

Kurzbericht zum BMG-geförderten Forschungsvorhaben

Vorhabentitel	Interdisziplinäre Perioperative Betreuung von Dialysepatientinnen und Patienten durch ein infektiologisch, nephrologisch, pharmazeutisches <i>Stewardship</i> Programm (IPDSP)
Schlüsselbegriffe	Arzneimittel bezogene Probleme (ABP), Arzneimittel Therapiesicherheit bei Dialysepatientinnen und Patienten,
Vorhabendurchführung	PD Dr. Martin Nitschke (Studienleiter, PI) Prof. Dr. Jan Rupp (Mikrobiologie und Infektiologie) Dr. Julia Thern (Apotheke) PD Dr. Reinhard Vonthein (Biometrie und Statistik) Dr. Stephan Werth (Med. Klinik I, Nephrologie) Sandra Koehli, Doktorandin (Pharmazie / Apotheke)
Vorhabenleitung	PD Dr. Martin Nitschke (Studienleiter, PI)
Autoren und Autorinnen	PD Dr. Martin Nitschke (Studienleiter, PI) Dr. Stephan Werth (Med. Klinik I, Nephrologie) Sandra Koehli, Doktorandin (Pharmazie / Apotheke)
Vorhabenbeginn	Ursprüngliche Beantragung: 01.10.2017 – 30.09.2020, Verlängerung der finanziellen Förderung bis 28.02.2022
Vorhabenende	Abschluss der statistischen Datenanalyse und Präsentation: 30.10.2023 Abschluss der projektbezogenen Promotionsarbeit und der geplanten Publikationen: noch laufend.

1. Vorhabenbeschreibung, Vorhabenziele

Das vorliegende Projekt wurde im Rahmen einer Ausschreibung des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) zum Thema: „*Implementierung und Evaluierung eines perioperativen Managements der Arzneimitteltherapie von Hochrisikopatientinnen und -patienten*“ beantragt und durchgeführt. Die Ausschreibung durch das BMG erfolgte im November 2016.

Einleitung / Ziele

Die chronische Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, (CKD)) gilt als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und erhöhte Mortalität im Zusammenhang mit operativen Ereignissen. Chronische Dialysepatientinnen und -patienten sind insbesondere im Rahmen von operativen

Maßnahmen Hochrisikopatienten und -patientinnen in Bezug auf arzneimittelbezogene Probleme. Zu arzneimittelbezogenen Problemen (ABP) zählen beispielsweise nicht behandelte Indikationen, Arzneimittel, die ohne hinreichende Indikation und/oder zu lange appliziert werden, eine fehlerhafte Arzneimittelauswahl oder -dosierung, unerwünschte Arzneimittelwirkungen sowie Wechselwirkungen. Die große Anzahl der Arzneimittel ist ein zusätzlicher Risikofaktor für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen.

Es sollte der Effekt eines Medikationstherapie-Managements (MTM), für Dialysepatientinnen und -patienten (hier: DialMTM) in einer prospektiven, randomisierten, teilverblindeten Studie untersucht werden.

Der (kombinierte) primäre Endpunkt bestand aus den folgenden Komponenten:

- Rate an schweren Arzneimittelinteraktionen,
- Fehlende Medikation bei bestehender Indikation,
- Medikation bei nicht (mehr) bestehender Indikation,
- Vermeidbare unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Daneben wurden zahlreiche sekundäre Endpunkte untersucht u.a. die Liegedauer im Krankenhaus. Die **Hypothese** war, dass durch die Intervention (Beratung der operativ tätigen Kolleginnen und Kollegen durch ein Team aus Nephrologie, Infektiologie und klinischer Pharmazie) im stationären Verlauf die Rate an Arzneimittel bezogenen Problemen (ABP) gesenkt werden kann.

2. Durchführung, Methodik

Die Durchführung des Projektes in Bezug auf Implementierung der Studienstrukturen, Aufbau des Studienteams, Patienten- und Patientinnenrekrutierung und Behandlung erfolgte von Anfang 2018 bis Ende 2021, wobei die erheblichen Verzögerungen u.a. durch die Coronapandemie bedingt waren. Die statistische Datenauswertung konnte erst Ende Oktober 2023 abgeschlossen werden, so dass weiterhin die Beurteilung der Daten sowie das Erstellen von wissenschaftlichen Publikationen im laufenden Prozess sind.

Es handelt sich um eine randomisierte, teilweise verblindete, prospektive Studie am Campus Lübeck des Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (universitäres Krankenhaus der Maximalversorgung). Dialysepflichtige Patientinnen und Patienten wurden vor oder direkt nach einem operativen Eingriff in die zwei Arme der Studie randomisiert (versiegelte Umschläge). Entweder erfolgte die weitere Behandlung im *standard of care* Arm (SOC) oder im Interventionsarm. In beiden Armen wurde zur ersten Visite (baseline Visite) sämtliche demographische, biometrische und medizinische Daten erhoben. Besonderes Augenmerk wurde auf die Hausmedikation, deren Übernahme in die Medikationsverordnung im Krankenhaus und die während des Aufenthaltes verordneten und verabreichten Arzneimittel gelegt. Im Interventionsarm wurde die Medikation fortlaufend von einem Team aus der Apotheke, der Abteilung für Nephrologie und der Klinik für Mikrobiologie und Infektiologie überwacht. Im Falle von ABPs in der Medikation erfolgte eine schriftliche Dokumentation und Empfehlungen zur Korrektur der Medikation. Dieses „pharmazeutisch, nephrologisch und infektiologische Konsil“

wurde den behandelnden operativ tätigen Ärztinnen und Ärzten zur Verfügung gestellt. Im Verlauf (follow up Visiten) wurden erneute Kontrollen durchgeführt und ggf. erneut auf ABPs aufmerksam gemacht (falls relevant). Nach der Entlassung der Studienpatientinnen und -patienten erfolgte eine Kontrolle der Entlassmedikation (z.B. ob unsere Empfehlungen übernommen wurden) und 30 Tage nach Entlassen eine Kontaktaufnahme zur weiterbehandelnden Dialyseeinrichtung zur erneuten Kontrolle der Medikation. Im Kontrollarm (SOC) wurden auch sämtliche ABP nach einem vorgegebenen Zeitintervall kontrolliert. Nur im Falle von höhergradigen ABPs, die nach unserer Einschätzung eine unmittelbare Gefährdung der Patientinnen und Patienten darstellte, erfolgte eine Intervention (z.B. falls die Kollegen und Kolleginnen der Anästhesie oder Chirurgie eine Antikoagulation oder bestehende Allergien übersehen würden).

