

Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten unter Therapie mit Capecitabin

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. rer. nat.) der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

vorgelegt von
SVEN SIMONS
aus Bergneustadt

Bonn 2009

Angefertigt mit Genehmigung der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Erscheinungsjahr 2009

1. Gutachter: Prof. Dr. U. Jaehde

2. Gutachter: Prof. Dr. H. Schweim

Tag der Promotion: 06.04.2009

Meiner Familie

Danke

An dieser Stelle möchte ich mich bei einer Reihe von Personen bedanken, ohne deren Unterstützung die vorliegende Arbeit nicht zustande gekommen wäre.

Meinem Doktorvater Prof. Dr. Ulrich Jaehde danke ich für die Überlassung des interessanten Themas. Insbesondere die stets vertrauensvolle Zusammenarbeit und seine jederzeit vorhandene Diskussionsbereitschaft haben mich während der vergangenen Jahre immer wieder dazu motiviert, das gemeinsame Ziel zu erreichen.

Mein Dank gilt Prof. Dr. Harald Schweim für seine Bereitschaft, das Koreferat dieser Arbeit zu übernehmen.

Prof. Dr. Klaus Mohr danke ich für die Beteiligung an der Promotionskommission.

Prof. Dr. Yon Ko danke ich für seine Beteiligung an der Promotionskommission und dafür, dass er dieses Projekt von Beginn an interessiert unterstützt und begleitet hat.

Frau Dr. Andrea Liekweg, Frau Dr. Martina Westfeld und Frau Meike Eckhardt danke ich für die von ihnen geleistete Vorarbeit und ihre Unterstützung. Ihr Einsatz und ihre Begeisterung für die Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten waren für mich eine große Motivation.

Susanne Ringsdorf, Nele Reineking, Carina Mohn, Ave Arjukese, Linda Krolop, Anna Pretzsch, Dorothee Langenbahn und nicht zuletzt Oliver Schwalbe und Tobias Dreischulte, mit denen ich während meiner Promotionszeit gemeinsam auf dem Gebiet der Pharmazeutischen Betreuung arbeiten und forschen durfte, danke ich ganz herzlich für die konstruktive Zusammenarbeit. Der Zusammenhalt und die Hilfsbereitschaft innerhalb dieses Teams sind außergewöhnlich.

Ich danke allen Patienten, die sich trotz ihrer Erkrankung bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Ich danke den beteiligten Ärzten und dem Pflegepersonal der Universitätsklinik und des Johanniter-Krankenhauses Bonn sowie Dr. Peter Florian Schwindt, Dr. Hartmud Wolter und Dr. Christian Kurbacher für ihre engagierte Mitarbeit an dieser Studie.

Prof. Dr. Steve Hudson und seinem Team an der University of Strathclyde in Glasgow danke ich für die fachliche und freundschaftliche Unterstützung während meiner Promotionszeit.

Frau Dr. Eva Susanne Dietrich, Herrn Prof. Dr. Edgar Erdfelder und Herrn Apotheker Klaus Ruberg danke ich für die fachliche Begleitung dieser Studie.

Ich danke allen weiteren an diesem Projekt beteiligten Partnern für die Zeit und Arbeit, die sie in die Studie und in die Betreuung der Patienten investiert haben.

Meinen Kollegen und Freunden im Bereich Klinische Pharmazie danke ich für die stets vorbildlich gute Zusammenarbeit und die schöne Zeit im Pharmazeutischen Institut.

Meinen Freunden danke ich für die Unterstützung während der ganzen Promotionszeit und vor allem dafür, dass sie immer da waren, wenn ich sie brauchte.

Den Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Apotheken in Neuenrade danke ich besonders für ihre Unterstützung und ihr Verständnis während des letzten Jahres.

Von ganzem Herzen danke ich schließlich am meisten meiner Frau Alexandra und meiner Familie für die bedingungslose und liebevolle Unterstützung während der vergangenen Jahre. Eure Liebe und Euer Vertrauen haben diese Arbeit erst möglich gemacht.

Inhalt

1	Einleitung.....	1
1.1	Capecitabin.....	1
1.1.1	Einsatz.....	1
1.1.2	Chemische Struktur	2
1.1.3	Metabolismus	3
1.1.4	Pharmakokinetik und Dosierung	4
1.1.5	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	7
1.1.5.1	Das Hand-Fuß-Syndrom	9
1.1.6	Besonderheiten per os applizierbarer Chemotherapie	13
1.2	Pharmazeutische Betreuung.....	16
1.2.1	Konzept und Entwicklung.....	16
1.2.1.1	Definitionen.....	16
1.2.1.2	Blick ins Ausland.....	17
1.2.1.3	Situation in Deutschland	20
1.2.2	Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten	22
1.3	Compliance.....	26
1.3.1	Definitionen und Begriffe	26
1.3.2	Messung der Compliance	29
1.3.3	Auswertung von Compliance-daten	32
1.3.4	Einflussfaktoren auf die Compliance	34
1.3.5	Auswirkungen von Non-Compliance.....	36
1.3.6	Maßnahmen zur Compliance-förderung.....	37
1.3.7	Compliance in der Onkologie	39

1.3.8	Compliance und Pharmazeutische Betreuung	40
2	Zielsetzung.....	43
3	Patienten und Methoden	44
3.1	Rechtlicher Status der Studie.....	44
3.2	Pilotphase	45
3.3	Hauptphase	46
3.3.1	Studiendesign.....	46
3.3.2	Patientenkollektiv	47
3.3.3	Beteiligte Studienzentren und Kooperationspartner	48
3.3.4	Rekrutierung und Information der Patienten.....	49
3.3.5	Ablauf der Studie	50
3.3.5.1	Zeitlicher Ablauf.....	50
3.3.5.2	Kontrollgruppe	53
3.3.5.3	Interventionsgruppe	53
3.3.6	Endpunkte.....	57
3.3.6.1	Compliance.....	57
3.3.6.2	Lebensqualität.....	63
3.3.6.3	Schweregrad des Hand-Fuß-Syndroms	65
3.3.6.4	Patientenzufriedenheit mit der Information.....	65
3.3.6.5	Patientenzufriedenheit mit der Pharmazeutischen Betreuung.....	69
3.3.6.6	Dauer der Patientengespräche.....	69
3.3.7	Arbeitshypothesen und Fallzahlplanung	69
3.3.8	Auswertung des primären Endpunkts	70
3.3.9	Auswertung der sekundären Endpunkte.....	71

3.3.9.1	Sekundäre Complianceendpunkte.....	71
3.3.9.2	Lebensqualität.....	72
3.3.9.3	Schweregrad des Hand-Fuß-Syndroms	72
3.3.9.4	Patientenzufriedenheit mit der Information.....	72
3.3.9.5	Patientenzufriedenheit mit der Pharmazeutischen Betreuung.....	73
3.3.9.6	Dauer der Patientengespräche.....	73
3.3.10	Statistische Datenanalyse.....	73
4	Ergebnisse	74
4.1	Pilotphase	74
4.2	Hauptphase	75
4.2.1	Patientenrekrutierung	75
4.2.2	Demographische Daten des Patientenkollektivs	77
4.2.2.1	Demographische Daten.....	77
4.2.3	Auswertung des primären Endpunkts	80
4.2.4	Auswertung der sekundären Endpunkte.....	84
4.2.4.1	Sekundäre Complianceendpunkte.....	84
4.2.4.2	Krankheitsspezifische Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)	91
4.2.4.3	Hand-Fuß-Syndrom.....	97
4.2.4.4	Anpassung des Fragebogens zur Patientenzufriedenheit mit der Information	98
4.2.4.5	Patientenzufriedenheit mit der Information.....	102
4.2.4.6	Patientenzufriedenheit mit der Pharmazeutischen Betreuung.....	106
4.2.4.7	Dauer der Patientengespräche.....	108

5	Diskussion	111
5.1	Methodische Überlegungen.....	111
5.1.1	Evaluation der Pharmazeutischen Betreuung	111
5.1.2	Patientenkollektiv	114
5.2	Nutzenbewertung der Pharmazeutischen Betreuung	117
5.2.1	Compliance	117
5.2.2	Lebensqualität	122
5.2.3	Schweregrad des Hand-Fuß-Syndroms.....	124
5.2.4	Patientenzufriedenheit mit der Information.....	124
5.2.5	Patientenzufriedenheit mit der Pharmazeutischen Betreuung.....	127
5.3	Einschränkungen und Ausblick.....	128
6	Zusammenfassung	131
7	Literaturverzeichnis	133
	Anhang	148

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AAppO	Approbationsordnung für Apotheker
Abb.	Abbildung
AMG	Arzneimittelgesetz
AP	Appetitmangel, Skala des EORTC QLQ-C30
ApBetrO	Verordnung über den Betrieb von Apotheken
AR	Absolutes Risiko
ARR	Absolute Risikoreduktion
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
CF	Kognitive Funktionalität, Skala des EORTC QLQ-C30
CO	Obstipation, Skala des EORTC QLQ-C30
CL _{Kr}	Kreatininclearance
CT	Krebsbehandlung, Skala des PS-CaTE
DI	Diarrhö, Skala des EORTC QLQ-C30
DY	Atembeschwerden, Skala des EORTC QLQ-C30
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EF	Emotionale Funktionalität, Skala des EORTC QLQ-C30
EORTC	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FA	Fatigue, Skala des EORTC QLQ-C30
FI	Finanzielle Schwierigkeiten, Skala des EORTC QLQ-C30
FIP	International Pharmaceutical Federation
GC	Gesamtcompliance
GCP	Good Clinical Practice
GH	Globale Gesundheit, Skala des EORTC QLQ-C30
IG	Interventionsgruppe
HDPE	High Density Polyethylen
HFS	Hand-Fuß-Syndrom (s. auch PPE)
H ₁	Alternativhypothese

H ₀	Nullhypothese
KG	Kontrollgruppe
KK	Kolorektalkarzinom
KKS	Koordinierungszentrum Klinische Studien
MEMS®	Medication Event Monitoring System
MGMM	Measurement Guided Medication Management
MK	Mammakarzinom
NNT	Number Needed to Treat
NV	Nausea und Emesis, Skala des EORTC QLQ-C30
OV	Gesamtzufriedenheit des PS-CaTE
PA	Schmerz, Skala des EORTC QLQ-C30
PF	Physische Funktionalität, Skala des EORTC QLQ-C30
PKC	Pharmionic Knowledge Center
PPE	Palmar-plantare Erythrodyästhesie (s. auch HFS)
PS-CaTE	Fragebogen zur Patientenzufriedenheit mit der Information
QLQ-C30	Lebensqualitätsfragebogen der EORTC
RF	Rollenfunktion, Skala des EORTC QLQ-C30
RR	Relatives Risiko
RS	Raw Scores
RS	Informationsquellen, Skala des PS-CaTE
SA	Standardabweichung
SE	Nebenwirkungen, Skala des PS-CaTE
SF	Soziale Funktionalität, Skala des EORTC QLQ-C30
SL	Schlaflosigkeit, Skala des EORTC QLQ-C30
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
Tab.	Tabelle
TC	Tägliche Compliance
TC _{Ther}	Tägliche Compliance unter Nichtberücksichtigung therapiefreier Tage
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
VC	Komplementäre Therapie, Skala des PS-CaTE
WHO	World Health Organization

Vorbemerkung

Aus Gründen der Übersichtlichkeit und besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit weitgehend auf die Verwendung weiblicher Schreibformen (z.B. Patientin) verzichtet. Im Allgemeinen beinhalten entsprechende Formulierungen jedoch auch die jeweilige weibliche Form.

Der Autor dieser Arbeit war bestrebt, die Urheberrechte aller verwendeten Texte, Abbildungen, Daten etc. zu beachten. Alle innerhalb der vorliegenden Arbeit genannten und / oder durch Dritte geschützten Marken- und Warenzeichen unterliegen uneingeschränkt den Bestimmungen des jeweils gültigen Kennzeichenrechts und den Besitzrechten der jeweiligen eingetragenen Eigentümer. Allein aufgrund fehlender Nennung ist nicht der Schluss zu ziehen, dass Markenzeichen nicht durch Rechte Dritter geschützt sind!

1 EINLEITUNG

1.1 Capecitabin

1.1.1 Einsatz

Capecitabin ist als Fertigarzneimittel auf dem deutschen Markt unter dem Handelsnamen Xeloda® in Form von Filmtabletten erhältlich. Mit 150 mg und 500 mg sind zwei Dosierungen verfügbar, die sich äußerlich durch Größe und Farbe der Filmtablette unterscheiden. Zugelassen ist Capecitabin zur adjuvanten Behandlung von Patienten nach Operation eines Kolonkarzinoms im Stadium III (Dukes Stadium C), zur Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms, in Kombination mit einem platinhaltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms und in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom nach Versagen einer zytotoxischen Chemotherapie. Xeloda® ist außerdem als Monotherapie zur Behandlung von Patienten mit lokal

fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom indiziert, bei denen eine Therapie mit Taxanen und Anthracyclinen versagt hat oder eine weitere Anthracyclinbehandlung nicht angezeigt ist [1]. Im Rahmen von klinischen Studien wird Capecitabin in der Therapie der in der vorliegenden Arbeit untersuchten Tumorentitäten mit weiteren Kombinationspartnern eingesetzt. In der Therapie des Mammakarzinoms werden z.B. Kombinationsregime mit Vinorelbin, Cyclophosphamid, Paclitaxel, Bevacizumab, Lapatinib und Idarubicin untersucht [2-4]. Beim Kolorektalkarzinom wird Capecitabin neben dem Einsatz als Monotherapie mit Irinotecan, Oxaliplatin und Bevacizumab kombiniert [5-7].

1.1.2 Chemische Struktur

Capecitabin ist ein Fluoropyrimidin-Carbamat mit der chemischen Bezeichnung Pentyl 1 - (5 - desoxy - β - D - ribofuranosyl) - 5 - fluor - 1,2 - dihydro - 2 - oxopyrimidin - 4 - carbamidat) Die Summenformel lautet $C_{15}H_{22}FN_3O_6$ mit einer molaren Masse von 359,35 g/mol [8]. Abb. 1-1 zeigt die chemische Strukturformel des chiralen Capecitabin-Moleküls, das leichtlöslich in Wasser ist und in Tablettenform eine Stabilität von mindestens drei Jahren aufweist.

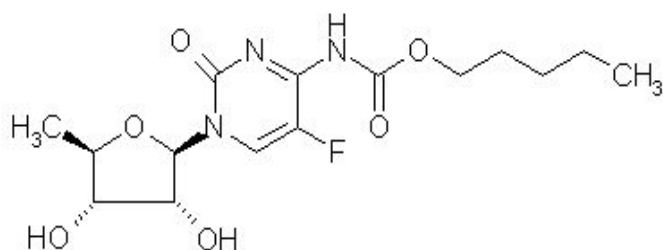


Abb. 1-1 Chemische Struktur von Capecitabin (sterische Darstellung)

1.1.3 Metabolismus

Capecitabin wird als Prodrug über einen dreistufigen enzymatischen Prozess in Leber und Tumorgewebe zum eigentlichen Wirkstoff Fluorouracil (5-FU) metabolisiert. Abb. 1-2 illustriert den Metabolismus von Capecitabin.

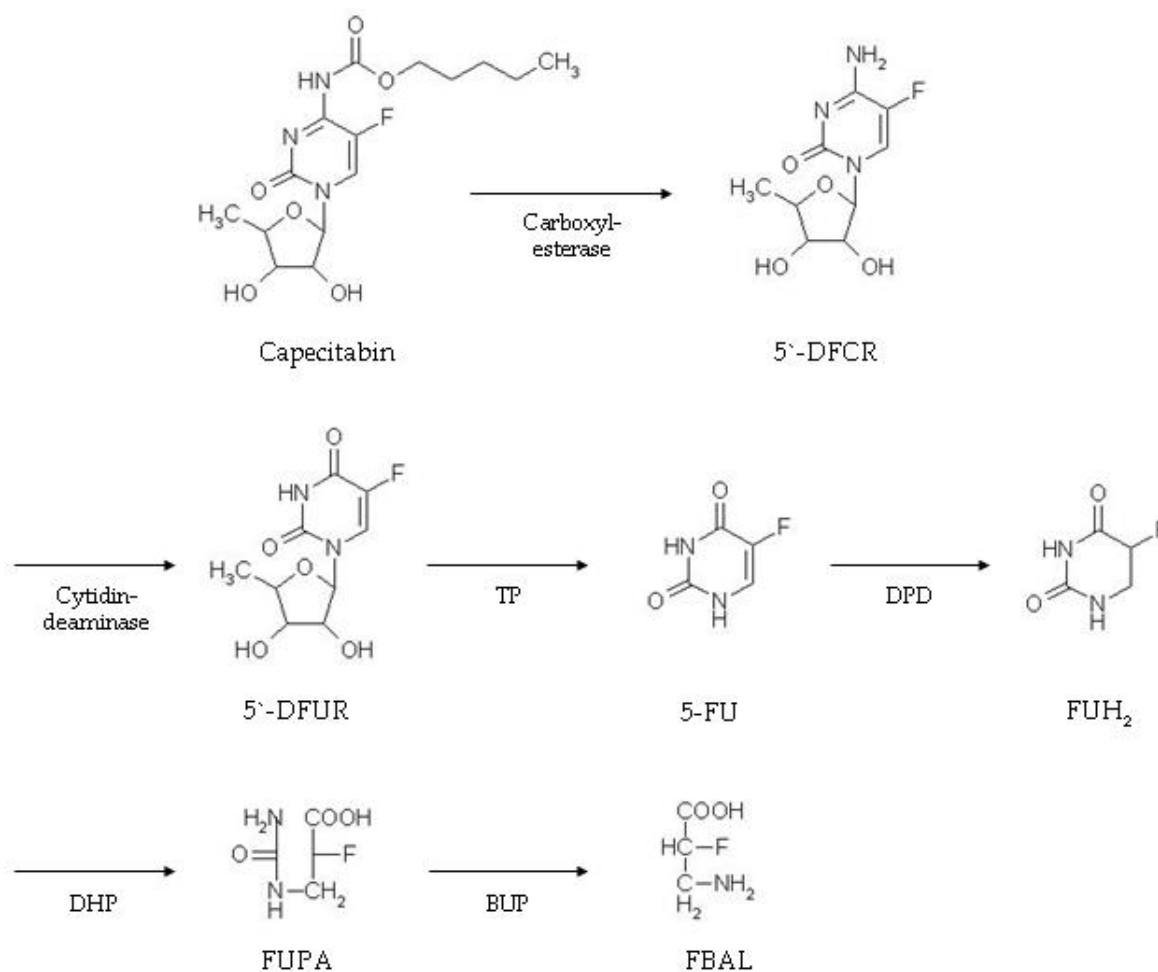


Abb. 1-2 Metabolismus von Capecitabin [9]

Nach peroraler Applikation wird es rasch durch die Darmschleimhaut resorbiert und wird mit Hilfe der hepatischen Carboxylesterase zu 5'-Deoxy-5-fluorocytidin-Ribonukleosid (5'-DFCR) umgewandelt. 5'-DFCR wird durch die hauptsächlich in Leber, Plasma und Tumorgewebe vorkommende Cytidin-Deaminase zum 5'-Deoxy-5-fluorouridin-Ribonukleosid (5'-DFUR)

umgewandelt. Im letzten Schritt findet nun durch das Enzym Thymidin-Phosphorylase (TP) die Umsetzung zu 5-FU statt. Die TP, die für den entscheidenden Schritt im Metabolismus des Prodrugs Capecitabin verantwortlich ist, liegt im Tumorgewebe in drei- bis zehnfach höheren Konzentrationen vor als in normalem gesundem Gewebe.

5-FU wird durch die Dihydropyrimidin - Dehydrogenase (DPD) weiter zu dem deutlich weniger toxischen Dihydro - 5 - Fluorouracil (FUH₂) katabolisiert. Das Enzym Dihydropyrimidinase (DHP) spaltet den Pyrimidin-Ring zu 5 - Fluoroureidopropionsäure (FUPA). Schließlich wandelt die β -Ureido-Propionase (BUP) FUPA zu α -Fluoro- β -alanin (FBAL) um, das mit dem Urin ausgeschieden wird [8,10,11].

1.1.4 Pharmakokinetik und Dosierung

Nach Einnahme des Wirkstoffs in Tablettenform werden die maximalen Plasmakonzentrationen von Capecitabin und seinen Metaboliten nach ca. zwei Stunden erreicht. Das Prodrug und seine Metaboliten haben relativ kurze Halbwertszeiten. Auffällig ist die deutlich längere Halbwertszeit von FBAL. Die Ergebnisse einer Phase-I-Studie zeigten bei einer Capecitabin-Dosis von 2510 mg/m² täglich eine zwölfmal niedrigere AUC von 5-FU im Vergleich zur Vorstufe 5'-DFUR. Die Feststellung, dass die Plasmakonzentration von 5-FU nach 14-tägiger Einnahme um 22 % höher lag als am ersten Tag der Einnahme, ließ die Autoren einen Einfluss der Therapiedauer auf die Pharmakokinetik von 5-FU vermuten [12]. Capecitabin weist eine perorale Bioverfügbarkeit von annähernd 100 % auf, die maximale Plasmakonzentration und die AUC zeigen einen linearen Anstieg proportional zu Dosissteigerungen. Die Plasmaproteinbindung von Capecitabin liegt bei 54 % und ist unabhängig von der Plasmakonzentration [9]. Die Exkretion von Capecitabin und seinen Metaboliten erfolgt fast vollständig über den Urin (95,5 %), zu 84,0 % bereits innerhalb von 24 Stunden nach Einnahme. Der im Urin nachweisbare Hauptmetabolit ist FBAL (57,3 %), gefolgt von 5'-DFUR (11,1 %), 5'-DFCR (7,19 %)

und FUPA (4,92 %). 5-FU ist nur zu einem sehr geringen Anteil im Urin nachweisbar (0,54 %). Die Exkretion erfolgt nur zu einem unerheblichen Teil (2,64 %) über die Fäzes, wobei dies patientenabhängig stark schwankt, je nach Schweregrad der Erkrankung, Lokalisation des Tumors und Begleitmedikation [13]. Tab. 1-1 fasst die pharmakokinetischen Parameter von Capecitabin und seinen Metaboliten zusammen.

Tab. 1-1 Pharmakokinetik von Capecitabin und seinen Metaboliten (nach [12])

Substanz	C_{\max} [$\mu\text{g/L}$]	t_{\max} [h]	AUC_{∞} [$\mu\text{g} \times \text{h/L}$]	$t_{1/2}$ [h]
Capecitabin	3,93	2,00	5,96	0,49
5'-DFCR	1,91	2,00	4,75	1,22
5'-DFUR	7,73	2,02	16,20	0,65
5-FU	0,66	2,06	1,34	0,67
FBAL	5,11	3,00	27,90	3,07

Die Aktivierung von Capecitabin zu 5-FU findet vor allem im Tumorgewebe statt. Unter Berücksichtigung hoher interindividueller Variabilität zeigten Untersuchungen, dass nach Gabe von Capecitabin die Konzentration von 5-FU im Tumorgewebe deutlich höher ist als im gesunden Gewebe. Schüller et al. zeigten dies bei Patienten mit kolorektalen Tumoren und Lebermetastasen. Bemerkenswert ist, dass sich dieses Phänomen nur nach peroraler Applikation des Prodrugs Capecitabin, jedoch nicht bei intravenöser Verabreichung von 5-FU, zeigt [14]. Die Ursache für die verstärkte Aktivierung von 5-FU im Tumorgewebe ist noch nicht abschließend geklärt, wahrscheinlich ist jedoch ein Zusammenhang mit der dort erhöhten Aktivität der Enzyme Cytidineaminase und Thymidin-Phosphorylase [9,14,15]. Daher wird diskutiert, die enzymatische Aktivität als

patientenindividuellen prädiktiven Marker für die Wirksamkeit von Capecitabin zu nutzen [16].

Tab. 1-2 fasst die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung von Capecitabin 1250 mg/m² zweimal täglich mit einer morgendlichen und einer abendlichen Einnahme zusammen. Im Falle auftretender Toxizität werden je nach Schweregrad Dosisreduktionen um 25 bzw. 50 % empfohlen (zur Toxizität von Capecitabin s. Kap. 1.1.5) [1].

Tab. 1-2 Dosierung von Capecitabin [1]

Körper- oberfläche (m ²)	Standard- Dosis (100 %) 1250 mg/m ²	Anzahl der		Reduzierte Dosis (75 %) 950 mg/m ²	Reduzierte Dosis (50 %) 625 mg/m ²
		150 mg und/oder 500 mg Tabletten (jede Einnahme erfolgt morgens und abends)			
	Dosis pro Einnahme (mg)	150 mg	500 mg	Dosis pro Einnahme (mg)	Dosis pro Einnahme (mg)
< 1,26	1500	-	3	1150	800
1,27- 1,38	1650	1	3	1300	800
1,39 - 1,52	1800	2	3	1450	950
1,53 - 1,66	2000	-	4	1500	1000
1,67 - 1,78	2150	1	4	1650	1000
1,79 - 1,92	2300	2	4	1800	1150
1,93 - 2,06	2500	-	5	1950	1300
2,07 - 2,18	2650	1	5	2000	1300
> 2,19	2800	2	5	2150	1450

Der Einfluss der Nahrungsaufnahme auf die Pharmakokinetik von Capecitabin ist nicht von klinischer Relevanz. Studien haben gezeigt, dass die Einnahme nach dem Essen zwar zu einer Reduktion der Absorption des Arzneimittels führt, jedoch keinen Einfluss auf die Halbwertszeiten des Prodrugs und seiner Metaboliten nimmt. Somit wird für eine optimale Verträglichkeit die Einnahme innerhalb von 30 Minuten nach einer Mahlzeit empfohlen [17].

Bei Patienten mit leichter Leber- oder Nierenfunktionseinschränkung [$CL_{Kr} = 51-80 \text{ mL/min}$] wird unter strenger Überwachung keine Reduktion der Ausgangsdosis empfohlen, bei Patienten mit stärker ausgeprägter Leber- oder Niereninsuffizienz [$CL_{Kr} = 30-50 \text{ mL/min}$] eine Dosisreduktion um 25 %. Im Falle einer schweren Niereninsuffizienz ist der Einsatz von Capecitabin kontraindiziert [18].

1.1.5 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Das Ziel der Entwicklung des Wirkstoffs Capecitabin war ein per os applizierbares Fluoropyrimidin mit hoher Tumorselektivität (s. auch Kap. 1.1.4), das so bei mindestens gleicher Wirksamkeit eine bessere Verträglichkeit als 5-FU aufweisen sollte [19]. Tatsächlich konnte in zahlreichen Studien ein verbessertes Sicherheitsprofil von Capecitabin im Vergleich zu intravenös verabreichtem 5-FU festgestellt werden. Die unter Therapie mit Capecitabin am häufigsten auftretenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen sind das Hand-Fuß-Syndrom (s. Kap. 1.1.5.1) bei 53,5 % der Patienten, gefolgt von Diarrhö (47,7 %), Übelkeit (23,3 %) und Erbrechen (23,3 %). Die am häufigsten zu einem Therapieabbruch führenden unerwünschten Wirkungen sind das Hand-Fuß-Syndrom und Diarrhö. Zieht man den Vergleich zu einer intravenös verabreichten Therapie mit 5-FU, so fällt auf, dass über das gesamte Spektrum unerwünschter Arzneimittelwirkungen lediglich das Hand-Fuß-Syndrom signifikant häufiger bei Capecitabin-Patienten auftritt. Signifikant seltener kommt es unter Capecitabin-Therapie z.B. zu Stomatitis, Diarrhö und Übelkeit [8,20,21].

Tab. 1-3 vergleicht die Häufigkeiten der relevanten unerwünschten Arzneimittelwirkungen zwischen einer Capecitabin- und einer 5-FU-Therapie.

Tab. 1-3 Zusammenfassung häufig (>10 %) auftretender unerwünschter Arzneimittelwirkungen [21]

	Patienten [%]	
	Capecitabin (n = 596)	5-FU (n = 593)
Stomatitis*	23,4	61,6
Diarrhö*	47,7	58,2
Hand-Fuß-Syndrom*	53,5	6,2
Übelkeit*	37,9	47,6
Erbrechen	23,3	27,0
Fatigue	21,1	25,0
Alopezie*	6,0	20,6
Anorexie	10,6	13,5
Abdominale Schmerzen	11,4	11,6
Fieber	8,4	11,6
Dermatitis	9,6	10,8
Neutropenie*	1,2	10,3

* $p < 0,001$

Als Sofortmaßnahme zum Management unerwünschter Arzneimittelwirkungen wird eine Fortführung der Therapie unter Dosisreduktion empfohlen (s. auch Kap. 1.1.4 und 1.1.5.1). Als Anhaltspunkt zur Bestimmung des Ausmaßes der notwendigen Dosisanpassung dienen die Schweregrade der *Common Terminology*

Criteria for Adverse Events des *National Cancer Institutes* der USA [22]. Als Vorteil gegenüber der konventionellen Therapie mit infusionalem 5-FU führt eine Dosisreduktion von Capecitabin als Reaktion auf Toxizität offensichtlich nicht zu einer Abnahme der Wirksamkeit der Chemotherapie. Eine entsprechende Untersuchung zeigte keinen Einfluss auf das Risiko des Fortschreitens der Erkrankung oder die Mortalität [21].

1.1.5.1 Das Hand-Fuß-Syndrom

Wie bereits beschrieben, kommt es unter Therapie mit Capecitabin im Vergleich zu 5-FU zu einem deutlichen Anstieg des Auftretens des Hand-Fuß-Syndroms. Unter dem Hand-Fuß-Syndrom (HFS), das auch unter dem Namen palmar-plantare Erythrodyssäthese (PPE) bekannt ist, versteht man erythematöse Hautveränderungen, die vorwiegend an den Handinnenflächen und unter den Fußsohlen auftreten. In der Mehrzahl der Fälle sind die Hände stärker betroffen als die Füße [23]. Zuehlke beschrieb das HFS erstmals 1974 als unerwünschte Arzneimittelwirkung nach Verabreichung von Mitotan als Infusion [24].

Symptomatik

Das klinische Erscheinungsbild des HFS ist in den meisten Fällen sehr ähnlich und gut von anderen Hautreaktionen zu unterscheiden. Die Patienten berichten anfänglich von leichten Hautrötungen, Kribbeln, Dysästhesien und Parästhesien an den Handinnenflächen und unter den Fußsohlen. Im weiteren Verlauf können brennende Schmerzen, Hauttrockenheit, Hautrisse, Abschuppung, Ulzerationen und Ödeme auftreten. In diesem Zustand kann das HFS für den Patienten bereits eine ernstzunehmende Beeinträchtigung seiner Arbeit und seines normalen Tagesablaufs bedeuten. Das weitere Voranschreiten des HFS ist von Ulzerationen, Blasenbildung und starken Schmerzen gekennzeichnet. Dies führt zu erheblichen Funktionseinschränkungen und kann in seltenen Fällen bei Fortführung der Therapie mit dem verursachenden Zytostatikum zu permanenten Schädigungen

führen [23,25]. Güney zeigte in ihrer Arbeit, dass das HFS als stark beeinträchtigende unerwünschte Arzneimittelwirkung wahrgenommen wird [26].

Es existieren verschiedene Klassifikationssysteme zur Einteilung des HFS in unterschiedliche Schweregrade. Tab. 1-4 zeigt die Klassifizierung nach den *Common Terminology Criteria for Adverse Events* des *National Cancer Institutes* der USA [22].

Tab. 1-4 Schweregrade des Hand-Fuß-Syndroms [22]

Grad 1	Grad 2	Grad 3
Minimale Hautveränderungen oder Dermatitis, keine Schmerzen	Hautveränderungen (Blasen, Bluten, Ödeme) oder Schmerzen, nicht beeinträchtigend	Ulzerative Dermatitis oder Hautveränderungen mit Schmerzen, beeinträchtigend

Entstehungsmechanismus

Bis heute ist der der Entstehung des Hand-Fuß-Syndroms zugrunde liegende Pathomechanismus noch nicht abschließend geklärt. Es wird diskutiert, ob das Auftreten des HFS ein direkter toxischer Effekt des Zytostatikums auf Epidermiszellen ist. Es gibt aber bisher keine Erklärung für das regional begrenzte Auftreten an Händen und Füßen [23]. Ein weiterer Erklärungsversuch ist eine erhöhte Akkumulation von Capecitabin-Metaboliten durch das Vorkommen von Thymidin-Phosphorylase in den Keratozyten der Haut. Auch ein Zusammenhang mit verstärkter Schweißbildung an Händen und Füßen wurde vermutet [25]. Weiterhin werden geschlechtsspezifische Unterschiede sowie ein möglicher Zusammenhang mit unterschiedlichen Partnern im Rahmen einer Kombinations-Chemotherapie untersucht [27].

So lange der Entstehungsmechanismus des HFS nicht abschließend geklärt ist, werden sich Prävention und Therapie dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung auf eine Linderung der Symptomatik beschränken müssen.

Management

Die derzeit unumstritten wichtigsten Maßnahmen beim Auftreten eines HFS sind die Unterbrechung der Therapie und die Dosisreduktion [28]. Cassidy postuliert hierzu ein Maßnahmen-Schema, das in Tab. 1-5 zusammengefasst ist [29].

