

- 1) **Sachbericht** (eigenständige, lesbare Darstellung des Projekts anhand untenstehender Gliederung)
- 2) **zahlenmäßiger Verwendungsnachweis** (Formblatt des BVA) – dieser wurde bereits übermittelt
- 3) **tabellarische Belegübersicht** (Ausgaben und Einnahmen nach Art und in zeitlicher Reihenfolge getrennt aufgelistet, ohne Formatvorgabe) – bereits übermittelt
- 4) **Kurzbericht** (zur Veröffentlichung durch das BMG, Formblatt „Kurzbericht“) – s.a. Anlage

zu 1) Sachbericht

(Hinweis: Der Sachbericht ist in gendergerechter Sprache zu verfassen und muss für die Veröffentlichung im Internet mit sämtlichen Anlagen als barrierefreies Dokument vorgelegt werden.)

1	Titel und Verantwortliche	<p><i>Titel des Projekts, Förderkennzeichen, Leitung, Projektmitarbeitende, Kontaktdaten, Laufzeit, Fördersumme, Datum der Erstellung des Berichts.</i></p> <p><u>Titel des Projekts:</u> Interdisziplinäre Perioperative Betreuung von Dialysepatientinnen und Patienten durch ein infektiologisch, nephrologisch, pharmazeutisches Stewardship Programm (IPDSP)</p> <p><u>Förderkennzeichen:</u> G111F01002</p> <p><u>Leitung:</u> 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)</p>
---	----------------------------------	---

		<p><u>Kontaktdaten:</u> PD Dr. M. Nitschke: UKSH, Campus Lübeck Med. Klinik I, Nephrologie & Transplantation Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck Tel.: 0451 500 44110</p> <p><u>Laufzeit:</u> Ursprüngliche Beantragung: 01.10.2017 – 30.09.2020, Verlängerung der finanziellen Förderung bis 28.02.2022 Auswertung der Daten (ohne Förderung) laufend</p> <p><u>Fördersumme:</u> Ursprüngliche Förderung: 371.535,26 € Aufstockung 110.550,12 € (Schreiben vom 27.07.2020) Aufstockung 26.231,52 € (Schreiben vom 06.07.2021)</p> <p>Gesamtsumme: 508.316,92 €</p> <p><u>Datum der Erstellung des Abschlussberichts:</u> 31. Oktober 2023 (finale Version)</p>
2	Inhaltsverzeichnis	<p>Titel und Verantwortliche Zusammenfassung Ausgangslage des Projekts Ziele des Projekts Projektaufbau</p>

		<p>Strukturen Verantwortlichkeiten Projektziele und Messgrößen (Endpunkte) für die Analysen Biometrie Durchführung der Studie Arbeitsplan Personelle Veränderungen Fragebogen (Meilenstein 2) Ergebnisse Studienpopulation Rekrutierung Demographische und klinische Patientencharakteristika Auswertung primärerer Endpunkt Verlauf aller Arzneimittelbezogene Probleme über den Klinikaufenthalt Auswertung der Liegedauer Gender und Mainstreaming Aspekte Diskussion und Gesamtbeurteilung Publikationen / Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse</p>
3	Zusammenfassung (max. 1 Seite)	<p>Die chronische Nierenerkrankung (<i>chronic kidney disease</i>, (CKD)) gilt als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und erhöhte Mortalität im Zusammenhang mit operativen Ereignissen. Chronische Dialysepatienten und Dialysepatientinnen sind insbesondere im Rahmen von operativen Maßnahmen Hochrisikopatienten 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.</p> <p>Es sollte der Effekt eines Medikationstherapie-Managements (MTM), für Dialysepatienten und Dialysepatientinnen (hier: DialMTM) in einer prospektiven, randomisierten, teilverblindeten Studie untersucht werden. Der (kombinierte) primäre Endpunkt bestand aus den folgenden Parametern:</p>

Vergleich der Rate an schweren Arzneimittelinteraktionen, fehlender Medikation bei bestehender Indikation, Medikation bei nicht (mehr) bestehender Indikation und 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.

Es wurden 314 Dialysepatienten und Dialysepatientinnen 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 erhöhten 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 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.

<p>4</p>	<p>Einleitung</p>	<p>Ausgangslage des Projekts, Ziele des Projekts Projektstruktur (Projektaufbau, Strukturen, Verantwortlichkeiten)</p> <p>Ausgangslage des Projekts: Die dialyseabhängige, chronische Nierenerkrankung ist weltweit ein zunehmendes Problem. In den USA geht man von ca. 1.700 Dialysepatienten und -patientinnen pro Million Einwohner aus. Für Deutschland liegen keine exakten Zahlen vor, Schätzungen gehen aber von aktuell ca. 90.000 bis 100.000 Dialysepatienten und -patientinnen aus. Im Median waren Dialysepatienten und -patientinnen in Deutschland bereits 2006 über 65 Jahre alt. Aufgrund der zunehmenden Überalterung der Gesellschaft ist von einem weiteren Anstieg älterer Dialysepatienten und -patientinnen auszugehen. Die chronische Niereninsuffizienz gilt als unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse und erhöhte Mortalität im Zusammenhang mit elektiven, operativen Ereignissen. Dabei spielt neben der - durch die Niereninsuffizienz bekanntermaßen erhöhten - kardiovaskulären Morbidität auch die komplexe Pharmakotherapie bei Dialysepatienten und -patientinnen eine maßgebliche Rolle. Chronische Dialysepatienten und -patientinnen sind bereits außerhalb des operativen Settings Hochrisikopatienten 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. Eine Analyse von Ong et al. ergab, dass 92% der hospitalisierten Dialysepatienten und -patientinnen mindestens ein ABP hatten. Im Mittel wurden, basierend auf 900 Patienten und Patientinnen, 4,5 (2,8 – 7,2) ABPs pro Patient oder Patientin registriert. Die hohe Zahl der Arzneimittel, die von Dialysepatienten und -patientinnen eingenommen wird, ist ein zusätzlicher Risikofaktor für schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Im Rahmen von Operationen kommt hinzu, dass eine Dialysepflicht als patienteneigener Risikofaktor für postoperative Wundinfektionen zählt. In einer Studie mit hospitalisierten Dialysepatienten und -patientinnen bestand etwa die Hälfte der ABPs bereits bei Aufnahme, weshalb ein früher Beginn eines Medikationstherapie-managements (MTM), für Dialysepatienten und -patientinnen (hier: DialMTM) sinnvoll erscheint. Zur Vermeidung von ABPs, die während des stationären Aufenthaltes und insbesondere perioperativ auftreten können, muss daher ein präventiver Ansatz gewählt werden. Ein intensiviertes pharmazeutisches Monitoring für Dialysepatienten und -patientinnen, die in eine multidisziplinäre Betreuung eingebettet waren, wurde bisher in wenigen Studien untersucht, nur sechs davon waren kontrolliert. Die Studienzentren befanden sich schwerpunktmäßig in den Vereinigten Staaten. Bei keiner der Studien lag der Fokus auf dem besonders kritischen Bereich der perioperativen Patientenversorgung.</p>
----------	--------------------------	--

Ziele des Projekts:

Ziel der Studie ist die Verbesserung der perioperativen Arzneimitteltherapiesicherheit bei Patientinnen und Patienten mit chronischer Dialysetherapie (Hämo- und Peritonealdialyse).

Um dies zu erreichen, sollen die behandelnden Ärztinnen und Ärzte der chirurgischen Fächer sowie die Anästhesistinnen und Anästhesisten durch ein interdisziplinäres *Stewardship*-Team aus Nephrologinnen und Nephrologen, Pharmazeutinnen und Pharmazeuten und Infektiologinnen und Infektiologen in Form eines Medikationsmanagements bei Dialysepatienten und -patientinnen (DialMTM) unterstützt werden (Interventionsgruppe). Im perioperativen Setting handelt es sich hierbei um einen innovativen Ansatz, da bisher keine DialMTM-Studie speziell in diesem Umfeld stattgefunden hat.

Ziel des *Stewardship*-Teams ist dabei, die frühestmögliche und effektive Erfassung relevanter und/oder potentieller ABPs bei den Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen. DialMTM setzt für Studienteilnehmende mit elektiven Operationen bereits zum Zeitpunkt des Prämedikationsgespräches an. Schwerpunkte bei dem ersten Patienten- oder Patientinnenkontakt sind eine Gewährleistung der Fortführung, aber auch perioperative Anpassung der ambulanten Pharmakotherapie - beispielsweise in den Punkten perioperative Antikoagulationstherapie, perioperative kardiovaskuläre Medikation und perioperative Antibiotikatherapie. Identifizierte ABPs sollen bereits präoperativ identifiziert werden. Dabei integriert das *Stewardship*-Team anamnestische, klinische (unter besonderer Berücksichtigung nephrologisch und infektiologisch relevanter Befunde), laborchemische und Medikationsdaten, um - nach im Studienzeitraum verfügbaren medizinischen Standard - Empfehlungen zur Optimierung der Arzneimitteltherapie während der stationären Behandlung abzugeben.

Ab dem Aufnahmetag werden neu hinzukommende Fragestellungen durch das *Stewardship*-Team täglich überprüft: Zusätzlich zum Standard of Care erfolgt für die Interventionsgruppe eine intensivierete Begleitung des Behandlungsverlaufs der Patientinnen und Patienten und Beratung der behandelnden Ärztinnen und Ärzte durch das interdisziplinäre *Stewardship*-Team während des gesamten stationären Aufenthalts bis zur Entlassung. Behandelnde Ärztinnen und Ärzte und Pflegekräfte haben zusätzlich arbeitstäglich die Möglichkeit, für Patienten oder Patientinnen der Interventionsgruppe vom *Stewardship*-Team im Rahmen von sog. *on-demand*-Visiten eine Empfehlung anzufordern. Die formale Umsetzung der gegenüber den behandelnden Ärztinnen und Ärzten ausgesprochenen Empfehlungen wird im Rahmen der täglichen Validierung der Medikation in der Verschreibungssoftware mit Entscheidungsunterstützung (CPOE/CDSS, UKSH: Meona®) durch die klinischen Pharmazeutinnen und Pharmazeuten sowie ggf. in der Intensivkurvendokumentation überprüft. Außerdem wird der klinische Behandlungserfolg durch die ärztlichen Kollegen und Kolleginnen des *Stewardship*-Teams erfasst und anhand der gewählten Endpunkte (siehe Tab. 2) ausgewertet.

		<p>Projektstruktur (Projektaufbau, Strukturen, Verantwortlichkeiten):</p> <p>Projektaufbau: Es handelte sich um eine prospektive, kontrollierte, teilverblindete, monozentrische Vergleichsstudie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Lübeck.</p> <p>Im Rahmen eines <i>Stewardship</i> Programmes wurden Dialysepatienten und -patientinnen des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck in einem randomisierten Design über einen Zeitraum von 30 Monaten (ursprünglich geplanter Studienzeitraum: 12/2017 bis 05/2020) entweder interdisziplinär mitbetreut (Gruppe A) oder nach dem bisher üblichen <i>standard of care</i> (SOC) (Gruppe B) betreut (Abb. 1). Patientinnen und Patienten waren gegenüber ihrer Gruppenzuordnung verblindet. Dies konnte realisiert werden, da die Interventionen des Studienteams vor allem an die behandelnden Ärztinnen und Ärzte adressiert waren. Ärztinnen und Ärzte des <i>Stewardship</i>-Teams sowie die Behandelnden auf Station konnten dagegen nicht verblindet werden, ebenso konnte die Datenerfassung und -auswertung nicht für alle Endpunkte verblindet erfolgen (beispielsweise Umsetzung einer Intervention erfolgt ja/nein).</p> <p>Die "<i>standard of care</i>" Gruppe (Gruppe B) der kooperierenden chirurgischen Fachdisziplinen wurden während des stationären Aufenthaltes im Rahmen der Dialysetherapie durch die dort tätigen Ärztinnen und Ärzte betreut. Diese wurden nicht über die Randomisierung informiert.</p> <p>Strukturen: An der Studie waren verschiedene Kliniken bzw. Institute und Einrichtungen des UKSH, Campus Lübeck beteiligt: Medizinische Klinik I, Bereich Nephrologie Klinik für Mikrobiologie und Infektiologie Institut für Biometrie und Statistik Apotheke (Zentrale Einrichtung des UKSH) Zudem kooperierten für die Rekrutierung der Patientinnen und Patienten verschiedene operativ tätige Kliniken am Campus.</p> <p>Verantwortlichkeiten: s.a. 6) Durchführung</p>
5	Erhebungs- und Auswertungsmethodik	Operationalisierung der Ziele: Auflistung der im Projekt definierten messbaren Ziele und Teilziele, Benennung der Indikatoren zur Messung der Zielerreichung

Datenerhebung, Datenauswertung

Projektziele und Messgrößen (Endpunkte) für die Analysen

Übergeordnetes Ziel:

Sicherstellung von Arzneimitteltherapiesicherheit (kombinierter Endpunkt)

Wie wird die Zielerreichung gemessen?

