompliance with immunosuppressive therapy in renal transplant recipients. *Transplantation*. 1995; 59: 340-7.

[2] LAEDERACH-HOFMANN K, BUNZEL B. Non-Compliance in organ transplant recipients: a literature review. *Gen Hosp Psychiatry* 2000; 22: 412-24.

[3] 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; 19; 8: 5.

[4] DOBBELS F, VANHAECKE J, DUPONT L, NEVENS F, VERLEDEN G, PIRENNE J, DE GEEST S. Pretransplant predictors of posttransplant adherence and clinical outcome: an evidence base for pretransplant psychosocial screening. *Transplantation*. 2009; 87(10): 1497-504.

[5] DENHAERYNCK K, DOBBELS F, CLEEMPUT I, DESMYTTERE 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.