Tab. 1-5 *Dosisanpassung von Capecitabin bei Hand-Fuß-Syndrom [29]*

Schweregrad	Maßnahmen	Dosis im Folgezyklus	
1	Unterbrechung bis Rückgang auf Grad 0/1	100 %	
2	1. Auftreten	Unterbrechung bis Rückgang auf Grad 0/1	100 %
	2. Auftreten	Unterbrechung bis Rückgang auf Grad 0/1	75 %
	3. Auftreten	Unterbrechung bis Rückgang auf Grad 0/1	50 %
	4. Auftreten	Endgültiges Absetzen	
3	1. Auftreten	Unterbrechung bis Rückgang auf Grad 0/1	75 %
	2. Auftreten	Unterbrechung bis Rückgang auf Grad 0/1	50 %
	3. Auftreten	Endgültiges Absetzen	

In der Regel führt eine Unterbrechung der Therapie innerhalb weniger Tage oder Wochen zum Rückgang des HFS. Sollte es in der Folge zu einem selten auftretenden Rezidiv des HFS kommen, besteht für den Arzt auch die Möglichkeit der Anpassung des Therapiezyklus. So kann z.B. das therapiefreie Intervall verlängert werden oder die Gesamtdauer eines Zyklus angepasst werden [30].

Eine besondere Bedeutung im Management des HFS kommt der Schulung des Patienten und aller an der Patientenversorgung beteiligter Partner zu. Das Auftreten eines HFS muss sicher erkannt werden und der Patient sollte bei den ersten Anzeichen darauf aufmerksam machen. Der Patient sollte darauf hingewiesen werden, dass Therapieunterbrechungen und Dosisreduktionen keinen Einfluss auf die Wirksamkeit der Therapie haben. Bei der Beratung zu diesem Phänomen ist allerdings besonders darauf zu achten, dass diese Information nicht dazu führt, dass die Therapie vom Patienten „unterschätzt“ wird und hieraus Probleme hinsichtlich der Compliance entstehen könnten. Von großer Bedeutung sind geeignete Patientenmaterialien, wie z.B. Broschüren oder Tagebücher, zur Patientenschulung zum HFS und anderen unerwünschten Wirkungsarten. Auch eine regelmäßige Betreuung während der Therapiezyklen, z.B. durch Telefonate mit den Patienten, ist besonders zu Beginn der Therapie sinnvoll [31].

Es existiert eine Reihe von Publikationen wissenschaftlicher Arbeiten, die sich mit pharmakologischen Interventionen zur Prävention und Therapie des HFS beschäftigt haben. Lin et al. untersuchten zu diesem Zweck den Einfluss des selektiven COX-2-Hemmers Celecoxib. Es konnte ein Trend zu einer Reduktion des HFS durch die Kombination von Capecitabin mit Celecoxib festgestellt werden, größere konfirmatorische Studien stehen hierzu jedoch noch aus [32]. Auch die Studienergebnisse zum Einsatz von Pyridoxin (Vitamin B₆) konnten keinen signifikanten Effekt auf Inzidenz und Schweregrad des HFS belegen, obgleich zumindest ein Trend zur Linderung der Symptomatik bei Patienten mit HFS festgestellt wurde [33,34]. Eine Publikation aus der Türkei berichtet über den Einsatz von Vitamin E zur Prävention des HFS bei Patienten, die eine Chemotherapie mit Capecitabin und Docetaxel erhielten. Die Autoren schlagen hierzu weitere Studien

vor, um den präventiven Effekt von Vitamin E abzuklären [35]. Obgleich der Mechanismus pharmakologisch nicht geklärt ist, scheinen Patienten mit HFS von der topischen Anwendung Uridin haltiger Salben bzw. Pasten zu profitieren. Die Apotheke des Universitätsklinikums Essen berichtet hier von guten Erfahrungen, die aber noch durch entsprechende Studien belegt werden müssten [36].

Weiterhin kann der Patient durch Beachten einiger praktischer Hinweise zur Prävention und Therapie des HFS beitragen. So sollten z.B. Hände und Füße durch Emulsionen und Cremes feuchtgehalten werden, zu hohe Temperaturen, Druckeinwirkung und Hautreiben vermieden und wunde Hautstellen mit weichen Unterlagen oder Socken unterpolstert werden. Die Haut ist zur Vermeidung übermäßigen Schwitzens möglichst oft der Luft auszusetzen und zur Linderung der Symptomatik können Hände und Füße in kaltes Wasser getaucht werden [30]. Bei diesen beschriebenen Maßnahmen handelt es sich jedoch lediglich um empirische Empfehlungen und nicht um wissenschaftlich hinsichtlich des Nutzens untersuchte Methoden.

Interessant dürfte auch der Verlauf der in der jüngsten Vergangenheit entstandenen Diskussion darüber sein, ob möglicherweise ein zumindest geringer Grad des HFS auf das Erreichen therapeutischer Ziele hinweisen könnte [37,38].

1.1.6 Besonderheiten per os applizierbarer Chemotherapie

Generell zeigen viele Krebspatienten eine deutliche Präferenz für peroral applizierbare Chemotherapie gegenüber der klassischen Infusion. Ein Hauptgrund hierfür ist die geringere Beeinträchtigung des normalen Tagesablaufs, da die Tabletten bequem zu Hause eingenommen werden können und seltener Besuche in der Praxis bzw. dem Krankenhaus notwendig sind. Ein weiteres wichtiges Argument für eine peroral verabreichbare Chemotherapie aus Patientensicht sind in der Vergangenheit erlebte Probleme beim Legen von intravenösen Zugängen [39,40]. Für Patienten ist es aber von zentraler Bedeutung, dass ein Wechsel von einer intravenös zu einer per os applizierten Chemotherapie keinerlei Einschränkungen in Bezug auf

die Wirksamkeit der Therapie beinhaltet. Pfeiffer et al. ziehen als Ergebnis ihrer Studie zu Patientenpräferenzen von Applikationswegen den Schluss, dass Patienten sich für die Applikationsart entscheiden, die mit der niedrigeren Toxizität assoziiert ist und dass die Frage, ob die Chemotherapie unter ärztlicher Kontrolle oder selbst zu Hause appliziert wird, nur zweitrangige Relevanz hat [41]. Ein großer Teil der Patienten (62 %) würde die Entscheidung über die Applikationsart allein dem Onkologen überlassen wollen oder zumindest mit ihm gemeinsam treffen, 38 % wären gerne ausschließlich selbst für diese Entscheidung verantwortlich [39].

Bei der konventionellen Verabreichung einer Chemotherapie per intravenöser Infusion ist der Patient während der Applikation in der onkologischen Praxis oder der Krankenhausambulanz jederzeit unter Aufsicht. Fehler bei der Anwendung sind aus Patientensicht daher ausgeschlossen, da die Applikation der Zytostatika allein in der Verantwortung des jeweiligen Arztes bzw. Pflegepersonals liegt. Bei der Verordnung einer peroral applizierbaren Chemotherapie hingegen delegiert der Onkologe einen Großteil der Verantwortung für die korrekte Arzneimittelanwendung, aber z.B. auch für das rechtzeitige Erkennen und entsprechende Management unerwünschter Arzneimittelwirkungen, an den Patienten. Zum Erreichen einer ausreichenden Compliance mit der vom Patienten in seinen Tagesablauf zu integrierenden Chemotherapie (zu Compliance s. auch Kap. 1.3) und damit einer sicheren und wirksamen onkologischen Therapie ist eine intensive Betreuung des Patienten durch alle an der Patientenversorgung beteiligten Partner unerlässlich [42].

Die Anforderungen an die Patienteninformationsgespräche während seiner kurzen regelmäßigen Besuche in der Ambulanz/Praxis sind daher hoch. Innerhalb kürzester Zeit muss der Patient alle notwendigen Informationen erhalten und verstehen, um den anstehenden Therapiezyklus eigenverantwortlich durchführen zu können. Zur Unterstützung sind speziell auf die entsprechende Therapie ausgerichtete Informationsmaterialien sinnvoll [43]. Telefonische Follow - Up - Gespräche sind ein nützliches Instrument, um den Patienten auch während der Einnahmezyklen fortlaufend zu betreuen [42].

Neben den verantwortlichen Onkologen können auch das Pflegepersonal und Apotheker sinnvoll zu strukturierten Betreuungsprogrammen von Patienten unter per os applizierbarer Chemotherapie beitragen. Im Bereich des Pflegepersonals können speziell im Bereich der onkologischen Pflege ausgebildete Kräfte einen wertvollen Beitrag zur Patientenaufklärung leisten [40]. In der Chemotherapie-Ambulanz des *Beatson Oncology Centre* in Glasgow (Schottland) sind Apotheker gemeinsam mit dem Pflegepersonal für die Schulung von Patienten, die eine Capecitabin-Therapie erhalten, verantwortlich. Im Rahmen der *nurse-/pharmacy led capecitabine clinic* gewährleistet dieses Team auch das Monitoring und Management auftretender unerwünschter Arzneimittelwirkungen. Zu festgelegten Zeitpunkten im Therapieplan und im Falle schwerwiegender Toxizitäten finden Konsultationen mit den für die Klinik zuständigen Onkologen statt. Untersuchungen an dieser neuartigen Ambulanz zeigen, dass Patienten von einer unter erweiterter Einbeziehung von Apothekern und Pflegepersonal geleiteten onkologischen Ambulanz profitieren; sie ist sicher, wirksam und erzeugt eine hohe Patientenzufriedenheit [44]. Zur Pharmazeutischen Betreuung onkologischer Patienten s. auch Kap. 1.2.2.

1.2 Pharmazeutische Betreuung

1.2.1 Konzept und Entwicklung

1.2.1.1 Definitionen

Hepler und Strand haben im Jahr 1990 die Pharmazeutische Betreuung definiert als „*the responsible provision of drug therapy for the purpose of achieving definite outcomes that improve the patient's quality of life*“ [45]. Bis heute gilt diese Begriffserklärung international als Standarddefinition für diese patientenorientierte Dienstleistung. Acht Jahre später formulierten Cipolle, Strand und Morley eine Erweiterung der Definition, die die im Rahmen der Pharmazeutischen Betreuung zu übernehmende Verantwortung betonte: „*Pharmaceutical care is a practice in which the practitioner takes responsibility for a patient's drug-related needs, and is held accountable for this commitment*“. Von Seiten der Apotheker wurden ein Sinneswandel zur Bereitschaft zur Übernahme von Verantwortung und eine Selbstverpflichtung zu höchsten ethischen Standards in der Patientenbetreuung gefordert [46].

Die im deutschen Sprachraum verbreitete Übersetzung der Definition nach Hepler und Strand beschreibt Pharmazeutische Betreuung als die „konsequente Wahrnehmung der Mitverantwortung des Apothekers und die Einbeziehung seines Wissens und seiner Fähigkeiten bei der Arzneimitteltherapie mit dem Ziel, bestimmte therapeutische Ergebnisse zu erreichen, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten verbessern“ [47]. Auffällig ist hier, dass die deutsche Übersetzung Pharmazeutische Betreuung explizit als eine Dienstleistung des Apothekers versteht. In Fachkreisen wird dieser Punkt kritisch bewertet und immer wieder diskutiert, da dies in der Ursprungsversion nicht so formuliert war.

Die *International Pharmaceutical Federation* (FIP) verzichtet hingegen in der offiziellen deutschen Übersetzung ihrer Begriffsdefinition aus dem Jahr 1998 auf eine ausdrückliche Nennung des Apothekers und bezeichnet die Pharmazeutische Betreuung als „verantwortungsvolle Versorgung mit Pharmakotherapie, um definierte Ergebnisse zu erzielen, die die Lebensqualität des Patienten verbessern

oder erhalten. Es handelt sich um einen Prozess der Zusammenarbeit, der darauf abzielt, Probleme mit medizinischen Produkten oder Gesundheitsprobleme zusammenhängend zu verhindern oder zu identifizieren und zu lösen. Dies ist ein ständiger Prozess der Qualitätsverbesserung bei der Anwendung medizinischer Produkte“ [48].

1.2.1.2 Blick ins Ausland

Gerade die in der Definition der FIP geforderte Zusammenarbeit bei der Durchführung der Pharmazeutischen Betreuung ist eine ganz wesentliche Säule dieses Konzepts. Sie erfordert eine Kooperation aller an der Patientenversorgung beteiligter Partner, also z.B. Ärzte, Apotheker, Pflegepersonal etc. Auch die *World Medical Association* als globale Organisation der Ärzteschaft fordert eine Intensivierung der Kooperation zwischen Apothekern und Ärzten. Dies erfordere Kommunikation, Respekt, Vertrauen und gegenseitige Anerkennung der Kompetenzen. Patienten profitierten am meisten von einer engen Kollaboration der beiden Heilberufe zur Gewährleistung einer sicheren und adäquaten Arzneimitteltherapie [49]. Die *National Association of Pharmacy Regulatory Authorities* in Kanada formulierte eine Liste mit fünf Berufsstandards, an denen sich Apotheker orientieren sollen (Tab. 1-6) [50]. Bemerkenswert ist, dass die Pharmazeutische Betreuung an erster Stelle steht, während die in Deutschland traditionell dominierende Aufgabe der Arzneimitteldistribution erst als vorletzte Kompetenz genannt wird.

Tab. 1-6 *Berufsstandards für kanadische Apotheker [50]*

Berufsstandards für kanadische Apotheker

- Professionelle Kompetenzen -

1. Pharmazeutische Betreuung
 2. Arzneimittelinformation
 3. Ausbildung
 4. Arzneimitteldistribution
 5. Management
-

Auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) verlangt von der Apothekerschaft mehr als die reine Gewährleistung der Arzneimittelversorgung bzw. -verteilung. In einer Veröffentlichung aus dem Jahr 1997 zur Rolle des Apothekers im Gesundheitssystem fordert sie den *Seven-Star-Pharmacist* (s. Tab. 1-7). Der Apotheker soll auch nach Ansicht der WHO in erster Linie in der Betreuung aktiv sein, er soll aber z.B. auch an Entscheidungsprozessen zum sicheren und effizienten Gebrauch von Ressourcen und als führendes Mitglied an multidisziplinären Teams beteiligt sein. Es wird erwartet, dass der Apotheker sein Wissen auf der einen Seite durch Fort- und Weiterbildung immer auf dem neuesten Stand hält, es auf der anderen Seite aber auch als Lehrer an nachfolgende Apothekergenerationen weitergibt [51].

Tab. 1-7 Die Rolle des Apothekers aus Sicht der WHO [51]

Der Seven-Star-Pharmacist

- ★Betreuer
 - ★Entscheider
 - ★Kommunikator
 - ★Führender
 - ★Manager
 - ★Lebenslang Lernender
 - ★Lehrer
-

In Europa verbreitet sich die Dienstleistung Pharmazeutische Betreuung unter Beteiligung von Apothekern in den letzten Jahren immer mehr. Wichtig ist aber, dass dieser Prozess strukturiert abläuft, um langfristig jedem Patienten eine qualitativ hochwertige Betreuung garantieren zu können [52]. Um noch vorhandene Barrieren zu einer flächendeckenden Umsetzung zu überwinden, sind auch die jeweiligen nationalen pharmazeutischen Fachgesellschaften zu einer engen Kooperation aufgerufen [53].

Die Veröffentlichung des *National Health Service* in Großbritannien *A Spoonful of Sugar: Medicines Management in Hospitals* unterstrich 2001 die Bedeutung der Integration von Apothekern in klinische Teams zum Nutzen der Patienten [54]. 2002 erklärte der schottische Gesundheitsminister in *The Right Medicine: a Strategy for Pharmaceutical Care in Scotland*, dass Apotheker bereits eine unverzichtbare Rolle in der Gewährleistung hoher Standards im Gesundheitssystem spielten, dass diese Ressource aber immer noch nicht optimal genutzt würde. In *The Right Medicine* wurde als ein Hauptziel formuliert, dass jeder Patient in einem Krankenhaus durch einen Klinischen Pharmazeuten betreut werden sollte [55].

1.2.1.3 Situation in Deutschland

In Deutschland regelt in erster Linie die Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) die Informations- und Beratungspflicht des Apothekers. In § 20, Abs. 1, heißt es dazu: „Der Apotheker hat Kunden und die zur Ausübung der Heilkunde, Zahnheilkunde oder Tierheilkunde berechtigten Personen zu informieren und zu beraten, soweit dies aus Gründen der Arzneimittelsicherheit erforderlich ist. Durch die Information und Beratung der Kunden darf die Therapie der zur Ausübung der Heilkunde, Zahnheilkunde oder Tierheilkunde berechtigten Personen nicht beeinträchtigt werden. Soweit Arzneimittel ohne Verschreibung abgegeben werden, hat der Apotheker dem Kunden die zur sachgerechten Anwendung erforderlichen Informationen zu geben“ [56]. Der Pflicht zur ordnungsgemäßen Beratung sind demnach recht enge Grenzen gesetzt, die Verantwortung für die Therapie liegt allein beim Arzt. Im Rahmen einer systematisch durchgeführten Pharmazeutischen Betreuung kann der Apotheker durch die Beschränkungen der ApBetrO oftmals frühzeitig an Grenzen stoßen. Öffentliche Apotheken entwickeln sich jedoch weiter von einer reinen Distributionsstelle zum Anbieter pharmazeutischer Dienstleistungen [57]. Von der Bundesapothekerkammer wurde eine Leitlinie zur Durchführung der Pharmazeutischen Betreuung veröffentlicht [58].

Möglicherweise bieten hier auch Konzepte der integrierten Versorgung sinnvolle Rahmenbedingungen. Ziel dieser seit den Gesundheitsreformen von 2000 und 2004 vom Gesetzgeber geforderten Konzepte ist die Überwindung der sektoralen Grenzen im deutschen Gesundheitssystem zur flächendeckenden Verbesserung der Patientenversorgung durch interdisziplinäre und fachübergreifende Zusammenarbeit. Es wird im Gesetzestext von allen beteiligten Partnern ausdrücklich eine Verpflichtung zu „qualitätsgesicherter, wirksamer, ausreichender, zweckmäßiger und wirtschaftlicher Versorgung der Versicherten“ gefordert. Hierfür notwendig sind laut Sozialgesetzbuch V "Koordination zwischen den verschiedenen Versorgungsbereichen" und "eine ausreichende Dokumentation, die allen an der integrierten Versorgung Beteiligten im jeweils erforderlichen Umfang zugänglich sein muss" [59]. Apotheken können an solchen vertraglich vereinbarten integrierten

Versorgungskonzepten als Vertragspartner teilnehmen. Eine erste in die Fläche gehende Beteiligung von Apotheken an der integrierten Versorgung unter Umsetzung eines pharmazeutischen Betreuungsmodells war mit dem Barmer-Hausarzt-Hausapothekenmodell geplant. Gerade die Elemente Arznei-Service (u.a. Führen einer Patientendatei, Interaktionscheck) und das darauf aufbauende pharmazeutische Management (zusätzlich u.a. Medikationsprofil, Prüfung auf Interaktionen, pharmazeutisches Beratungsgespräch, Medikationsbericht) liefern ein sinnvolles Grundgerüst für die Umsetzung von pharmazeutischer Betreuung. Nach einer Entscheidung des Bundessozialgerichts vom 6. Februar 2008 wurde dem Barmer-Konzept jedoch der Charakter der integrierten Versorgung abgesprochen, sodass seine Zukunft ungewiss ist.

Zwei kürzlich erschienene Veröffentlichungen unterstützen die multidisziplinäre Aufgabe der dauerhaften Implementierung Pharmazeutischer Betreuung in Deutschland. In dem 2007 veröffentlichten Gutachten des Sachverständigenrats zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen mit dem Titel „Kooperation und Verantwortung - Voraussetzungen einer zielorientierten Gesundheitsversorgung“ führen die Autoren aus, dass insbesondere vor dem Hintergrund der demographischen Entwicklung die Versorgung chronisch Kranker zunehmend die Einbindung und Übernahme von Verantwortung durch nicht-ärztliche Berufsgruppen erfordern wird. Hierzu muss der Einsatz personeller Ressourcen ihrer Qualifikation entsprechend im Sinne einer Effizienz- und Effektivitätssteigerung der Gesundheitsversorgung optimiert werden. Die Apothekerschaft muss sich durch ihre langjährige hochqualifizierte Ausbildung unter Nutzung erheblicher gesellschaftlicher Ressourcen in besonderem Maße gefordert fühlen [60].

Weiterhin betont der „Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland“ des Bundesministeriums für Gesundheit den Bedarf an einer Optimierung der Therapiesicherheit und erwähnt z.B. explizit den Beitrag des Apothekers zur Complianceförderung. Die Apotheker hätten dabei insoweit eine besondere Verantwortung, als sie nicht selten die einzigen

am Therapieprozess Beteiligten seien, die Informationen über die gesamte eingesetzte Medikation erlangen könnten. Diesbezüglich sieht das Bundesministerium auch eine zunehmende Bedeutung für den Bereich der Selbstmedikation [61].

Von zentraler Bedeutung für den apothekerlichen Beitrag zur umfassenden Implementierung der Pharmazeutischen Betreuung in Deutschland ist nicht zuletzt, dass mit der neuen Approbationsordnung für Apotheker (AAppO), die am 01.10.2001 in Kraft getreten ist, durch Aufnahme des Fachs „Klinische Pharmazie“ eine deutlich umfassendere klinisch-pharmazeutisch ausgerichtete Ausbildung der Apotheker festgeschrieben wurde [62].

1.2.2 Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten

Die Versorgung onkologischer Patienten bietet für Apotheker zahlreiche Ansatzpunkte für Beiträge zur Qualitätssicherung der Therapie. Speziell in der Onkologie erweiterten die Apotheker in den vergangenen Jahren ihre pharmazeutischen Angebote im Bereich der Herstellung und etablierten das Therapeutische Drug Monitoring (TDM) für kritische Substanzen. Heute ist Pharmazeutische Betreuung in einigen Ländern bereits fester Bestandteil der Versorgungskonzepte für Krebspatienten. Dabei wird auch in der Onkologie das Ziel verfolgt, die Sicherheit der Therapie zu verbessern, das Erreichen therapeutischer Ziele zu unterstützen und so die Lebensqualität der Patienten zu optimieren [63].

In der onkologischen Therapie ist die Gewährleistung höchstmöglicher Sicherheit bei Herstellung und Verabreichung von Zytostatikalösungen unabdingbar. Die Chemotherapie birgt ein enormes Potential für arzneimittelbezogene Probleme. Am häufigsten treten unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Interaktionen, Medikationsfehler und Non-Compliance auf [64]. Ein Fall, der weltweit Aufsehen erregt hatte, war der Tod der amerikanischen Zeitungsreporterin Betsy Lehman, die 1995 nach der Verabreichung einer Chemotherapie mit Cyclophosphamid verstarb. Durch eine Kaskade von Dokumentationsfehlern hatten weder die verantwortlichen

Onkologen, noch die herstellenden und ausgebenden Apotheker, noch das Pflegepersonal eine für Lehman letale vierfache Überdosierung des Zytostatikums in der zu verabreichenden Infusion festgestellt. Neben den Ärzten wurden hier wegen Missachtung ihrer beruflichen Sorgfaltspflichten auch die beteiligten Apotheker zur Verantwortung gezogen und berufsrechtlich belangt [65]. Der Apotheker ist in der jüngsten Vergangenheit immer weiter in eine Schlüsselposition zur Prävention von Medikationsfehlern in der Onkologie gerückt. Cohen et al. fordern daher die routinemäßige Einbeziehung von Apothekern in multidisziplinäre Teams in der Onkologie [66]. In Kanada begann bereits in den frühen neunziger Jahren die Entwicklung einheitlicher Standards in der Pharmazeutischen Betreuung onkologischer Patienten [67]. Ignoffo und King diskutierten 1995 den Beitrag des Apothekers beim Erreichen patientenindividueller Therapieziele. Sie forderten, dass die Resultate pharmazeutischer Interventionen in der onkologischen Therapie wissenschaftlich evaluiert werden sollten, um so Modelle zur möglichst effektiven Implementierung der Dienstleistung Pharmazeutische Betreuung entwickeln zu können [68]. Auch Broadfield diskutiert die Notwendigkeit, jedes neue pharmazeutische Betreuungsmodell onkologischer Patienten hinsichtlich des objektiven Nutzens für den Patienten zu untersuchen, um so eine dauerhaft hohe Qualität zu erreichen und zu erhalten [69].

In Großbritannien ist der Apotheker bereits gut in die onkologische Therapie integriert. Der *Calman Hine Report* des britischen Gesundheitsministeriums aus dem Jahre 1995 hat mit seiner Forderung nach regional aufzubauenden onkologischen Versorgungsnetzwerken unter Einbeziehung des Apothekers den Grundstein für einen Umstrukturierungsprozess zur Optimierung der Patientenversorgung gelegt [70]. Die *London Oncology Pharmacy Group* veröffentlichte im gleichen Jahr ihre Leitlinien zur Pharmazeutischen Betreuung von Krebspatienten, die neben der Betreuung im engeren Sinne mit einem Fokus auf die Onkologie auch auf Bereiche wie Arzneimittelabgabe, -information und Ausbildung eingeht [71]. Für Schottland hat 2001 das Positionspapier *Cancer in Scotland: Action for Change* ausdrücklich die systematische Ausweitung der pharmazeutischen Dienstleistungen im onkologischen Bereich propagiert. Hervorgehoben wurde die Rolle des Apothekers

in der Forschung und sein Beitrag zu einer rund um die Uhr zu gewährleistenden sicheren Versorgung [72]. Als Ergebnis dieser und weiterer Fördermaßnahmen der Pharmazeutischen Betreuung kam es dann im Jahr 2002 in Falkirk, Schottland, zur Etablierung der ersten von Apothekern geführten onkologischen Ambulanz in Großbritannien, in der die Betreuung der Krebspatienten durch Pharmazeuten koordiniert und weitestgehend geleistet wird [73].

Auch in Deutschland schreitet die Implementierung der Pharmazeutischen Betreuung in der onkologischen Therapie seit Jahren weiter voran. Am Universitätsklinikum Freiburg sind Apotheker bereits seit 1994 Bestandteil eines *Good clinical Practice* (GCP)-Teams aus Ärzten, Apothekern, Pflegepersonal etc., das durch eine enge multidisziplinäre Kooperation erfolgreich zur Sicherheit und Qualität der onkologischen Betreuung beiträgt [74]. Hilfsmittel in der täglichen Betreuung onkologischer Patienten sind sinnvoll und stehen den Apothekern in deutschen Kliniken z.B. in Form der „Stabil®-Datenbank“ des Bundesverbands Deutscher Krankenhausapotheker zur Verfügung, die ständig aktualisiert Angaben zu Stabilitäten, Inkompatibilitäten und Zubereitung der verschiedensten Zytostatika-Infusionen etc. enthält und außerdem einen schnellen Zugang zu Originalliteratur bietet [75]. Krolop diskutiert in ihrer Diplomarbeit die Bedeutung der Einbeziehung des Apothekers in wissenschaftliche Projekte zur Versorgung onkologischer Patienten [76]. Dass auch für jeden niedergelassenen Apotheker in der Offizin onkologische Patienten ein besonderes Betreuungspotenzial darstellen, belegt nicht zuletzt z.B. die hohe Anzahl klinisch relevanter Interaktionen zahlreicher Zytostatika mit weit verbreiteten rezeptfreien pflanzlichen Arzneimitteln der Selbstmedikation [77]. Auch in den Bereichen der Supportivtherapie, Komplementäronkologie, Complianceförderung und Ernährungstherapie bzw. -beratung ist der niedergelassene Apotheker gefordert, sich aktiv in die Betreuung von Krebspatienten einzubringen. Das 2006 erschienene „Manual zur Pharmazeutischen Betreuung maligner Erkrankungen“ bietet hierzu Apothekern eine systematische Grundlage, indem es neben den theoretischen Grundlagen Materialien zur Betreuung, Dokumentation und zum Monitoring zur Verfügung stellt [78].

In einer abgeschlossenen Studie im Bereich Klinische Pharmazie der Universität Bonn konnte der Nutzen für Brustkrebspatientinnen bereits belegt werden. Besonders in Bezug auf das Auftreten von Übelkeit und Erbrechen, aber auch auf die Lebensqualität und weitere Endpunkte profitierten pharmazeutisch betreute Patientinnen [79,80]. Im Rahmen von Diplomarbeiten, die an der University of Strathclyde in Glasgow in Kooperation mit der Universität Bonn durchgeführt wurden, wurde die Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten mit einem Fokus auf die Capecitabin-Therapie untersucht. Die Ergebnisse zeigen, dass Apotheker hier als integraler Bestandteil des multidisziplinären Teams wertvolle Beiträge zu Prävention, Identifikation und Management auftretender unerwünschter Arzneimittelwirkungen leisten können. So identifizierten die Pharmazeuten z.B. im Rahmen der systematisch durchgeführten Betreuung von 47 Patienten unter Capecitabin-Therapie im Mittel 1,3 arzneimittelbezogene Probleme pro Zyklus, die eine Intervention des Apothekers erforderten (sog. *Care issues*). In 63 % der Fälle handelte es sich um unerwünschte Arzneimittelwirkungen, zu 23 % um Dosisanpassungen und zu 9 % um Maßnahmen zur Complianceförderung [81-83].

1.3 Compliance

1.3.1 Definitionen und Begriffe

Die Weltgesundheitsorganisation WHO versteht Therapietreue als „das Ausmaß, in dem das Verhalten eines Patienten in Bezug auf Arzneimittleinnahme, Befolgen eines Ernährungsplans oder Anpassungen der Lebensweise mit den Empfehlungen eines Heilberufers übereinstimmt“ [84]. In der Literatur werden unterschiedliche Begriffe zur Bezeichnung der Therapietreue verwendet. Den häufig verwendeten Begriff Compliance kann man wörtlich als „Einwilligung, Zustimmung“ übersetzen; er bildet jedoch nur einen Teil der Thematik ab. Mit diesem Begriff wird die Vorstellung einer hierarchischen Arzt-Patienten-Beziehung assoziiert und damit das Bild eines passiven Patienten, der sich den Anordnungen des Heilberufers fügt. Um die aktive Einbindung des Patienten in die Therapie herauszuheben, wurden verschiedene alternative Formulierungen vorgeschlagen. Der Begriff Adhärenz (Englisch: *adherence*) ist ebenfalls verbreitet; er kann mit „sich an die Vorgaben halten“ übersetzt werden. Weiterhin findet man in der Literatur den Begriff Konkordanz (*concordance*; deutsch: Übereinstimmung) [85,86]. Da im deutschsprachigen Raum der Begriff Compliance am gebräuchlichsten ist und auch der MeSH-Index der *National Library of Medicine* weiterhin den Begriff *patient compliance* aufführt, wird in dieser Dissertation der Begriff Compliance als Synonym für Therapietreue verwendet [87].

Vom Therapieplan abweichendes Verhalten wird als Non-Compliance bezeichnet. Dabei steht der Begriff primäre Non-Compliance für das Nicht-Einlösen eines durch den Arzt verordneten Rezepts durch den Patienten, also für eine absolute Therapieverweigerung. Sekundäre Non-Compliance hingegen ist durch Abweichungen von der verordneten Therapie nach dem Einlösen des Rezepts charakterisiert [88].

Compliance besteht nach Vrijens et al. aus zwei Phänomenen: Ausführungsqualität (*quality of execution*) und Persistenz (*persistence*) [89]. Die Ausführungsqualität gibt an, wie exakt sich der Patient an das Dosierungsschema hält. Mit Persistenz wird

beschrieben, wie lange sich der Patient ab der ersten Einnahme an das Schema hält. Persistenz ist der Zeitraum zwischen der ersten Einnahme und dem vorzeitigen Abbruch der fortlaufenden Einnahme durch den Patienten. Eine aktuelle Arbeit von Cramer et al. postuliert, dass Persistenz als völlig eigenständiger Parameter und nicht als Unterkategorie der Compliance betrachtet werden sollte [90]. Für zukünftige wissenschaftliche Untersuchungen auf dem Gebiet der Therapietreue sind einheitliche Definitionen der relevanten Begrifflichkeiten unabdingbar.

Die Angabe einer Compliancerate von 50 %, also die Aussage, dass ein Patient in einem festgelegten Zeitraum 50 % seiner Tabletten eingenommen hat, erlaubt nur sehr vage Vermutungen über seine tatsächliche Therapietreue. Der Patient könnte sein Arzneimittel genau zur „Halbzeit“ des Beobachtungszeitraums zur Seite gelegt haben; er könnte aber auch über den gesamten Zeitraum nur jede zweite Tablette eingenommen haben. Im ersten Fall spricht man von Non-Persistenz, im zweiten Fall lägen trotz Persistenz schwere Mängel in der Ausführungsqualität vor. Abb. 1-3 veranschaulicht die Unterscheidung zwischen Ausführungsqualität und Persistenz.