Vergleich der Rate an

- schweren Arzneimittelinteraktionen
- fehlender Medikation bei bestehender Indikation
- Medikation bei nicht (mehr) bestehender Indikation
- vermeidbaren unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Teilziele:

Verringerung der stationären Liegezeit

Vergleich der Liegezeit gesamt sowie auf Intensivstation

Gewährleistung der Fortführung der ambulanten Pharmakotherapie

Minimierung des Schnittstellenproblems bei Aufnahme: Vergleich der Rate verordnete Hausmedikation unvollständig / fehlerhaft
Vergleich Rate fehlender Anpassung

Adäquate Anpassung der Pharmakotherapie an den geplanten operativen Eingriff

- Vergleich Rate Dosierungsfehler
 - wo möglich/gute Daten vorhanden sollte Kontrolle durch Spiegelmessungen erfolgen
- Vergleich Rate fehlerhafter Entlassmedikation

Sicherstellung adäquater Dosierungen während des stationären Aufenthaltes und bei Entlassung

Erstellen eines adäquaten Medikationsplanes zur Entlassung der Patienten

Sicherstellung eines nachhaltigen Medikationsmanagements

Wiederaufnahme binnen 30 Tagen wegen Medikationsfehlern / ungelöster ABPs

Reduktion der bisher etablierten, meist bereits problembasierten Konsultationshäufigkeit von Ärztinnen und Ärzten der Fachrichtung Nephrologie, Infektiologie und des Apothekendienstes

Vergleich der Anzahl der Konsultationsfragen an die genannten Fachrichtungen in den beiden Studiengruppen

Akzeptanz der interdisziplinären perioperativen Betreuung beim ärztlichen Dienst

Wird per Fragebogen evaluiert (Meilenstein 2), Umsetzungsgrad der Interventionsvorschläge wird kontinuierlich erfasst

		<p>Biometrie: Es fand eine regelmäßige Beobachtung des Studienfortschritts durch das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik (IMBS) statt; im Rahmen eines studieninternen Audits wurde die Datenerhebungsqualität und der Randomisierungsprozess überprüft. Es fanden sich keine Beanstandungen. Der Datenbank-Export für die biometrische Analyse war bereits für die Zwischenanalyse (Randomisation von 78 Patienten und Patientinnen) erprobt worden und verlief in Abstimmung mit dem ITCR-L komplikationslos. Der Endpunkt war nicht vorzeitig erreicht, sodass die Rekrutierung der Studie fortgesetzt wurde. Nach Beendigung der Rekrutierung wurde die Richtigkeit der Eingaben in die eCRF im Vier-Augen-Prinzip und in enger Kooperation mit dem Studien-Team der Datenbank-Export überprüft.</p>
6	Durchführung, Arbeits- und Zeitplan	<p>Darstellung und Analyse der Arbeiten im Vergleich zum ursprünglichen Arbeits- und Zeitplan, Begründung von Abweichungen. In der Laufzeit erreichte Ziele und Abweichungen zur Planung (z. B. Erreichung des Rekrutierungsziels). Darstellung von positiven <u>und</u> negativen Erfahrungen und Problemen.</p> <p>Durchführung der Studie:</p>



Graphik 1: Flowchart zum zeitlichen Ablauf der Studie. Dargestellt ist der Ablauf vom Screening der Patientinnen und Patienten, über die Randomisierung bis hin zur Entlassung *follow up* Visite nach 30 Tagen nach Entlassung.

Arbeitsplan

Es ergab sich durch Verzögerungen in der Lead-in Phase (u. a. Rekrutierung Personal) eine Neuausrichtung der Zeitachse mit entsprechender Abänderung der Meilensteine (vgl. Zwischenberichte). Die Studienrekrutierung verlängerte sich aufgrund der bereits o.g. Verzögerungen um ca. 1 Jahr (bis Quartal 2021 anstatt wie ursprünglich avisiert Quartal 2020).

Die Lead-in Phase (Phase 1) musste mit einer geringeren personellen Besetzung geleistet werden und zog sich entsprechend länger hin als initial vorgesehen.

Die Phase 2 (Intervention) dauerte ebenso länger als ursprünglich geplant. Der Meilenstein M2 (Fragebogen) wurde zeitgerecht durchgeführt, konnte jedoch aufgrund mangelnder Teilnehmerzahl nicht ausreichend

bewertet werden (siehe unten). Der Meilenstein M3 (Zwischenauswertung) verzögerte sich bereits durch o.a. unvorhergesehene Ereignisse, wurde jedoch unter Berücksichtigung der Neuanpassung des Zeitplans dann zeitgerecht erreicht (Q1/2020). Der Meilenstein M4 („*last patient in*“) konnte (wieder unter Berücksichtigung der Neuplanung des Zeitplans) fristgerecht zu Q3/2021 erreicht werden. Aktuell befindet sich das Projekt weiterhin in der Phase 3 (Auswertung) Wir haben ursprünglich die Masse an Daten unterschätzt und es mussten im Sommer 2023 noch weitere Qualitätskontrollen vor der finalen statistischen Auswertung erfolgen. Zudem war die Doktorandin (Apothekerin) wegen Mutterschutz und Elternzeit längere Zeit nur bedingt an dem Projekt beteiligt. Nach Datenbankbereinigung und -überprüfung sowie Festlegung der Konzepte zur Veröffentlichung (bis Q4/2023) befindet sich das Studien-Team derzeit in der Schreibphase einer Dissertation (studienbeteiligte Pharmazeutin) und eines wissenschaftlichen Journal-Beitrags (studienbeteiligter Nephrologe). Die Phase 4 (Leitfadenerstellung) kann erst nach Veröffentlichung der Ergebnisse abgeschlossen werden. Sämtliche Tätigkeiten in 2023 werden aus Eigenmitteln finanziert. Bereits begleitend zur Studie findet eine regelmäßige wöchentliche Begehung der nephrologischen Patientinnen und Patienten auf der nephrologischen Station statt (pharmazeutisch begleitete Visite gemeinsam mit einem Facharzt / einer Fachärztin für Nephrologie). Einige Erfahrungen aus der Studie sind bereits hierüber in den klinischen Alltag übernommen worden.

Personelle Veränderungen

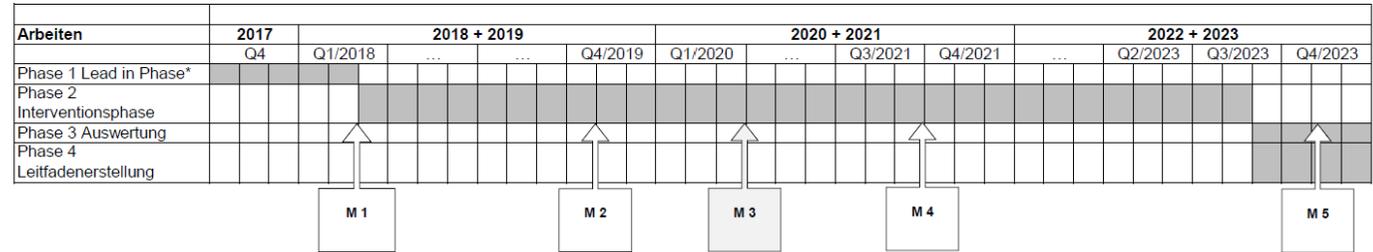
Die Stelle der Study Nurse war seit dem 01.04.2019 unbesetzt. In diesem Zeitraum fand keine vollumfängliche Übernahme der Studienaufgaben durch eine aus Eigenmitteln finanzierten Study Nurse statt. Seit dem 01.04.2020 konnte erfreulicherweise eine Neueinstellung einer Projektmittel-bezogenen Study Nurse erfolgen. Zudem unterstützte eine weitere nephrologische Assistenzärztin seit November 2020 das Studienteam, um bei der Patientenidentifikation und -aufklärung zu helfen. Alle verantwortlichen Organisatorinnen und Organisatoren sind weiterhin an der Auswertung der Studienergebnisse beteiligt.

Fragebogen (Meilenstein 2)

Die Fragebögen wurden wie geplant nach Einschluss von 75 Patienten und Patientinnen erstellt und an die beteiligten Kliniken verteilt. Dies fand im November 2019 statt. Das Studienteam teilte die Fragebögen an einem zufällig gewählten Tag an alle anwesenden Ärztinnen und Ärzte aus. Jedoch wurde nur ein sehr geringer Rücklauf erzielt. Dies war u.a. einer hohen Personalfuktuation einiger chirurgischer Kliniken auf der Stationsebene geschuldet. Bei Durchführung der Fragebogen-Evaluation kam es wiederholt zum Antreffen von Kollegen und Kolleginnen, welche erst vor kurzer Zeit in die stationäre Patientenversorgung eingebunden wurden. Angesichts der doch eher geringen Anzahl von Studienteam-betreuten Patienten und Patientinnen im Vergleich zur Gesamtpatientenzahl war eine Nachwirkung und Erinnerung an Team-Betreuung häufig schwierig (s.a. Graphik 2 – Meilensteine der Studie).

Eine erneute Verteilung der Fragebögen war für Anfang 2020 geplant. Aber aufgrund der oben genannten Vorkommnisse (insbesondere COVID-19-Pandemie mit entsprechenden Kontaktbeschränkungen) konnte dieses Vorhaben nicht mehr verwirklicht werden. Eine Evaluation der Team-Arbeit kann somit nicht hinreichend beurteilt werden.

Arbeitsphasen / Meilensteine

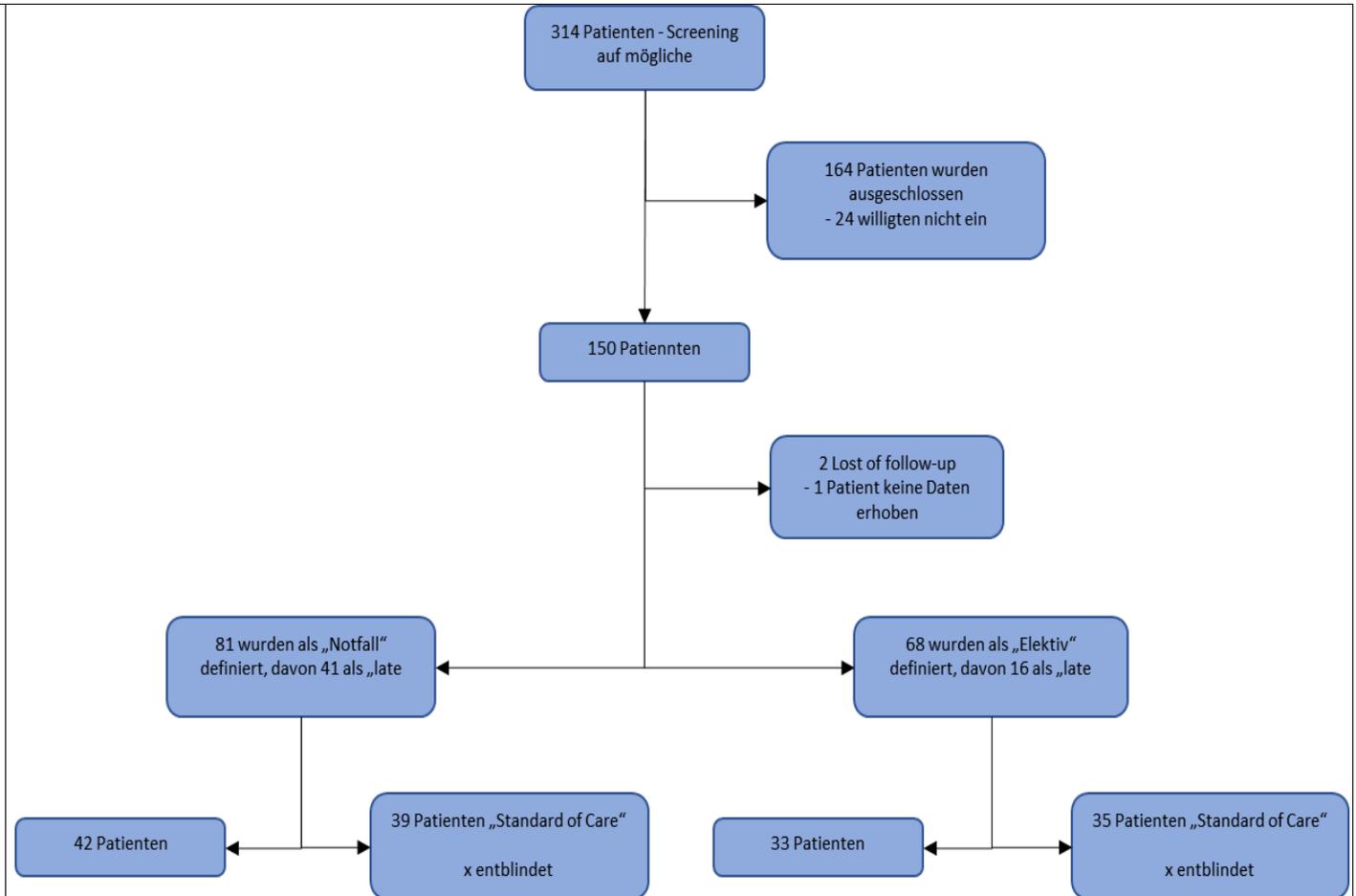


Legende	
* Phase 1	Ethikantrag, Erfassung derzeitiger Probleme, Erstellung Standard für DialMTM, Vorstellung der Studie in den Besprechungen der beteiligten Kliniken (abgeschlossen)
Meilenstein 1 (M1)	1. Patient randomisiert (abgeschlossen)
Meilenstein 2 (M2)	Befragung der ärztlichen Kollegen (chirurgische Fächer und Anästhesiologie) bzgl. Akzeptanz der intensivierten Betreuung (nach ca. 13 Monaten Interventionsphase. Falls M3 zu einem früheren Zeitpunkt als 13 Monate Interventionsphase erreicht wird dann spätestens zum Zeitpunkt von M3) (nicht erreicht)
Meilenstein 3 (M3)	Zwischenauswertung nach Einschluss der Hälfte der geplanten Patienten, dies ist ca. nach 15 Monaten Interventionsphase zu erwarten. Ein Katalog von „major topics“ wird erfasst, diese und Ergebnisse der Befragung (Meilenstein 2) fließen in der 2. Abschnitt der Interventionsphase bereits in die DialMTM Beratung mit ein (abgeschlossen)
Meilenstein 4 (M4)	letzter Patient wurde in Studie eingeschlossen (Abgeschlossen)
Meilenstein 5 (M5)	Datenauswertung/Leitfaden abgeschlossen, Ergebnisse veröffentlicht (Aktiv, Verzögerung)

Grafik 2: Meilensteine der Studie: In der Abbildung werde im zeitlichen Ablauf die im Text beschriebenen Meilensteine der Studie graphisch dargestellt.