Sämtliche Beurteilungen der ABPs durch das Interventionsteam „vor Ort“ wurden regelmäßig durch ein „steering committee“ (Direktor der Klinik für Mikrobiologie und Infektiologie, Leiter der Nephrologie, leitende Pharmazeutin der Apotheke) überprüft und ggf. korrigiert.

3. Gender Mainstreaming

Aufgrund der höheren Prävalenz von männlichen Dialysepatienten (ca. 67 %) war primär von einer Ungleichverteilung der Geschlechter innerhalb der Gruppen auszugehen.

Die ursprünglich erwartete Geschlechterverteilung von ca. 2:1 wurde in der Studie erreicht: es wurden 68 % männliche und 32 % weibliche Studienteilnehmer und Teilnehmerinnen rekrutiert.

Männliche Patienten verweigerten häufiger als weibliche Kandidatinnen die Zustimmung zur Studienteilnahme, obwohl das Studienteam diesbezüglich sensibilisiert war und noch mehr Zeit der Aufklärung der Studienteilnehmenden widmete (vgl. Zwischenberichte).

4. Ergebnisse, Schlussfolgerung, Fortführung

Es wurden 314 Dialysepatientinnen und -patienten für die Studie gescreent von denen 149 Patientinnen und Patienten in die Interventions- (n=75) bzw. standard of care (SOC, n=74) Gruppe randomisiert wurden.

Es wurden insgesamt 738 schwere ABP in der Studie dokumentiert, 333 in der Kontrollgruppe und 405 in der Interventionsgruppe. Die drei häufigsten ABP waren falsche Dosierung, Arzneimittel ohne Indikation und eine ungeeignete Arzneimittelauswahl. In der Gesamtkohorte lag zur baseline Visite in 63 % ein schwerwiegendes ABP vor, welches im Verlauf des Klinikaufenthaltes über die Gesamtkohorte auf 53 % gesenkt werden konnte.

Der Primäre Endpunkt konnte nicht erreicht werden. Es fand sich zwar eine Tendenz einer stärkeren Reduktion von ABPs in der Interventionsgruppe, die aber nicht das vordefinierte Signifikanzniveau erreichte. Das Ziel einer ABP-Freiheit am Ende des stationären Aufenthaltes konnte in der Interventionsgruppe (51 %) gegenüber der Kontrollgruppe (43 %) fast statistisch signifikant ($p=0,069$) erreicht werden. Die Beratung des Studienteams hatte eine bessere Wirkung, wenn Patienten und Patientinnen bereits mit mehreren ABP in die Studie kamen.

Auch in einigen sekundären Endpunkten konnten (tendenzielle) Effekte nachgewiesen werden, so war z.B. die Liegedauer um durchschnittlich 2 Tage verkürzt.

Aufgrund der schleppenden Rekrutierung und somit sehr langen Studiendauer (u.a. durch die Corona-Epidemie verzögert) ist davon auszugehen, dass auch in der Kontrollgruppe ein „indirekter Lerneffekt“ erfolgte, so dass auch diese Gruppe von den laufenden Beratungen der operativ tätigen Kolleginnen und Kollegen der Interventionsgruppe profitierte und somit keine signifikanten Unterschiede zu beobachten waren. Dies zeigt sich u.a. in der deutlichen Abnahme von ABPs auch in der Kontrollgruppe im Verlauf des Krankenhausaufenthaltes und der Studie.

Da wir feststellen konnten, dass eine falsche Dosierung insbesondere von Antiinfektiva das häufigste ABP war, wurde als unmittelbare Konsequenz aus der Studie ein interner, campusübergreifender Leitfaden (UKSH Kiel und Lübeck) für die Dosierung von Antiinfektiva bei eingeschränkter Nierenfunktion als „Kitteltaschen-Formt“ erstellt und ausgegeben.

5. Umsetzung der Ergebnisse durch das BMG

Die Ergebnisse des Projektes werden auf der Homepage des BMG und im Rahmen einschlägiger Veröffentlichungen und Kongresse vorgestellt.

6. Verwendete Literatur

Kielstein JT, Keller F. Pharmakotherapie bei Patienten mit chronischer Nierenkrankheit. Internist. Juli 2012;53(7):802–9.

The patient, the drug and the kidney. Drug Ther Bull. Dezember 2006;44(12):89–95.

Nolin TD. A Synopsis of Clinical Pharmacokinetic Alterations in Advanced CKD. Semin Dial. Juli 2015;28(4):325–9.

Verbeeck RK, Musuamba FT. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with renal dysfunction. Eur J Clin Pharmacol. August 2009;65(8):757–73

What factors need to be considered when dosing patients with renal impairment? [Internet]. SPS - Specialist Pharmacy Service. 2018 [zitiert 24. Januar 2022]. Verfügbar unter: <https://www.sps.nhs.uk/articles/what-factors-need-to-be-considered-when-dosing-patients-with-renal-impairment-2/>