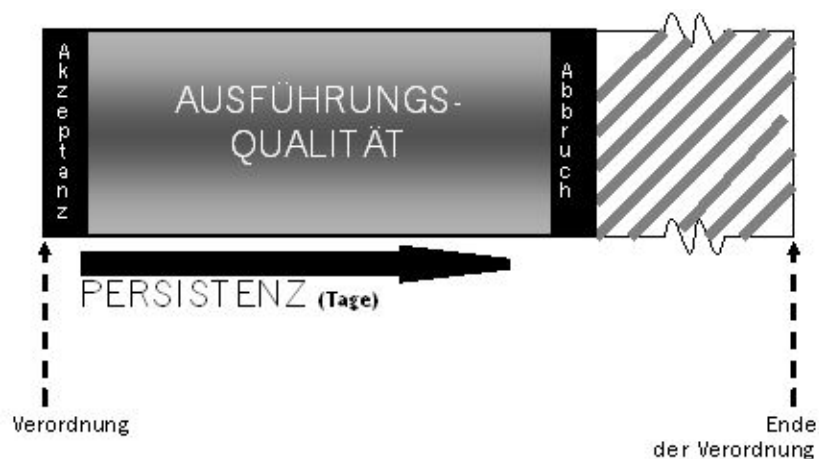


Abb. 1-3 Ausführungsqualität und Persistenz [89]

Weiterhin ist es wichtig, bestimmte zeitliche Einnahmemuster zu kennen, die häufig Rückschlüsse auf mögliche individuelle Ursachen für Non-Compliance erlauben (Abb. 1-4):

- Intelligente Non-Compliance: Der Patient nimmt das Arzneimittel zunächst gemäß Therapieschema ein und setzt es dann, beispielsweise nach einer unerwünschten Arzneimittelwirkung, bewusst vorzeitig ab.
- Erratische/zufällige Non-Compliance: Über den gesamten Einnahmezeitraum lässt der Patient zufällig ohne erkennbares Muster Einnahmen aus.
- Weißkittel-Compliance (auch „Zahnputzeffekt“): In der Anfangsphase der Therapie nimmt der Patient das Arzneimittel unregelmäßig ein. Einige Tage vor einem Arztbesuch verhält sich der Patient dann korrekt.
- Parkplatz-Effekt (auch *Dumping*): Vor einem Arztbesuch vernichtet der Patient die Arzneimittel, die er einnehmen sollte.
- Arzneimittelferien (*Drug-Holidays*): Die Einnahme erfolgt zunächst wie verordnet, wird dann aber für zwei oder mehr Tage ausgesetzt. Nach der Pause nimmt der Patient die Dosen wieder regelmäßig ein. Dies ist häufig am Wochenende oder im Urlaub zu beobachten, denn in diesen Situationen vergessen die Patienten die Einnahme oder haben die Arzneimittel gar nicht dabei. Grund für einen Auslassversuch kann auch eine intelligente Non-Compliance sein, wenn der Patient zum Beispiel keine Symptome mehr verspürt und so den Therapieeffekt bewusst prüft [88].

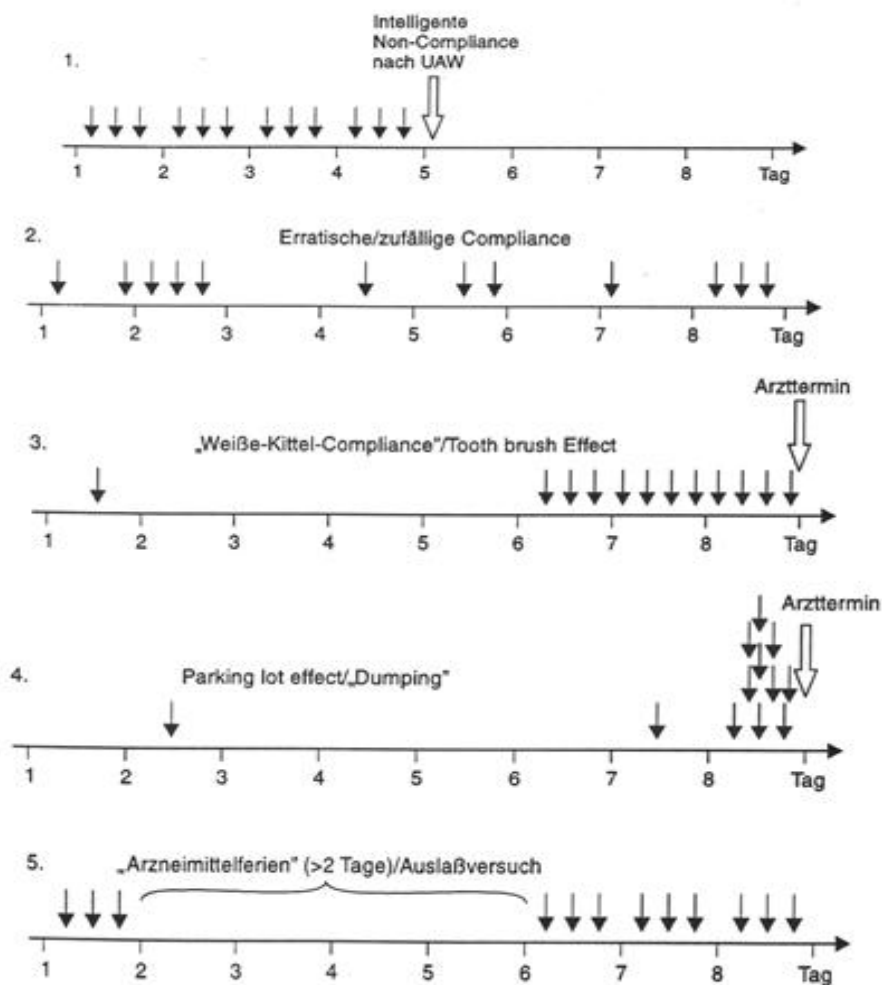


Abb. 1-4 Muster der Non-Compliance [91]

1.3.2 Messung der Compliance

Um Ausmaß und Ursachen einer mangelnden Therapietreue untersuchen zu können, ist es wichtig, die Compliance zu messen. Bei allen Messmethoden, die den Patienten aktiv mit einbeziehen, muss beachtet werden, dass bereits der Messvorgang an sich einen Einfluss auf dessen Compliance nehmen kann. Man unterscheidet zwischen direkten und indirekten Messmethoden (Tab. 1-8) [92].

Tab. 1-8 Direkte und indirekte Methoden der Compliancemessung [92]

Direkte Methode	Indirekte Methoden
Plasmakonzentrationsmessung (TDM)	Tablettenzählen (<i>Pill count</i>)
	Patiententagebuch
	Patientenauskunft
	Apothekenabgabedaten
	Elektronische Beobachtung

Ein direkter Weg zur Messung der Patientencompliance ist die Beobachtung der Tabletteneinnahme. Die Voraussetzung hierfür ist eine Dauerbeobachtung des Patienten, die selbst bei stationärem Aufenthalt des Patienten selten gegeben und meist unerwünscht ist. In der ambulanten Therapie spielt diese Methode keine Rolle. Als direkte Messung der Compliance steht die Bestimmung der Plasmakonzentration der jeweiligen Arzneistoffe, das therapeutische Drug-Monitoring, zur Verfügung. Damit kann die Einnahme eines Arzneimittels bewiesen werden. Es ist kostspielig, arbeitsintensiv und belastend für den Patienten, so dass das Drug-Monitoring nicht als Standardmessverfahren in Frage kommt. Zudem müssten die Messungen der Plasmakonzentration für Rückschlüsse auf die Compliance sehr engmaschig erfolgen. Denn die Messwerte sagen in Abhängigkeit von der Halbwertszeit nur etwas über die letzten Stunden bzw. Tage vor der Blutentnahme aus. Selten kann auch die Konzentration des Arzneistoffs bzw. eines Metaboliten oder Markers als Anhaltspunkt im Urin bestimmt werden.

Die Erfassung der Compliance über Patientengespräche oder Patiententagebücher kann der Patient leicht manipulieren; bei Anwendung dieser Methoden wird die Compliance regelmäßig überschätzt. Um möglichst ehrliche Antworten des Patienten zu erhalten, müssen die Fragen des Arztes oder Apothekers so formuliert werden, dass es dem Patienten leicht fällt, seine Non-Compliance zuzugeben. „Nehmen Sie Ihr Arzneimittel regelmäßig ein?“ wird nahezu jeder Patient mit „Ja, natürlich!“

bestätigen, weil er weiß, dass der Arzt diese Antwort hören möchte. „Ich weiß, dass es sehr schwierig ist, immer an die Arzneimittelleinnahme zu denken. Wie häufig vergessen Sie die Einnahme?“ – mit einer solchen offenen Frage erfährt der Patient Verständnis für seine Probleme und traut sich eher darüber zu reden [93]. Im Alltag wird diese Methode zur Complianceabschätzung häufig verwendet. Zur objektiven Messung ist sie nicht geeignet.

Zur indirekten Messung der Compliance wird häufig das Tablettenzählen (*Pill count*) verwendet. Dafür werden die übrig gebliebenen Tabletten nach einem definierten Zeitraum gezählt und mit dem theoretischen Wert verglichen. Mit dieser Methode kann zwar der durchschnittliche Arzneimittelverbrauch pro Zeitraum erfasst werden, jedoch nicht Einnahmezeiten oder Dosierungsintervalle. Auch hier wird die Compliance meist überschätzt. Das gleiche gilt für die Auswertung von Arzneimittelanwendungs- oder Medikationsprofilen. Hier wird dokumentiert, nach welcher Zeit ein Folgezept eingelöst wird.

Erst seit Einführung von elektronischen Beobachtungssystemen wie dem *Medication Event Monitoring System* (MEMS®) lässt sich die Patientencompliance verlässlicher beobachten und bestimmen (s. Kap. 3.3.6.1). Ein in den Deckel eines Arzneimittelbehältnisses integrierter Mikrochip speichert Datum und Zeitpunkt einer jeden Öffnung des Deckels. Mit Hilfe eines Lesegeräts kann man die gespeicherten Daten dann minutengenau über eine Software auf einen Computer übertragen und auswerten. Dieses System ist auch langfristig verwendbar und schwieriger zu manipulieren.

Anhand der grafischen Darstellung einer Langzeit-Compliancemesung lassen sich auch Muster im Patientenverhalten erkennen und analysieren. Obwohl nur die Öffnung des Tablettenbehältnisses und nicht die tatsächliche Einnahme dokumentiert wird und möglicherweise bereits die Verwendung des speziellen Behältnisses die Compliance erhöht (Hawthorne-Effekt [94]), hat sich dieses Verfahren in den vergangenen Jahrzehnten als akkurateste Methode durchgesetzt, dessen Einsatz einer aktuellen Arbeit von Denhaerynck et al. zufolge allerdings auch hohe Ansprüche an Methodik und Planung entsprechender Studien zur

Complianceerfassung erfordert [95]. Außerdem gewährleistet nur eine Kombination verschiedener Methoden eine zuverlässige Einschätzung der Therapietreue [93]. Bei der Bewertung von Veröffentlichungen ist es daher besonders wichtig, Stärken und Schwächen der verwendeten Methoden in die Interpretation der Daten einzubeziehen.

1.3.3 Auswertung von Compiancedaten

Abhängig vom Patientenkollektiv, Krankheitsbild, Arzneimittel und Therapieschema werden Compiancedaten unterschiedlich ausgewertet. Der geläufigste und am häufigsten verwendete Parameter ist die Gesamtcompliance (*overall compliance* oder *taking compliance*). Diese ergibt sich, wenn man die Zahl der tatsächlich eingenommenen Dosen durch die Zahl der verordneten Dosen über einen festgelegten Zeitraum dividiert. Dieser Parameter kann beispielsweise durch Tablettenzählen bestimmt werden. Soll der Patient 14 Tage lang zweimal täglich eine Tablette einnehmen, bedeutet eine Gesamtcompliance von 100 %, dass er tatsächlich insgesamt 28 Tabletten eingenommen hat. Offen bleibt aber, ob er seine Tabletten regelmäßig, also zweimal pro Tag, genommen hat.

Die Berechnung der täglichen Compliance (*daily compliance*) ermöglicht eine differenziertere Betrachtung. Sie ergibt sich durch Division der Anzahl der Tage, an denen das Arzneimittel wie verordnet eingenommen wurde, durch die Anzahl der beobachteten Tage. Der Patient im obigen Beispiel erreicht also eine tägliche Compliance von 100 % nur dann, wenn er die 28 Tabletten tatsächlich 14 Tage lang zweimal täglich eingenommen hat.

Als Synonyme für den englischen Begriff *daily compliance* findet man in der Literatur häufig auch die Begriffe *dosing compliance* oder *timing compliance*. Hier ist jeweils auf die genaue Definition zu achten.

Bei bloßer Nennung einer prozentualen Compliancerate ist die Berechnungsgrundlage zu hinterfragen, um Rückschlüsse auf die Bedeutung für Patient und Therapie zu ermöglichen. Dass eine Gesamtcompliance von 100 % nicht

zwangsläufig auch eine tägliche Compliance von 100 % bedingt, zeigt Abb. 1-5.



Abb. 1-5 MEMS®-Medikationsprofile von zwei Patienten. Punkte symbolisieren Öffnungen des MEMS®-Behältnisses, Dreiecke das Ausbleiben einer Öffnung; hell hinterlegte Zeiträume sind planmäßige Therapiepausen, während derer keine Einnahmen erfolgen sollten. Bei Patient B wurden Fehler durch dunkle Hinterlegung markiert.

Dargestellt sind die MEMS®-Medikationsprofile von zwei Patienten, die beide über einen Zeitraum von 63 Tagen zweimal täglich ein peroral applizierbares Zytostatikum einnehmen sollten. Nach jeweils 14 Tagen sollten sie sieben Tage pausieren. Laut Medikationsprofil haben beide Patienten über den gesamten Zeitraum 84-mal eine Tablette eingenommen. Somit liegt in beiden Fällen die Gesamtcompliance bei 100 %. Jedoch hat nur Patient A auch eine tägliche Compliance von 100 % erreicht. Patient B ist deutlich von den Vorgaben abgewichen.

Insgesamt hat er das Arzneimittel nur an etwa 65 % der Tage wie verordnet eingenommen. Trotz einer Gesamtcompliance von 100 % ist die Therapietreue bei diesem Patienten nicht zufrieden stellend einzustufen, denn es besteht die Gefahr, dass therapeutische Ziele hierdurch nicht erreicht werden können. Das Beispiel veranschaulicht, dass man bei bloßer Nennung einer prozentualen Compliancerate immer die Berechnungsgrundlage hinterfragen muss. Erst dann sind Rückschlüsse auf die Bedeutung für Patient und Therapie möglich.

Neben den bereits beschriebenen Parametern können auch Daten im Hinblick auf die Persistenz ausgewertet werden. Dies ist besonders bei Langzeittherapien sinnvoll, zum Beispiel bei Bluthochdruck. Hier werden Patienten oft bereits in jungen Jahren auf eine Medikation eingestellt, die sie dann für lange Zeit beibehalten sollen.

Generell sollte man bei der Auswertung berücksichtigen, welche (klinische) Relevanz eine hohe Compliance bei dem spezifischen Krankheitsbild oder Therapieschema hat. Als Beispiel: Bei der Behandlung mit Immunsuppressiva kann schon eine geringfügige Non-Compliance schwerwiegende Folgen für den Patienten haben. Abhängig von der klinischen Relevanz können Arzt, Apotheker und Patient dann gemeinsam Compliancezielbereiche definieren und an deren Umsetzung im Alltag arbeiten.

1.3.4 Einflussfaktoren auf die Compliance

Faktoren, die die Compliance beeinflussen sind sehr zahlreich und patientenindividuell unterschiedlich. Die WHO teilt diese Faktoren in fünf Dimensionen ein, die in Tab. 1-9 zusammengefasst werden [84].

Tab. 1-9 Die fünf Dimensionen der Compliance [84]

Soziale/ ökonomische Faktoren	System- bedingte Faktoren	Krankheits- bedingte Faktoren	Therapie- bedingte Faktoren	Patienten- bedingte Faktoren
Wirtschaftl. Status	Verhältnis Patient- Betreuer	Schweregrad der Symptome	Komplexität des Regimes	Angst vor UAW
Kultureller Hintergrund	Ausbildung	Behinderung	Behandlungs- dauer	Motivation
Analpha- betismus	System- kapazität	Progressions- rate	Therapie- anpassungen	Erwartungen
Alter	Dauer der Konsul- tationen	Komorbidität	UAW	Vergess- lichkeit
Entfernung	Arzneimittel- distribution	Verfügbarkeit effektiver Therapien	Früheres Therapie- versagen	Wissen über Erkrankung

Die Ergebnisse einer Meta-Analyse aus 569 Studien veranschaulichen den Einfluss der Erkrankungsart auf die Compliance (Tab. 1-10). Je nach Art der Krankheit wurden mittlere Complianceraten von 65,5 bis 88,3 % ermittelt [96].

Tab. 1-10 Einfluss der Erkrankungsart auf Compliance [96]

Erkrankung	Anzahl Studien	Mittlere Compliancerate (%)	95 % Konfidenzintervall (%)
HIV	8	88,3	78,9-95,2
Arthritis	22	81,2	71,9-89,0
Magen-Darm-Beschwerden	42	80,4	73,9-86,2
Krebs	65	79,1	75,9-84,2
Kardiovaskuläre Erkrankungen	129	76,6	73,4-79,8
Infektionen	34	74,0	67,5-80,0
Atemwegs-erkrankungen	41	68,8	61,1-76,2
Diabetes mellitus	23	67,5	58,5-75,8
Schlafstörungen	16	65,5	54,3-75,8

Insbesondere zur Planung geeigneter Interventionen zur Complianceförderung ist es von zentraler Bedeutung, die jeweilige Patientenpopulation auf das Vorliegen spezieller Einflussfaktoren auf die Therapietreue zu untersuchen.

1.3.5 Auswirkungen von Non-Compliance

Non-Compliance kann das Therapieergebnis bis hin zur Unwirksamkeit beeinflussen. Dies zeigte eine Studie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Neben Candesartan beziehungsweise Placebo erhielten die Patienten Diuretika, Betablocker und herzwirksame Glykoside. Die Compliance wurde mithilfe des Tablettenzählens ermittelt. Patienten wurden als compliant eingestuft, wenn sie

mehr als 80 % ihrer Tabletten korrekt eingenommen hatten. Mangelnde Therapietreue konnte in dieser Studie mit einem signifikant erhöhten Sterberisiko korreliert werden [97]. Bei der Raucherentwöhnung war eine höhere Compliance für Bupropion nach der dritten und der sechsten Therapiewoche mit höherer Zigarettenabstinenz verbunden. Hier wurde die Compliance mit der MEMS®-Technologie erfasst [98].

Abgesehen von möglichen Wirkungsverlusten wird Non-Compliance in Zusammenhang mit häufigen Arztbesuchen, längeren Behandlungszeiten und Krankenhausaufenthalten sowie Produktivitätsverlust gebracht, die das Gesundheitssystem stark belasten. So werden die direkten und indirekten Kosten der Non-Compliance in Deutschland auf 7,5 bis 10 Milliarden Euro jährlich geschätzt [99,100]. Im Jahr 2006 beliefen sich die von den gesetzlichen Krankenversicherungen getragenen Kosten für Gesundheit auf ungefähr 137 Milliarden Euro. Dieser Vergleich verdeutlicht die Größenordnung der Gesamtkosten, die durch Non-Compliance entstehen [92].

1.3.6 Maßnahmen zur Complianceförderung

Je nach Muster und Ursachen der Non-Compliance sind unterschiedliche Maßnahmen hilfreich, um eine ausreichende Therapietreue zu erzielen und dauerhaft zu gewährleisten. Der Apotheker übernimmt aufgrund seiner Position im Gesundheitssystem hier eine Schlüsselrolle. Vier Gruppen von Maßnahmen stehen zur Verfügung:

- **Eduktion:** Eine ausführliche Beratung bis hin zur Schulung über die Therapie und die zugrunde liegende Erkrankung kann die Compliance deutlich verbessern, vor allem wenn Weißkittel-Compliance, Parkplatz-Effekt oder Arzneimittelferien vermutet werden. Viele Patienten halten sich leichter an ihre Therapie, wenn sie deren Nutzen für ihr persönliches Leben verstehen.

- Verhaltensbeeinflussung: Hierzu gehört beispielsweise das *Cue-dosing*. Darunter versteht man die Verknüpfung der Arzneimittleinnahme mit täglichen Routinehandlungen, das Anbringen von Erinnerungskarten an markanten Orten oder die Verwendung von Weckern. Auch Erinnerungen durch Verwandte oder Freunde oder spezielle Dosetten können hilfreich sein. Diese Maßnahmen helfen vor allem, wenn Patienten ihre Medikamente einfach vergessen.
- Monitoring: Eine regelmäßige Überprüfung des Therapieergebnisses kann die Compliance fördern. Beispielsweise können regelmäßiges Blutdruckmessen und die Dokumentation in einem Patiententagebuch den Bluthochdruck-Patienten motivieren, seine Medikation wie verordnet anzuwenden.
- Therapieanpassung: Hierunter versteht man vor allem die Vereinfachung des Therapieregimes, zum Beispiel durch Anwendung von Retard- oder Kombinationspräparaten.

Viel versprechend sind auch Kombinationen der genannten Maßnahmen. So wird beispielsweise eine Kombination aus *Cue-dosing*, elektronischer Messung und einer anschließenden detaillierten Besprechung im Rahmen des so genannten *Measurement guided medication management* (MGMM) erfolgreich eingesetzt [101-103].

Die meisten Maßnahmen sind einfach in der Apotheke durchführbar. Vertrauen und eine gute Kommunikation zwischen Heilberufler und Patient erhöhen die Erfolgsaussichten. Wichtig ist zudem ein guter Kontakt zwischen den Heilberufen. Alle Mitglieder des multidisziplinären Teams, bestehend unter anderem aus Apothekern, Ärzten und Pflegekräften, müssen gemeinsam mit dem Patienten an einer guten Compliance arbeiten. Dies ist ebenso komplex wie arbeitsintensiv [93]. In der Regel kann Non-Compliance nicht „geheilt“ werden, sodass das Bemühen um eine gute Therapietreue so lange andauern muss wie die Therapie selbst [104].

1.3.7 Compliance in der Onkologie

Krebspatienten stellen ein Patientenkollektiv dar, das besonders von Compliance fördernden Interventionen profitiert [105]. Da aber bis in die jüngste Vergangenheit die Verabreichung von Chemotherapie ausschließlich in der onkologischen Praxis oder im Krankenhaus stattfand, lag der Fokus der Complianceforschung in der Onkologie meistens auf der Supportivtherapie. Durch die steigende Verfügbarkeit per os applizierbarer Zytostatika, wie z.B. Capecitabin, Docetaxel, Etoposid, Vinorelbin, Erlotinib und Sorafenib, nimmt auch die Verantwortung der Patienten stetig zu, die verordnete Chemotherapie korrekt einzunehmen.

Obwohl man vermuten kann, dass Krebspatienten unter peroral applizierbarer Chemotherapie in einem besonders hohen Maße compliant sein müssten, können bereits geringe Abweichungen vom Therapieplan das Erreichen gesetzter Ziele gefährden [106]. Bisher sind nur wenige Studien durchgeführt worden, die sich mit der Compliance dieser speziellen Patientengruppe beschäftigen. In einer Studie wurde die Compliance von Patienten mit hämatologischen Erkrankungen durch Messung von Plasmakonzentrationen untersucht. Als Intervention diente ein speziell entwickeltes Patientenschulungsprogramm unter Einbeziehung des Pflegepersonals, das auch Patientenbesuche beinhaltete. Patienten der Kontrollgruppe zeigten Complianceraten von 17 % mit der verordneten Allopurinol- bzw. 27 % mit der Prednisolon-Therapie, während die Compliance in der Interventionsgruppe bei den Allopurinol-Patienten auf 40-47 % und bei den Prednisolon-Patienten auf 33-38 % verbessert werden konnte [107]. Waterhouse et al. verwendeten Patientenauskünfte, *Pill counts* und MEMS®, um die Compliance von 14 Brustkrebspatienten unter Therapie mit Tamoxifen zu erfassen. Die ermittelten Complianceraten mit der verordneten Tamoxifen-Therapie variierten je nach Messmethode von 98,6 % (Patientenauskunft) über 92,1 % (*Pill count*) bis 85,4 % (MEMS®) [108]. Die Compliance mit per os applizierbarem Etoposid wurde über einen Zeitraum von 298 Tagen bei 12 Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom gemessen. Die Gesamtcompliance, ermittelt mit einem Vorläufer des MEMS®, lag im Mittel bei 93,2 % [109]. Eine andere Studie erfasste die Compliance von Brustkrebspatienten,

die per os applizierbares Cyclophosphamid erhielten. Hier zeigte sich, dass 43 % der Patienten die Kriterien für Non-Compliance erfüllten [110]. Lash et al. konnten zeigen, dass nach fünf Jahren 31,1 % von 462 Brustkrebspatienten nicht mehr persistent in Bezug auf ihre Tamoxifen-Therapie waren [111]. Vor kurzem wurden Ergebnisse einer Untersuchung mit 2816 Frauen veröffentlicht, die mit Tamoxifen behandelt wurden. Bereits nach einem Jahr brachen 22,1 % der Patientinnen die Therapie eigenmächtig ab (Non-Persistenz) [112]. Bis heute existieren keine Daten zur Compliance mit einer Capecitabin-Therapie.

1.3.8 Compliance und Pharmazeutische Betreuung

Eine kontinuierliche Pharmazeutische Betreuung ist besonders geeignet, die Therapietreue zu verbessern. Im Rahmen der Betreuung formuliert der Apotheker gemeinsam mit dem Patienten und möglicherweise weiteren Mitgliedern des multidisziplinären Teams Ziele, die in einer bestimmten Zeit erreicht werden sollen. Der enge Kontakt zwischen Patient und Apotheker bietet hierfür eine besonders gute Basis.

Um das Potenzial der Pharmazeutischen Betreuung abschätzen zu können, prüfen immer mehr Studien deren Einfluss auf die Compliance. Eine randomisierte kontrollierte Studie in den Niederlanden hat unter Verwendung der MEMS®-Technologie belegt, dass die Compliance bezüglich der Einnahme von Schleifendiuretika bei Patienten mit Herzinsuffizienz durch apothekerliche Interventionen signifikant verbessert werden kann. Bei den Interventionspatienten erhob der Apotheker im ersten Gespräch eine detaillierte Arzneimittelanamnese. Außerdem ging er auf die bisherigen Therapien sowie mögliche Gründe für Non-Compliance ein, zum Beispiel unerwünschte Arzneimittelwirkungen oder Schwierigkeiten, die Arzneimittelapplikation in den Alltag zu integrieren. Ein kurzer Bericht dieses Gesprächs wurde an den behandelnden Hausarzt geschickt. Über sechs Monate wurden die Interventionspatienten einmal monatlich in Follow-up-Gesprächen von ihren betreuenden Apothekern kontaktiert [113].

In einer randomisierten kontrollierten Studie in belgischen Apotheken war ebenfalls eine gute Zusammenarbeit zwischen Hausarzt und Apotheke die Basis für eine Complianceförderung. Der Hausarzt informierte den Patienten über die Studie. Wenn dieser einwilligte, erhielt er in der Apotheke seine Atorvastatin-Tabletten in einem MEMS®-Behältnis. Der Apotheker erklärte dem Patienten den Einfluss von Cholesterol und Blutlipiden auf das kardiovaskuläre Risiko und gab ihm eine „Alarmkarte“ mit, die einmal täglich ein akustisches Signal aussandte, um ihn an die Arzneimittelleinnahme zu erinnern. Zwölf Monate lang wurde das MEMS®-Behältnis zu verabredeten Zeitpunkten (einmal monatlich oder einmal alle drei Monate) in der Apotheke ausgelesen und wieder befüllt. Dann diskutierte der Apotheker die Compliance mit dem Patienten. Nach dem letzten Betreuungsgespräch ging der Patient zur Abschlussuntersuchung zu seinem Hausarzt. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten eine Complianceverbesserung in der intensiv betreuten Patientengruppe. Die Persistenz zum Einjahreszeitpunkt konnte in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe um 13 % verbessert werden. Dies ist besonders erfreulich, da aus anderen Studien bekannt ist, dass die Hälfte der Patienten eine Statintherapie bereits nach 6 bis 18 Monaten eigenmächtig absetzt [114].

In der Schweiz hat man den Beitrag des Apothekers zur Complianceförderung bereits fest im Gesundheitssystem verankert. Im Tarifvertrag 2004 setzten sich die Vertragsparteien, der Schweizerische Apothekenverband SAV und die Schweizer Krankenversicherer santésuisse, unter anderem das Ziel, die Compliance nachhaltig zu verbessern. Verordnet der Arzt eine Compliancehilfe durch den Apotheker, kann dieser eine sogenannte „Compliancepauschale“ in Höhe von 21,60 SFr (circa 13 Euro) beim „Ausführen von Wochentherapiesystemen (zum Beispiel Dosett®)“ einmal pro Woche abrechnen [115].

Auch in Deutschland laufen neben der in der vorliegenden Arbeit beschriebenen Studie einige wissenschaftliche Projekte zur Complianceförderung durch Pharmazeutische Betreuung. An der Freien Universität Berlin wird beispielsweise der Einfluss einer von öffentlichen Apotheken angebotenen Pharmazeutischen

Betreuung auf die Compliance von Alzheimer-Patienten untersucht [116]. Eine abgeschlossene Studie bei Patienten nach Lebertransplantation und Therapie mit Immunsuppressiva am Universitätsklinikum Mainz zeigte eine signifikante Verbesserung der täglichen Compliance bei Patienten der Interventionsgruppe. Diese betrug in der Kontrollgruppe 81 % und in der Interventionsgruppe 90 % [117]. Eine Diplomarbeit aus dem Bereich Gesundheitsökonomie der Universität Bayreuth kam zu dem Ergebnis, dass Apotheker als Mittelsmänner zwischen Arzt und Patient einen wichtigen Beitrag zur Förderung von Compliance bzw. Aufdeckung von Non-Compliance leisten können [100].

2 ZIELSETZUNG

Die vorliegende Studie hatte das Ziel, den Einfluss einer intensivierten Pharmazeutischen Betreuung auf Endpunkte im Rahmen der Therapie onkologischer Patienten zu evaluieren, die mit Capecitabin (Xeloda®) behandelt werden.

Dabei sollte untersucht werden, inwieweit durch eine intensive Betreuung der Patienten durch Apotheker die Compliance (primärer Endpunkt), das Auftreten der therapiespezifischen Toxizität Hand-Fuß-Syndrom, die Lebensqualität und Zufriedenheit (sekundäre Endpunkte) der Patienten beeinflusst werden können.

3 PATIENTEN UND METHODEN

3.1 Rechtlicher Status der Studie

Die rechtliche Einstufung dieser Studie erfolgte auf Grundlage der im Folgenden erläuterten Argumente. Die an dieser Studie beteiligten Ärzte wurden durch ihre Teilnahme an der Studie weder in Bezug auf Indikationsstellung noch in Bezug auf Auswahl und Durchführung der Therapie im Einzelfall beeinflusst. Im Bereich der Supportivtherapie wurden die beteiligten Onkologen von den betreuenden Apothekern bei Bedarf hinsichtlich aktueller Therapieleitlinien informiert und beraten, soweit dies aus Gründen der Arzneimittelsicherheit erforderlich war. Die Therapiefreiheit der Ärzte blieb uneingeschränkt bestehen. Diese interdisziplinäre Kooperation zwischen Arzt und Apotheker fand im Sinne des § 20 der Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO) statt, der die Informations- und Beratungspflicht des Apothekers gegenüber Patienten und Ärzten regelt [56]. Es wurden demnach nicht Arzneimittel, sondern eine Dienstleistung geprüft.

Nach Einsichtnahme in die Studienunterlagen stufte der Sprecher des Vorstandes des Koordinierungszentrums für Klinische Studien der Universität zu Köln (KKS) Prof. Dr. W. Lehmaner in einer schriftlichen Stellungnahme vom 23.05.2005 die Studie als eine Anwendungsbeobachtung ein, „da beide Gruppen mit etablierten und üblichen Verfahren behandelt werden“ und da ferner „keine experimentelle Intervention stattfindet und insbesondere auch keine Randomisation zwischen den beiden Verfahren durchgeführt wird“.

Unter Berücksichtigung der §§ 4, 40 und 67 des Arzneimittelgesetzes (AMG) und der Bekanntmachung des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) vom 12.11.1998 (Bundesanzeiger Nr. 229 vom 4.12.1998), wurde die Studie daher als nicht-interventionelle Anwendungsbeobachtung durchgeführt.

Obwohl die Erteilung eines Ethikvotums für diese Art der Untersuchung nicht vorgeschrieben war, wurden die Studienpläne inkl. aller Patientenmaterialien zur Erfüllung hoher Qualitätsstandards der Ethik-Kommission der Universität Bonn

vorgelegt. Am 16.09.2005 erteilte diese der Studie ein positives Votum. Die Meldung der Anwendungsbeobachtung an das BfArM, die Kassenärztliche Bundesvereinigung und die Spitzenverbände der Krankenkassen erfolgte am 26.09.2005.

3.2 Pilotphase

Der in der vorliegenden Arbeit vorgestellten Studie ging eine Pilotphase („Beobachtungsphase“) voraus. Ziel dieser Pilotphase war es, die Durchführbarkeit der Compliancemesung unter Anwendung der MEMS®-Technologie bei dem zu untersuchenden Patientenkollektiv zu erproben und erste Erkenntnisse über die Lage- und Streuungsmaße des primären Endpunkts Compliance zu sammeln.