7	Ergebnisse	<p>Ergebnisse:</p> <p>Erstellung von eCRF und Datenbankentwicklung</p> <p>Die Datenerfassung mittels <i>case report forms</i> (CRF) wurde etabliert und die elektronische Erfassung fand in enger Kooperation mit dem IT Center for Clinical Research, Lübeck (ITCR-L, Frau Dr. Kock-Schoppenhauer, Herr Prof. Dr. Ingenerf) der Universität zu Lübeck statt und verlief problemlos. Es erfolgte abschließend ein Datenexport an unseren Biostatistiker zur Datenanalyse.</p> <p>Festlegung von Standards für DialMTM:</p> <p>Die Erstellung von Standards zur Unterstützung des Teams bei Dosierungsempfehlungen ist abgeschlossen: Der Standard für die "Dosierung von Antiinfektiva bei Niereninsuffizienz bzw. Dialysepatientinnen und -patienten" steht allen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen des Campus Lübeck in Kitteltaschen-Format und im Intranet zur Verfügung und ist mittlerweile im Alltagsgebrauch der Kliniken fest etabliert.</p> <p>Interimsanalyse</p> <p>Bei der geplanten Interimsanalyse wurden die Daten der Baseline-Analyse von 78 Patienten und Patientinnen ausgewertet, darunter 48 Notfälle. Diese wurden mit den weiterführenden Visiten (alle Follow-up und die Entlass-Visiten) verglichen. Dabei wurden lediglich die primären Endpunkte in der Zählung berücksichtigt. Jeder Patient der und jede Patientin die, eines oder mehrere der oben aufgeführten ABP in der Baseline-Analyse hatte, wurde gewertet. Wie viele der ABP der Patient oder die Patientin hatte, spielte hierbei keine Rolle. Dabei ergab sich, dass 38 % (n=30) zum Aufnahmezeitpunkt eins oder mehrere ABP der ausschlaggebenden Kategorien hatte. Im Verlauf erhöhte sich der Anteil auf 74 % (58 Patienten oder Patientinnen). Es ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied (p-Wert > 0.05) sodass die Rekrutierung der Studie fortgesetzt wurde.</p> <p>Studienpopulation</p> <p>Rekrutierung</p>
---	-------------------	--

	<p>In der Rekrutierungsphase wurden 314 Patienten und Patientinnen auf eine Studienteilnahme gescreent. 150 Patienten und Patientinnen erfüllten die Einschlusskriterien und willigten nach informierter Aufklärung in die Studienteilnahme ein. Davon erhielten zwei Patienten oder Patientinnen aufgrund ihrer klinischen Symptomatik nicht die geplante operative Maßnahme, ein Patient (oder Patientin) wurde vom Stewardship Team während des Aufenthalts <i>per protocol</i> begleitet, der (oder die) andere verließ die Klinik frühzeitig auf eigenen Wunsch (<i>intention to treat</i>). 81 Patienten und Patientinnen wurden als „Notfall“ eingeordnet, hiervon wurden 41 Patienten und Patientinnen (51 %) im Anschluss an die Operation aufgeklärt und erstvisitiert („late recruitment“). 68 Patienten und Patientinnen wurden als „Elektiv“ eingeordnet, von ihnen wurden 16 Patienten und Patientinnen (24 %) spät rekrutiert („late recruitment“). Unter den als Notfall aufgenommenen Patienten und Patientinnen wurden 42 zu DialMTM und 39 Patienten und Patientinnen zu Standard of care randomisiert; bei den elektiven Patienten und Patientinnen waren 33 Patienten und Patientinnen zu DialMTM und 35 zu Standard of care Gruppe randomisiert (Graphik 3 und Tab. 1). Diese Daten der Patienten und Patientinnen wurden zur Analyse per protocol herangezogen.</p>
--	--



Grafik 3: Randomisierung. In der Abbildung wird das Patienten- und Patientinnenkollektiv, welches für die Studie genutzt wurde, dargestellt. Initial wurden 314 Patientinnen und Patienten für die Studie gescreent, im Verlauf konnten 74 Patientinnen und Patienten in den *standard of care* Arm randomisiert werden und 75 Patientinnen und Patienten in den Interventionsarm.

Demographische und klinische Patienten- bzw. Patientinnencharakteristika

Die demographischen und klinischen Patienten- bzw. Patientinnencharakteristika zum Zeitpunkt der Baseline-Visite sind in Tab. 1 und 2 dargestellt. Die Tabellen unterscheiden sich anhand der

		<p>Subgruppenunterteilung. Der Altersmedian betrug 67,8 Jahre (54,0; 78,7). Es lag eine Geschlechterverteilung von ca. 2:1 vor (68 % männlich, 32 % weiblich). 46 % des Patienten- bzw. Patientinnenkollektives bekamen einen elektiven Eingriff und 54 % eine Notfalloperation. Im Durchschnitt bekam ein Patient oder eine Patientin 14 (Median, 11.0; 17.0) Arzneimittel und war bereits 40 Monate mittels Dialyse behandelt. Die große Mehrheit wurde mit einem hämodialytischem Verfahren (Hämodialyse 67%, Hämodiafiltration 30 %) behandelt, in allen Strata war nur eine sehr geringe Anzahl an Patienten und Patientinnen mittels Peritonealdialyse behandelt.</p>
--	--	---

	Intervention			Kontrolle			Total
	Early (N=46)	Late (N=29)	Total (N=75)	Early (N=46)	Late (N=28)	Total (N=74)	(N=149)
Alter (Jahre)							
Median (Quartile)	69.4 (54.7; 80.4)	68.2 (56.0; 79.9)	68.5 (54.9; 80.3)	68.0 (56.6; 75.4)	64.5 (50.7; 73.4)	65.2 (53.7; 75.4)	67.8 (54.0; 78.7)
Mittel (Extrema)	65.4 (21.9; 88.1)	67.5 (34.5; 89.2)	66.2 (21.9; 89.2)	65.5 (35.5; 95.6)	61.4 (36.0; 82.2)	63.9 (35.5; 95.6)	65.1 (21.9; 95.6)
Geschlecht							
männlich	33 (72 %)	20 (69 %)	53 (71 %)	30 (65 %)	19 (68 %)	49 (66 %)	102 (68 %)
weiblich	13 (28 %)	9 (31 %)	22 (29 %)	16 (35 %)	9 (32 %)	25 (34 %)	47 (32 %)
Dringlichkeit der OP							
Elektiv	25 (54 %)	8 (28 %)	33 (44 %)	27 (59 %)	8 (29 %)	35 (47 %)	68 (46 %)
Notfall	21 (46 %)	21 (72 %)	42 (56 %)	19 (41 %)	20 (71 %)	39 (53 %)	81 (54 %)
BMI (kg/m²)							
Median (Quartile)	25.5 (22.8; 29.7)	25.7 (23.5; 30.8)	25.7 (23.1; 29.9)	24.6 (21.3; 29.8)	26.0 (22.6; 29.6)	25.4 (21.7; 29.8)	25.5 (22.4; 29.8)
Mittel (Extrema)	26.4 (15.4; 42.9)	26.6 (17.3; 41.6)	26.5 (15.4; 42.9)	25.5 (16.7; 36.1)	26.6 (18.0; 41.6)	25.9 (16.7; 41.6)	26.2 (15.4; 42.9)
Missing	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (2.2%)	2 (7.1%)	3 (4.1%)	3 (2.0%)
Dialysedauer (Monate)							

Median (Quartile)	41.0 (18.0; 59.0)	63.0 (36.0; 86.0)	43.0 (19.5; 69.0)	35.5 (17.5; 72.8)	36.0 (10.8; 45.8)	36.0 (12.5; 64.5)	40.0 (18.0; 67.0)
Mittel (Extrema)	40.4 (1.00; 120)	64.9 (1.00; 234)	49.9 (1.00; 234)	48.4 (2.00; 127)	44.8 (1.00; 252)	47.0 (1.00; 252)	48.4 (1.00; 252)
Dialyseart ambulant							
Hämodiafiltration	11 (24 %)	10 (34 %)	21 (28 %)	14 (30 %)	10 (36 %)	24 (32 %)	45 (30 %)
Hämodialyse	35 (76 %)	18 (62 %)	53 (71 %)	30 (65 %)	17 (61 %)	47 (64 %)	100 (67 %)
Peritonealdialyse	0 (0 %)	1 (3 %)	1 (1 %)	2 (4 %)	1 (4 %)	3 (4 %)	4 (3 %)
Arzneimittel (Zahl)							
Median (Quartile)	14.0 (12.0; 17.0)	14.0 (12.0; 16.0)	14.0 (12.0; 17.0)	13.0 (10.0; 15.8)	14.0 (11.0; 18.0)	14.0 (10.0; 16.0)	14.0 (11.0; 17.0)
Mittel (Extrema)	14.7 (8.00; 27.0)	14.4 (8.00; 21.0)	14.6 (8.00; 27.0)	13.4 (0; 31.0)	14.6 (5.00; 30.0)	13.8 (0; 31.0)	14.2 (0; 31.0)

Tabelle 1: Demographische und klinische Patienten- bzw. Patientinnencharakteristika der Baseline-Visite nach Aufklärungszeitpunkt

	Kontrolle		Intervention		Gesamt	
	Elektiv (N=35)	Notfall (N=39)	Elektiv (N=33)	Notfall (N=42)	Elektiv (N=68)	Notfall (N=81)
Einschluss post-OP						
Early	27 (77 %)	19 (49 %)	25 (76 %)	21 (50 %)	52 (76 %)	40 (49 %)
Late	8 (23 %)	20 (51 %)	8 (24 %)	21 (50 %)	16 (24 %)	41 (51 %)

Alter									
Median (Quartile)	65.1 71.4)	(59.0; 65.2 76.0)	(49.7; 70.2 80.5)	(57.8; 68.4 79.8)	(52.4; 67.9 77.3)	(57.9; 65.5 78.8)	(51.1;		
Mittel (Extrema)	64.9 95.6)	(35.5; 63.1 87.1)	(36.0; 66.6 85.2)	(21.9; 65.9 89.2)	(33.8; 65.8 95.6)	(21.9; 64.5 89.2)	(33.8;		
Geschlecht									
männlich	24 (69 %)	25 (64 %)	24 (73 %)	29 (69 %)	48 (71 %)	54 (67 %)			
weiblich	11 (31 %)	14 (36 %)	9 (27 %)	13 (31 %)	20 (29 %)	27 (33 %)			
BMI									
Median (Quartile)	25.4 29.4)	(20.8; 25.5 30.4)	(22.0; 25.2 29.3)	(23.5; 26.0 30.9)	(22.8; 25.3 29.3)	(22.4; 25.7 30.5)	(22.4;		
Mittel (Extrema)	26.0 41.6)	(16.7; 25.8 33.8)	(18.0; 26.2 42.9)	(15.4; 26.7 41.6)	(17.3; 26.1 42.9)	(15.4; 26.3 41.6)	(17.3;		
Missing	0 (0%)	3 (7.7%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	3 (3.7%)			
Dialysedauer Mo- nate									
Median (Quartile)	31.0 70.0)	(7.00; 37.0 60.5)	(19.0; 43.0 67.0)	(14.0; 46.0 69.0)	(28.3; 36.0 69.5)	(11.0; 41.0 66.0)	(20.0;		
Mittel (Extrema)	43.5 124)	(2.00; 50.2 252)	(1.00; 45.2 123)	(1.00; 53.5 234)	(1.00; 44.3 124)	(1.00; 51.9 252)	(1.00;		
Dialyseart ambu- lant									
Hämodiafiltration	13 (37 %)	11 (28 %)	9 (27 %)	12 (29 %)	22 (32 %)	23 (28 %)			
Hämodialyse	20 (57 %)	27 (69 %)	24 (73 %)	29 (69 %)	44 (65 %)	56 (69 %)			
Peritonealdialyse	2 (6 %)	1 (3 %)	0 (0 %)	1 (2 %)	2 (3 %)	2 (2 %)			
Arzneimittel									
Median (Quartile)	14.0 16.5)	(10.0; 13.0 16.0)	(10.5; 13.0 16.0)	(12.0; 15.0 18.0)	(12.0; 14.0 16.0)	(11.0; 14.0 18.0)	(11.0;		
Mittel (Extrema)	14.1 (0; 31.0)	13.6 (0; 31.0)	14.1 27.0)	(8.00; 15.0 23.0)	(8.00; 14.1 31.0)	(0; 14.3 31.0)	(0;		

Tabelle 2: Demographische und klinische Patienten- bzw. Patientinnencharakteristika der Baseline-Visite nach Dringlichkeit

Von allen Studienteilnehmenden wurden 52 % in der Allgemeinchirurgie behandelt, davon 44 % der elektiven Fälle und 58 % der Notfall-Patienten oder Patientinnen. Von den elektiv aufgenommen Patienten und Patientinnen war die Herzchirurgie mit 19 % und die Urologie mit 12 % mit am häufigsten vertreten. Bei den Notfall-Patienten und Patientinnen waren 14 % in der Unfallchirurgie und 9 % wurden der urologischen Fachrichtung zugeordnet (Tabelle 3).

	Intervention			Kontrolle			Total
	Early (N=46)	Late (N=29)	Total (N=75)	Early (N=46)	Late (N=28)	Total (N=74)	
Klinik für							
Chirurgie	22 (48 %)	19 (66 %)	41 (55 %)	20 (43 %)	16 (57 %)	36 (49 %)	77 (52 %)
Herz- und thorakale Gefäßchirurgie	7 (15 %)	1 (3 %)	8 (11 %)	11 (24 %)	0 (0 %)	11 (15 %)	19 (13 %)
Kardiologie	1 (2 %)	1 (3 %)	2 (3 %)	3 (7 %)	0 (0 %)	3 (4 %)	5 (3 %)
Neurochirurgie	1 (2 %)	0 (0 %)	1 (1 %)	3 (7 %)	2 (7 %)	5 (7 %)	6 (4 %)
Augenheilkunde	1 (2 %)	2 (7 %)	3 (4 %)	2 (4 %)	3 (11 %)	5 (7 %)	8 (5 %)
Orthopädie	2 (4 %)	1 (3 %)	3 (4 %)	2 (4 %)	1 (4 %)	3 (4 %)	6 (4 %)
Unfallchirurgie	6 (13 %)	2 (7 %)	8 (11 %)	2 (4 %)	3 (11 %)	5 (7 %)	13 (9 %)
Urologie	6 (13 %)	3 (10 %)	9 (12 %)	3 (7 %)	3 (11 %)	6 (8 %)	15 (10 %)

Tabelle 3: Anteil der Fachdisziplinen

Eine Arzneimittelallergie hatten 57 von 149 Patienten oder Patientinnen, also 38.3% (95%-Konfidenzintervall von 30.8% bis 46.3%). Dabei wurde Penicillin am häufigsten (10-mal) genannt und der Phosphatbinder Sevelamer folgte mit sechs Nennungen. An dritter Stelle kamen Metamizol und Amlodipin mit je fünf Erwähnungen.

In Tabelle 4 sind die häufigsten Arzneimittel der Hausmedikation zu sehen. Daher die Arzneimittel, mit denen die Patienten und Patientinnen in die Klinik aufgenommen wurden. In der Kontrollgruppe waren Vitaminpräparate am häufigsten vertreten, dazu zählten vor allem Dialysetypische Arzneimittel wie zum Beispiel Sevelamer, Calciumacetat-Nephro, Osvren. In der Interventionsgruppe hingegen wurde besonders oft Arzneimittel für den Gastrointestinaltrakt (Protonenpumpeninhibitoren) verabreicht.

Relevante Arzneimittelgruppe	Kontrolle	%	Intervention	%	Diff. %
Vitaminpräparate/Supplementation	61	8 2	63	8 4	-2
Gastrointestinaltrakt	59	8 0	64	8 5	-6
Kardiovaskuläre Arzneimittel	59	8 0	60	8 0	0
Diuretika	58	7 8	61	8 1	-3
Sonstige	56	7 6	61	8 1	-6
Antikoagulantien/Antithrombotika	48	6 5	58	7 7	-12
Analgetika	41	5 5	46	6 1	-6
Lipidsenker	39	5 3	40	5 3	-1
Antihypertensiva	34	4 6	44	5 9	-13
Hormone	20	2 7	17	2 3	4

		<p>Tabelle 4: TOP 10 der Hausmedikation zum Zeitpunkt der Baseline-Visite. Behandlungsgruppe: 74 Kontrolle, 75 Intervention</p> <p>In der gesamten Studienpopulation wurden Betablocker (118/149) am häufigsten eingesetzt. Dicht gefolgt von Protonenpumpeninhibitoren (116/149) und Antithrombotischen Mitteln (106/149).</p> <p>In Abbildung 7 sind die Diagnosen aller Studienteilnehmenden nach ICD-Code dargestellt. Nach der terminalen Niereninsuffizienz Stadium 5 sind die Anämie und die Hypertonie die häufigsten Grunderkrankungen.</p>
--	--	---

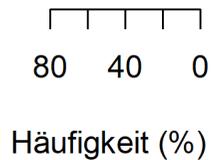


Abbildung 1: Häufigkeiten von Patienten und Patientinnen mit den 25 in der Studie häufigsten Diagnosen nach ICD bei Aufnahme. Dargestellt ist jeweils der prozentuale Anteil am Gesamtkollektiv mit Diagnosen aus verschiedenen Krankheitsbereichen. Weitere Erläuterungen finden sich im Text.

In Abbildung 2 ist die Anzahl der Diagnosen zum Zeitpunkt der Baseline-Visite zu sehen. Dabei lag der Median bei 13 Diagnosen pro Patient oder Patientin.

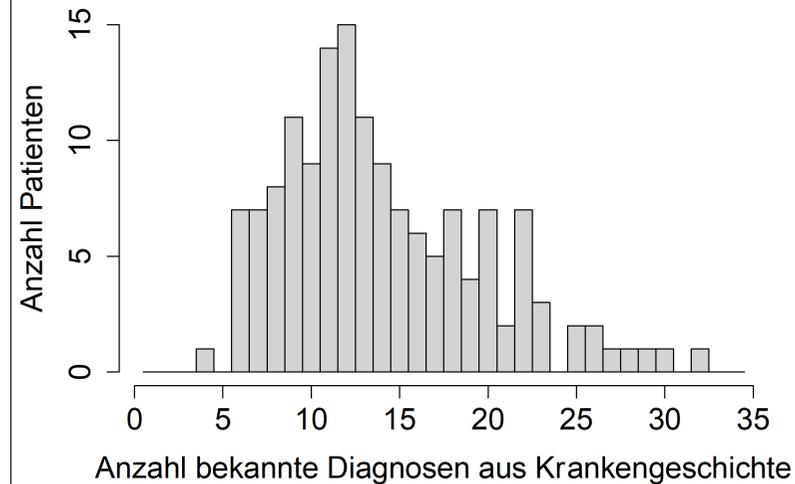


Abbildung 2: Histogramm der Anzahl der bekannten Diagnosen aus der Krankengeschichte. Dargestellt ist in einem Histogramm die Anzahl an Diagnosen und wie häufig die jeweilige Anzahl an Diagnosen bei welcher Anzahl von Patienten und Patientinnen vorhanden war, so hatten z.B. 20 Patientinnen und Patienten in der Summe 8 Diagnosen gemäß Krankengeschichte.

Auswertung primärerer Endpunkt

Von 149 Studienteilnehmenden hatten zum Zeitpunkt der Baseline-Visite 94 (63,1 %) der Patienten bzw. Patientinnen mindestens ein schwerwiegendes ABP. Im Verlauf des klinischen Aufenthalts reduzierte sich die Gesamtzahl der Patienten und Patientinnen mit mindestens einem ABP auf 79 (53 %).

Der primäre Endpunkt ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied. Dabei wurden von folgenden zwei Annahmen ausgegangen:

Bei der Betrachtung der Risikodifferenz wurde durch Stratifizieren berücksichtigt, dass die Patienten und Patientinnen zum Aufnahmezeitpunkt teilweise mit oder ohne ABP in die Studie eingeschlossen worden sind.

Es konnte gezeigt werden, dass während des Studienverlaufes (Zeitpunkt aller Follow-up-Visiten und Entlass-Visite), die Patienten und Patientinnen der Interventionsgruppe zu 8,3% häufiger das Ziel „ABP-Freiheit“ erreichten als Patienten und Patientinnen der Vergleichsgruppe. Es lässt sich eine Tendenz erkennen, dass in der Interventionsgruppe häufiger der primäre Endpunkt erreicht worden ist. Der p-Wert nach Fischer's exaktem Test betrug 0,269 und ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und Vergleichsgruppe. (Risk difference stratified by ABP at Baseline -8.3 % [-22.2 bis 6 %], p = 0.269).

Bei der zweiten Annahme wurde bei der Berechnung der Risikodifferenz das Stratum (Untergruppe: Notfall/Elektiv Aufnahme) mitberücksichtigt. Daher wurden die unterschiedlichen Anzahlen der Notfall- und Elektivpatienten und Patientinnen in den beiden Gruppen rechnerisch ausgeglichen. Bei der Interventionsgruppe wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe bei 7,6 % mehr der Patienten und Patientinnen das Ziel „ABP-Freiheit“ im Studienverlauf erreicht. Auch hier ist ein Trend zugunsten der Interventionsgruppe zu erkennen. Der p-Wert nach Fischer's exaktem Test betrug 0,413 und ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Risk difference stratified by stratum -7.6 % [-23.4 bis 8.5 %], p = 0.413).

Bei beiden Berechnungen wurde wie im Studienprotokoll festgelegt die 30 Tages Visite nicht miteinbezogen, sondern nur der stationäre Aufenthalt betrachtet.

Subgruppen Analyse zum primären Endpunkt

In Tabelle 5 wird der Anteil der Patienten und Patientinnen gezeigt, welche mit mindestens einem ABP in die Studie eingeschlossen worden sind, daher zum Zeitpunkt der Baseline-Analyse. Er betrug in der Kontrollgruppe 62,2 % und in der Interventionsgruppe 64 %. Es kamen in der Interventionsgruppe 1,8 % mehr Patienten und Patientinnen mit einem ABP in die Studie als in der Kontrollgruppe (Anteilsdifferenz 1,84 % [95%-Konfidenzintervall (-13.6, 17.2) Prozentpunkte]). Der Anteil war in beiden Gruppen zum Aufnahmezeitpunkt nahe zu identisch.

	Kon- trolle n= 74	Intervention n= 75
kein ABP	28	27
Min. 1 ABP	46	48

Tabelle 5: Häufigkeit der Fälle mit ABP vor der Beratung

Der Teil der Patienten und Patientinnen, welche mindestens noch ein ABP nach der ersten Beratung (in einer FV oder EV) hatten werden in Tabelle 6 gezeigt. Dabei waren es in der Kontrollgruppe 56,8 % und in der Interventionsgruppe 49,3%. Es gab in der Interventionsgruppe 7,42 % weniger Patienten und Patientinnen, bei denen ein ABP im weiteren Verlauf der Studie aufgetreten ist (Anteilsdifferenz -7,42 % [95%-Konfidenzintervall (-23.1, 8.6) Prozentpunkte]) als in der Kontrollgruppe. Das „Ziel ABP-Freiheit“ konnte durch die aktive Beratung in der Interventionsgruppe häufiger erreicht werden.

	Kontrolle n= 74	Intervention n= 75
kein ABP	32 (43 %)	38 (51 %)
Min. 1 ABP	42	37

Tabelle 6: Häufigkeit der Fälle mit ABP nach der Beratung (FV+EV)

In Tabelle 7 wurden ausschließlich Patienten und Patientinnen betrachte, welche zum Zeitpunkt der Baseline-Visite kein ABP hatten, jedoch nach der Beratung im weiteren Studienverlauf mindestens ein ABP hinzubekamen. In der Kontrollgruppe trat dies bei 18 % und in der Interventionsgruppe 26 % der Teilnehmer und Teilnehmerinnen auf. Die Anzahl der Studienteilnehmenden in beiden Gruppen war fast identisch (Kontrolle n=28; Intervention n=27). Die Anteilsdifferenz betrug 8,1 % (95%-Konfidenzintervall (-14.4, 30.3) Prozentpunkte), somit hatten in der Kontrollgruppe 8,1 % weniger Patienten und Patientinnen ein ABP im weiteren Verlauf des Aufenthalts als in der Interventionsgruppe. Nach Fisher's exaktem Test ergab sich ein p-Wert =0.5279409 und somit kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen.