Die Ergebnisse der Pilotphase werden in der Diplomarbeit von Arjukese [118] ausführlich erläutert. Die Methodik der Compliancemesung mittels MEMS® entspricht im Wesentlichen dem in der vorliegenden Arbeit angewandten und unter 3.3.6.1 beschriebenen Verfahren.

Als wesentlicher methodischer Unterschied zur Hauptphase soll an dieser Stelle daher lediglich darauf hingewiesen werden, dass in der Pilotphase auch Patienten in die Studie eingeschlossen wurden, die bereits zuvor mit Capecitabin und/oder einem anderen per os applizierbaren Zytostatikum behandelt worden waren bzw. sich bereits aktuell einer solchen Behandlung unterzogen. Außerdem war der Beobachtungszeitraum der Patienten in der Pilotphase, deren Hauptziel eine Machbarkeitsuntersuchung war, deutlich kürzer als in der Hauptphase. Die Patienten der Pilotphase erhielten keine standardisierte Pharmazeutische Betreuung durch die Studienapotheke, wengleich diese den Patienten jederzeit als Ansprechpartner in pharmazeutischen Fragen zur Verfügung standen.

3.3 Hauptphase

3.3.1 Studiendesign

Unter Berücksichtigung des unter 3.1 dargelegten rechtlichen Status des Projektes wurde die Studie als Anwendungsbeobachtung durchgeführt. Es handelte sich um eine multizentrische, prospektive, offene, zweiarmige Beobachtungsstudie.

Dabei wurden zwei Gruppen von Patienten verglichen:

- die Kontrollgruppe („Standardbetreuungsgruppe“), in der Zielgrößen ohne zusätzliche Pharmazeutische Betreuung erhoben wurden und
- die Interventionsgruppe („Intensivbetreuungsgruppe“), in der zusätzlich zur Erhebung der Zielgrößen individuelle Behandlungspläne aufgestellt und die Patienten intensiv durch die Studienapotheker pharmazeutisch betreut wurden.

Da die in dieser Studie untersuchte intensivierete Pharmazeutische Betreuung als komplexe Intervention betrachtet werden muss, mussten in Bezug auf das Studiendesign Kompromisse eingegangen werden [119]. Die Kontrollgruppe wurde zeitlich vor der Interventionsgruppe rekrutiert. Sämtliche Patienten, die aufgenommen wurden, wurden somit automatisch einer bestimmten Gruppe zugeordnet. Dieses „zeitlich versetzte Kontrollgruppendesign“ ohne Randomisierung wurde aus zwei Gründen gewählt: erstens, um „Lerneffekte“ unter den beteiligten Ärzten und Pflegepersonal hinsichtlich der Intervention Pharmazeutische Betreuung zu vermeiden. Zweitens hätten mögliche Kontakte zwischen Patienten der beiden Studiengruppen zu einem unerwünschten Einfluss auf die Erhebung der Compliedaten in der Kontrollgruppe führen können. Abb. 3-1 gibt eine Übersicht über das beschriebene Studiendesign.

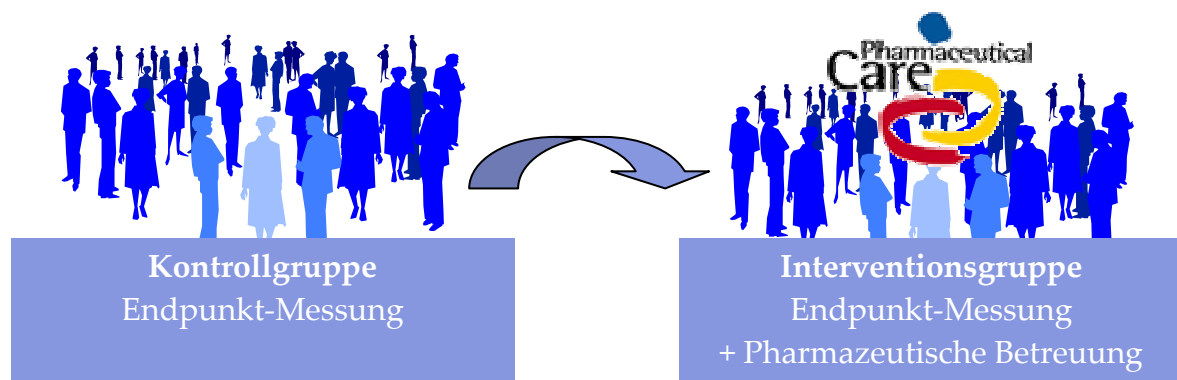


Abb. 3-1 Studiendesign

3.3.2 Patientenkollektiv

Bei der Festlegung der Einschlusskriterien für das Projekt wurde berücksichtigt, dass eine ausreichende Anzahl von Patienten im Projektzeitraum zu erwarten war.

Folgende Einschlusskriterien wurden definiert:

- Patient erhält Therapie mit Capecitabin (Xeloda®):
 - bei Kolonkarzinom-Patienten: als adjuvante Behandlung nach OP eines Kolonkarzinoms, als Mono- oder Kombinationstherapie zur Behandlung eines metastasierten Kolorektalkarzinoms;
 - bei Mammakarzinom-Patienten: als Mono- oder Kombinationstherapie.
- Patient beginnt Therapie mit per os appliziertem Capecitabin (Xeloda®) zum Zeitpunkt der Rekrutierung und erhielt zuvor noch nie eine per os applizierte Chemotherapie (Therapienaivität in Bezug auf diese Art der Chemotherapie)
- Einschluss in die Studie erfolgt innerhalb der ersten Woche des ersten Zyklus der Capecitabin-Therapie
- Mindestalter 18 Jahre
- Schriftliche Einwilligung
- Kenntnis der deutschen Sprache

Folgende Ausschlusskriterien wurden festgelegt:

- Erkrankungen, die es ausschließen, dass der Patient die Aufklärung zu Art und Inhalt der Studie versteht und/oder die ausschließen, dass die Fragebögen richtig verstanden werden und eigenständig ausgefüllt werden können (z.B. Morbus Alzheimer)
- Absicht, innerhalb der nächsten Zeit den Wohnort zu wechseln (> 100 km)

3.3.3 Beteiligte Studienzentren und Kooperationspartner

Die Studie wurde unter Beteiligung von drei onkologischen Klinikambulanzen und drei niedergelassenen Onkologen („Studienzentren“) durchgeführt, wie in Tab. 3-1 zusammengefasst.

Tab. 3-1 *Beteiligte Studienzentren*

	Name
	Universitätsklinikum Bonn, Zentrum für Geburtshilfe und Frauenheilkunde
Onkologische Klinikambulanzen	Universitätsklinikum Bonn, Medizinische Klinik und Poliklinik I
	Johanniter-Krankenhaus Bonn, Abteilung Innere Medizin
	Priv.-Doz. Dr. Christian M. Kurbacher, Bonn
Niedergelassene Onkologen	Dr. Peter F. Schwindt, Bonn
	Dr. Hartmud Wolter, Bonn

Die Pharmazeutische Betreuung wurde von dem Autor dieser Arbeit und einer weiteren wissenschaftlichen Mitarbeiterin des Bereichs Klinische Pharmazie der Universität Bonn (im Folgenden „Studienapotheker“ genannt) durchgeführt. Die gesamte Datensammlung und -auswertung erfolgte zentral im Bereich Klinische Pharmazie des Pharmazeutischen Instituts der Universität Bonn (im Folgenden „Studienzentrale“ genannt).

Über die beteiligten Onkologen hinaus wurde im Rahmen dieser Studie mit folgenden weiteren Kooperationspartnern zusammengearbeitet:

- Dr. E. S. Dietrich, Wissenschaftliches Institut der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen (WINEG), Hamburg (Beratung zu Studiendesign, Methodik)
- Prof. Dr. E. Erdfelder, Lehrstuhl für Psychologie III der Universität Mannheim (Überarbeitung des Fragebogens zur Patientenzufriedenheit mit der Information)
- Prof. Dr. S. Hudson, Professor of Pharmaceutical Care, University of Strathclyde in Glasgow, Schottland (Systematik der Pharmazeutischen Betreuung onkologischer Patienten)
- Apotheker K. Ruberg, Kronen-Apotheke Marxen, Wesseling (Pharmazeutische Beratung, Datenerfassung)

3.3.4 Rekrutierung und Information der Patienten

Der behandelnde Arzt informierte den Patienten, der die Einschlusskriterien erfüllte, über das geplante Projekt. Nach Einverständnis des Patienten übergab er diesem eine Patienteninformationsbroschüre (s. Anhang B) und informierte ihn darüber, dass er seinen Namen sowie seine Telefonnummer an die Studienzentrale weitergeben und diese ihn am nächsten Tag telefonisch kontaktieren werde.

Die für die Kontaktaufnahme seitens der Studienzentrale notwendigen Daten wurden im Anschluss durch den Arzt per Fax (s. Anhang C) an die Studienzentrale übermittelt. Die Studienapotheker nahmen i. d. R. am darauf folgenden Tag telefonisch Kontakt mit dem Patienten auf und vereinbarten einen kurzfristigen Termin für ein persönliches Gespräch. Das Treffen fand entweder im Haus des Patienten, auf der Station bzw. in der onkologischen Praxis oder im Studienzentrum statt. Während dieses Erstgesprächs wurden dem Patienten nochmals ausführlich Hintergrund und Ablauf der Studie erklärt und Fragen hierzu beantwortet. Stimmt der Patient einer Teilnahme an der Studie zu, so wurden ihm zwei Exemplare der Einwilligungserklärung (s. Anhang B) zur Unterzeichnung vorgelegt. Ein Exemplar verblieb beim Patienten, während ein Exemplar in der Studienzentrale archiviert wurde.

3.3.5 Ablauf der Studie

3.3.5.1 Zeitlicher Ablauf

Der Studienplan sah vor, dass die Patienten über einen Zeitraum von sechs Zyklen in der Studie verblieben. Da jeder Zyklus eine Einnahme über 14 Tage, gefolgt von einer Therapiepause von 7 Tagen, vorsah, erstreckte sich der Beobachtungszeitraum über maximal 18 Wochen bzw. 126 Tage.

Über den gesamten Zeitraum der Studienteilnahme wurde die Compliance mittels MEMS[®] gemessen. Vor dem ersten und unmittelbar nach dem dritten und sechsten Zyklus (jeweils am ersten Tag der Therapiepause), wurden die Fragebögen zur Lebensqualität und zur Patientenzufriedenheit mit der Information ausgefüllt. Nach jedem Zyklus (jeweils am ersten Tag der Therapiepause) wurden die Fragebögen zur aktuellen Begleitmedikation ausgefüllt. Diese Informationen dienten der Aktualisierung der Patientendokumentation. Ebenfalls nach jedem Zyklus wurde der Fragebogen zum Schweregrad des Hand-Fuß-Syndroms ausgefüllt. Am Ende der Teilnahme an der Studie wurden die Patienten der Interventionsgruppe gebeten, den

Fragebogen zur Patientenzufriedenheit mit der Pharmazeutischen Betreuung zu beantworten. Abb. 3-2 stellt den zeitlichen Ablauf der Endpunkt-Messung während der Studienteilnahme über sechs Zyklen schematisch dar.

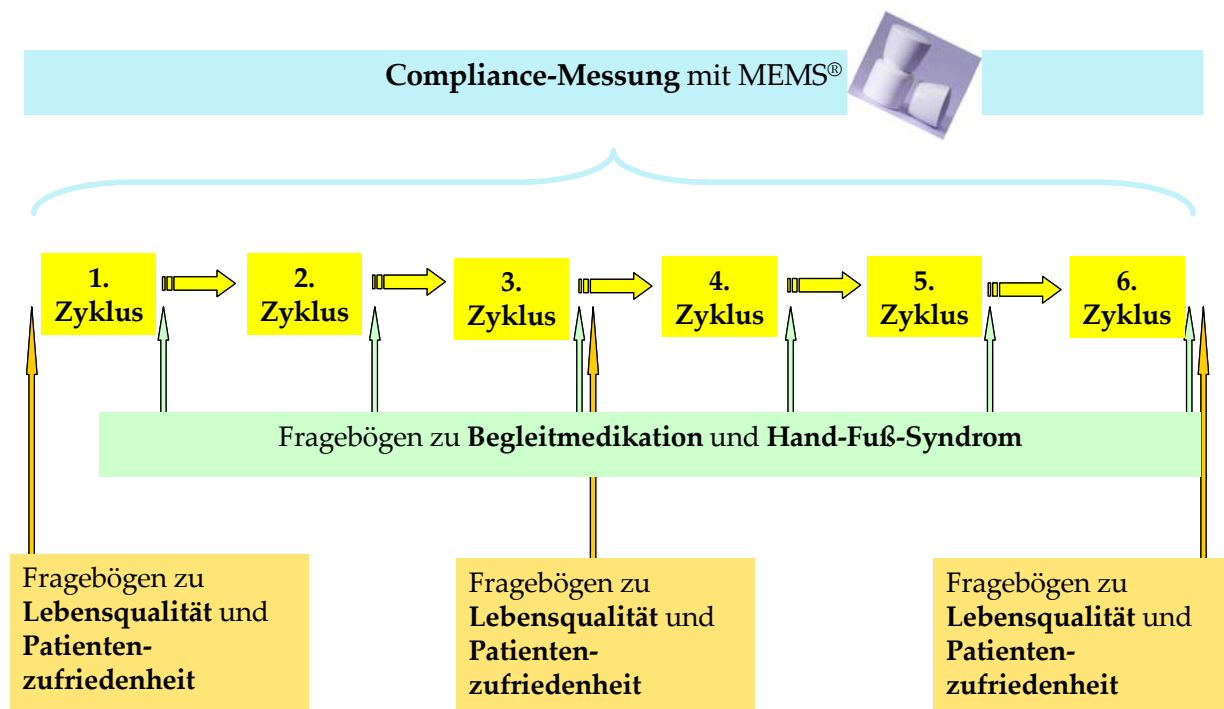


Abb. 3-2 Zeitpunkte der Endpunkt-Messung

Nach erfolgter schriftlicher Einwilligung zur Teilnahme an der Studie wurde den Patienten das MEMS®-Behältnis ausgehändigt und erläutert. Es wurde darauf hingewiesen, ab sofort nur noch dieses Behältnis für die Lagerung und Entnahme der Capecitabin-Tabletten zu verwenden. Anhand der Patienteninformation MEMS® (s. Anhang C) wurden wichtige Hinweise zur richtigen Verwendung des MEMS®-Behältnisses gegeben. Die Erstbefüllung wurde anschließend gemeinsam mit den Patienten durchgeführt. Sie wurden darum gebeten, notwendige weitere Befüllungen nach Möglichkeit während der planmäßigen Öffnungen zur Einnahme durchzuführen. Die Patienten wurden darauf hingewiesen, außerplanmäßige Öffnungen (z.B. „um das Behältnis einem Verwandten zu zeigen“) auf der Rückseite der *Patienteninformation MEMS®* zu dokumentieren.

Den Patienten wurde der Studienordner ausgehändigt, der zyklweise sortiert alle Fragebögen über den geplanten Beobachtungszeitraum enthielt. Für jedes der sechs Sets mit Fragebögen enthielt der Ordner einen bereits adressierten, frankierten und pseudonomysiert codierten Rückumschlag zur zeitnahen Rücksendung an die Studienzentrale.

Die ersten Fragebögen zur Lebensqualität und Patientenzufriedenheit mit der Information wurden bereits während dieses Termins von den Patienten ausgefüllt und an den Studienapotheker übergeben.

Die Dokumentation der Patientendaten erfolgte im Wesentlichen unter Verwendung der deutschen Übersetzung des *Pharmaceutical Cancer Care Plans*, der für diese Studie an die Besonderheiten einer Therapie mit Capecitabin angepasst wurde (Pharmazeutischer Betreuungsplan: Xeloda - angepasste Version, s. Anhang D).

Von sämtlichen Patienten wurden demnach dokumentiert:

- Demographische Daten
- Potenzielle Einflussfaktoren auf die Erkrankung (Alter, relevante Krankheitsgeschichte etc.)
- Wichtige krankheitsbezogene Daten (Diagnose, Zeitpunkt der Erstdiagnose, Metastasierungsgrad, bisherige und aktuelle Krebstherapie)
- Aktuelle Medikationsdaten (inkl. Supportivtherapie, weitere Arzneimitteltherapien etc.)
- Exaktes Dosierungsschema der aktuellen Capecitabin-Therapie

3.3.5.2 Kontrollgruppe

Da die Patienten der Kontrollgruppe gemäß Studienplan keine zusätzliche Pharmazeutische Betreuung erfahren durften, wurde auf jegliche pharmazeutischen / therapeutischen Hinweise verzichtet. Im Falle konkreter Fragen durch die Patienten wurde dazu geraten, diese Frage mit dem behandelnden Arzt zu besprechen. Nur in Ausnahmefällen, bei akuten dringenden Fragen seitens des Patienten, erfolgte eine kurze Beratung durch die Studienapothecker.

Um im weiteren Verlauf den direkten Kontakt zwischen der Studienzentrale und den Patienten der Kontrollgruppe zu minimieren, erhielten die Patienten jeweils unmittelbar vor Ende des entsprechenden Zyklus per Post eine Karte von der Studienzentrale, durch die sie an das Ausfüllen der Fragebögen erinnert wurden (s. Anhang C).

Zum Ende der Studienteilnahme, also spätestens nach sechs absolvierten Zyklen, wurden die Patienten durch die Studienapothecker telefonisch kontaktiert um einen Termin zur Rückgabe des MEMS®-Behältnisses zu vereinbaren.

3.3.5.3 Interventionsgruppe

Auch den Patienten der Interventionsgruppe wurden nach erfolgter Einwilligung zur Teilnahme an der Studie und Übergabe der Studienordner zunächst die Fragebögen zur Lebensqualität und Patientenzufriedenheit mit der Information vorgelegt.

Abweichend von den Patienten der Kontrollgruppe fand bei den Patienten der Interventionsgruppe nach Ausfüllen dieser beiden Fragebögen sofort das erste intensive Betreuungsgespräch mit dem Studienapothecker statt. Während dieses Erstgesprächs wurden mit den Patienten der Interventionsgruppe standardmäßig die folgenden Inhalte besprochen:

- Ausführliches Anamnesegespräch unter Berücksichtigung aller verordneten Arzneimittel
- Erklärung der Wirkweise von Capecitabin, z.B.:
 - Prodrug
 - Tumorselektivität
 - Unerwünschte Wirkungen
- Einnahme von Capecitabin, z.B.:
 - Einnahme über zwei Wochen, gefolgt von einer Woche Pause
 - Einnahme mit Wasser innerhalb von 30 Minuten nach dem Essen
 - Dosierungsintervall möglichst 12 Stunden
- Aufklärung der Patienten über das Hand-Fuß-Syndrom, z.B.:
 - Prophylaxe
 - Erkennung
 - Maßnahmen

Im Laufe bzw. im Anschluss an dieses Gespräch, das je nach Patient um zusätzliche relevante Inhalte ergänzt wurde (z.B. zur individuellen Begleitmedikation, bei Fragen der Patienten etc.), erhielten die Patienten zur Unterstützung der Betreuung durch den Studienapotheker die folgenden Materialien:

- eine vom Bereich Klinische Pharmazie der Universität Bonn in Zusammenarbeit mit den kooperierenden Onkologen erstellte Informationsbroschüre zur Prophylaxe und Behandlung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (s. Anhang C),
- eine Patientenbroschüre mit praktischen Hinweisen zur Prophylaxe und zum Management des Hand-Fuß-Syndroms der Firma Roche Pharma AG,

- ein Patientenvideo der Firma Roche Pharma AG zum Arzneimittel Xeloda® und
- relevante „Blaue Ratgeber“ der Deutschen Krebshilfe mit der Möglichkeit, weitere Exemplare zu bestellen.

Im Anschluss an das erste Betreuungsgespräch wurde den Patienten zugesagt, dass ihnen innerhalb der nächsten Tage durch die Studienzentrale ein detaillierter Einnahmeplan zu den aktuell einzunehmenden Arzneimitteln per Post zugehen werde (s. Anhang C). Dieses Schreiben enthielt immer das Ergebnis eines computergestützten Interaktionschecks (DrugDex®, DIMDI PharmSearch®) sowie ggf. weitere zugesagte Materialien.

Im weiteren Verlauf der Studienteilnahme nahmen die Studienapotheker regelmäßig Einsicht in die aktuellen Patientenunterlagen auf der Station bzw. in der onkologischen Praxis und hielten engen Kontakt mit den behandelnden Onkologen.

Die Patienten hatten in Absprache mit den behandelnden Ärzten außerdem die Möglichkeit, die Studienapotheker rund um die Uhr (24 Stunden) auf einer Mobilfunk-Nummer zu erreichen, falls ein akutes Problem auftreten sollte.

Traten zwischenzeitlich keine außergewöhnlichen Ereignisse ein (gravierende Therapieumstellungen, Kontaktaufnahme durch die Patienten etc.), wurden die Patienten zum Ende der Einnahmezeit eines jeden Therapiezyklus (also mindestens alle 21 Tage) durch die Studienzentrale kontaktiert. Es wurden Beginn und Ende des aktuellen bzw. nächsten Therapiezyklus besprochen. Weiterhin wurde unter Verwendung der deutschen Übersetzung des *Pharmaceutical Cancer Care Plans* in der Interventionsgruppe neben den Patientendaten zum Zwecke der Standardisierung des Betreuungsprozesses auf Seite 2 des Betreuungsplans auch die Einzelheiten der durchgeführten Pharmazeutischen Betreuung dokumentiert (s. Anhang D).

Der Betreuungsplan war auf eine Beobachtungsdauer von sechs Zyklen ausgerichtet. Mindestens einmal pro Zyklus wurden im Hinblick auf potenzielle unerwünschte Arzneimittelwirkungen bei den Betreuungsgesprächen jeweils die folgenden relevanten Punkte angesprochen:

- Hand-Fuß-Syndrom
- Diarrhö
- Obstipation
- Mukositis /Mundpflege
- Übelkeit und Erbrechen
- Alopezie
- Schmerzkontrolle
- Angst/Depression
- Schlaflosigkeit

Aufgetretene Probleme oder Veränderungen und alle weiteren relevanten Punkte wurden im Betreuungsplan dokumentiert, ebenso durchgeführte oder geplante Maßnahmen sowie zu einem späteren Zeitpunkt das Ergebnis der durchgeführten Maßnahmen. Abb. 3-3 zeigt ein Beispiel für die Dokumentation einer bei einem Patienten der Interventionsgruppe durch den Studienapotheker im zweiten Zyklus erstmalig dokumentierten Obstipation.

PHARMAZEUTISCHER BETREUUNGSPLAN: XELODA (Vers. 01-06) - SEITE 2/2

Betreuungsprotokoll: X = kein Problem / √ = aufgetretenes Problem (Erläuterung im Individualfeld unten)			
Hand-Fuß-Syndrom X X <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Diarrhoe X X <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Obstipation X √ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Mukositis/Mundpflege X X <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Übelkeit und Erbrechen X X <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Alopezie X X <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Schmerzkontrolle X X <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Angst/Depressionen X X <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Schlaflosigkeit X X <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Betreuung / Schulung X X <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Andere X X <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	

INDIVIDUELLE PROBLEME			
Datum	Problem	Maßnahme	Ergebnis (Initialen)
09/06/07	Pat. klagt erstmals über Obstipation	Hinweise zur Ernährung gegeben, Kontaktaufnahme mit Arzt	Arzt hat Lactulose-Sirup verschrieben (10/06/07)

Abb. 3-3 Dokumentation mit dem Pharmazeutischen Betreuungsplan (Beispiel)

3.3.6 Endpunkte

3.3.6.1 Compliance

Die Compliance mit der verordneten Capecitabin-Therapie wurde in dieser Studie unter Verwendung der MEMS®-Technologie gemessen. Das *Medication Event Monitoring System* MEMS® der Firma Aardex Ltd. (Schweiz) besteht aus einem Arzneimittelbehältnis aus Kunststoff, dessen Deckel mit Schraubverschluss einen Mikroprozessor enthält. Abb. 3-4 zeigt das in dieser Studie verwendete System.

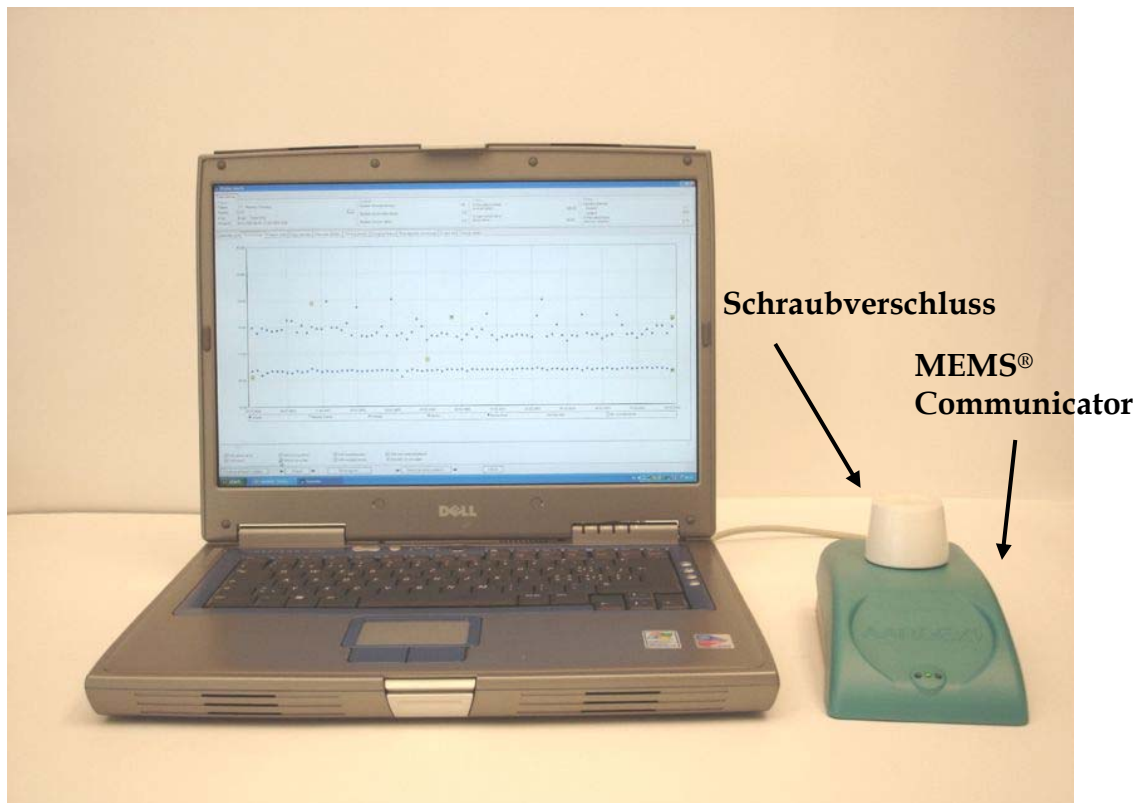


Abb. 3-4 Medication Event Monitoring System MEMS® (Foto mit Genehmigung von Aardex Ltd.)

Der Mikroprozessor speichert jede Öffnung des Behältnisses, und mit Hilfe eines Lesegerätes (*MEMS® Communicator*) und geeigneter Software (*Power View®*) lassen sich die Daten im Anschluss vom Deckel auf einen PC übertragen. Tab. 3-2 fasst die Spezifikationen der verwendeten MEMS®-Technologie zusammen.

Tab. 3-2 Details zur verwendeten MEMS®-Technologie (Aardex Ltd., Schweiz)

Version / Spezifikation	
MEMS®	MEMS® 6 TrackCap
Behältnisse	250 cc HDPE, Schraubverschluss 45 mm
Lesegerät	MEMS® 6 Communicator
Power View®	Version 3.3.3

Durch die elektronische Speicherung jedes Öffnungszeitpunkts des MEMS®-Behältnisses ließen sich mit Hilfe der Software Power View® zunächst für jeden Patienten Einnahmeprofile erstellen. Abb. 3-5 zeigt exemplarisch ein solches Einnahmeprofil eines Patienten aus der Kontrollgruppe.

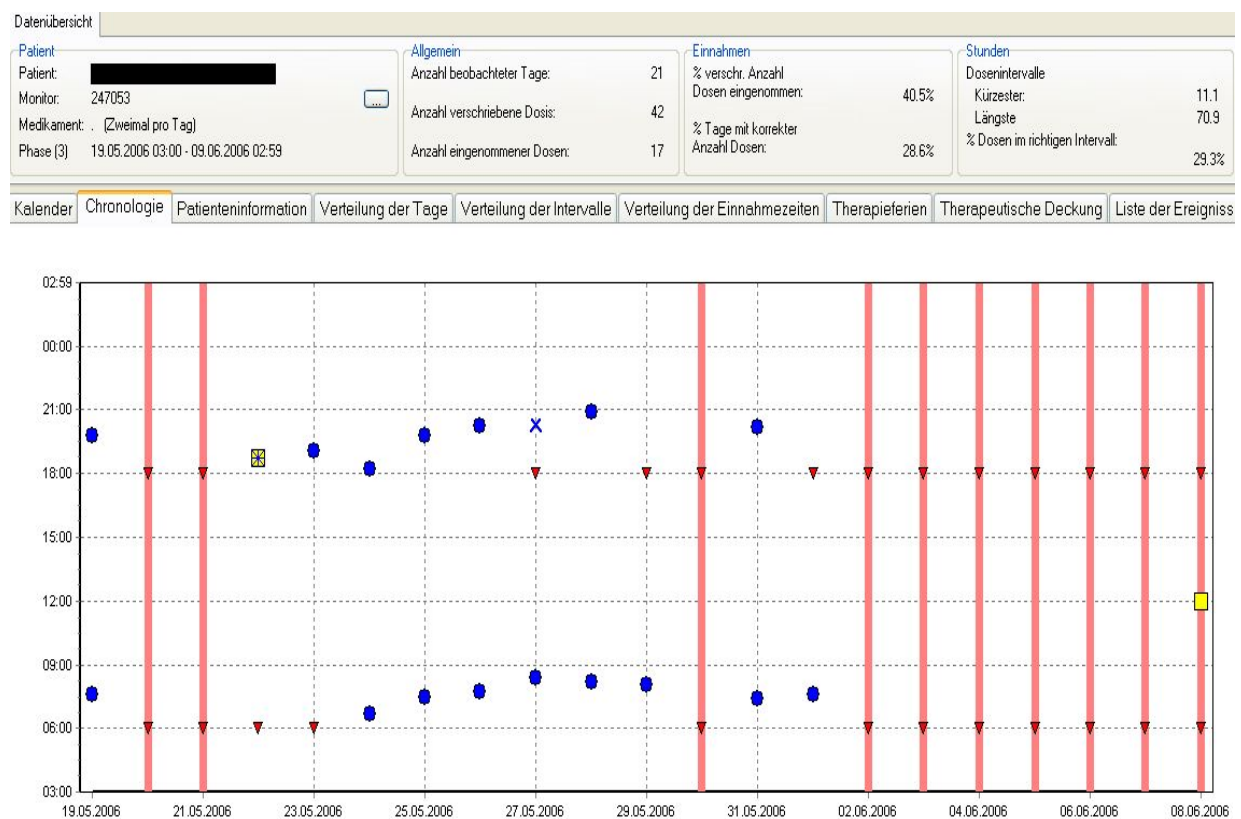


Abb. 3-5 Mit Power View® erstelltes Einnahmeprofil eines Patienten

Dargestellt ist hier ein Profil über einen Zeitraum von 21 Tagen, also 14 Tage Therapie gefolgt von sieben Tagen planmäßiger Therapiepause. In der Software war eine zwei Mal tägliche Einnahme (Öffnung) als Dosierungsschema voreingestellt worden. Punkte stellen hier Öffnungen des Behältnisses dar. Dreiecke signalisieren ausbleibende Öffnungen, wenn das System durch das voreingestellte Dosierungsschema planmäßig eine weitere Öffnung erwartet hatte. Senkrechte Linien symbolisieren ganze Tage ohne Einnahme (24 Stunden).

Die Software erlaubte nachträgliche Korrekturen am Einnahmeprofil durch die Studienzentrale (z.B. als Folge von Patientengesprächen, schriftlichen Aufzeichnungen in der *Patienteninformation MEMS®* etc.). Ein Stern im Kästchen (hier am 22.06.2005) stellt ein nachträglich von der Studienzentrale manuell eingefügtes Ereignis (Öffnung) dar, während ein Kreuz (hier am 27.06.2005) eine nachträgliche Löschung eines Ereignisses anzeigt. Das Kästchen am 08.06.2006 zeigt in diesem Fall das planmäßige Ende der beobachteten Capecitabin-Therapie an. Zu diesem Zeitpunkt endete also die Therapie durch ärztliche Anweisung oder der Patient hatte gemäß Studienprotokoll das Ende der Beobachtungszeit (max. sechs Zyklen) erreicht. Sämtliche mittels Power View® ausgelesenen Daten ließen sich als Rohdaten durch Datenkonvertierung zur weitergehenden Auswertung in Microsoft® Excel 2002 und SPSS 15.0 für Windows® übertragen.