	Kontrolle n= 28	Intervention n= 27
kein ABP	23	20

Min. 1 ABP 5 7

Tabelle 7: Häufigkeit der Fälle mit ABP nach der Beratung, wenn vorher keins vorlag

In Tabelle 8 wird die Untergruppe betrachtet, bei denen ein ABP zu Beginn oder im Verlauf des Klinikaufenthalts vorlag, dieses jedoch im weiteren Verlauf auf den primären Endpunkt „ABP-Freiheit“ reduziert werden konnte. Die Anzahl der Studienteilnehmenden waren fast ausgeglichen auf die beiden Gruppen verteilt (Kontrolle n=46; Intervention n=48). Das Ziel wurde in der Kontrollgruppe bei 9 von 39 Patienten und Patientinnen (20 %) erreicht, in der Interventionsgruppe bei 18 von 30 Patienten und Patientinnen (38 %). Die Anteile derer mit ABP nach der Beratung betrug somit 80 % in der Kontrollgruppe und 63 % in der Interventionsgruppe. Die Anteilsdifferenz beträgt somit 18 % (95%-Konfidenzintervall (-35.3, 0.472) Prozentpunkte). Es konnte in der Interventionsgruppe um 18 % häufiger das Ziel „ABP-Freiheit“ erreicht werden. Hier kann ein Vorteil der Interventionen des Studienteams im Vergleich zur Standard-of-care Behandlung gesehen werden. Nach Fisher's exaktem Test ergab sich ein p-Wert =0.0694709, welcher durch den geringen Umfang an Patienten kein signifikanter Unterschied ergeben hat.

	Kontrolle n= 46	Intervention n= 48
kein ABP	9	18
Min. 1 ABP	37	30

Tabelle 8: Häufigkeit der Fälle mit ABP nach der Beratung, wenn vorher mindestens eins vorlag

Ob es ein Unterschied in der Behandlung der beiden Subgruppen (elektiv/notfall) gab wurde mittels Woolf-Test ermittelt. Es wurden dabei nur die Patienten und Patientinnen der Interventionsgruppe betrachtet. Mit einem p-Wert von 0,898 konnte kein Unterschied zwischen elektiven- und Notfallpatienten und -patientinnen nachgewiesen werden. Die Art der Aufnahme hatte somit keine Auswirkungen auf die Behandlung des Studienteams.

Der Behandlungsunterschied zwischen Patienten und Patientinnen, welche mit ABP oder ohne ABP in die Studie aufgenommen worden sind, wurde ebenfalls mittels Woolf-Test ermittelt. Dabei wurde nur die

Interventionsgruppe betrachtet und es ergab sich ein p-Wert von 0,095. Es konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden, jedoch ist ein Trend zu erkennen, dass der Effekt bei Patienten und Patientinnen mit einem ABP größer war als in der Gruppe ohne ABP. Die Beratung des Studienteams hatte eine bessere Wirkung, wenn Patienten und Patientinnen bereits mit einem ABP in die Studie kamen.

Verlauf aller Arzneimittelbezogene Probleme über den Klinikaufenthalt

In Tabelle 9 sind die die Top 10 der Arzneimittel gezeigt, welche am häufigsten mit einem ABP verknüpft waren. Der Beobachtungszeitraum war von der Baseline-Visite bis zur Entlass-Visite. Dabei gab es in der Kontrollgruppe insgesamt 282 und in der Interventionsgruppe 350 ABP. In beiden Gruppen wurden die meisten Arzneimittelbezogenen Probleme bei den Antiinfektiva gefunden (Intervention 57; Kontrolle 52). Es folgten Arzneimittel welche den Gastrointestinaltrakt betreffen (Intervention 50; Kontrolle 44) und die Analgetika (Intervention 24; Kontrolle 35).

Relevante Arzneimittelgruppe	Intervention	%	Kontrolle	%	Diff. %
Antiinfektiva	57	52	52	48	5
Gastrointestinaltrakt	50	53	44	47	6
Analgetika	24	41	35	59	-19
Antianämika	18	51	17	49	3
Vitaminpräparate/Supplementation	18	55	15	45	9
Antikoagulantien/Antithrombotika	16	47	18	53	-6
Sonstige	12	32	26	68	-37
Antihypertensiva	12	38	20	62	-25
Diuretika	10	27	27	73	-46
Kardiovaskuläre Arzneimittel	9	38	15	62	-25

Tabelle 9: ABP von Baseline bis Entlassung nach der relevanten Arzneimittelgruppe. ABP: 282 Kontrolle, 350 Intervention bei 67 Kontrolle, 72 Intervention Patienten und Patientinnen.

Tabelle 10 zeigt die Verteilung der ABP-Kategorien im oben genannten Zeitraum. Bei Insgesamt 738 ABP wurden 333 in der Kontrollgruppe und 405 in der Interventionsgruppe gefunden. Wenn ein ABP bei dem gleichen Probanden zu mehreren Zeitpunkten vorlag, wurde dieses nur einmal gezählt. Dabei wurde eine falsche Dosierung in Form einer Überdosierung in beiden Studiengruppen am häufigsten beobachtet.

ABP-Art	Intervention	%	Kontrolle	%	Diff. %
falsche Dosierung: Überdosierung	64	50	64	50	0
Arzneimittel ohne Indikation	52	51	49	49	3
ungeeignete Auswahl eines Arzneimittels	37	43	50	57	-15
Hausmedikation nicht übernommen	35	46	41	54	-8
Hausmedikation vergessen	31	38	50	62	-23
fehlende Dosisanpassung an Organfunktion / Dialyse	23	48	25	52	-4
falsche Dosierung: subtherapeutisch	20	33	41	67	-34
Wechselwirkung	20	59	14	41	18
Vergabezeitpunkt ungeeignet	18	37	31	63	-27
ungeeignete Arzneiform	11	52	10	48	5
fehlende peri-operative Anpassung	10	71	4	29	43
zu lange Gatedauer	8	38	13	62	-24
kein TDM durchgeführt / nicht beachtet	2	29	5	71	-43
unerwünschte Arzneimittelwirkung / Allergien	1	12	7	88	-75

Tabelle 10: ABP-Häufigkeit nach Behandlungsgruppe und ABP-Art als Anteil in der ABP-Art. ABP bei 333 Kontrolle, 405 Intervention bei 67 Kontrolle, 72 Intervention Patienten und Patientinnen.

Zum Zeitpunkt der Baseline-Analyse (Abbildung 3) lagen in der Kontrollgruppe 244 ABP vor und in der Interventionsgruppe 334. In beiden Gruppen war die Kategorie „Hausmedikation nicht übernommen“ an erster Stelle. Daher wurde bei der Krankenhausaufnahme vergessen Teile der Hausmedikation anzusetzen. Die am häufigsten betroffenen Arzneimittelgruppen waren Arzneimittel welche den Gastrointestinaltrakt betreffen

(Kontrolle 36, Intervention 33), Antiinfektiva (Kontrolle 21, Intervention 21) und Vitamin- und Supplementationspräparate (Kontrolle 13, Intervention).

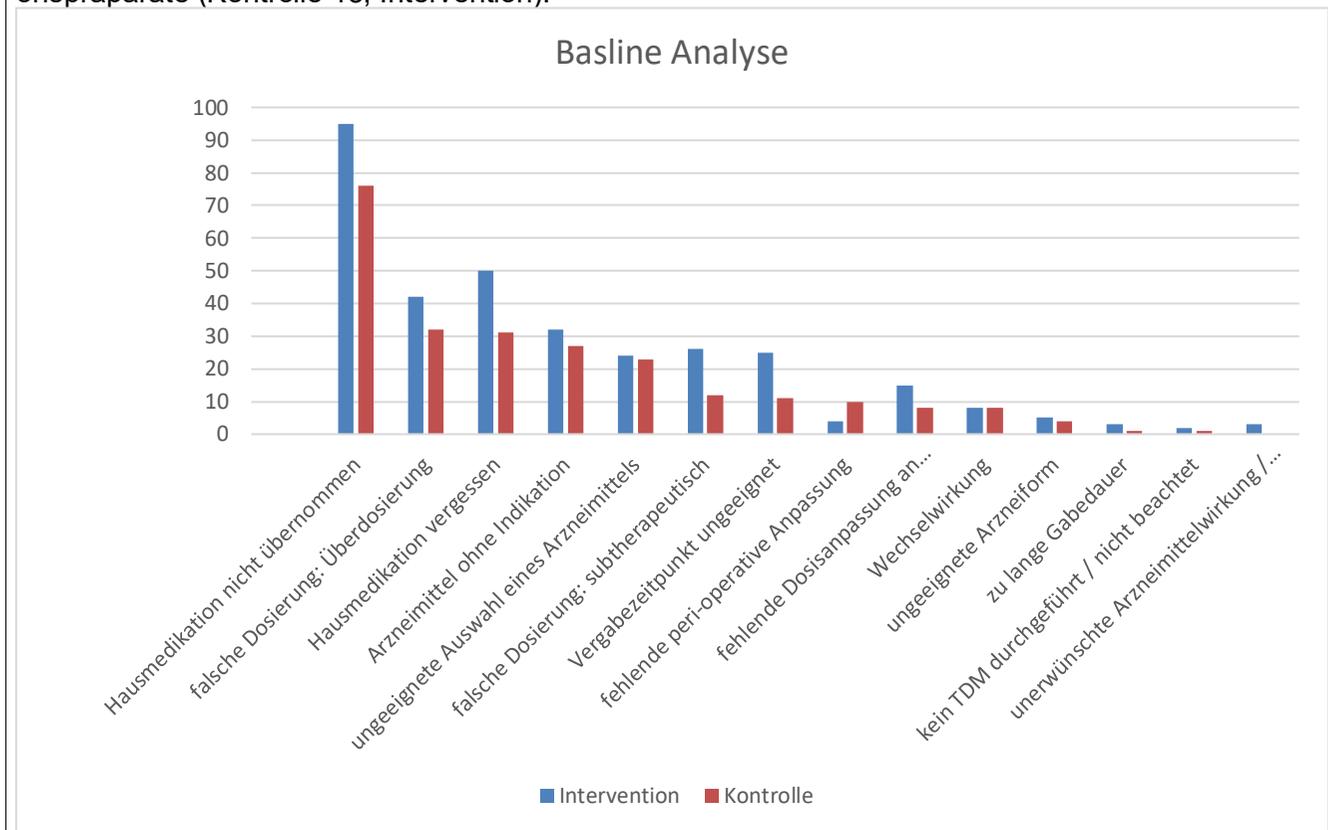


Abbildung 3: - ABP-Häufigkeit zur Baseline nach Behandlungsgruppe und ABP-Art bei 244 Kontrolle, 334 Intervention bei 61 Kontrolle, 70 Intervention Patienten und Patientinnen.

In Abbildung 4 kann man erkennen, wie viele Patienten und Patientinnen eine oder mehrere Follow-Up-Visiten erhalten hatten. In der Kontrollgruppe gab es 30 Patienten und Patientinnen ohne Follow-up-Visite,

in der Interventionsgruppe waren es 26. Der größte Unterschied bestand in der Anzahl an Patienten und Patientinnen mit einer Follow-Up-Visite (Kontrolle: 14; Intervention: 23).

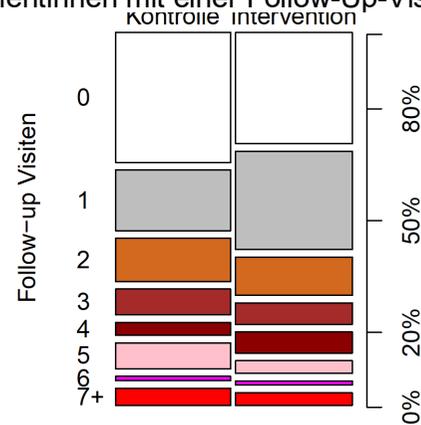


Abbildung 4: - Mosaikplot der Follow-Up-Visiten nach der Intervention. Dargestellt wird getrennt für die SOC-Gruppe und die Interventionsgruppe die Anzahl Visiten im Verlauf der Studie nach Randomisierung.

In der Kontrollgruppe wurde bei 38 Patienten und Patientinnen zum Zeitpunkt der Follow-Up-Visiten, 364 ABP gefunden. In der Interventionsgruppe wurden bei 31 Patienten und Patientinnen 185 ABP erkannt. Alle anderen Patienten und Patientinnen, hatten entweder keine Follow-Up-Visite mehr oder keine ABP. Die Verteilung der ABP-Kategorien ist in Abbildung 5 zu sehen. Antiinfektiva (Kontrolle 66, Intervention 32), Arzneimittel des Gastrointestinaltrakts (Kontrolle 57, Intervention 9) und Analgetika (Kontrolle 33, Intervention 19) waren am häufigsten betroffen.