Beobachtungsdauer

Die Beobachtungsdauer schloss sowohl Therapietage als auch therapiefreie Tage mit ein. Sie begann am Morgen des Tages, der auf den Tag folgte, an dem das MEMS®-Behältnis an den Patienten übergeben wurde.

Tage, an denen die Therapie endgültig abgebrochen wurde, wurden hinsichtlich der Beobachtungsdauer als ganze Tage gewertet. Wurde während eines Therapiezyklus die Therapie **auf ärztliche Anweisung** unterbrochen oder endgültig abgebrochen, zählte der Morgen dieses Tags als 0,5 Therapietage und der Abend als 0,5 therapiefreie Tage (insgesamt ein Beobachtungstag).

Die Beobachtungsdauer endete spätestens am Ende des letzten Tages der Einnahmezeit des sechsten Zyklus oder am Ende des Tages, an dem die Therapie endgültig **auf ärztliche Anweisung** abgebrochen wurde.

Im Studienprotokoll wurde definiert, dass ein Zyklus als vollständig gewertet wurde, sobald 10 der 14 Einnahmetage mithilfe des MEMS® beobachtet wurden.

Tägliche Compliance

Die tägliche Compliance (TC) stellt den primären Endpunkt der vorliegenden Studie dar. Für jeden Patienten wurde über den Zeitraum der Teilnahme an der Studie die prozentuale tägliche Compliance bestimmt. Diese ergibt sich nach Gl. 3-1:

$$TC [\%] = \left(\frac{\text{Tage mit korrekter Einnahme}}{\text{Beobachtete Tage}} \right) \cdot 100 \quad \text{Gl. 3-1}$$

In dieser Studie wurde ein Tag als Tag mit korrekter Einnahme betrachtet, wenn die Auswertung der MEMS®-Daten ergab, dass

- an diesem Therapietag gemäß verordnetem Dosierungsschema genau eine morgendliche und eine abendliche Öffnung des Behältnisses registriert wurde (zeitlicher Abstand $\geq 6\text{h}$), oder
- während der therapiefreien Intervalle planmäßig keine Öffnung des Behältnisses registriert wurde.

Compliance bzw. Non-Compliance wurden somit hinsichtlich der richtigen Einnahme an einem Therapietag, aber auch hinsichtlich der korrekten Einhaltung der therapiefreien Tage bewertet. Tage, an denen die Therapie aus anderen Gründen als auf ärztliche Anweisung unterbrochen wurde oder eine Einnahme während eines planmäßig therapiefreien Tags stattfand, wurden als non-compliant gewertet.

Zusätzlich wurde gemäß Gl. 3-1 die tägliche Compliance an den Therapietagen, d.h. unter Nicht-Berücksichtigung der siebentägigen Therapiepausen, ermittelt (TC_{Ther}).

Gesamtcompliance

Die prozentuale Gesamtcompliance wurde ebenfalls über den gesamten Beobachtungszeitraum, inkl. therapiefreier Tage, ermittelt und wurde nach Gl 3-2 berechnet:

$$GC [\%] = \left(\frac{\text{Tatsächliche Anzahl Öffnungen}}{\text{Erwartete Anzahl Öffnungen}} \right) \cdot 100 \quad \text{Gl. 3-2}$$

Persistenz

Die Compliancedaten beider Studiengruppen wurden zudem hinsichtlich Persistenz bzw. Non-Persistenz untersucht. Hierzu wurden die ärztliche Verordnungsdauer und die Dauer der tatsächlichen Therapieausführung durch den Patienten ins Verhältnis gesetzt. Weiterhin wurde die Verordnungsdauer der Capecitabin-Therapie zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe verglichen. Zur graphischen Auswertung wurden die Daten in Form von Kaplan-Meier-Plots dargestellt.

Einnahmeintervalle

Weiterhin wurden die zeitlichen Längen der Einnahmeintervalle (Zeit zwischen zwei Öffnungen des MEMS®-Behältnisses) untersucht. Hierzu wurden alle registrierten Intervalle zwischen jeweils zwei Einnahmen ausgewertet. Ausgeschlossen wurden in dieser Analyse Intervalle ≥ 24 Stunden.

3.3.6.2 Lebensqualität

Die Lebensqualität wurde mit dem krankheitsspezifischen EORTC QLQ-C30-Fragebogen gemessen (s. Anhang A). Die Messung erfolgte vor Beginn (t_0), sowie unmittelbar nach drei (t_1) und sechs Zyklen (t_2) Therapie mit Capecitabin.

Der Fragebogen besteht aus fünf Funktions-, neun Symptomskalen und dem Globalen Gesundheitszustand als übergeordnetes Merkmal (s. Tab. 3-3).

Tab. 3-3 Skalen des EORTC QLQ-C30-Fragebogens (v. 3.0)

Skala	Abkürzung	Anzahl der Fragen	Nr. der Frage
<i>Funktionsskalen</i>			
Physische Funktionalität	PF	5	1, 2, 3, 4, 5
Rollenfunktion	RF	2	6, 7
Emotionale Funktionalität	EF	4	21, 22, 23, 24
Kognitive Funktionalität	CF	2	20, 25
Soziale Funktionalität	SF	2	26, 27
<i>Symptomskalen</i>			
Fatigue	FA	3	10, 12, 18
Nausea und Emesis	NV	2	14, 15
Schmerz	PA	2	9, 19
Atembeschwerden	DY	1	8
Schlaflosigkeit	SL	1	11
Appetitmangel	AP	1	13
Obstipation	CO	1	16
Diarrhö	DI	1	17
Finanzielle Schwierigkeiten	FI	1	28
Globaler Gesundheitszustand	QL2	2	29, 30

Berechnung und Darstellung der Subskalen

Für alle Subskalen wurden zunächst sog. *Raw-Scores* (RS) durch Bildung des arithmetischen Mittels der entsprechenden Itemwerte berechnet (Gl. 3-3).

$$RS = \frac{I_1 + I_2 + \dots + I_n}{n} \quad \text{Gl. 3-3}$$

I_1 = Wert von Item 1

I_2 = Wert von Item 2

I_n = Wert von Item n

n = Zahl der Items pro Subskala

Ausgehend von diesen Raw-Scores wurden dann gemäß Gl. 3-4 die Werte für die **Funktionsskalen** berechnet.

$$Score = \left\{ 1 - \frac{(RS - 1)}{Range} \right\} \cdot 100 \quad \text{Gl. 3-4}$$

Range = Spannweite der Antwortmöglichkeiten

Die **Symptomskalen** sowie der **Globale Gesundheitszustand** wurden nach Gl. 3-5 berechnet.

$$Score = \left\{ \frac{(RS - 1)}{Range} \right\} \cdot 100 \quad \text{Gl. 3-5}$$

Fehlten ein oder mehrere Itemwerte, so wurden die Scores aus Gründen der Genauigkeit nicht berechnet, auch wenn das Manual der EORTC zur Auswertung des Fragebogens eine Berechnung beim Vorhandensein von mindestens 50 % der Werte erlaubt [120].

Die Ergebnisse der Skalen wurden als Minimum, Maximum, Median und Quartile dargestellt. Veränderungen in der Lebensqualität im Laufe der Therapie wurden durch die Differenz aus Mess- (t_1 bzw. t_2) und Ausgangswert (t_0) der Globalskala und der Subskalen des EORTC QLQ-C30 ermittelt.

3.3.6.3 Schweregrad des Hand-Fuß-Syndroms

Nach jedem abgeschlossenen Zyklus (am letzten Tag der zweiwöchigen Therapiephase) sollten die Patienten durch Ankreuzen auf einem Fragebogen dokumentieren, ob sich bei ihnen ein Hand-Fuß-Syndrom entwickelt hat und ggf. den Schweregrad selbst bestimmen (s. Anhang A). Die Beschreibung der Schweregrade des Hand-Fuß-Syndroms auf dem Fragebogen war in Anlehnung an die *Common Terminology Criteria for Adverse Events* des *National Cancer Institutes* [22] gemeinsam mit den an der Studie teilnehmenden Onkologen formuliert worden.

Die Ergebnisse dieser Befragungen zu drei Zeitpunkten (nach Zyklus 1, 3 und 6) wurden durch Ermittlung von Median und Quartilen ausgewertet.

3.3.6.4 Patientenzufriedenheit mit der Information

Anpassung des Fragebogens

Aufgrund der Erfahrungen aus den Arbeiten von Liekweg und Westfeld [79,80], in denen ebenfalls Messungen der Patientenzufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung unter Verwendung der deutschen Übersetzung des PS-CaTE-Fragebogens [121,122] durchgeführt worden waren, wurden in Kooperation mit dem Lehrstuhl für Psychologie III der Universität Mannheim für die vorliegende Arbeit einzelne Items dieses Fragebogens umformuliert. Ziel dieser Anpassungen war eine bessere Verständlichkeit der einzelnen Fragen für die Patienten. Im Rahmen der Auswertung der in der vorliegenden Studie durchgeführten Patientenbefragung wurden Item- und Testgüte der angepassten Version des Fragebogens untersucht und mit der vorherigen Version verglichen.

Untersuchung der Itemgüte

Die Itemgüte der neuen Fragebogenversion wurde in dieser Untersuchung auf zwei Arten bestimmt: durch Untersuchung der Trennschärfe (Item-Total-Korrelation) und der Homogenität (Inter-Item-Korrelation).

Die Trennschärfe gibt an, in welchem Maß jedes Einzelitem den Gesamt-Fragebogenwert vorhersagen kann. Sie ist definiert als Grad des Zusammenhangs zwischen der Bejahung eines Items und der Summe der Bejahung aller Items. Je höher die Trennschärfe, desto besser ist die Unterscheidung zwischen Personen mit niedriger und mit hoher Ausprägung des zu prüfenden Merkmals. Die Trennschärfe wird durch Korrelation des Einzel-Item-Werts mit dem Score der Gesamtskala, unter Auslassung des zu testenden Items, berechnet. Items mit Korrelationskoeffizienten $> 0,5$ gelten als hoch, Items mit Werten $< 0,2$ sollten eliminiert werden [123].

Die Homogenität eines Tests beschreibt, in wie weit die verschiedenen Items untereinander korrelieren. Hat ein Test mehrere Subskalen, so sind innerhalb dieser Subskalen hohe Korrelationen und somit eine hohe Homogenität erwünscht. Im Gegensatz dazu sollten bei Items verschiedener Subskalen niedrige Korrelationen bestehen, da sie zwar ein übergeordnetes Merkmal, jedoch unterschiedliche Aspekte beschreiben.

Untersuchung der Testgüte (Reliabilität)

In dieser Untersuchung wurden drei Parameter, die die Reliabilität beschreiben, ermittelt: die Split-Half-Reliabilität nach Spearman-Brown, die innere Konsistenz (Cronbachs Alpha) und *die Alpha-if-item-deleted-Werte*.

Die Split-Half-Reliabilität nach Spearman-Brown berechnet sich nach Gl. 3-6.

$$r_{tt} = \frac{2 \cdot r_{12}}{1 + r_{12}} \quad \text{Gl. 3-6}$$

r_{tt} = Reliabilität des Gesamttests

r_{12} = Korrelation der 1. zur 2. Testhälfte

Für die innere Konsistenz wurde Cronbachs Alpha nach Gl. 3-7 berechnet. Zur Bestimmung der *Alpha-if-item-deleted*-Werte wurde schrittweise ein Item aus dem Test ausgeschlossen und dann erneut Cronbachs Alpha berechnet.

$$\alpha = r_{tt} = \frac{c}{c-1} \left[1 - \frac{\sum_j s_j^2}{s_x^2} \right] \quad \text{Gl. 3-7}$$

α = Cronbachs Alpha

r_{tt} = Reliabilität des Gesamttests

c = Anzahl der gleichgroßen Teile, in die der Test gegliedert wird

s_j^2 = Varianz des j-ten Testteils

s_x^2 = Varianz des Tests.

Messung der Patientenzufriedenheit

Die Patientenzufriedenheit wurde an drei Messpunkten bestimmt: vor Beginn der Chemotherapie (t_0), nach dem dritten Zyklus (t_1) und nach dem sechsten Zyklus (t_2). Mit der angepassten Version des PS-CaTE-Fragebogen lassen sich sowohl die Einzelitems darstellen, als auch Scores für die verschiedenen Subskalen sowie die Globalzufriedenheit berechnen. Zu den Subskalen und den Zugehörigkeiten der einzelnen Items s. auch Kap. 4.2.4.4. Die Berechnung der Globalzufriedenheit erfolgte aus dem arithmetischen Mittel der Subskalen-Werte. Bei fehlenden Werten wurde der Score für die entsprechende Subskala bzw. die Globalzufriedenheit nicht berechnet.

Aus den Itemwerten wurden zur Berechnung der Subskalen bzw. der Globalzufriedenheit die arithmetischen Mittel gemäß Gl. 3-8 berechnet. Zwar handelt es sich bei den vorliegenden Daten um ordinale Daten, sodass die Mittelwertbildung nicht zulässig wäre, jedoch ist bei der Beantwortung der Fragen von ein und derselben Person davon auszugehen, dass die Abstände zwischen den einzelnen Skalenwerten für die jeweilige Person genau definiert sind. Daher kann zur Berechnung der individuellen Skalenwerte der Mittelwert gebildet werden.

$$\bar{x} = \frac{\sum x_i}{n} \quad \text{Gl. 3-8}$$

\bar{x} = Subskalen (bzw. Globalzufriedenheit)

x_i = Itemwert (bzw. Subskalenwert)

n = Zahl der Items pro Subskala (bzw. Anzahl der Subskalen)

Darüberhinaus wurden für die zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Einzelitems relative Häufigkeiten, Median und Quartile angegeben. Die Charakterisierung der Subskalen und der Globalzufriedenheit erfolgte ebenfalls mittels Median und Quartilen sowie durch Minimum und Maximum.

Auswertung der Informationsquellen

Im zweiten Teil des Fragebogens wurden die Patienten zu den von ihnen genutzten Informationsquellen befragt. Sie sollten dabei zunächst alle genutzten Quellen angeben. Schließlich wurden die Patienten gebeten, daraus eine Quelle auszusuchen, die die wichtigste für sie war. Diese Befragung fand zu Beginn und am Ende der Studienteilnahme statt. Die Darstellung erfolgte mittels absoluten und relativen Häufigkeiten der Nennung.

3.3.6.5 Patientenzufriedenheit mit der Pharmazeutischen Betreuung

Für eine Analyse der Patientenzufriedenheit mit der Pharmazeutischen Betreuung wurden die Patienten der Interventionsgruppe gebeten, nach Beendigung der Teilnahme an der Studie hierzu einen Fragebogen auszufüllen (s. Anhang A).

Die Auswertung dieses Endpunktes erfolgte durch Ermittlung der Mediane und Quartile bezüglich der einzelnen Items.

3.3.6.6 Dauer der Patientengespräche

Die Dauer der Patientengespräche wurde dokumentiert (s. Anhang D, Dokumentationsbogen) und separat für das Erstgespräch und für die Folgegespräche in maximal sechs Zyklen durch Ermittlung von Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum, Maximum und Quartilen ausgewertet.

3.3.7 Arbeitshypothesen und Fallzahlplanung

Arbeitshypothesen

Der Formulierung des Studienplans lagen folgende Arbeitshypothesen zugrunde:

- Durch eine konsequent und standardisiert durchgeführte intensivierete Pharmazeutische Betreuung der Patienten wird die Compliance verbessert (primärer Endpunkt).
- Die Minimierung therapiebedingter Toxizität durch entsprechende Beratung von Ärzten und Patienten verbessert die krankheitsspezifische Lebensqualität der Patienten (Symptomatik).
- Eine konsequent und standardisiert durchgeführte intensivierete Pharmazeutische Betreuung hat einen positiven Einfluss auf Inzidenz und Schweregrad des Hand-Fuß-Syndroms.
- Eine intensivierete Pharmazeutische Betreuung erhöht die Zufriedenheit der Patienten mit der Information.

Bezüglich des primären Endpunktes tägliche Compliance lautete die **Nullhypothese H_0** für die zu untersuchende Fragestellung, dass die Werte der täglichen Compliance von Kontroll- und Interventionsgruppe gleich sind, die **Alternativhypothese H_1** besagte entsprechend, dass diese Werte in beiden Gruppen unterschiedlich sind.

Fallzahlplanung

Die Fallzahlplanung wurde für den primären Endpunkt tägliche Compliance durchgeführt. Da noch keine Daten zur Compliance von Patienten unter peroraler Chemotherapie vorlagen, wurde als Grundlage die Studien-Datenbank *The Pharmionic Knowledge Center (PKC)* von Pharmionic Systems verwendet. Für die in der Kontrollgruppe zu erwartende tägliche Compliance wurde ein Ausgangswert von 79,1 % angenommen [96]. Als zu erwartender Unterschied, der in der Interventionsgruppe zu beobachten sein sollte, wurden 15,9 % festgelegt, also eine Ziel-Compliance von 95 %.

Unter Annahme eines Fehlers 1. Art (α) von 5 % und einer aus der *PKC* Datenbank abgeschätzten Intra-Patienten-Korrelation von 0,25 ergab sich bei einer Power ($1-\beta$) von 80 % eine Fallzahl von 17 Patienten für jede Studiengruppe.

Durch die Verwendung einer bei dieser Patientengruppe zuvor noch nicht eingesetzten Technologie zur Compliancemessung war eine erhöhte Drop-out-Rate aus der Studie zu befürchten. Unter Berücksichtigung einer Drop-out-Rate von 25 % aller Patienten ergab sich somit eine Fallzahl von 23 Patienten in der Kontroll- und Interventionsgruppe.

3.3.8 Auswertung des primären Endpunkts

Um zu überprüfen, ob die durchgeführte Pharmazeutische Betreuung auf die tägliche Compliance der Patienten in der Interventionsgruppe einen Effekt hatte, wurden die beiden Studiengruppen bezüglich dieses Endpunkts verglichen.

Zusätzlich wurde diese Auswertung jeweils für die Mamma- und Kolorektalkarzinompatienten gesondert durchgeführt.

Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz der erhaltenen Ergebnisse wurde der U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt.

3.3.9 Auswertung der sekundären Endpunkte

3.3.9.1 Sekundäre Complianceendpunkte

Tägliche Compliance ohne therapiefreie Intervalle und Gesamtcompliance

Um zu überprüfen, ob die durchgeführte Pharmazeutische Betreuung auf die tägliche Compliance unter Nicht-Berücksichtigung der therapiefreien Intervalle und die Gesamtcompliance der Patienten in der Interventionsgruppe einen Effekt hatte, wurden die beiden Patientengruppen bezüglich dieses Endpunkts verglichen. Auch hier wurden außerdem die Mamma- und Kolorektal-karzinompatienten gesondert untersucht.

Zur Überprüfung der statistischen Signifikanz der erhaltenen Ergebnisse wurde der U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt.

Persistenz

Unterschiede in der Persistenz zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe wurden durch den Log-Rank-Test analysiert.

Einnahmeintervalle

Neben der graphischen Auswertung der in der Kontroll- und Interventionsgruppe dokumentierten Intervalle wurde unter Festlegung einer Grenze von 12 ± 2 Stunden das relative Risiko ermittelt, in der jeweiligen Patientengruppe Einnahmeintervalle

außerhalb dieser Grenzen zu finden. Die hier erhaltenen Ergebnisse wurden mittels Chi-Quadrat-Test auf ihre Aussagekraft untersucht.

3.3.9.2 Lebensqualität

Die absoluten Veränderungen der Skalen wurden deskriptiv mittels Median und Quartilen für die erste Hälfte und den gesamten Beobachtungszeitraum dargestellt. Die Analyse für die jeweiligen Messpunkte erfolgte durch den U-Test nach Mann und Whitney.

3.3.9.3 Schweregrad des Hand-Fuß-Syndroms

Um den Einfluss der Pharmazeutischen Betreuung auf den Schweregrad des Hand-Fuß-Syndroms zu überprüfen, wurden die Mediane und Quartile in Kontroll- und Interventionsgruppe verglichen. Die Analyse für die jeweiligen Messpunkte erfolgte durch den U-Test nach Mann und Whitney.

3.3.9.4 Patientenzufriedenheit mit der Information

Um zu überprüfen, ob sich die Ausgangswerte der Zufriedenheit zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe signifikant unterscheiden, wurde mit den Ausgangswerten der Subskalen und der Globalzufriedenheit ein U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt. Die Differenzen zwischen Ausgangs- und Endzufriedenheit für alle Skalen wurden deskriptiv durch Median und Quartile beschrieben. Zur Signifikanzprüfung wurde der U-Test nach Mann und Whitney verwendet.

3.3.9.5 Patientenzufriedenheit mit der Pharmazeutischen Betreuung

Die Auswertung dieses Endpunktes, der nur in der Interventionsgruppe erhoben wurde, erfolgte durch Ermittlung der Mediane und Quartile bezüglich der einzelnen Items und graphische Darstellung in Form von Boxplots.

3.3.9.6 Dauer der Patientengespräche

Die Unterschiede der Dauer der Erstgespräche zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe wurden mit Hilfe des U-Tests nach Mann und Whitney analysiert. Die Dauer der Patientengespräche der Interventionsgruppe über den Verlauf der Studie wurde deskriptiv für jeden Zyklus ausgewertet.

3.3.10 Statistische Datenanalyse

Die statistische Datenanalyse erfolgte in dieser Arbeit unter Verwendung der Software SPSS® für Windows, Version 15.0 (SPSS Inc., USA) sowie Microsoft® Excel 2000 (Microsoft Corporation, USA).

4 ERGEBNISSE

4.1 Pilotphase

Die Ergebnisse der Compliancemesung in der Pilotphase wurden in der Arbeit von Arjukese bereits ausführlich vorgestellt und sollen daher hier nur kurz zusammengefasst werden. Tab. 4-1 zeigt die Auswertung der Daten von 20 Patienten (14 Mammakarzinompatienten und 6 Kolorektalkarzinompatienten) der Pilotphase.

Tab. 4-1 Ergebnisse der Compliancemesung der Pilotphase ($n = 20$)

	Alter [Jahre]	Beobach- tete Tage	Voll- ständige Zyklen	Gesamt- compl. [%]	Tägliche Compl. [%]
Mittelwert	61,6	44,3	3,0	96,7	94,0
Median	63,0	44,3	3,0	98,9	97,8
SA	12,0	18,9	1,3	4,3	8,1
Min	35,0	14	1,0	85,5	71,0
Max	82,0	79	5,0	100,0	100,0

In Anhang E sind die Ergebnisse der Ermittlung der Gesamtcompliance und der täglichen Compliance bei den Patienten der Pilotphase zusätzlich als Boxplots dargestellt. Die Durchführung der Pilotphase hatte vorrangig das Ziel, die Machbarkeit der Compliancemesung mittels MEMS®-Technologie bei Patienten unter per os applizierter Chemotherapie zu testen. In dieser Phase der Studie bestand zu diesem Zweck ein enger Kontakt zwischen der Studienleitung und den Patienten, der im Bedarfsfall bzw. auf Nachfrage seitens der Patienten auch Beratung rund um Arzneimittelleinnahme, Verträglichkeit etc. einschloss. Aus diesem Grund und auch wegen der kurzen Beobachtungszeit der Pilotphase konnte bei den hier erhaltenen Ergebnissen nicht davon ausgegangen werden, dass sie den Werten einer Kontrollgruppe (ohne Intervention) entsprechen. Daher konnten sie auch nicht als Grundlage für eine Fallzahlplanung der Hauptphase verwendet werden.

Da keiner der 20 Patienten der Pilotphase Schwierigkeiten mit der Verwendung der MEMS®-Behältnisse hatte und es auch zu keinen technischen Problemen mit der Messung und Auswertung kam, wurde entschieden, das MEMS®-System auch in der Hauptphase zu verwenden.

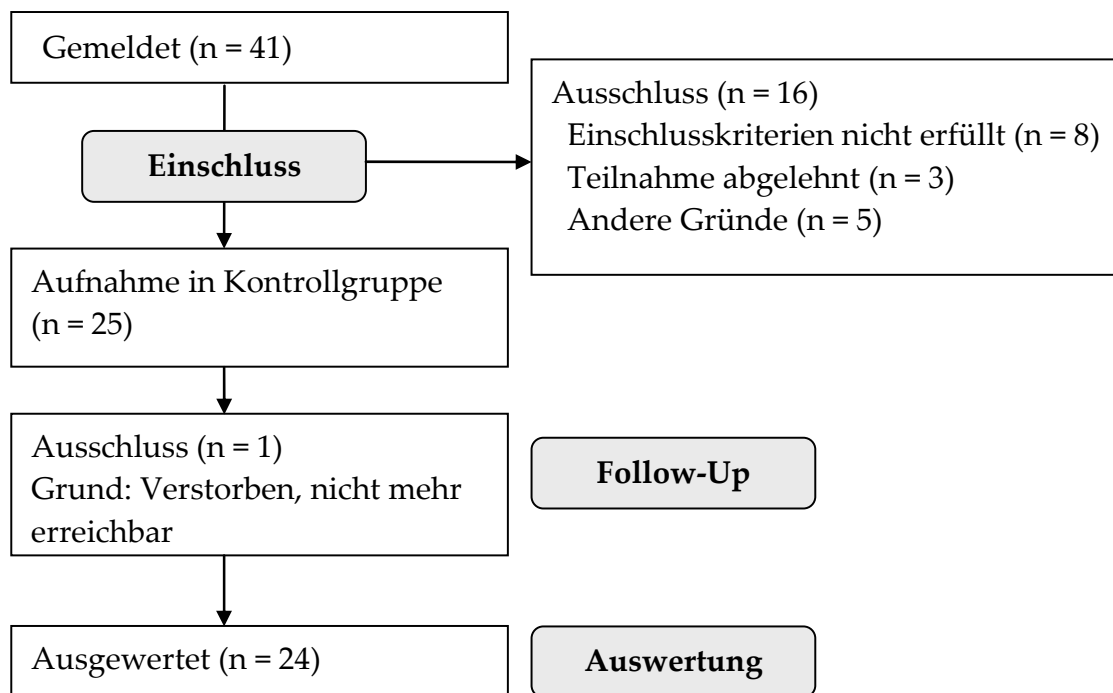
4.2 Hauptphase

4.2.1 Patientenrekrutierung

Patienten für die Hauptphase wurden auf drei ambulanten Stationen in Krankenhäusern (zwei Abteilungen für Innere Medizin und eine Abteilung für Geburtshilfe und Frauenheilkunde) und in drei Praxen niedergelassener Onkologen rekrutiert. Zwischen dem 02. Mai 2006 und dem 03. Juli 2007 wurden dem Studienzentrum von den kooperierenden Onkologen insgesamt 69 ambulante Krebspatienten gemeldet. Von diesen wurden 50 Patienten in die Studie aufgenommen und letztendlich 48 mit in die Auswertung einbezogen. Abb. 4-1 illustriert in einem Flussdiagramm den Ablauf der Rekrutierung in Kontroll- und Interventionsgruppe.

Kontrollgruppe:

Erster Einschluss 02.05.06, letzter Einschluss 17.10.06, letzte Auswertung 08.01.07

**Interventionsgruppe:**

Erster Einschluss 07.12.06, letzter Einschluss 03.07.07, letzte Auswertung 29.10.07

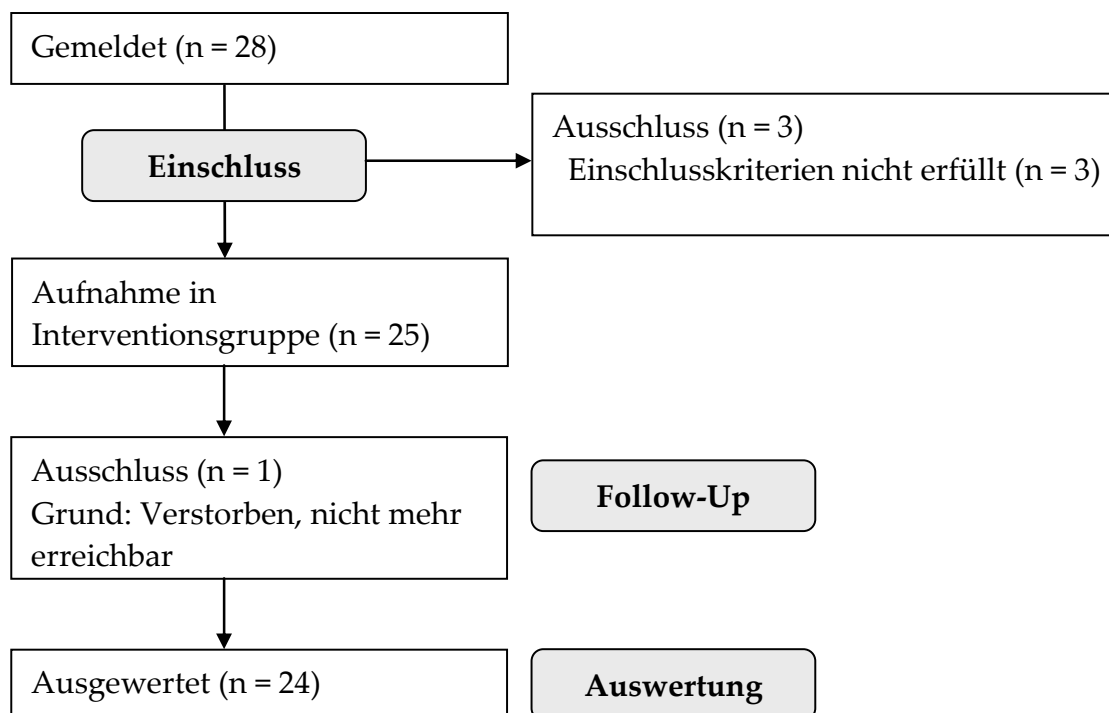


Abb. 4-1 Flussdiagramm zum Studienverlauf

4.2.2 Demographische Daten des Patientenkollektivs

4.2.2.1 Demographische Daten

Wie in Kap. 4.2.1 dargestellt, wurden für die Hauptphase insgesamt 48 Patienten in die Auswertung einbezogen, jeweils 24 in Kontroll- und Interventionsgruppe. Das Alter der Patienten der Kontrollgruppe betrug zu Beginn der Studie im Median 64,5 Jahre (25 %-Quartil: 53,8; 75 %-Quartil: 70,8; Minimum = 39; Maximum = 85 Jahre), in der Interventionsgruppe 61,5 Jahre (25 %-Quartil: 50,3; 75 %-Quartil: 66,8; Minimum = 41, Maximum = 93 Jahre). Die Patienten der Interventionsgruppe waren zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie also im Median um 3,0 Jahre jünger. Dieser Altersunterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0,288$, Mann-Whitney U). Auch hinsichtlich der Anzahl zusätzlich eingenommener per os applizierbarer Arzneimittel unterschieden sich die Patienten der beiden Gruppen nicht signifikant ($p = 0,093$, Mann-Whitney U). Während die Patienten der Kontrollgruppe im Median angaben, zusätzlich zur verordneten Chemotherapie 4,0 Arzneimittel einzunehmen (25 %-Quartil: 2; 75 %-Quartil: 7; Minimum = 0; Maximum = 10 zusätzliche Arzneimittel), ergab diese Abfrage in der Interventionsgruppe eine mittlere Anzahl von 6,0 Arzneimitteln (25 %-Quartil: 3; 75 %-Quartil: 7; Minimum = 1; Maximum = 15 Arzneimittel). Tab. 4-2 zeigt die demographischen Eigenschaften des Patientenkollektivs der Hauptphase.

Tab. 4-2 Charakteristika des Patientenkollektivs

Charakteristikum		Kontrollgruppe		Interventionsgruppe	
		n	%	N	%
Geschlecht	Weiblich	18	75,0	19	79,2
	Männlich	6	25,0	5	20,8
Tumor- entität	Mammakarzinom	12	50,0	12	50,0
	Kolorektalkarzinom	12	50,0	12	50,0

Fortsetzung Tab. 4-2

Charakteristikum		Kontrollgruppe		Interventionsgruppe	
		n	%	N	%
Therapie	Cap	11	45,9	12	50,0
	Cap Beva	3	12,5	2	8,3
	Cap Beva Iri	0	0	1	4,2
	Cap Beva Ox	2	8,3	0	0
	Cap Cet Iri	0	0	1	4,2
	Cap EC	1	4,2	0	0
	Cap Lap	0	0	2	8,3
	Cap Ox	3	12,5	4	16,7
	Cap Pac	1	4,2	2	8,3
	Cap Vin	3	12,5	0	0
Therapieort	Ambulant bei niedergelassenem Onkologen	8	33,3	5	20,8
	Ambulant im Krankenhaus	16	66,6	19	79,2
Familien- stand	Verheiratet/Partner	16	66,6	21	87,5
	Ledig	3	12,5	2	8,3
	Geschieden	1	4,2	0	0
	Verwitwet	3	12,5	1	4,2
	k. A.	1	4,2	0	0
Wohn- situation	Alleine	5	20,8	1	4,2
	Mit Familie/Partner	19	79,2	23	95,8
	k. A.	0	0	0	0

Fortsetzung Tab. 4-2

Charakteristikum		Kontrollgruppe		Interventionsgruppe	
		n	%	N	%
Ausbildung	Volksschule	6	25,0	5	20,8
	Mittlere Reife	8	33,3	9	37,5
	Gesellenprüfung	3	12,5	3	12,5
	Abitur	2	8,3	2	8,3
	Meisterschule	1	4,2	0	0
	Fachhochschule	1	4,2	2	8,3
	Hochschule	1	4,2	3	12,5
	Höherer univ.	1	4,2	0	0
	Abschluss				
	k. A.	1	4,2	0	0

k. A. = keine Angabe

Therapieschemata: Cap = Capecitabin Monotherapie; Cap Beva = Capecitabin + Bevacizumab; Cap Beva Iri = Capecitabin + Bevacizumab + Irinotecan; Cap Beva Ox = Capecitabin + Bevacizumab + Oxaliplatin; Cap Cet Iri = Capecitabin + Cetuximab + Irinotecan; Cap EC = Capecitabin + Epirubicin + Cyclophosphamid; Cap Lap = Capecitabin + Lapatinib; Cap Ox = Capecitabin + Oxaliplatin; Cap Pac = Capecitabin + Paclitaxel; Cap Vin = Capecitabin + Vinorelbin

Alter und Anzahl zusätzlicher per os applizierter Arzneimittel werden im Folgenden noch einmal getrennt für die beiden Tumorentitäten angegeben.