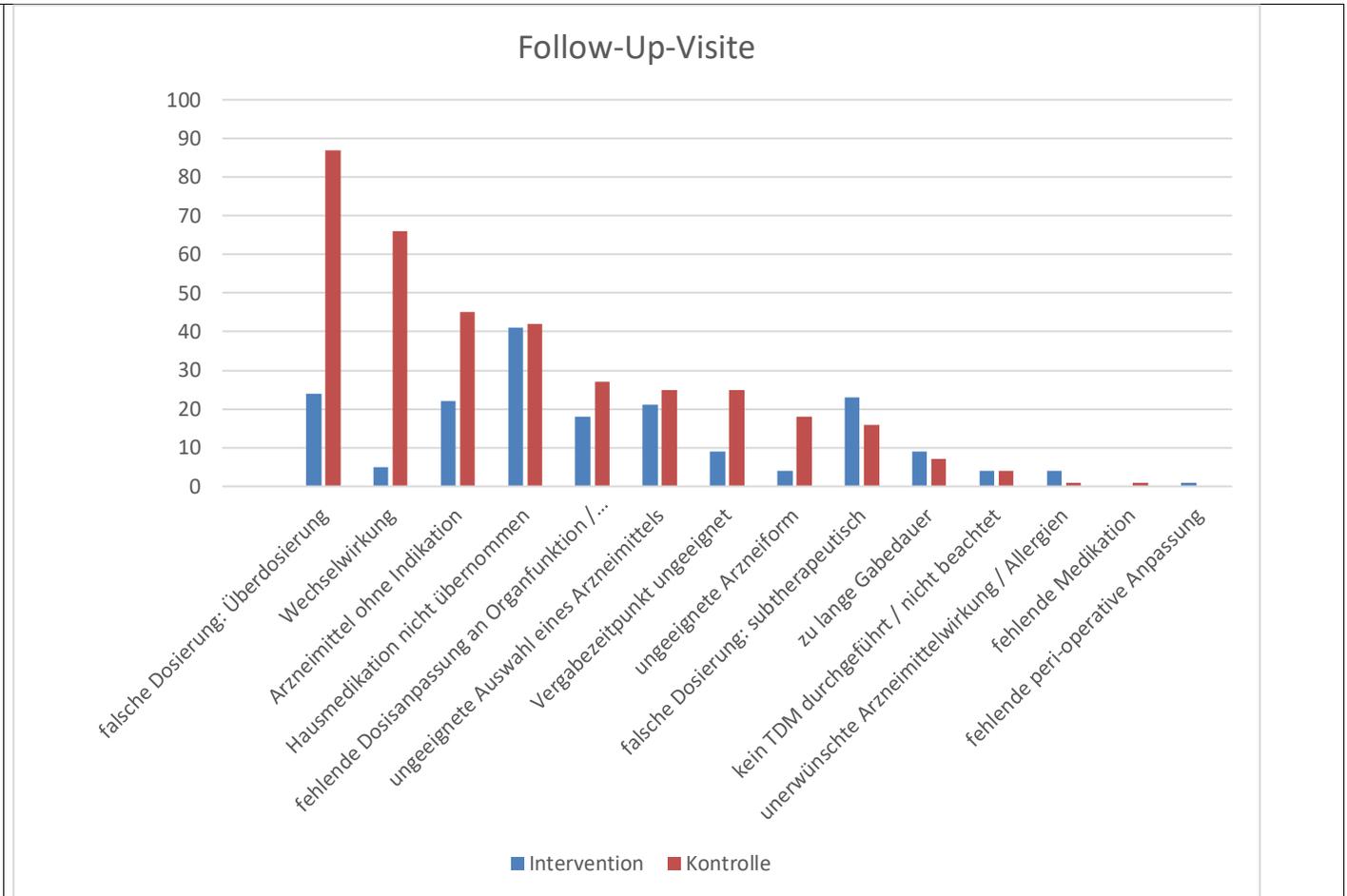


Abbildung 5: ABP-Häufigkeit zur Follow-Up-Visite nach Behandlungsgruppe und ABP-Art. ABP bei 364 Kontrolle, 185 Intervention bei 38 Kontrolle, 31 Intervention Patienten und Patientinnen.

Zum Zeitpunkt der Entlassung konnten noch bei 61 Kontrollpatienten und -patientinnen und 70 Interventionspatienten und -patientinnen mindestens ein ABP festgestellt werden. Dabei gab es insgesamt 147 ABP in der SoC Gruppe und 56 bei der DialMTM. In Abbildung 6 ist zu erkennen, dass eine falsche Dosierung in Form einer zu hohen Dosis das häufigste ABP ist, gefolgt von einer fehlenden Hausmedikation und Arzneimittel ohne Indikation. Die meisten Fehler wurden dabei in den Kategorien Arzneimittel des

Gastrointestinaltrakts (Kontrolle 26, Intervention 7), der Antiinfektiva (Kontrolle 13, Intervention 7) und der Antianämika (Kontrolle 11, Intervention 0) gefunden.

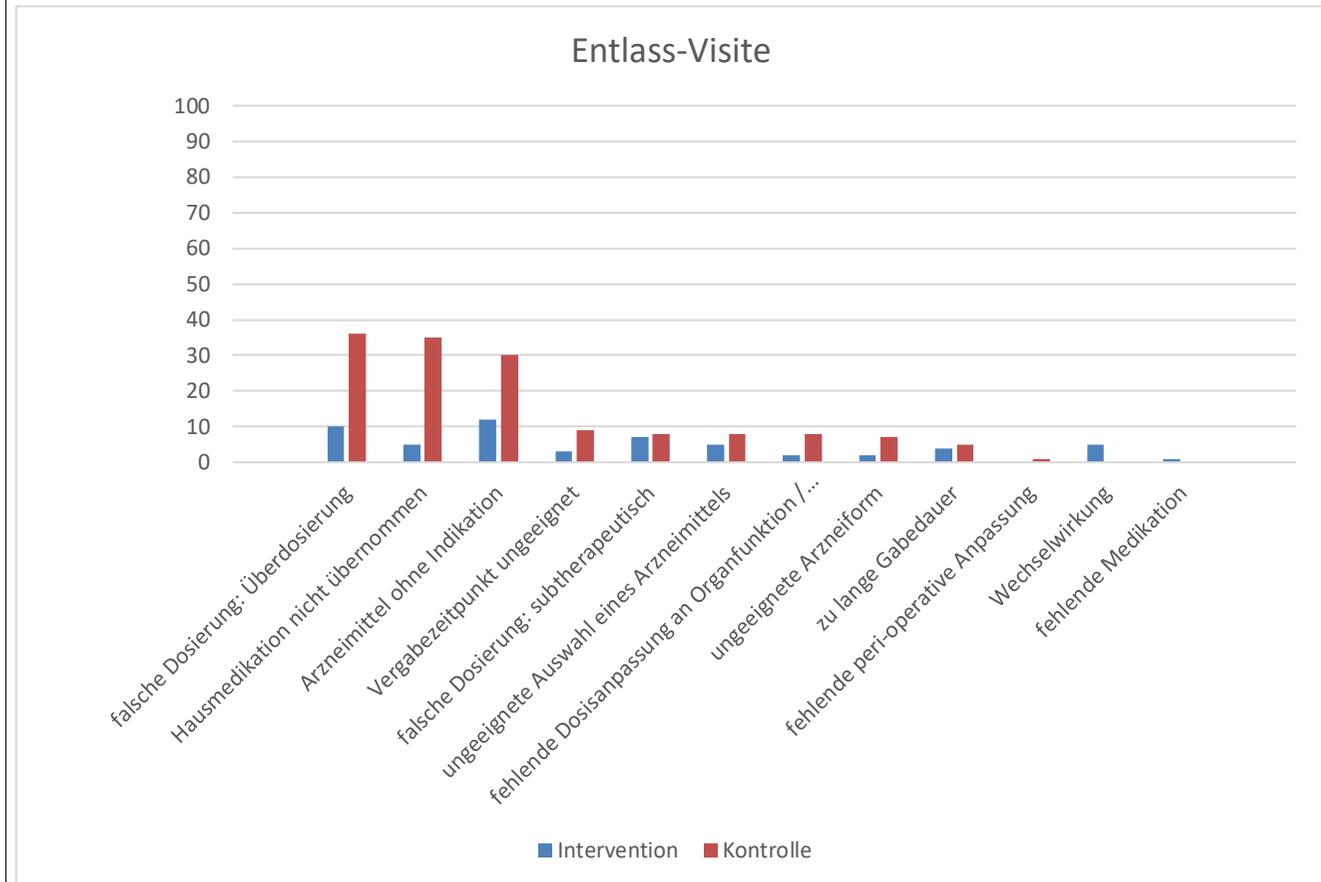


Abbildung 6 - ABP-Häufigkeit zur Entlass-Visite nach Behandlungsgruppe und ABP-Art ABP bei 147 Kontrolle, 56 Intervention bei 61 Kontrolle, 70 Intervention Patienten und Patientinnen.

Zum Entlass-Zeitpunkt konnte in der Interventionsgruppe bei 32 von 75 Patienten und Patientinnen (42,7%) eine Empfehlung ausgesprochen werden. Bei den übrigen 43 Patienten und Patientinnen wurden der Patient oder die Patientin entlassen, bevor das Team vor Ort zur Intervention war.

	<p>Ein Medikationsplan zur Entlassung bekamen 79,9 % aller Studienteilnehmenden, davon waren 30 in Form eines bundeseinheitlichen Medikationsplans (20,1 %). Vor 2021 bekamen diese nur sieben von bis dahin 108 eingeschlossenen Patienten und Patientinnen (6,5%). Die 23 anderen Bundeseinheitlichen Pläne wurden ab 2021 ausgestellt (56,1% bei 41 Patienten und Patientinnen).</p> <p>In Abbildung 73 ist der Verlauf aller ABP während des Klinikaufenthalts dargestellt. Zum Zeitpunkt der Baseline-Visite hatten in der Kontrollgruppe die Patienten und Patientinnen meistens drei oder kein ABP. In der Intervention sind die meisten Patienten und Patientinnen mit einem oder sieben ABP in die Studie aufgenommen worden. In den Follow-up-Visiten veränderte sich das Verhältnis. Bei der Kontrollgruppe gab es mehr Patienten und Patientinnen ohne ein ABP oder mit sieben Stück. In der Interventionsgruppe wuchs ausschließlich die Gruppe an Patienten und Patientinnen mit null ABP, die zuvor stark belasteten Patienten und Patientinnen hatten deutlich weniger ABP. Zum Zeitpunkt der Entlassung änderte sich in der Intervention nichts an der Anzahl der Patienten und Patientinnen mit null ABP, jedoch wuchs der Teil mit einem ABP deutlich an. In der Kontrollgruppe verringerte sich der Anteil der Probanden mit null ABP und es wurden deutlich mehr Patienten und Patientinnen mit einem oder mehreren ABP entlassen.</p>
--	---

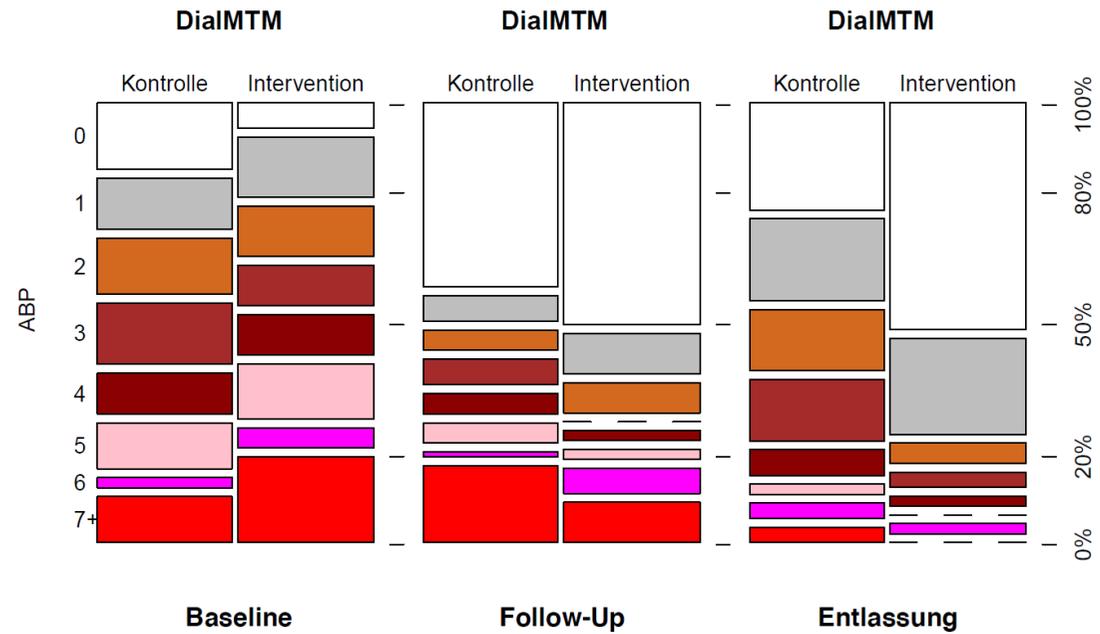


Abbildung 7: Häufigkeiten der Anzahlen an ABP nach der Behandlung und der Zeit. Dargestellt wird in sog. Mosaik-Plots die Anzahl von ABP unterteilt nach SOC- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten „baseline“, „follow-up“ und Entlassungs-Visite.