Die untersuchten Mammakarzinompatienten waren zu Beginn der Studie im Median 54,0 Jahre alt (25 %-Quartil: 50; 75 %-Quartil: 65; Minimum = 39; Maximum = 80 Jahre), während das mediane Alter der Kolorektalkarzinompatienten 66,0 Jahre betrug (25 %-Quartil: 60; 75 %-Quartil: 75; Minimum = 46; Maximum = 93 Jahre). Dieser beobachtete Unterschied in der Altersverteilung war statistisch signifikant ($p = 0,001$, Mann-Whitney U).

Im Median nahmen die Patienten mit Mammakarzinom zu Beginn der Studie 4,5 zusätzliche per os applizierte Arzneimittel ein (25 %-Quartil: 3,0; 75 %-Quartil: 7,5; Minimum = 1; Maximum = 15 zusätzliche Arzneimittel) und die Kolorektalkarzinompatienten im Median 5,0 (25 %-Quartil: 3,0; 75 %-Quartil: 7,0; Minimum = 0; Maximum = 13 zusätzliche Arzneimittel). Hier lag kein statistisch signifikanter Unterschied vor ($p = 0,828$, Mann-Whitney U).

4.2.3 Auswertung des primären Endpunkts

Als primärer Endpunkt wurde die tägliche Compliance mit der Capecitabintherapie in Kontroll- und Interventionsgruppe ermittelt. In dieser Arbeit wurde generell zwischen der täglichen Compliance (TC), der täglichen Compliance unter Nicht-Berücksichtigung der therapiefreien Intervalle (TC_{Ther}) und der Gesamtcompliance (GC) unterschieden. Aus Gründen der Übersichtlichkeit werden an dieser Stelle bereits die Ergebnisse in Bezug auf alle diese Complianceparameter mit dargestellt.

Tab. 4-3 zeigt zunächst die Beobachtungsdauer der Compliance mittels MEMS® in beiden Gruppen. Es ist ersichtlich, dass sich die beiden Gruppen zwar nicht statistisch signifikant bezüglich der Beobachtungsdauer unterschieden, die Patienten der Interventionsgruppe aber im Median eine ca. 65 % längere Beobachtungsdauer aufweisen.

Tab. 4-3 Beobachtungsdauer der Compliancemessung

	Beobachtete Tage pro Patient	
	KG	IG
Mittelwert	69,35	89,71
Median	70,00	115,75
SA	41,74	44,05
25 % Quartil	24,25	43,88
75 % Quartil	116,75	118,38
Min	13,00	9,00
Max	128,00	138,00
p-Wert	0,117	

Tab. 4-4 gibt eine Übersicht über die ermittelten Complianceparameter.

Tab. 4-4 Ermittelte Complianceparameter

	GC [%]		TC [%]		TC _{Ther} [%]	
	KG	IG	KG	IG	KG	IG
Mittelwert	90,53	97,88	87,18	96,83	82,96	95,72
Median	96,15	99,00	93,80	98,45	91,35	97,95
SA	17,27	4,62	16,39	3,79	21,24	4,80
25 % Quartil	84,33	96,53	74,73	98,98	70,80	91,20
75 % Quartil	100,00	100,45	94,73	99,50	98,50	100,00
Min	48,30	83,30	36,10	86,40	19,20	84,30
Max	118,50	105,00	100,00	100,00	100,00	100,00
p-Wert	0,069		0,029		0,037	

Die Daten zeigen, dass die Intervention in Form der durchgeführten Pharmazeutischen Betreuung einen deutlich positiven Effekt auf die Compliance der Patienten hatte. Im Hinblick auf die Gesamtcompliance ist dieser Effekt zwar knapp nicht statistisch signifikant, jedoch zeigte sich ein signifikanter Unterschied für die tägliche Compliance und die tägliche Compliance ohne therapiefreie Tage.

Da für die Fallzahlplanung die tägliche Compliance als primärer Endpunkt betrachtet worden war, ist also die Nullhypothese abzulehnen und die Alternativhypothese anzunehmen. Folglich verbessert die durchgeführte Pharmazeutische Betreuung signifikant die Compliance.

Die in Tab. 4-3 und 4-4 zusammengefassten Daten sind in Anhang E als Boxplots dargestellt. Ebenfalls in Anhang E ist eine detailliertere Übersicht zu den Compliancedaten beider Gruppen enthalten.

Tab. 4-5 fasst ergänzend zusammen, wie viele Patienten in beiden Gruppen über den Beobachtungszeitraum jeweils eine Gesamt- bzw. tägliche Compliance unter 90 bzw. 80 % aufwiesen.

Tab. 4-5 Anzahl Patienten unter 90 bzw. 80 % Compliance

	Patienten GC < 90 %	Patienten TC < 90 %	Patienten GC < 80 %	Patienten TC < 80 %
KG	6 (25 %)	7 (28 %)	5 (21 %)	6 (25 %)
IG	2 (8 %)	2 (8 %)	0	0

Auch die drei Endpunkte Gesamtcompliance, tägliche Compliance und tägliche Compliance unter Nicht-Berücksichtigung der therapiefreien Intervalle wurden gesondert bezüglich der beiden untersuchten Tumorentitäten Mamma- (MK) und Kolorektalkarzinom (KK) untersucht. Tab. 4-6 und 4-7 fassen die Ergebnisse für die Kontroll- und Interventionsgruppe zusammen.

Tab. 4-6 Complianceparameter, getrennt nach Tumorentität (Kontrollgruppe)

	GC [%]		TC [%]		TC _{Ther} [%]	
	MK	KK	MK	KK	MK	KK
Mittelwert	96,52	84,55	91,56	82,79	89,25	76,68
Median	98,20	93,80	93,80	93,20	91,35	90,20
SA	12,34	19,82	11,29	19,81	13,80	25,82
25 % Quartil	95,23	71,60	92,93	67,35	89,40	58,35
75 % Quartil	100,00	99,70	99,80	97,63	99,70	96,73
Min	63,00	48,30	64,30	36,10	51,90	19,20
Max	118,50	107,10	100,00	100,00	100,00	100,00
p-Wert	0,160		0,410		0,378	

Tab. 4-7 Complianceparameter, getrennt nach Tumorentität (Interventionsgruppe)

	GC [%]		TC [%]		TC _{Ther} [%]	
	MK	KK	MK	KK	MK	KK
Mittelwert	98,08	97,68	96,28	97,37	95,34	96,09
Median	100,00	97,80	96,95	98,60	96,05	97,95
SA	5,66	3,55	3,88	3,77	4,84	4,95
25 % Quartil	94,90	96,98	93,58	97,63	90,08	96,33
75 % Quartil	101,43	99,80	100,00	99,18	100,00	98,73
Min	83,30	88,20	88,90	86,40	88,90	84,30
Max	105,00	102,70	100,00	100,00	100,00	100,00
p-Wert	0,410		0,713		0,887	

Bei keinem der drei Complianceparameter lässt sich in der Kontroll- und/oder Interventionsgruppe ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Tumorentitäten feststellen. Vergleicht man die Medianwerte zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe, so profitieren die Kolorektalkarzinompatienten tendenziell stärker von der Intervention als die Mammakarzinompatienten.

4.2.4 Auswertung der sekundären Endpunkte

4.2.4.1 Sekundäre Complianceendpunkte

Neben der Betrachtung der täglichen Compliance als primärer Endpunkt und der aus Gründen der Übersichtlichkeit bereits in Kap. 4.2.3 bereits behandelten Gesamtcompliance wurden weitere Parameter zur Ermittlung des Einflusses der Intervention auf die Therapietreue der Patienten ermittelt.

Persistenz

Zur Untersuchung der Persistenz wurden zunächst in beiden Studiengruppen das Überleben, die ärztliche Verordnungsdauer und die tatsächliche Dauer der Therapieausführung durch die Patienten analysiert, wie in Abb. 4-2 und 4-3 in Form von Kaplan-Meier-Plots dargestellt. In Abb. 4-4 ist die Verordnungsdauer in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Interventionsgruppe dargestellt.

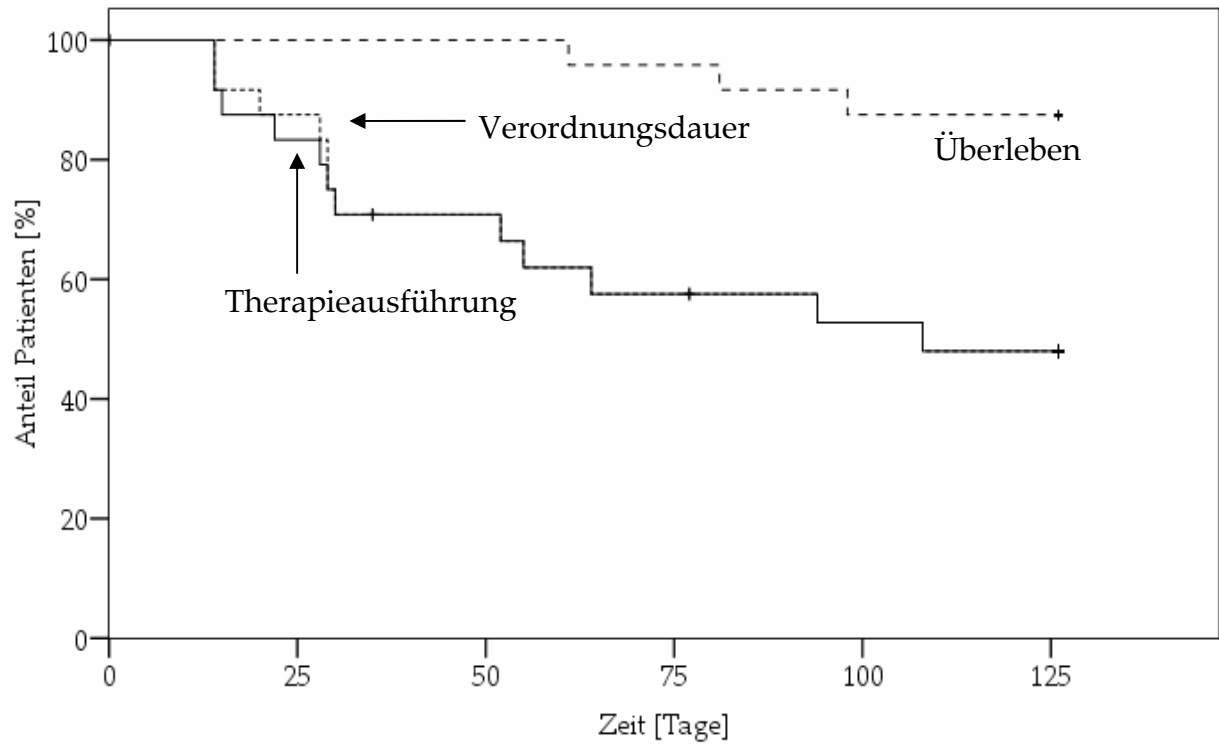


Abb. 4-2 Überleben, Verordnungsdauer und Therapieausführung in der Kontrollgruppe

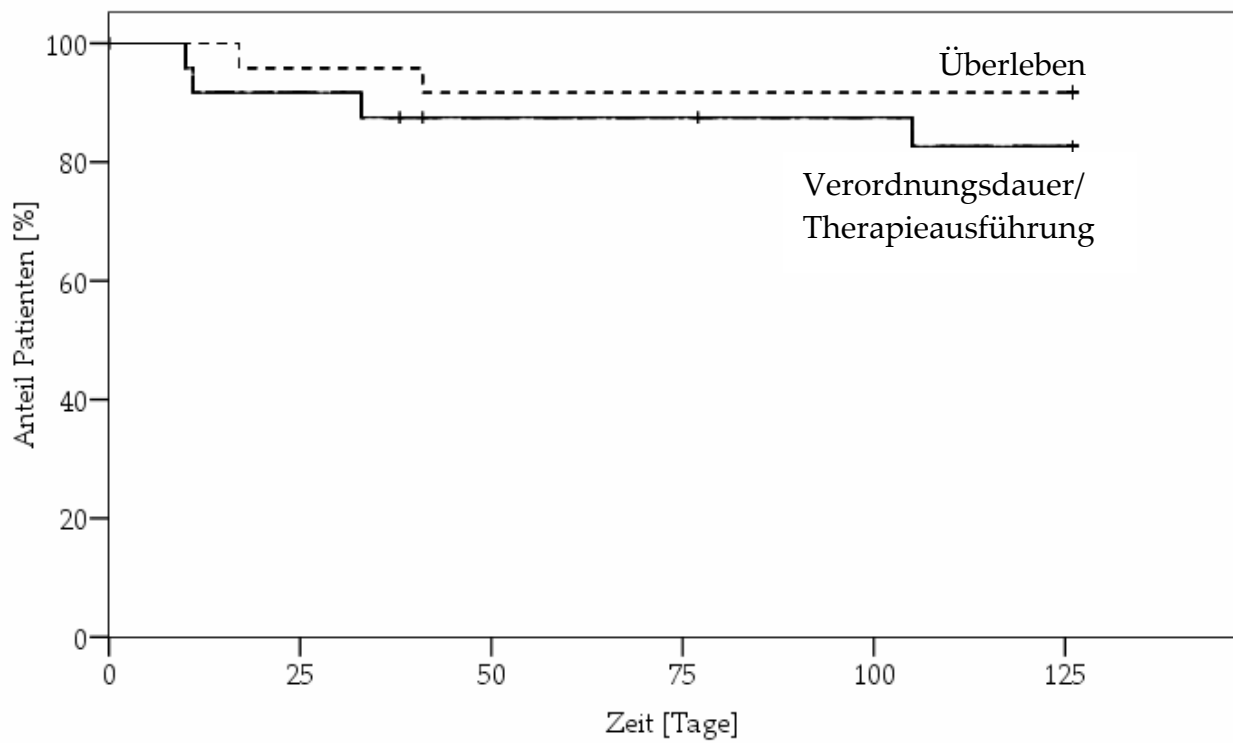


Abb. 4-3 Überleben, Verordnungsdauer und Therapieausführung in der Interventionsgruppe

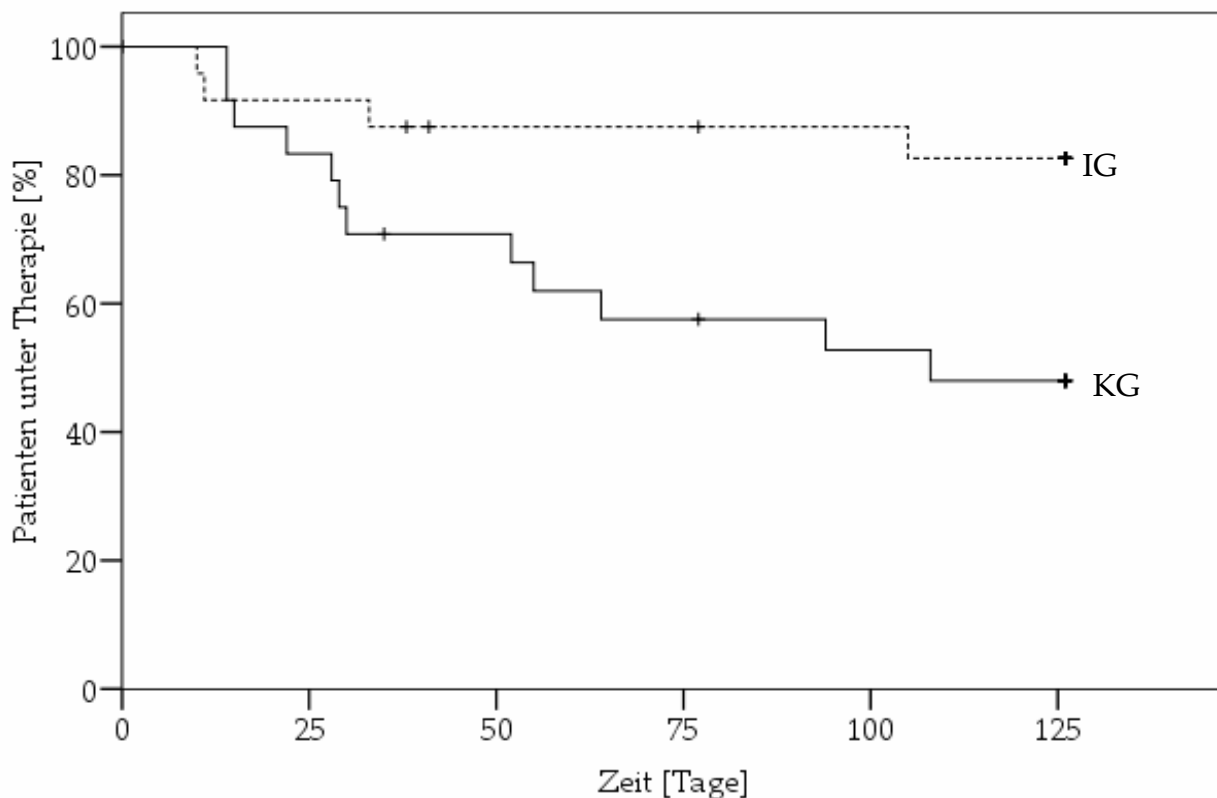


Abb. 4-4 Verordnungsdauer in Kontroll (KG)- und Interventionsgruppe (IG)

Zu beachten ist, dass in der Kontrollgruppe die Daten von zwei Patienten (B12 und C08) zensiert wurden, da in diesen beiden Fällen der Abbruch der Therapie planmäßig nach einer neo-adjuvanten Behandlung mit Capecitabin erfolgte (gekennzeichnet durch eine kurze senkrechten Markierung auf der Kurve). In der Interventionsgruppe wurden die Daten von drei Patienten zensiert. In einem Fall (BI05) endete die Capecitabin-Therapie durch den Tod des Patienten und in zwei weiteren Fällen gab dies das Therapieregime planmäßig vor (CI05 und CI11).

Die Gründe für Therapieabbrüche in der Kontrollgruppe waren in 9 von 12 Fällen starke unerwünschte Arzneimittelwirkungen (meist Diarrhö, Übelkeit) und in einem Fall ein Nichtansprechen auf die Therapie (Verschlechterung). Bei einem Patienten wurde die Therapie aufgrund fehlender Motivation abgebrochen und in einem Fall ist der Grund für den Therapieabbruch unbekannt. In der Interventionsgruppe

waren nur zwei der vier Therapieabbrüche auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zurückzuführen, bei den anderen zwei Patienten wurde die Therapie wegen Nichtansprechens abgebrochen.

Zum Ende der Beobachtungszeit (nach sechs Zyklen bzw. 126 Tagen) lebten in der Kontrollgruppe noch 21 (88 %) und in der Interventionsgruppe noch 22 (92 %) Patienten. In der beobachteten Patientenpopulation bestand kein Problem mit Non-Persistenz, also einem eigenmächtigen Therapieabbruch durch den Patienten. Abb. 4-2 und 4-3 verdeutlichen, dass es lediglich in der Kontrollgruppe innerhalb der ersten 30 Tage drei Fälle gab, in denen ein Patient trotz anhaltender Verordnungsdauer auf eigene Verantwortung die Therapieausführung unterbrach. Wie Abb. 4-2 aber zeigt, wurde in allen drei Fällen kurz darauf die Therapie auch durch den Arzt abgebrochen, die Verordnungsdauer endete also.

Abb. 4-4 zeigt, dass am Ende der Beobachtungszeit in der Kontrollgruppe noch 48 % und in der Interventionsgruppe noch 83 % der Patienten unter Therapie mit Capecitabin standen (zu beachten ist auch hier wieder die statistische Zensur von zwei Datensätzen aus der Kontroll- und drei Datensätzen aus der Interventionsgruppe). Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient der Interventionsgruppe nach 125 Tagen noch seine Capecitabin-Therapie durchführte, lag also um 35 % höher als in der Kontrollgruppe. Diese Beobachtung ist statistisch signifikant, es ergab sich ein p-Wert von 0,019 (Log-Rank).

Einnahmeintervalle

Bei der Auswertung der durch die MEMS®-Behältnisse aufgezeichneten Einnahmeintervalle wurden Intervalle ≥ 24 Stunden nicht berücksichtigt. Tab. 4-8 gibt eine Übersicht über die Ergebnisse der Intervallanalyse.

Tab. 4-8 Einnahmeintervalle < 24 Stunden

	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe
Mittelwert [hh:mm]	12:11	12:00
Median [hh:mm]	12:01	12:00
SA [hh:mm]	2:41	1:51
Min [hh:mm]	0:27	0:59
Max [hh:mm]	23:59	23:59

Abb. 4-5 und 4-6 stellen Histogramme der Einnahmeintervalle in der Kontroll- und der Interventionsgruppe dar.

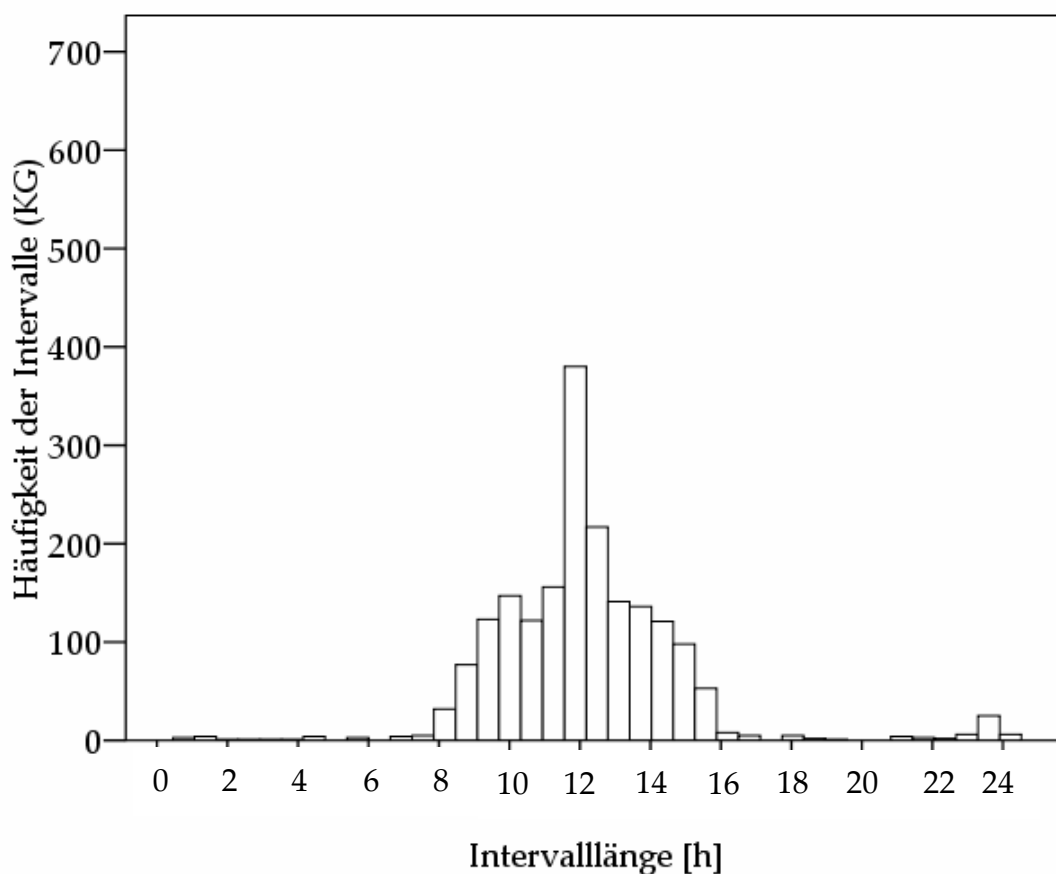


Abb. 4-5 Einnahmeintervalle in der Kontrollgruppe

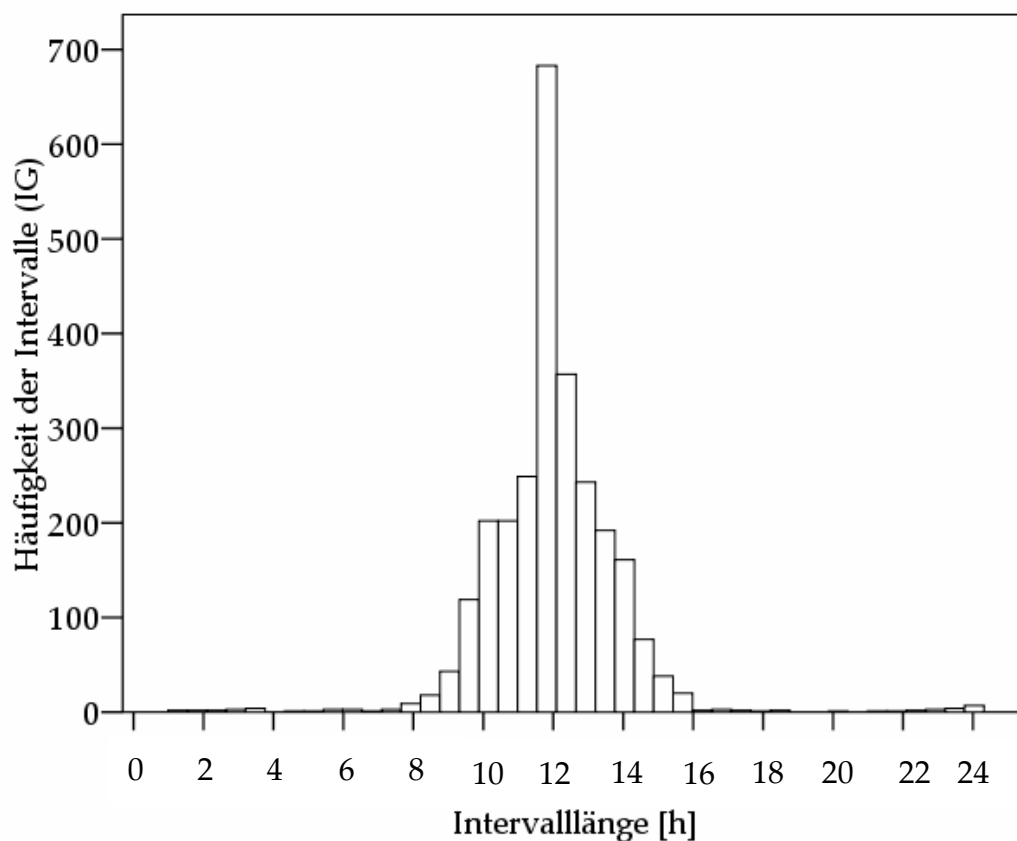


Abb. 4-6 Einnahmeintervalle in der Interventionsgruppe

Für diese Betrachtung wurde eine Grenze von 12 ± 2 Stunden definiert, in der ein Einnahmeintervall als korrekt galt. In der Kontrollgruppe wurden 1897 Intervalle aufgezeichnet, von denen 344 länger als 14 h waren und 332 kürzer als 10 h. In der Interventionsgruppe wurden insgesamt 2667 Intervalle gespeichert (ausgeschlossen wurden auch hier in beiden Gruppen Intervalle ≥ 24 h). In dieser Gruppe waren 240 Intervalle länger als 14 h und 240 Intervalle kürzer als 10 h. In Anhang E findet sich zusätzlich eine Darstellung der in beiden Gruppen gemessenen Intervalle als Box-Plot.

Zur Überprüfung der Aussagekraft dieser Beobachtung wurde das relative Risiko (RR) berechnet, ein Intervall zu finden, das außerhalb der definierten Grenzen liegt.

Hierzu wurde zunächst eine Vierfeldertafel erstellt:

	Intervalle < 10 h / > 14 h	Intervalle ≥ 10 h / ≤ 14 h	Summe
IG	(a) 480	(b) 2187	2667
KG	(c) 676	(d) 1221	1897
Gesamt	1156	3408	4564

Im nächsten Schritt wurde für beide Gruppen das absolute Risiko (AR) berechnet:

$$AR_{KG} = (676 / 1897) \cdot 100 = 35,6 \%$$

$$AR_{IG} = (480 / 2667) \cdot 100 = 18,0 \%$$

Das RR, berechnet für die Interventionsgruppe, beträgt demnach:

$$RR_{IG} = (AR_{IG} / AR_{KG}) \cdot 100 = (0,180 / 0,356) \cdot 100 = 50,6 \%$$

Das Risiko, ein Intervall < 10 h oder > 14 h zu finden, ist in der Interventionsgruppe also halb so groß (0,5 Mal) wie in der Kontrollgruppe.

Weiterhin wurde über die absolute Risikoreduktion (ARR) die *Number Needed to Treat* (NNT) bestimmt:

$$ARR = AR_{KG} - AR_{IG} = 35,6 \% - 18,0 \% = 17,6 \%$$

$$NNT = (1 / ARR) \cdot 100 = (1 / 17,6) \cdot 100 = 5,7$$

Zur Verhinderung eines Intervalls außerhalb der definierten Grenzen müssten also sechs Einnahmeintervalle durch Pharmazeutische Betreuung begleitet werden. Im Falle der zweimal täglichen Einnahme von Capecitabin entspricht dies einem Zeitraum von drei Tagen.

Zur Prüfung auf Zufälligkeit dieses Ergebnisses (Stichprobenvarianz) wurde anschließend der Chi-Quadrat (χ^2) Test nach folgender Formel (Gl. 4-1) durchgeführt:

$$\chi^2 = \frac{(|ad - bc| - N/2)^2 N}{N_1 N_2 M_1 M_2} \quad \text{mit:} \quad \text{Gl. 4-1}$$

$$N = a + b + c + d$$

$$N_1 = a + c \quad N_2 = b + d$$

$$M_1 = a + b \quad M_2 = c + d$$

In diesem Fall ergibt sich mit einem Signifikanzniveau $p < 0,05$ (ein Freiheitsgrad) für Chi-Quadrat der Wert 182,327. Das Ergebnis ist demnach nicht zufällig entstanden, sondern ein Resultat der Intervention.

4.2.4.2 Krankheitsspezifische Lebensqualität (EORTC QLQ-C30)

Globale Gesundheit und Funktionalitätsskalen

Tab. 4-9 zeigt die Lage- und Streumaße der Differenzen der Werte der Globalen Gesundheit (GH) und der Funktionalitätsskalen zwischen erstem und zweitem Messpunkt (t_1-t_0) mit den dazugehörigen p-Werten aus dem U-Test nach Mann und Whitney. Positive Werte entsprechen hierbei einer Verbesserung zum Ausgangsmesspunkt, negative einer Verschlechterung.

Tab. 4-9 Veränderungen der Globalen Gesundheit und der Funktionalitätsskalen von t_0 bis t_1

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			p-Wert
	n	Median	Quartile	n	Median	Quartile	
Globale Gesundheit	20	-8,33	-31,25 8,33	21	0	-20,83 29,17	0,097
Physische Funktionalität	14	0	-13,33 3,33	20	-3,33	-18,33 6,67	0,972
Rollenfunktion	18	-16,67	-33,33 12,50	21	16,67	0 25,00	0,013
Emotionale Funktionalität	17	0	-29,17 12,50	19	8,33	-8,33 25,00	0,127
Kognitive Funktionalität	19	-16,67	-50,00 0	20	0	-16,67 0	0,098
Soziale Funktionalität	19	-16,67	-33,33 0	21	0	-16,67 16,67	0,051

Nur im Fall der Rollenfunktion (RF) war der beobachtete Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant. Hier nahm der Median in der Kontrollgruppe ab, während die Werte der Interventionsgruppe zunahmen. Bei der Globalen Gesundheit (GH), der Emotionalen Funktionalität (EF), Kognitiven Funktionalität (KF) und Sozialen Funktionalität (SF) zeigten sich im Median zwar Verbesserungen in der Interventionsgruppe, bzw. blieben diese Werte im Gegensatz zur Kontrollgruppe stabil, diese waren aber nicht statistisch signifikant unterschiedlich, da die Werte stark streuten. Gleiches gilt auch für den beobachteten Unterschied in der Funktionsskala Physische Funktionalität (PF), die als einzige in der Interventionsgruppe einen niedrigeren Median als in der Kontrollgruppe aufwies.

Tab. 4-10 zeigt die Veränderungen der Globalen Gesundheit und der Funktionalitätsskalen vom ersten bis zum dritten Messpunkt (t_2-t_0).

Tab. 4-10 Veränderungen der Globalen Gesundheit und der Funktionalitätsskalen von t_0 bis t_2

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			p-Wert
	n	Median	Quartile	n	Median	Quartile	
Globale Gesundheit	19	0	-16,67 16,67	19	0	-25,00 25,00	0,930
Physische Funktionalität	17	-6,67	-20,00 3,33	18	-6,67	-15,00 8,33	0,703
Rollenfunktion	18	-16,67	-33,33 0	20	0	-15,50 33,33	0,025
Emotionale Funktionalität	18	-69,46	-81,33 -44,48	19	-63,92	-81,58 -47,50	0,750
Kognitive Funktionalität	19	0	0 16,67	20	-4,17	-16,67 12,50	0,709
Soziale Funktionalität	19	0	-33,33 16,67	20	0	-29,17 16,67	1,000

Für die Globale Gesundheit blieben die Werte der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe im Median stabil, es konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Wie bereits bei der Betrachtung der Veränderungen der Skalen vom ersten bis zum zweiten Messpunkt zeigte auch hier wieder als einzige die Skala für die Rollenfunktion einen signifikanten Vorteil für die Interventionsgruppe, in der die Werte im Median stabil blieben, während sie in der Kontrollgruppe abnahmen.

Symptomskalen

Tab. 4-11 zeigt die Lage- und Streumaße der absoluten Differenzen der Werte der Symptomskalen zwischen erstem und zweitem Messpunkt (t_1-t_0) mit den dazugehörigen p-Werten aus dem U-Test nach Mann und Whitney. Positive Werte entsprechen hierbei einer Verschlechterung zum Ausgangsmesspunkt, negative einer Verbesserung.

Betrachtet man die Mediane, so zeigt nur die Fatigue-Skala einen Vorteil für die Interventionsgruppe, da hier der Wert in der Interventionsgruppe abnimmt, während er in der Kontrollgruppe steigt. In allen anderen Skalen fanden sich bezüglich der Mediane keine Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen. Betrachtet man zusätzlich die Quartile, so zeigten auch die Skalen Nausea/Emesis, Schmerz, Schlaflosigkeit, Appetitmangel, Obstipation und Finanzielle Schwierigkeiten nicht-signifikante, schwache Verbesserungen für die Interventionsgruppe. Die Skalen Dyspnoe und Diarrhö ergaben keine Verbesserung für eine der beiden Gruppen.

Tab. 4-12 zeigt die Veränderung der Symptomskalen über den gesamten Beobachtungszeitraum (t_2-t_0). Hier zeigte hinsichtlich der Mediane wieder nur die Fatigue-Skala einen Vorteil für die Interventionsgruppe, der auch hier nicht statistisch signifikant war. Hinsichtlich der Quartile deuten alle anderen Skalen auf geringfügige Verbesserungen in der Interventionsgruppe hin.

Tab. 4-11 Veränderungen der Symptomskalen von t_0 bis t_1

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			p-Wert
	n	Median	Quartile	n	Median	Quartile	
Fatigue	20	11,11	-11,11 22,22	20	-5,56	-22,22 22,22	0,096
Nausea/Emesis	20	0	-12,50 29,17	21	0	-25,00 16,67	0,538
Schmerz	20	0	0 16,67	20	0	-45,83 16,67	0,105
Dyspnoe	20	0	-33,33 33,33	21	0	0 0	0,784
Schlaflosigkeit	19	0	0 33,33	21	0	-33,33 0	0,133
Appetitmangel	19	0	0 33,33	21	0	-33,33 0	0,056
Obstipation	18	0	0 33,33	20	0	0 0	0,729
Diarrhö	20	0	0 33,33	21	0	0 33,33	0,892
Finanzielle Schwierigkeiten	19	0	0 33,33	21	0	0 0	0,081

Tab. 4-12 Veränderungen der Symptomskalen von t_0 bis t_2

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			p-Wert
	n	Median	Quartile	n	Median	Quartile	
Fatigue	19	0	-33,33 22,22	18	-5,56	-33,33 11,11	0,428
Nausea/Emesis	18	0	-4,17 25,00	20	0	-16,67 16,67	0,363
Schmerz	18	0	-16,67 16,67	18	0	-50,00 0	0,243
Dyspnoe	19	0	0 33,33	20	0	0 0	0,599
Schlaflosigkeit	18	0	-33,33 41,67	20	0	-33,33 25,00	0,480
Appetitmangel	19	0	-33,33 66,67	20	0	-25,00 33,33	0,920
Obstipation	18	0	-8,33 33,33	20	0	-33,33 25,00	0,698
Diarrhö	19	0	0 33,33	20	0	-25,00 33,33	0,882
Finanzielle Schwierigkeiten	19	0	-33,33 33,33	20	0	0 0	0,806

In Anhang E sind zusätzlich die in Tab. 4-9 und 4-10 sowie Tab. 4-11 und 4-12 gezeigten Daten als Boxplots dargestellt.

4.2.4.3 Hand-Fuß-Syndrom

Abb. 4-7 fasst die Patientenangaben zum Schweregrad des Hand-Fuß-Syndroms zu den drei ausgewerteten Abfragezeitpunkten als Box-Plots zusammen.

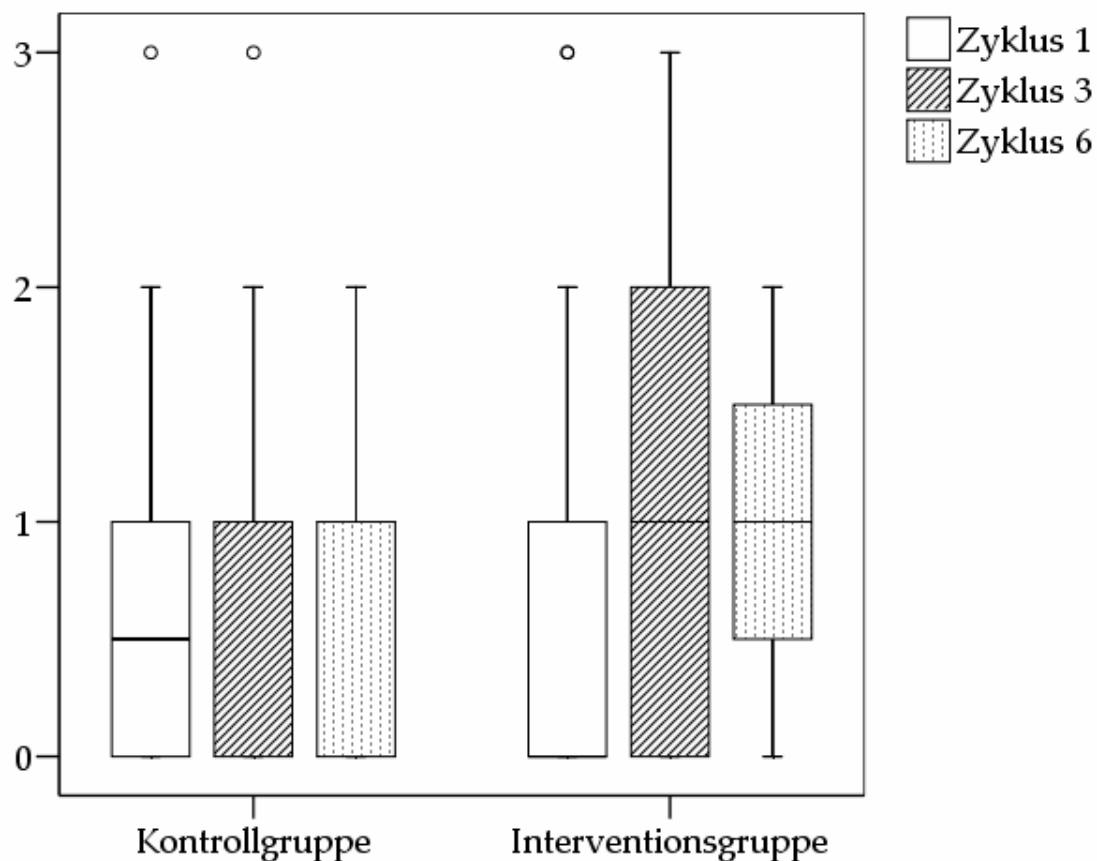


Abb. 4-7 Schweregrad des Hand-Fuß-Syndroms

Anhang E enthält eine tabellarische Zusammenfassung der in Abb. 4-7 dargestellten Daten. Hinsichtlich dieses Endpunkts konnte zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studiengruppen festgestellt werden.

4.2.4.4 Anpassung des Fragebogens zur Patientenzufriedenheit mit der Information

Mit dem Ziel der besseren Verständlichkeit wurden neben der Umformulierung einzelner Items auch zwei Fragen aus der Skala Zufriedenheit mit den Informationsquellen der Fragebogenversion 1.0 in der aktualisierten Version 1.1 in jeweils zwei Items aufgeteilt, sodass der in dieser Arbeit verwendete Fragebogen nun insgesamt aus 16 statt vormals 14 Items bestand. Anhang A enthält den Fragebogen in der ursprünglichen Version 1.0 sowie die angepasste Version 1.1. Die Zugehörigkeit der einzelnen Fragen zu den Subskalen und zur Globalzufriedenheit zeigt Tab. 4-13 für die neue Version 1.1 und im Vergleich für die vorherige Version 1.0 des Fragebogens.

Tab. 4-13 Skaleneinteilung des PS-CaTE-Fragebogens

Skala	Fragen Ver. 1.0	Fragen Ver. 1.1
Zufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung (CT)	1, 5, 6, 7, 12	1, 5, 6, 8, 14
Zufriedenheit mit der Information zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen (SE)	2, 3, 8, 13	2, 3, 9, 15
Zufriedenheit mit der Information zu Vitaminen, pflanzlichen Arzneimitteln und komplementären Therapieoptionen (VC)	4, 9, 14	4, 10, 16
Zufriedenheit mit den Informationsquellen (RS)	10, 11	7, 11, 12, 13

Itemgüte

Zur Bestimmung der Itemgüte wurden Trennschärfe (Item-Total-Korrelation) sowie Homogenität (Inter-Item-Korrelation) bestimmt. Bezüglich Trennschärfe gelten Werte $> 0,5$ als sehr gut, während man den jeweiligen Item bei einem Wert $< 0,3$ aus dem Test entfernen sollte. Tab. 4-14 zeigt eine Übersicht über die ermittelten Trennschärfekoeffizienten der Fragebogenversion 1.1 im Vergleich zu den in der Arbeit von Westfeld [80] bestimmten entsprechenden Werten der Version 1.0.

Tab. 4-14 Trennschärfekoeffizienten der beiden Versionen des Fragebogens

Item-Nr.	Trennschärfekoeffizient	
	Version 1.0 (n = 93)	Version 1.1 (n = 45)
1	0,721	0,644
2	0,725	0,547
3	0,748	0,701
4	0,687	0,552
5	0,677	0,651
6	0,756	0,487
7	0,756	0,491
8	0,807	0,623
9	0,745	0,676
10	0,677	0,556
11	0,713	0,581
12	0,491	0,697
13	0,628	0,555
14	0,594	0,568
15	--	0,561
16	--	0,407

Mit Items 6, 7 und 16 liegen in der neuen Fragebogenversion drei Fragen knapp unter dem geforderten Wert von 0,5, in der alten Fassung traf dies nur auf Item 12 zu. Da jedoch auch in der aktuellen Version 1.1 kein Item einen Trennschärfekoeffizient $< 0,3$ aufweist, bietet der Fragebogen auch in dieser aktualisierten Version weiterhin eine zufrieden stellende Trennschärfe.

Zur Bestimmung der Homogenität wurden die Koeffizienten der insgesamt 136 Korrelationen bestimmt. Hier lagen 45 (33,1 %) Korrelationskoeffizienten über dem geforderten Wert von 0,5 und 18 (13,2 %) unter 0,2, welches bei diesen Korrelationen auf eine eher unzuverlässige Messung der Patientenzufriedenheit hinweist. In der vorherigen Version 1.0 lagen 50 von 91 (55,0 %) Korrelationskoeffizienten über 0,5 und nur ein Wert (1,1 %) unter 0,2. Anhang E enthält eine vollständige Auflistung aller Ergebnisse der Inter-Item-Korrelation der aktualisierten Fragebogenversion 1.1.

Testgüte (Reliabilität)

Zur Bestimmung der Testgüte wurden die Split-Half-Reliabilität nach Spearman-Brown, die innere Konsistenz (Cronbachs Alpha) und die *Alpha-if-item-deleted*-Werte bestimmt. Tab. 4-15 zeigt die Split-Half-Reliabilität und Cronbachs Alpha der aktuellen im Vergleich zur ursprünglichen Fragebogenversion.

Tab. 4-15 *Split-Half-Reliabilität und Cronbachs Alpha der Fragebogenversionen*

		Split-Half-Reliabilität	Cronbachs Alpha
Version 1.0	n = 93	0,893	0,935
Version 1.1	n = 45	0,831	0,898

In Bezug auf die Reliabilitätskoeffizienten sollten Werte $> 0,8$ erreicht werden, Werte $> 0,9$ belegen eine sehr gute Reliabilität. Somit zeichnet sich auch die in dieser Arbeit verwendete aktualisierte Fragebogenversion 1.1 hinsichtlich beider ermittelter Werte durch eine gute Reliabilität aus.

Tab. 4-16 zeigt die *Alpha-if-item-deleted*-Werte der aktuellen sowie der Vorgängerversion des Fragebogens.

Tab. 4-16 „Alpha-if-item-deleted“ Werte der beiden Versionen des Fragebogens

	Version 1.0 (n = 114)	Version 1.1 (n = 45)
1	0,930	0,891
2	0,929	0,893
3	0,930	0,887
4	0,932	0,894
5	0,931	0,890
6	0,929	0,895
7	0,929	0,897
8	0,927	0,891
9	0,929	0,888
10	0,931	0,893
11	0,931	0,891
12	0,935	0,887
13	0,932	0,894
14	0,933	0,892
15	--	0,892
16	--	0,899

Die Werte für die 16 Items der ursprünglichen Fragebogenversion liegen insgesamt etwas höher als die der aktuellen Version 1.1, jedoch sind auch hier alle Werte deutlich größer als 0,7. Insgesamt verschlechtert also kein einzelnes Item die Reliabilität des Fragebogens deutlich, sodass es aus dem Test eliminiert werden müsste.

4.2.4.5 Patientenzufriedenheit mit der Information

Informationsquellen

Zu Beginn der Studie wurden die Patienten aus beiden Studiengruppen zu den bisher von ihnen verwendeten Informationsquellen zu ihrer Krebsbehandlung gefragt. In Abb. 4-8 sind die Ergebnisse dieser Befragung dargestellt (absolute Häufigkeiten).

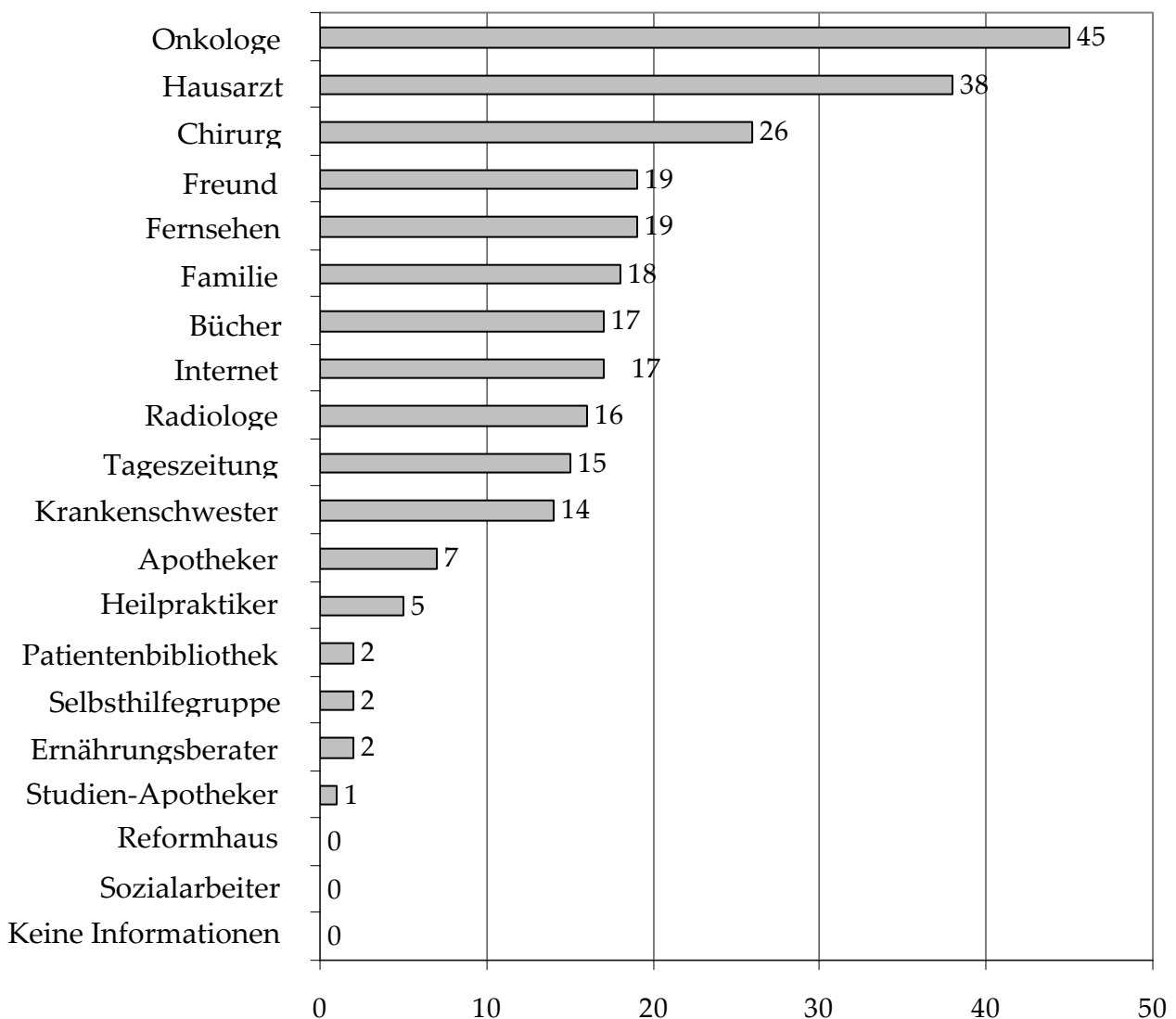


Abb. 4-8 Genutzte Informationsquellen vor Studienbeginn (48 Patienten, 263 Nennungen, Mehrfachnennungen möglich)

Am häufigsten wurde von den Patienten der Onkologe genannt, während der Apotheker als Informationsquelle von sieben Patienten (15 %) als bisher genutzte Informationsquelle genannt wurde. Eine Patientin der Interventionsgruppe nannte den Studien-Apotheker bereits vor Beginn der Studie als Informationsquelle. Diese Patientin war in der Vergangenheit bereits während der Studie von Westfeld [80] pharmazeutisch betreut worden.

Ebenfalls vor Beginn (t_0) und zusätzlich nach Abschluss der Studienteilnahme (nach sechs Zyklen, t_2) wurden die Patienten gebeten, ihre wichtigste Informationsquelle zu benennen. Die Ergebnisse sind in Tab. 4-17 zusammengefasst.

Tab. 4-17 Wichtigste Informationsquellen zu den Zeitpunkten t_0 und t_2 (relative Häufigkeiten als Prozentangaben in Klammern)

Wichtigste Informationsquelle	KG t_0	IG t_0	KG t_2	IG t_2
Onkologe	12 (54,6)	14 (58,3)	11 (64,7)	12 (63,2)
Hausarzt	6 (27,3)	3 (12,5)	3 (17,7)	3 (15,8)
Chirurg	0	2 (8,3)	0	1 (5,3)
Radiologe	0	1 (4,2)	0	0
Studienapotheker	0	0	0	2 (10,5)
Familienmitglied	2 (9,1)	1 (4,2)	1 (5,9)	0
Freund	0	2 (8,3)	0	0
Bücher	1 (4,6)	0	2 (11,8)	0
Internet	1 (4,6)	1 (4,2)	0	1 (5,3)
Gesamt	22	24	17	19

Zufriedenheit mit der Information

Die Zufriedenheit der Patienten mit der Information wurde in dieser Studie zu drei Zeitpunkten gemessen: vor Beginn der Therapie mit Capecitabin und dem ersten Informationsgespräch mit den Studienapothekern (t_0), nach Abschluss von drei Zyklen (t_1) und nach Abschluss von sechs Zyklen, also zum Ende der Teilnahme an der Studie (t_2).

Die Ergebnisse dieser drei Messpunkte sind in Abb. 4-9, 4-10 und 4-11 als Boxplots dargestellt.

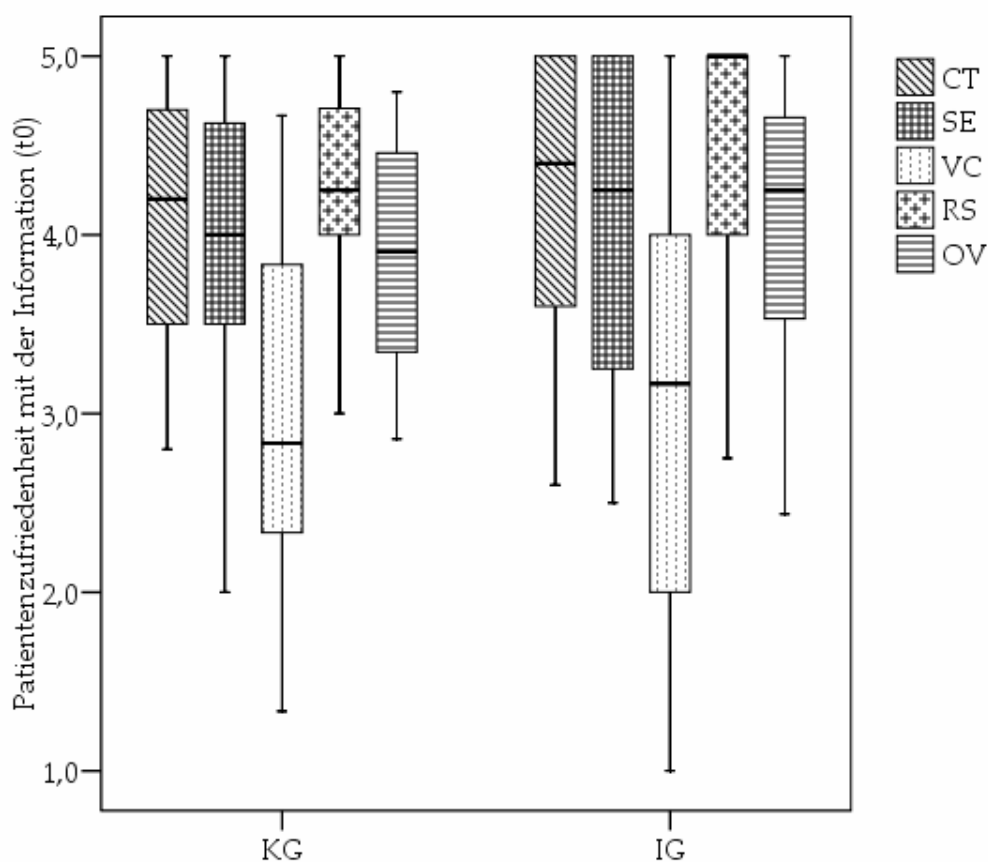


Abb. 4-9 Patientenzufriedenheit mit der Information (t_0 , $n_{KG} = 24$, $n_{IG} = 24$)

Abb. 4-9 verdeutlicht, dass die Patienten in beiden Studiengruppen bereits vor Beginn der Studie relativ hohe Zufriedenheitswerte in allen Skalen erreichten. Deutlich zu erkennen ist, dass in beiden Gruppen die Zufriedenheit mit Informationen zu komplementären Therapieoptionen am schlechtesten bewertet wurde. Zu diesem Zeitpunkt unterschieden sich Kontroll- und Interventionsgruppe

nur in der Skala zur Zufriedenheit mit den Informationsquellen statistisch signifikant voneinander ($p_{CT} = 0,380$, $p_{SE} = 0,239$, $p_{VC} = 0,540$, $p_{RS} = 0,024$, $p_{OV} = 0,183$).

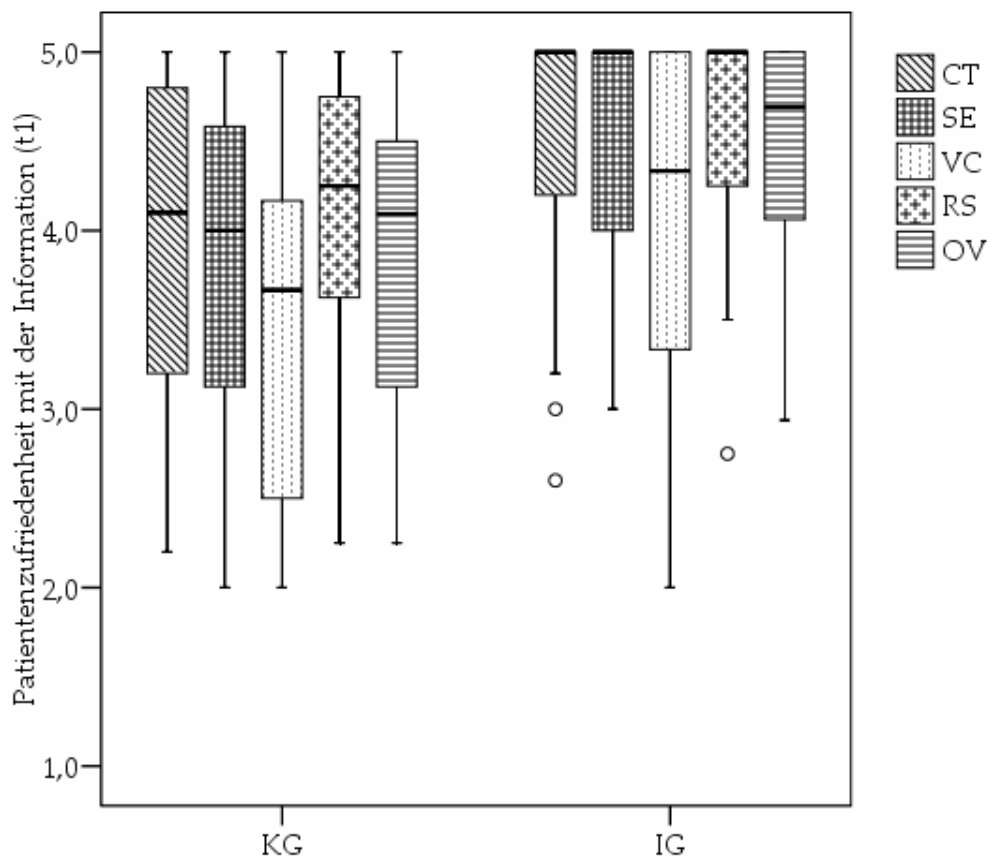


Abb. 4-10 Patientenzufriedenheit mit der Information (t_1 , $n_{KG} = 20$, $n_{IG} = 21$)

Zum Zeitpunkt t_1 , also nach drei Zyklen Therapie mit Capecitabin, unterschieden sich die Werte der Interventionsgruppe bereits in allen Skalen statistisch signifikant von denen der Kontrollgruppe ($p_{CT} = 0,010$, $p_{SE} = 0,004$, $p_{VC} = 0,045$, $p_{RS} = 0,020$, $p_{OV} = 0,007$). Besonders deutlich ist dieser Unterschied in der Zufriedenheit mit der Information zu Nebenwirkungen und der Gesamtzufriedenheit erkennbar.

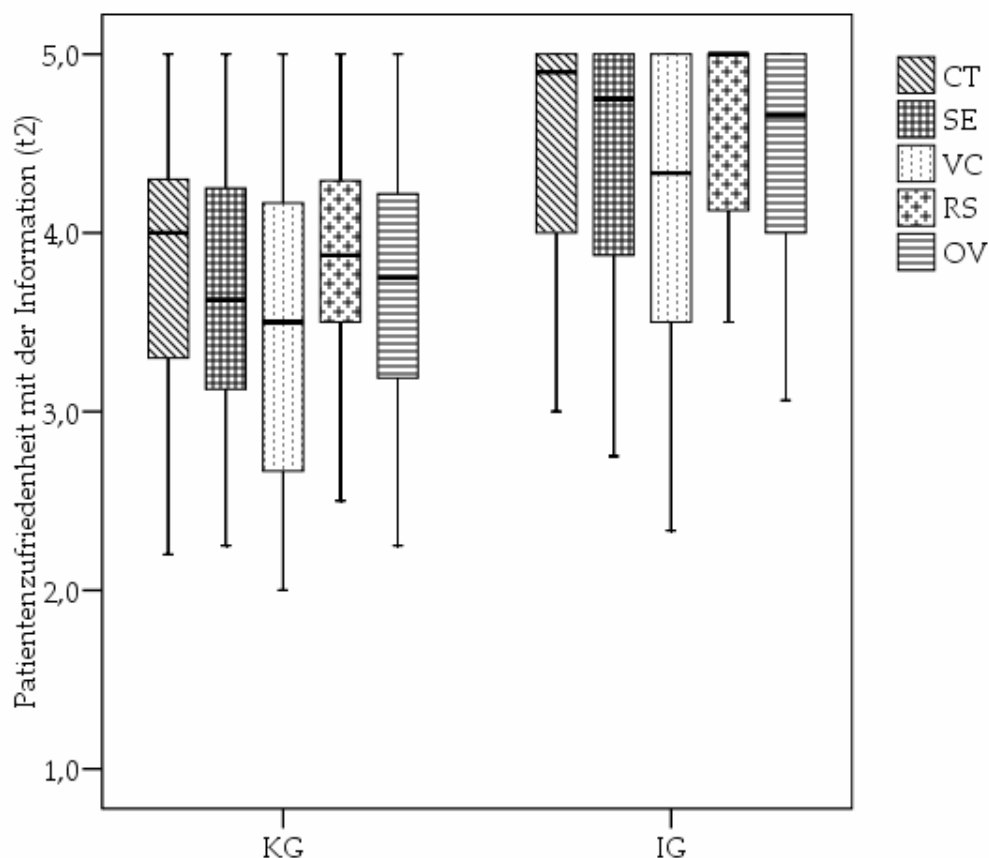


Abb. 4-11 Patientenzufriedenheit mit der Information (t_2 , $n_{KG} = 20$, $n_{IG} = 21$)

Am Ende der Studie, nach sechs Zyklen Chemotherapie, ist die Überlegenheit der Interventionsgruppe in allen fünf Skalen deutlich und statistisch signifikant ($p_{CT2} = 0,012$, $p_{SE2} = 0,002$, $p_{VC2} = 0,020$, $p_{RS2} = 0,001$, $p_{OV2} = 0,002$). Neben den bereits zum Zeitpunkt t_1 festgestellten Unterschieden in den Skalen SE und OV zeigte sich nun auch ein deutlicher Unterschied hinsichtlich der Zufriedenheit mit den Informationsquellen. Doch auch in Bezug auf die Zufriedenheit mit den Informationen zur Behandlung und zu komplementären Behandlungsoptionen waren die Patienten der Interventionsgruppe deutlich zufriedener.

4.2.4.6 Patientenzufriedenheit mit der Pharmazeutischen Betreuung

Tab. 4-18 zeigt die Lage- und Streumaße der Angaben der Patienten der Interventionsgruppe zu ihrer Zufriedenheit mit der erhaltenen Pharmazeutischen Betreuung während der Teilnahme an der Studie. Patienten konnten ihre Antwort

in ganzen Zahlen von „1“ (sehr gut, sehr, ja) bis „5“ (mangelhaft, überhaupt nicht, nein) vergeben.

Tab. 4-18 Patientenzufriedenheit mit der Pharmazeutischen Betreuung

	Interventionsgruppe		
	n	Median	Quartile
Wie zufrieden sind Sie insgesamt mit der Pharmazeutischen Betreuung?	20	1,00	1,00 2,00
Wie zufrieden sind Sie mit der Erreichbarkeit der Studienapotheker?	20	1,00	1,00 1,25
Wie zufrieden sind Sie mit der Zeit, die sich die Studienapotheker für Sie nehmen?	20	1,00	1,00 1,25
Wie zufrieden sind Sie mit der Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen und Wechselwirkungen Ihrer Krebsbehandlung und anderer Medikamente, über Arzneimitteleinnahme bzw. -anwendung sowie ergänzende Therapien durch die Studienapotheker?	20	1,00	1,00 2,00
Waren die Informationen, die Sie rund um Ihre Arzneimitteltherapie von den Studienapothekern erhalten haben, für Sie nützlich?	19	1,00	1,00 1,25
Konnten Sie Ihre Fragen zur Arzneimitteltherapie zu Ihrer Zufriedenheit mit den Studienapothekern besprechen?	19	1,00	1,00 1,00
Würden Sie sich in Zukunft für die Dienstleistung „Pharmazeutische Betreuung“ entscheiden, wenn sie beispielsweise von einer öffentlichen Apotheke oder einem Apotheker im Krankenhaus angeboten würde?	18	1,00	1,00 1,00

Die Daten zeigen eine sehr hohe Zufriedenheit der Patienten mit der Pharmazeutischen Betreuung. Bei den letzten beiden Fragen bezüglich der Möglichkeit, Fragen mit den Studienapothekern besprechen zu können, und der Weiterempfehlung der Pharmazeutischen Betreuung vergaben alle befragten Patienten die Bestnote.