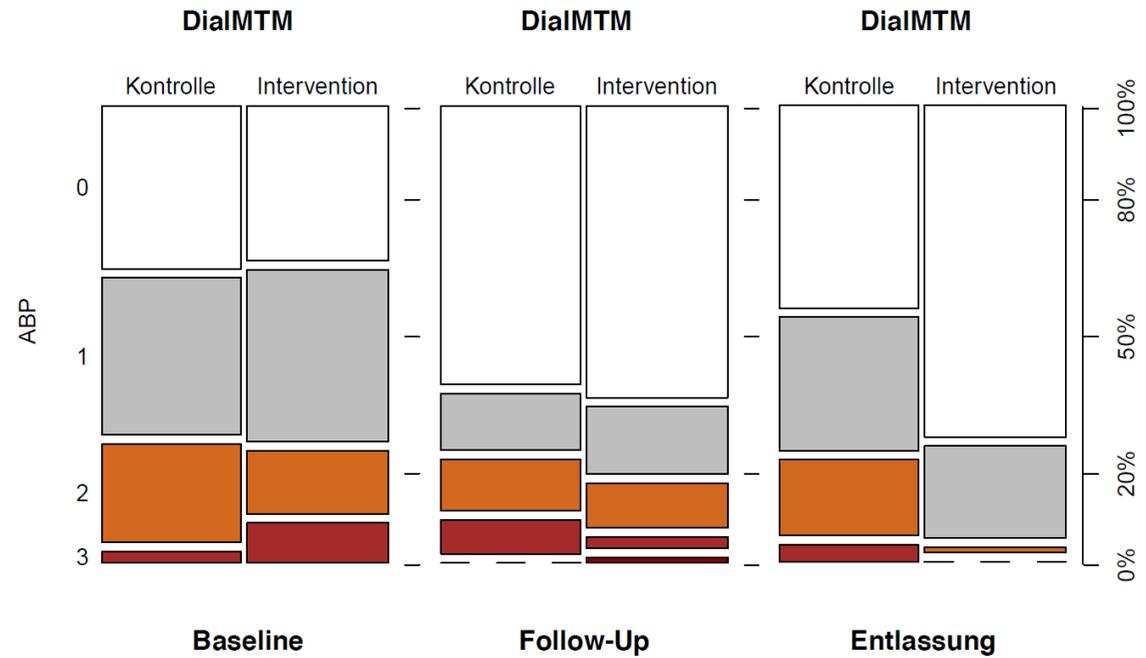


Abbildung 8: Häufigkeiten der Anzahlen an schwerwiegenden ABP nach der Behandlung und der Zeit. Dargestellt wird in sog. Mosaik-Plots die Anzahl von schweren ABP unterteilt nach SOC- und Interventionsgruppe zu den Zeitpunkten „baseline“, „follow-up“ und Entlassungs-Visite.

Verlauf jeglicher ABP im zeitlichen Verlauf nach Kontrolle bzw. Intervention:

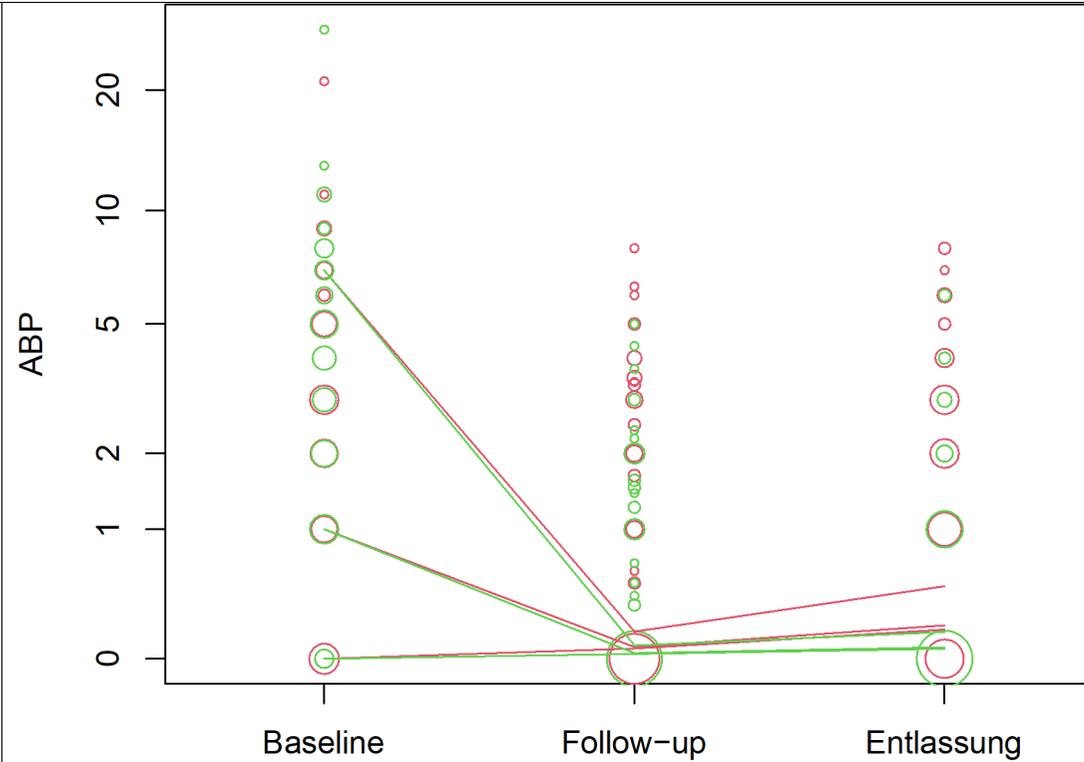


Abbildung 9: Zahl der ABP nach der Behandlung (rot = Kontrolle, grün = DialMTM) und dem Zeitpunkt. Die Fläche der Kreise gibt die Häufigkeit an. Die Polygonzüge verbinden die willkürlich gewählten Baseline-Werte 0, 1 und 7 mit den zugehörigen vorhergesagten Werten in der Poisson-Regression ohne Adjustierung nach etwas anderem als der Baseline. Die Behandlung verringert die Zahl der schwerwiegenden ABP signifikant auf 1/3 bei Entlassung und auf 1/2 während des Follow-up, wobei der Unterschied zwischen diesen beiden Zahlen nicht statistisch signifikant ist.

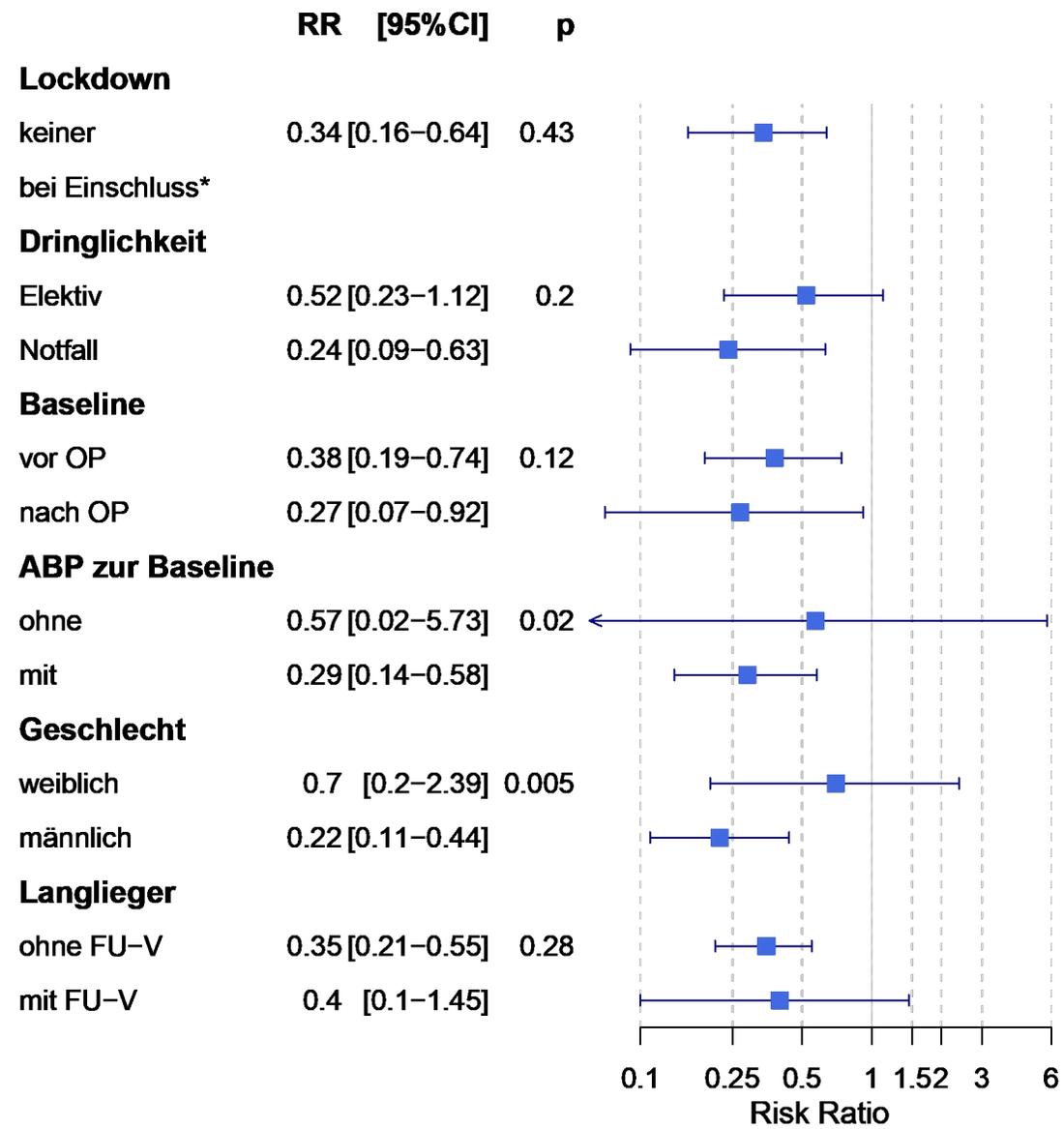
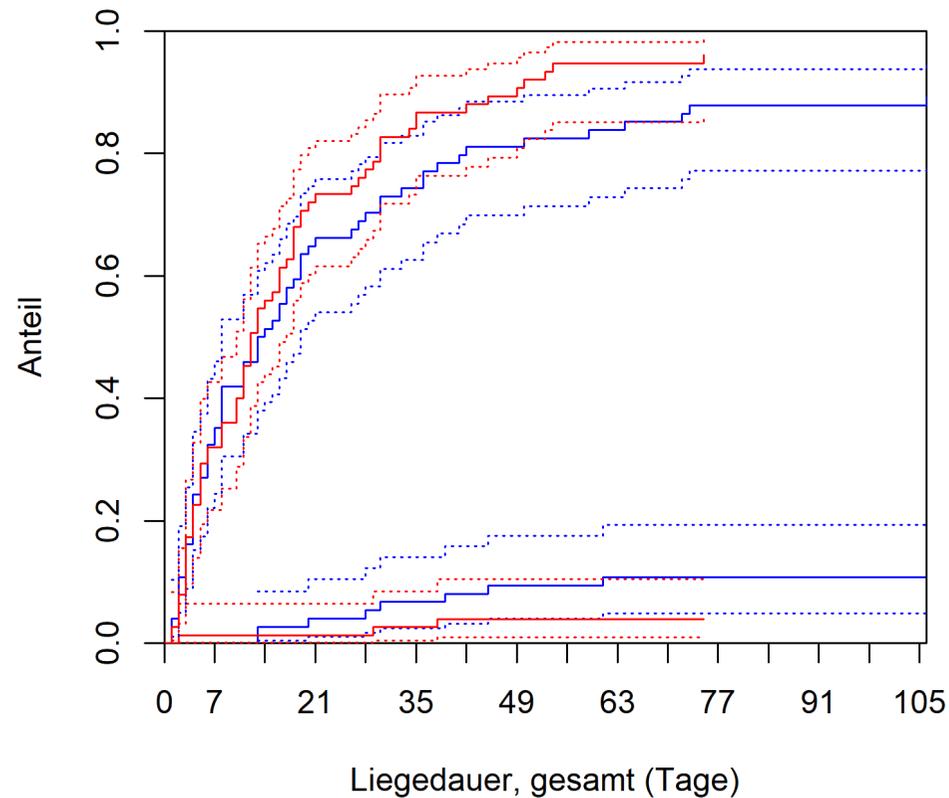


Abbildung 10: Forestplot der Subgruppenanalyse der Zahl der ABP nach Zeitpunkt und Intervention. Dargestellt sind die Behandlungswirkung bei Entlassung als relatives Risiko (RR) mit 95%-Konfidenzintervall (95%CI) und der p-Wert des Tests auf Wechselwirkung.

Auswertung der Liegedauer

In Abbildung 11 ist die gesamte Liegedauer aller Studienteilnehmenden zu sehen. Dabei war das Hazard-Ratio 1.25 (95%-Konfidenzintervall 0.898 bis 1.77). Dies bedeutet, dass die Entlassrate um 25% höher in der Interventionsgruppe war. Der Median der Liegedauer in der Interventionsgruppe (Median 12 Tage; Quartile 5 und 27 Tage) war um zwei Tage geringer als in der Kontrollgruppe (Median 14 Tage; Quartile 5 und 36 Tage).



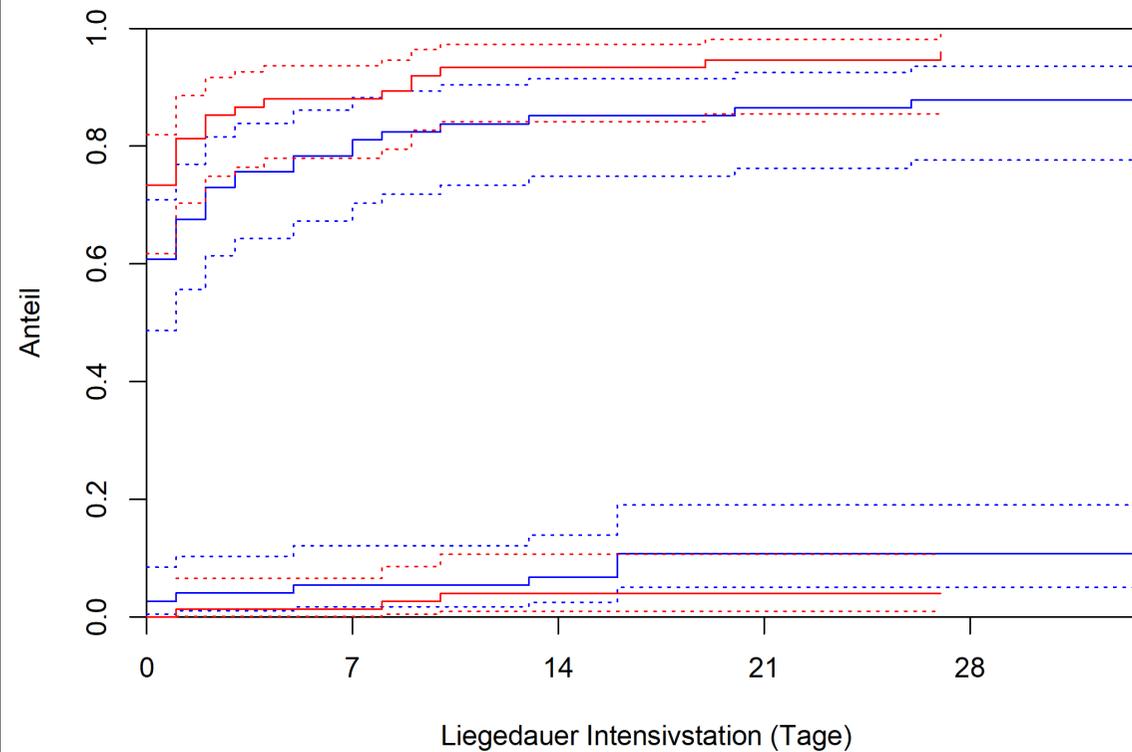
Unter Risiko:

74	50	35	23	20	14	9	7	6	4	3	1	1	1	1
75	50	33	20	17	10	7	5	1	1	1	0	0	0	0

Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve zur Liegedauer - Kumulierte Inzidenz der Entlassung aus dem Krankenhaus (oben) und der Todesfälle (unten) nach der Intervention (rot) und Kontrolle (blau) als konkurrierende Risiken mit punktwisen 95%-Konfidenzintervallen (gestrichelt).

Das Hazard-Ratio für die Entlassung von der Intensivstation (Abbildung 12) betrug 1.37 (95%KI 0.976 bis 1.92). Die Rate mit der die Patienten und Patientinnen in der Interventionsgruppe entlassen wurden, war 1,37-mal höher als bei den Patienten und Patientinnen der Kontrollgruppe. Das Hazard-Ratio für den Tod

war 0.496 [0.13 bis 1.9], wenn bei Entlassung zensiert wurde, und 0.595 [0.194 bis 1.82], wenn an der 30-Tage-Visite zensiert wurde.



Unter Risiko:

74	12	6	2	1
75	8	2	1	0

Abbildung 9: Kaplan-Meier Kurve zur Liegedauer auf Intensivstation - Kumulierte Inzidenz der Entlassung von der Intensivstation (oben) und der Todesfälle (unten) nach der Intervention (rot) und Kontrolle (blau) als konkurrierende Risiken mit punktwisen 95%-Konfidenzintervallen (gestrichelt).

8	Gender Mainstreaming Aspekte	<p>Betrachtung des Projektverlaufs und der Ergebnisse unter dem Aspekt des Gender Mainstreaming.</p> <p>Gender und Mainstreaming Aspekte</p> <p>Aufgrund der höheren Prävalenz von männlichen Dialysepatienten und -patientinnen (ca. 67 %) war primär von einer Ungleichverteilung der Geschlechter innerhalb der Gruppen auszugehen.</p> <p>Die ursprünglich erwartete Geschlechterverteilung von ca. 2:1 wurde in der Studie erreicht: es wurden 68 % männliche und 32 % weibliche Studienteilnehmende rekrutiert.</p> <p>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).</p>
9	Diskussion der Ergebnisse, Gesamtbeurteilung	<p>Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der im Antrag formulierten Projektziele (ggf. unter Berücksichtigung von Auflagen/Empfehlungen); Soll-Ist-Vergleich anhand der Auflistung unter Pkt. 5: In welchem Ausmaß wurden die ursprünglichen Vorhabensziele und -teilziele tatsächlich erreicht? Gab es wesentliche Änderungen? Wenn ja, wodurch und welche Konsequenzen ergeben sich hieraus für das Projekt?</p> <p>Diskussion und Gesamtbeurteilung</p> <p>Der primäre Endpunkt ist nicht signifikant, spricht durch die (prospektive) Intervention bezüglich der Arzneimitteltherapie bei Dialysepatientinnen und -patienten vor, während und nach einem operativen Eingriff durch ein interdisziplinäres Team aus Apothekerin oder Apotheker, Infektiologin oder Infektiologe und Nephrologin oder Nephrologe konnte eine signifikante Reduktion von ABPs im Verlauf des stationären Aufenthaltes nicht erreicht werden. Die Ergebnisse aller Analysen, des primären wie der sekundären Endpunkte weisen aber alle in die erwartete Richtung. Es sind nicht nur die Zahl der ABP nach deutlich geringer, was als primäre Analyse statistische Signifikanz ergeben hätte. Auch die Liegedauern auf Intensivstation und insgesamt waren kürzer. Das lag nicht etwa an Todesfällen, welche auch seltener auftraten. Insgesamt ist also festzustellen, dass die eingehendere Analyse deutliche Hinweise auf einen klinischen Nutzen ergibt, die auch in Subgruppenanalysen erhärtet werden.</p> <p>Wir gehen davon aus, dass der Effekt ausgeprägter und somit auch statistisch signifikant gewesen wäre, wenn die Studie in einem kürzeren Zeitraum hätte erfolgen können. Durch die Corona-Pandemie hat sich</p>

		<p>der Verlauf der Studie deutlich verzögert. Dies führte zu einer sehr trägen Rekrutierung. Dies führte vermutlich zu einem generellen „Lerneffekt“ bei den ärztlichen Kolleginnen und Kollegen der chirurgischen Disziplinen, in deren Abteilungen die Patientinnen und Patienten und rekrutiert wurde. Durch die regelmäßigen pharmazeutischen Visiten und Interventionen in der Interventionsgruppe, die schriftlich hinterlegt wurden, gehen wir davon aus, dass diese oft generalisierbaren Empfehlungen auch einen Effekt bei den Patientinnen und Patienten der SOC-Gruppe hatten. Dies kann man auch daran sehen, dass im Verlauf der Studie die Anzahl der ABPs generell abnahm.</p> <p>Subgruppenanalysen</p> <p>Die Subgruppen-Analyse ergab den erwartbaren geringeren Effekt bei Patienten und Patientinnen ohne ABP bei Aufnahme und eine überraschende Wechselwirkung mit dem Geschlecht. Es scheint so, als ob die Intervention besonders Männern zugutekommt, während Frauen im Mittel nicht profitieren. In Folgestudien könnte untersucht werden, ob dieses Ergebnis eher dem biologischen Geschlecht oder der Geschlechterrolle zuzurechnen ist. Das Fehlen von Wechselwirkungen mit Liegedauer, Lockdown und Zeitpunkt der Baseline-Analyse stärkt die Ergebnisse im Gesamtkollektiv. Dass die Intervention gerade in Notfällen wirksamer sein könnte, bedarf der weiteren Untersuchung.</p>
10	Verbreitung und Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse	<p>Publikationen / Öffentlichkeitsarbeit der Projektergebnisse:</p> <p>Es fanden klinikinterne Präsentationen des Projekts statt. Auch erfolgten bereits Präsentationen von Teilergebnissen auf pharmazeutischen Kongressen.</p> <p>Ein klinikinterner, campusübergreifender Dosierungsleitfaden für Antiinfektiva bei Niereninsuffizienz wurde erstellt und ausgegeben.</p> <p>Da die finale Auswertung aller Ergebnisse nach statistischer Prüfung aller Parameter erst Ende Oktober 2023 abgeschlossen wurde, kann erst jetzt die Finalisierung der Promotionsarbeit und der geplanten Publikationen beginnen.</p>

11	Verwertung der Projektergebnisse (Nachhaltigkeit / Transferpotential)	<p>Welche Erfahrungen/Ergebnisse sind für den Transfer, ggf. für die Vorbereitung und Begleitung der Gesetzgebung des BMG geeignet? Wie wirken sich die Projektergebnisse auf die Gesundheitsversorgung/Pflege aus? Was wird nach Projektende mit den aufgebauten Strukturen passieren? Weitere Implikationen der Ergebnisse (z.B. für weiterführende Fragestellungen)?</p> <p>Dies ist die erste randomisierte, systematische Studie mit dialysepflichtigen Patientinnen und Patienten zum Thema der perioperativen Arzneimitteltherapiesicherheit, die bisher an einem deutschsprachigen Krankenhaus der Maximalversorgung durchgeführt wurde (zumindest liegen bisher dazu keine publizierten Daten vor). Dabei konnten sehr viel (Basis-) Daten zur Arzneimitteltherapie eines großen Kollektivs von Dialysepatienten und -patientinnen erhoben werden. Allein die Dokumentation und qualifizierte Quantifizierung der Arzneimittel bezogenen Probleme (ABP) stellte eine wertvolle Dokumentation zur „Awareness“ bei der Betreuung von Dialysepatienten und -patientinnen dar. Das Thema der Patientinnen und Patienten Sicherheit während eines Krankenhausaufenthaltes rückt zunehmend in den Vordergrund (z.B. Zertifizierung für Patient und Patientinnen Sicherheit).</p> <p>Somit stellt das Projekt einen wertvollen Beitrag zur Statuserhebung in Bezug auf Arzneimittel-Therapiesicherheit dar und konnte zumindest tendenziell zeigen, dass durch eine erweiterte Fachberatung die Zahl der ABPs gesenkt werden kann und die Liegedauer von Patientinnen und Patienten verkürzt werden konnte (minus 2 Tage im Durchschnitt).</p> <p>Die im Rahmen der Studie etablierten Strukturen sind vergleichbar mit einem bereits deutschlandweit sehr gut etablierten Antibiotic-Stewardship Programms, welches zumindest für Patienten und Patientinnen mit hochgradig eingeschränkter Nierenfunktion durch eine nephrologische Fachberatung ergänzt werden sollte. Dies wurde in unserer Abteilung inzwischen durch eine pharmazeutisch, nephrologische Visitenbegleitung teilweise etabliert.</p>
12	Publikationsverzeichnis	<p>Verzeichnis der im Projekt entstandenen Publikationen, Diplom- und Doktorarbeiten (soweit zutreffend)</p> <p>S.o.: Da die finale Datenauswertung erst am 30.10.2023 abgeschlossen wurde, konnten bisher noch keine Publikationen erstellt werden.</p>
	Anlage (bitte dem Sachbericht als getrenntes Dokument beifügen)	<ul style="list-style-type: none">- Kurze Erläuterung von wesentlichen Abweichungen vom Finanzierungsplan (z.B. erhebliche Mehr- oder Minderausgaben, wesentliche Änderungen in der Personalstruktur)- Gemäß ANBest-P (Nr. 6.2.1), ANBest-Gk (Nr. 6.3), ANBest-P-Kosten (Nr. 7.3) ist auf die wichtigsten Positionen des zahlenmäßigen Verwendungsnachweises einzugehen. Die Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit ist zu erläutern.