4.2.4.7 Dauer der Patientengespräche

Jedes Gespräch der Apotheker mit den Patienten wurde hinsichtlich der Gesprächsdauer dokumentiert. Tab. 4-19 enthält die Angaben zur Dauer der Erstgespräche. Diese nehmen eine Sonderstellung gegenüber allen Folgegesprächen ein, da hier der Studienablauf sowie Messinstrumente, Zeitplan etc. intensiv erläutert wurden. In der Interventionsgruppe erfolgte während dieses Termins auch das erste pharmazeutische Betreuungsgespräch inkl. Anamnese, Aufklärung und Information und Beantwortung erster Fragen.

Tab. 4-19 Dauer der Erstgespräche

	Dauer [min]	
	KG	IG
Anzahl	23*	24
Median	40,00	75,00
25 % Quartil	30,00	61,25
75 % Quartil	65,00	97,50
Min	20,00	10,00
Max	85,00	140,00
p-Wert	< 0,001	

* Von einem Patienten fehlen die Aufzeichnungen zum Erstgespräch

Erwartungsgemäß unterschied sich die Dauer der Erstgespräche in der Interventionsgruppe statistisch signifikant von der der Kontrollgruppe. In Tab. 4-20 ist die Dauer der Gespräche mit den Patienten der Interventionsgruppe während der Betreuung dargestellt.

Tab. 4-20 Dauer der Patientengespräche während der Betreuung

	Zyklus 1	Zyklus 2	Zyklus 3
Patienten	24	23	22
Gespräche	88	49	44
Gespräche/Patient	3,66	2,13	2,00
	Dauer [min]		
Median	5,00	7,00	4,00
25 % Quartil	8,00	5,00	3,00
75 % Quartil	7,00	12,00	8,00
Min	1,00	2,00	1,00
Max	20,00	44,00	18,00

Fortsetzung Tab. 4-20

	Zyklus 4	Zyklus 5	Zyklus 6
Patienten	22	22	22
Gespräche	36	41	46
Gespräche/Patient	1,64	1,86	2,09
	Dauer [min]		
Median	5,50	5,00	7,00
25 % Quartil	3,25	3,00	4,75
75 % Quartil	9,75	11,00	10,25
Min	1,00	1,00	1,00
Max	28,00	30,00	36,00

Die Patientengespräche in der Interventionsgruppe dauerten im Median zwischen vier und sieben Minuten. Im ersten Zyklus fanden im Durchschnitt pro Patient 3,66 Gespräche statt. In Zyklus 4 führten die Studienapotheker durchschnittlich 1,64 Gespräche pro Patient. In allen übrigen Zyklen schwankte dieser Wert um zwei Gespräche.

5 DISKUSSION

5.1 Methodische Überlegungen

5.1.1 Evaluation der Pharmazeutischen Betreuung

Diese Studie wurde multizentrisch und prospektiv in einem „zeitlich versetzten Kontrollgruppendesign“ durchgeführt. Die Endpunkte wurden zunächst in der Kontroll- und im Anschluss in der Interventionsgruppe gemessen. Da die intensivierete Pharmazeutische Betreuung als komplexe Intervention betrachtet werden muss, waren einige Kompromisse bezüglich des Studiendesigns unumgänglich [119]. Eine Randomisierung hätte zu diversen Problemen führen und so einen Selektionsbias verursachen können. In onkologischen Praxen bzw. Ambulanzen besteht für Patienten häufig die Möglichkeit, miteinander ins Gespräch zu kommen und sich über ihre Therapie und die erhaltene Betreuung auszutauschen. Es wäre unmöglich gewesen zu verhindern, dass Patienten der Kontrollgruppe bemerkt hätten, dass andere Patienten durch die Studienapotheker mehr Informationen und eine intensivere Betreuung erhielten. Besonders onkologische Patienten bedürfen einer intensiven Betreuung. Es wäre unter diesen Umständen weder praktikabel noch ethisch vertretbar gewesen, den Patienten der Kontrollgruppe konsequent die intensivierete Pharmazeutische Betreuung vorzuenthalten. Außerdem könnte der regelmäßige Kontakt mit den Studienapothekern über eine längere Zeit auch einen Einfluss auf die Wahrnehmung der Compliance durch die beteiligten Ärzte und das Pflegepersonal genommen haben. Dieser „Lerneffekt“ hätte unweigerlich zu einem *Performance-Bias* in Bezug auf die Ergebnisse der Kontrollgruppe geführt. Daher wurde gemäß Studienprotokoll in jeder teilnehmenden Praxis bzw. Ambulanz zunächst die Kontroll- und anschließend die Interventionsgruppe rekrutiert.

Für eine wissenschaftliche Nutzenbewertung der Pharmazeutischen Betreuung ist eine Standardisierung der Betreuungsprozesse wichtig. Dieses Ziel wurde auch in der vorliegenden Arbeit verfolgt. Die Durchführung der Leistungen im Rahmen der

intensivierten Pharmazeutischen Betreuung war nur auf den Autor dieser Arbeit und eine weitere Studienapothekerin beschränkt. Durch das speziell auf das untersuchte Patientenkollektiv zugeschnittene Betreuungskonzept und die Orientierung an dem hierzu verwendeten Betreuungsplan (s. Anhang D) kann von einer weitestgehend einheitlichen Betreuungsroutine bei den Patienten der Interventionsgruppe ausgegangen werden.

Kennie et al. beschreiben die Bedeutung der Auswahl geeigneter Endpunkte in Studien zur Nutzenbewertung der Pharmazeutischen Betreuung [124]. Nach einer Arbeit von Mullins et al. sollte sich jede Evaluation einer Pharmazeutischen Betreuung nach Möglichkeit mit strukturellen Parametern (z.B. Patientenunterlagen), Prozessparametern (z.B. fortlaufende Arzneimittelanamnese) und tatsächlichen Endpunkten, die relevant für die untersuchte Erkrankung sein müssen (z.B. unerwünschte Arzneimittelwirkungen), beschäftigen [125]. Die Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) fordern eine Kombination traditioneller (z.B. Überlebensrate) mit hermeneutischen Endpunkten (z.B. Lebensqualität) [126]. Die Auswahl der in dieser Studie untersuchten Endpunkte erfüllt diese Anforderungen und ist daher prinzipiell geeignet, um den Nutzen der Pharmazeutischen Betreuung für das definierte Patientenkollektiv darzustellen.

Die Information bzw. Aufklärung von Patienten und allen an der Patientenversorgung beteiligten Partnern ist ein elementarer Bestandteil jeder Pharmazeutischen Betreuung. Die Betreuung in dieser Studie wurde in Ergänzung zu den mündlich vermittelten Inhalten durch schriftliche Materialien unterstützt. Es ist bekannt, dass dieses Vorgehen eine sinnvolle Hilfe in der nachhaltigen Information der Patienten darstellt [127]. Um sich durch interdisziplinäre Pharmazeutische Betreuung effektiv für das Erreichen des optimalen Behandlungsziels einzusetzen, fordert eine Arbeit aus dem Jahr 2003 das Arbeiten nach Prinzipien „evidenzbasierter Pharmazie“ [128]. Die Studienapotheker waren bemüht, alle im Rahmen dieser Arbeit an Patienten, aber auch an Ärzte und Pflegepersonal, weitergegebenen Informationen gemäß dem aktuellen Stand

entsprechender Leitlinien etc. zu vermitteln. Auch dies ist von zentraler Bedeutung, um Pharmazeutische Betreuungsprozesse standardisiert auf hohem Niveau zu entwickeln und zu implementieren.

Ein wichtiger Schritt zur Erweiterung des Angebots der Pharmazeutischen Betreuung onkologischer Patienten wäre eine Einbeziehung öffentlicher Apotheken im Sinne einer schnittstellenübergreifenden Versorgung (*Seamless Care*) [129]. Hierzu würde im Falle eines in einer onkologischen Krankenhausambulanz behandelten Patienten z.B. auch eine intensive Vernetzung mit dem Hausarzt gehören. Über den besonders von in öffentlichen Apotheken beschäftigten Pharmazeuten befürchteten zusätzlichen Arbeitsaufwand im Rahmen einer Neueinführung Pharmazeutischer Betreuungskonzepte gibt die Auswertung der Gesprächszeiten in dieser Arbeit Aufschluss (s. Kap. 4.2.4.7). Dass anfänglich ein erhöhter Zeitaufwand einkalkuliert werden muss, ist nicht von der Hand zu weisen. Die Auswertungen der vorliegenden Arbeit zeigen jedoch, dass spätere Betreuungsgespräche schon mit einem medianen Zeitaufwand von 10 Minuten pro Gespräch sehr großzügig geplant wären. Allerdings muss zusätzliche Arbeitszeit für die Vor- und Nachbereitung inkl. Dokumentation dieser Gespräche einkalkuliert werden. Diese wurden in der vorliegend beschriebenen Studie ebenso wenig erfasst wie die notwendige Zeit zur Durchführung von Literaturrecherchen und Interaktionschecks, die Erstellung von Einnahmeplänen, das Führen von Gesprächen mit Ärzten, Pflegern etc. An dieser Stelle muss nachdrücklich darauf hingewiesen werden, dass der Zeitaufwand zur Umsetzung der Pharmazeutischen Betreuung zwar eine wesentliche, aber natürlich nicht die alles entscheidende Rolle spielt. Mehrere internationale Arbeitsgruppen haben sich bereits intensiv mit zu überwindenden Hürden im Zuge einer breiten Implementierung intensivierter patientenorientierter pharmazeutischer Dienstleistungen beschäftigt. Sie konnten zeigen, dass hierzu ein multidimensionaler Ansatz erforderlich ist, der z.B. Aspekte der Ausbildung, des eigenen Berufsverständnisses (auch gegenüber anderen Heilberufen), der Verantwortlichkeiten, Kommunikation und Refinanzierung berücksichtigen muss [53,130-132].

Eine zentrale Erfahrung aus der in dieser Studie durchgeführten Pharmazeutischen Betreuung ist, dass diese nur im persönlichen Kontakt mit dem Patienten Erfolg haben kann. Es ist die feste (wenn auch im wissenschaftlichen Sinne nicht eindeutig belegbare) Überzeugung des Autors der vorliegenden Arbeit, dass Patienten am meisten durch die Betreuung eines ihnen persönlich bekannten Apothekers profitieren. Eine auf persönlichem Vertrauen basierende Beziehung zwischen dem Patienten und dem Apotheker ist die Grundvoraussetzung nicht nur für das Erfragen wichtiger Informationen vom Patienten sondern auch für die erfolgreiche Vermittlung krankheits- und therapierelevanter Inhalte an den Patienten.

5.1.2 Patientenkollektiv

Zunächst ist festzuhalten, dass mit jeweils drei Rekrutierungszentren sowohl Patienten aus dem ambulanten Klinik- als auch aus dem onkologischen Praxisbereich in diese Studie eingebracht wurden. Insgesamt wurden 13 Patienten von niedergelassenen Onkologen und 35 Patienten in Klinikambulanzen behandelt. Es liegen keine Daten darüber vor, wie viele Krebspatienten die jeweils rekrutierenden Onkologen über den Studienzeitraum insgesamt behandelt haben bzw., ob den Studienapothekern tatsächlich jeder in Frage kommende Patient gemeldet wurde. Hieraus resultiert auch die Frage, ob durch die beteiligten Onkologen möglicherweise (bewusst oder unbewusst) bereits eine gewisse Vorselektion der Patienten stattfand. So könnte z.B. der für den Einschluss in die Studie notwendige erste Schritt in Form der Patienteninformation durch den Arzt durch äußere Faktoren wie Zeitmangel im Einzelfall erschwert worden sein. Daher lässt sich die Aussagekraft der Verteilung zwischen niedergelassenem und ambulantem Krankenhausbereich nicht sinnvoll diskutieren. Sicher scheint lediglich, dass eine große Krankenhausambulanz über einen festgelegten Zeitraum deutlich mehr Krebspatienten behandeln dürfte als eine onkologische Praxis. Folglich wäre für zukünftige Projekte eine weitere Optimierung des Melde- bzw. Rekrutierungsvorgangs wünschenswert. Die Gewährleistung, alle potenziellen Patienten gemeldet zu bekommen, wäre jedoch nur durch eine feste Integration des

Studienapotheekers in die Abläufe der onkologischen Ambulanz möglich. Hierdurch würde andererseits die multizentrische Durchführung der Studie erheblich erschwert.

Die meisten Patienten wurden aus dem Johanniterkrankenhaus Bonn in die Studie eingebracht (2 Mamma-, 5 Kolorektalkarzinompatienten in der Kontroll- und 4 Mamma-, 10 Kolorektalkarzinompatienten in der Interventionsgruppe). Aus der Frauenklinik der Universität Bonn wurden jeweils 5 Mammakarzinom-patientinnen in Kontroll- und Interventionsgruppe ausgewertet. Aus den drei onkologischen Praxen ging jeweils mindestens ein Patient in die Auswertung der Kontroll- und Interventionsgruppe ein. Leider ist es nach 4 Patienten in der Kontrollgruppe nicht mehr gelungen, Patienten aus der medizinischen Poliklinik der Universität Bonn für die Interventionsgruppe zu rekrutieren. Da in Europa unter 1 % der Brustkrebsfälle bei Männern auftreten, ist weiterhin erwähnenswert, dass an dieser Studie auch ein Mann mit Mammakarzinom teilnahm [133].

Betrachtet man die demographischen Daten des Patientenkollektivs, so lässt sich im Hinblick auf eine anzustrebende Strukturgleichheit der Studiengruppen zunächst eine gleichmäßige Aufteilung der beiden untersuchten Tumorentitäten auf Kontroll- und Interventionsgruppe feststellen. Auch in Bezug auf das Geschlecht der Patienten wurde ein gleichmäßig verteiltes Patientenkollektiv untersucht. Neben 23 Brustkrebspatientinnen und einem männlichen Brustkrebspatienten verteilten sich die weiteren 10 männlichen Studienteilnehmer jeweils zur Hälfte auf die Kontroll- und Interventionsgruppe der Kolorektalkarzinompatienten. Auf den ersten Blick spricht auch die Betrachtung der Therapieschemata für eine ausgewogene Verteilung. In Kontroll- (11 von 24) und Interventionsgruppe (12 von 24) erhielten jeweils rund die Hälfte der Patienten eine Monotherapie mit Capecitabin. Wegen der mit 48 Patienten aber insgesamt relativ geringen Fallzahl kam eine Subgruppenanalyse in Bezug auf die verschiedenen Regime nicht in Frage.

Hinsichtlich des Alters ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe. Der festgestellte signifikante Unterschied zwischen den beiden Tumorentitäten war hingegen zu erwarten. Das mittlere

Erkrankungsalter beim Mammakarzinom liegt um sieben Jahre unter dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs insgesamt [134]. Wegen der geringen Fallzahl der Studie wurde lediglich für die Parameter zur Compliance eine Subgruppenanalyse zum Parameter Tumorentität durchgeführt. Bezüglich der zusätzlichen Anzahl per os applizierter Arzneimittel konnte zwischen den beiden Studiengruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

Auffällig ist der Unterschied in den Patientenangaben zur Wohnsituation. Während in der Kontrollgruppe 20,8 % der Patienten angaben, alleine zu leben, traf dies nur auf 4,2 % der Patienten in der Interventionsgruppe zu. Würde sich dieser Unterschied in einer Studie mit einem deutlich größeren Patientenkollektiv finden, wäre eine entsprechende Subgruppenanalyse zum Einfluss eines gemeinsam mit dem Patienten wohnenden Lebenspartners besonders auf die Endpunkte Compliance und Lebensqualität sicherlich sinnvoll. Man könnte z.B. erwarten, dass ein im Haushalt wohnender Lebenspartner einen positiven Einfluss auf die Compliance nehmen könnte, da er z.B. den Patienten an die Einnahme erinnern könnte. Auch eine weitere Unterteilung der Patienten in unterschiedliche Phasen ihrer Krebserkrankung (z.B. Tumorstatus) und -behandlung (z.B. adjuvant / neoadjuvant / palliativ) wäre sinnvoll, käme aber nur bei einer deutlich größeren Patientenzahl in Frage.

Unter Berücksichtigung der diskutierten Einschränkungen durch die geringe Fallzahl ist die Strukturgleichheit in dieser Studie jedoch insgesamt als zufrieden stellend zu beurteilen.

5.2 Nutzenbewertung der Pharmazeutischen Betreuung

Als Vorbemerkung muss festgestellt werden, dass die bereits in Kap. 5.1.2 diskutierten Einschränkungen hinsichtlich des heterogenen und begrenzten Patientenkollektivs bei der Diskussion aller in dieser Arbeit festgestellten Ergebnisse berücksichtigt werden müssen.

5.2.1 Compliance

Als Grundlage zur Bestimmung der Compliance dienten in dieser Arbeit die von Vrijens et al. postulierten Parameter Gesamt- und tägliche Compliance [135]. Um die Aussagekraft der Ergebnisse hinsichtlich einer potenziellen Complianceförderung zu verstärken, wurden aber bereits in der Studienplanung weitere Compliance relevante Endpunkte definiert. Außerdem handelte es sich bei den durchgeführten Interventionen zur Complianceförderung um eine Kombination der in Kap. 1.3.6 beschriebenen Kategorien. Neben einer ausführlichen Patientenschulung (Eduktion) wurden die Patienten durch die regelmäßigen Kontakte mit den Studienapothekern an die ordnungsgemäße Tabletteneinnahme erinnert (Verhaltensbeeinflussung). Zudem erfolgte durch die gemeinsam mit dem Patienten durchgeführte Kontrolle des Hand-Fuß-Syndroms und weiterer relevanter Symptome auch ein fortlaufendes Monitoring.

Insgesamt konnte die Intervention in Form intensiver Pharmazeutischer Betreuung durch die Studienapotheker die Compliance der Patienten mit der verordneten Capecitabin-Therapie deutlich verbessern. Betrachtet man den primären Endpunkt tägliche Compliance, sowie die tägliche Compliance ohne Berücksichtigung der therapiefreien Intervalle, zeigt sich dieser Effekt mit statistischer Signifikanz ($p_{TC} = 0,029$; $p_{TC_{Ther}} = 0,037$; Mann-Whitney U). Die gesonderte Betrachtung der täglichen Compliance ohne Therapiepausen (TC_{Ther}) ist auch deswegen von Bedeutung, da Patienten typischerweise während der therapiefreien Intervalle kaum Fehlverhalten bezüglich Compliance zeigen. Es ist

z.B. äußerst unwahrscheinlich, dass ein Patient am dritten Tag einer siebentägigen Therapiepause plötzlich eine einmalige Tabletteneinnahme durchführt (vgl. hierzu auch Tab. E-1 und E-2 im Anhang).

Die Intervention führte zu einer Abnahme der Variabilität in Bezug auf alle untersuchten Complianceparameter. Besonders deutlich wird der Erfolg der Pharmazeutischen Betreuung durch die Tatsache, dass nach erfolgter Intervention kein Patient eine Gesamtcompliance oder tägliche Compliance unter 80 % zeigte. Dieser Betrachtungsweise der ermittelten Complianceparameter ist besondere Bedeutung zuzumessen. So erlaubt die alleinige Nennung der ermittelten medianen täglichen Compliance in der Kontrollgruppe von 93,80 % keine Betrachtung der immerhin 6 (25 %) Patienten dieser Gruppe, die an mindestens jedem fünften Tag das Arzneimittel nicht wie verordnet einnahmen. Es wäre aus therapeutischer Sicht erstrebenswert, solche Patienten möglichst frühzeitig zu identifizieren, um rechtzeitig mit compliancefördernden Maßnahmen einer Gefährdung des Behandlungserfolgs durch Non-Compliance entgegenwirken zu können. Eine fortlaufende Begleitung des Patienten durch *Measurement Guided Medication Management* (MGMM) könnte hier einen wertvollen Beitrag leisten, indem man durch MEMS® generierte Complianceprofile in regelmäßigen Betreuungsgesprächen verwendet, um gemeinsam mit dem Patienten Defizite zu identifizieren und Möglichkeiten der Complianceförderung zu diskutieren [102].

Einschränkend muss hierzu festgestellt werden, dass die verwendete 80 % Grenze eine rein empirisch definierte Grenze darstellt. Wünschenswert wäre eine Definition erstrebenswerter Complianceraten für jedes einzelne Arzneimittel bzw. Krankheitsbild, z.B. auf der Basis von klinischen Studien, um auf diese Weise eine Complianceförderung auch hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz einschätzen zu können. Auch in Bezug auf die Optimierung der Regelmäßigkeit der Einnahmeintervalle war es jedoch trotz intensiver Recherche nicht möglich, für den in dieser Studie untersuchten Arzneistoff Capecitabin ein auf klinischen Daten basierendes Mindestmaß an Compliance zu definieren, das für den gewünschten Therapieerfolg nötig ist. Die Bedeutung des Nachweises eines positiven Effekts auf

klinisch relevante Endpunkte diskutierten Kripalani et al. 2007 in einer systematischen Übersichtsarbeit und kamen zu dem Ergebnis, dass diese Korrelation nur in den wenigsten Studien zur Compliance erbracht wird [136].

Betrachtet man die ermittelten Complianceparameter, so finden sich bezüglich der Gesamtcompliance mehrfach Werte $> 100\%$. Durch Analyse der einzelnen MEMS®-Patientenprofile lässt sich jedoch ausschließen, dass es sich hierbei um das wissenschaftlich bereits lange bekannte Phänomen der *Over-Compliance*, also eine bewusste Mehreinnahme des Arzneimittels über die verordnete Dosierung hinaus, handelt [137]. Vielmehr handelt es sich hierbei um vereinzelte versehentliche Mehrfacheinnahmen. Patienten berichteten z.B. auf Nachfrage, dass sie „abends um 22 Uhr einfach nicht mehr sicher waren“, ob sie das Arzneimittel bereits eingenommen hatten. Um sicherzugehen, hätten sie dann die Tabletten spät abends nochmals eingenommen.

Die für die Parameter Gesamtcompliance, tägliche und tägliche Compliance ohne therapiefreie Intervalle durchgeführte Subgruppenanalyse ergab nur eine tendenziell stärkere mediane Verbesserung in der Gruppe der Kolorektalkarzinompatienten. Es wäre interessant, an einer größeren Studienpopulation zu untersuchen, ob sich dieser Trend bestätigt und hier möglicherweise Korrelationen mit indikationsspezifischen Faktoren wie Alter, Therapieregime etc. identifiziert werden können.

Die längere Beobachtungsdauer der Compliance in der Interventionsgruppe hängt mit den Ergebnissen der durchgeführten Untersuchungen zur Persistenz zusammen. Die Kaplan-Meier-Plots zu Überleben, Verordnungsdauer und Therapieausführung zeigen, dass es in dem beobachteten Patientenkollektiv keine Probleme mit vorzeitigen eigenmächtigen Therapieabbrüchen durch die Patienten gab. Dass dies in der Therapie anderer chronischer Erkrankungen hingegen ein ernstzunehmendes Problem darstellt, zeigten zuletzt Vrijens et al. in ihrer Arbeit zur Compliance von Patienten unter antihypertensiver Therapie. Hier lag der Anteil der Patienten, die im Sinne einer Non-Persistenz die verordneten Arzneimittel nicht mehr einnahmen, nach sechs Monaten bei 34% [138]. Auch wenn die Beobachtungszeit der vorliegenden Arbeit nur maximal 126 Tage betrug, kann man aus den Ergebnissen

schließen, dass patientenbedingte Non-Persistenz in der Capecitabin-Therapie keine Rolle spielt. Möglicherweise spielt das Therapieverständnis onkologischer Patienten hier eine Rolle. Krebspatienten wissen, dass das einzunehmende Zytostatikum ihre womöglich einzige Chance auf eine Heilung bzw. Lebensverlängerung ist. Es geht aus Sicht des Patienten immer um die Therapie einer existentiell bedrohlichen Erkrankung. Außerdem ist im Falle der Capecitabin-Therapie bereits durch den mindestens alle drei Wochen stattfindenden Kontakt zum Onkologen gewährleistet, dass der Patient sich regelmäßig mit dieser Therapie beschäftigt.

Bemerkenswert ist das Ergebnis, dass die Patienten der Interventionsgruppe über einen signifikant längeren Zeitraum mit Capecitabin therapiert wurden. Da in überproportional vielen Fällen in der Kontrollgruppe der Grund zum Abbruch der Therapie das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen war, ist hierfür möglicherweise eine Ursache die intensivierete Aufklärung zu diesem Thema. Patienten, die über das Auftreten, Erkennen und Management unerwünschter Arzneimittelwirkungen beraten worden sind, sind eher auf ein solches Ereignis vorbereitet. Es ist dann auch unwahrscheinlicher, dass es sich bis zu einem therapielimitierenden Schweregrad entwickelt [43]. Insgesamt ist es aber wegen der Multidimensionalität der durchgeführten Pharmazeutischen Betreuung nicht möglich, eindeutig den hierfür im Speziellen ausschlaggebenden Faktor zu benennen.

Urquhart et al. diskutierten 1998 in ihrer Arbeit die Bedeutung der exakten Messung der Einnahmeintervalle im Rahmen von Untersuchungen zur Compliance. Typischerweise werden Intervalllängen so gewählt, dass ein Absinken der Arzneistoffkonzentration unter eine minimal wirksame Konzentration verhindert wird [139]. Trotz der bereits diskutierten schwer zu beurteilenden klinischen Relevanz des Effekts auf die Regelmäßigkeit der Einnahmeintervalle im Falle von Capecitabin, ist das Ergebnis in dieser Arbeit ein weiterer Erfolg der durchgeführten Pharmazeutischen Betreuung. Es konnte durch Berechnung der *Number Needed to Treat* gezeigt werden, dass schon eine Pharmazeutische Betreuung über drei Tage ein Einnahmeintervalle außerhalb der definierten Grenzen ($< 10 / > 14$ h) verhindert.

Zur kritischen Betrachtung der in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse zur Beeinflussung der Compliance durch Pharmazeutische Betreuung muss angemerkt werden, dass die Patienten in dieser Studie potenziell dem Phänomen des Hawthorne-Effekts ausgesetzt waren, d.h. schon die Teilnahme an der Studie selbst könnte Patienten in ihrem Verhalten beeinflusst haben [140]. Dieser Effekt würde dann jedoch auf beide Studiengruppen zutreffen. Weiterhin muss berücksichtigt werden, dass gemäß Studienprotokoll auch die Patienten der Kontrollgruppe über die Messung der Compliance informiert wurden, sie waren sich also der Beobachtung ihres Einnahmeverhaltens bewusst. Es ist bekannt, dass das Bewusstsein einer Einnahmekontrolle die Compliance des Patienten signifikant verändern kann [141]. Klein diskutiert die in ihrer Arbeit zur Pharmazeutischen Betreuung lebertransplantierte Patienten durchgeführte verdeckte Compliancemessung mittels MEMS® in der Kontrollgruppe. Die Folge dieser Methode war eine erhöhte Drop-Out-Rate, da viele Patienten die Arzneimittel zu Hause in andere Behältnisse umfüllten [117]. Hierbei handelt es sich um ein Problem, ethische Ansprüche in der Studiendurchführung gegenüber methodologischen abzuwägen.

Weiterhin erlaubt die Verwendung der MEMS®-Technologie als alleinige Messmethode keine Aussage darüber, wie viele Tabletten der jeweilige Patient pro Öffnung des Behältnisses eingenommen hat. Auch wäre die Untersuchung der Frage interessant, ob nicht auch in dieser Patientengruppe über einen längeren Zeitraum möglicherweise gravierendere Complianceprobleme auftreten. Insgesamt sollte das Gebiet der Complianceförderung durch Pharmazeutische Betreuung nicht nur auf dem Gebiet der Onkologie durch sorgfältig geplante und durchgeführte Studien weiter wissenschaftlich untersucht werden [142].

5.2.2 Lebensqualität

Zur Untersuchung des Einflusses der Pharmazeutischen Betreuung auf die Lebensqualität wurde zu drei Zeitpunkten der krankheitsspezifische Fragebogen EORTC QLC-C30 eingesetzt. Es wurden für die einzelnen Skalen des Fragebogen die Differenzen zwischen dem Ausgangswert vor Beginn der Therapie und dem zweiten Messpunkt nach drei Zyklen sowie dem dritten Messpunkt nach sechs Zyklen betrachtet.

Zunächst ist festzuhalten, dass nicht alle Patienten die Fragebögen ausfüllten, sodass hierdurch die Fallzahl in Bezug auf diesen Endpunkt reduziert wurde. Die Entwicklung der Globalen Gesundheit unterschied sich nur tendenziell zwischen den beiden Studiengruppen. Ähnlich verhielt es sich mit den Funktionalitätsskalen. Hier zeigte sich am Ende der Studie (zum dritten Messpunkt) insgesamt eine leichte Verbesserung für die Interventions- im Vergleich zur Kontrollgruppe. Als einzige Skala zeigte die Rollenfunktion eine statistisch signifikante Überlegenheit der Interventionsgruppe. Dieser Effekt zeigte sich zu beiden Messzeitpunkten.

Auffällig ist ein starkes Absinken des medianen Wertes der Skala Emotionale Funktionalität zwischen dem zweiten und dritten Messpunkt. Im Vergleich zu allen anderen Skalen fällt das Absinken dieses Wertes sehr deutlich aus. Interessant ist, dass diese Beobachtung auch in der Arbeit von Westfeld gemacht wurde, die in einem ähnlichen Setting Mamma- und Ovarialkarzinompatientinnen unter intravenös verabreichter Chemotherapie befragte [80]. Auch hier war ein starkes Absinken dieser Skala zum dritten Messzeitpunkt zu beobachten. Ein Unterschied zu dieser Arbeit ist, dass die Globale Gesundheit zwischen Beginn und Ende der Studienteilnahme in der Kontrollgruppe von Westfeld im Median deutlich (aber nicht statistisch signifikant) abnahm, während sie hier unverändert blieb.

Betrachtet man die Veränderungen der Symptomskalen, so sind auch hier nur vereinzelt schwache Trends zur Überlegenheit der Interventionsgruppe festzustellen. Zwischen dem Ausgangswert vor Therapiebeginn mit Capecitabin und dem dritten Messpunkt lässt sich nur eine mediane Veränderung der Skala Fatigue feststellen.

Vermutlich wegen der starken Streuung der Daten sowie der geringen Fallzahl zeigt sich bezüglich dieser Verbesserung in der Interventionsgruppe allerdings keine statistische Signifikanz. Vergleicht man auch die Analyse der Symptomskalen wieder mit der Arbeit von Westfeld, so war dort als Folge einer auf den primären Endpunkt komplettes Ansprechen auf antiemetische Prophylaxe ausgerichteten Intervention eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten der Interventionsgruppe in Bezug auf die Skalen Appetitmangel und Nause / Emesis festzustellen.

Abschließend ist zur Messung der Lebensqualität in der vorliegenden Arbeit festzustellen, dass insgesamt trotz einiger Trends kein signifikanter Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten der Interventionsgruppe festgestellt werden konnte. Vermutlich hat die Heterogenität des untersuchten Patientenkollektivs bezogen auf diesen Endpunkt einen maßgeblichen Einfluss auf die Untersuchung genommen. Zahlreiche Einflussfaktoren auf die Lebensqualität sind bekannt. Eine schwedische Arbeitsgruppe diskutiert den Einfluss des Alters und des Familienstands auf die Beurteilung der eigenen Lebensqualität. Junge und verheiratete Patienten tendieren möglicherweise zu einer niedrigeren Beurteilung ihrer Lebensqualität [143]. Eine Arbeit, die die Lebensqualität bei Patienten mit Kolorektalkarzinom untersuchte, kam zu dem Ergebnis, dass Fragebögen zur Messung der Lebensqualität in der Onkologie möglichst spezifisch für unterschiedliche Erkrankungsstadien entwickelt werden sollten [144]. Von Bedeutung ist auch die Diskussion der jeweils klinischen Relevanz der Ergebnisse von Lebensqualitätsuntersuchungen. Deuschinoff et al. postulieren, Lebensqualitätsmessungen neben der Untersuchung wissenschaftlicher Fragestellungen auch in der klinische Routine als Hilfsmittel zur Identifizierung patientenindividueller Probleme einzusetzen [145]. Zukünftige Arbeiten sollten besonders sorgfältig bei der Auswahl des geeigneten Fragebogens vorgehen und insbesondere das zu untersuchende Patientenkollektiv berücksichtigen, dessen Charakteristika hierfür möglichst präzise definiert sein sollten.

5.2.3 Schweregrad des Hand-Fuß-Syndroms

Bezüglich des Hand-Fuß-Syndroms konnte durch die Pharmazeutische Betreuung zu keinem der drei ausgewerteten Messzeitpunkte (nach Zyklus 1, 3 und 6) ein signifikanter Vorteil für die Interventionsgruppe erreicht werden. Dieses Ergebnis ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass derzeit zum Management des Hand-Fuß-Syndroms (HFS) keine verlässliche Prophylaxe verfügbar zu sein scheint. Zur Therapie dieser unerwünschten Arzneimittelwirkung stehen momentan nur auf empirischen Empfehlungen beruhende Maßnahmen zur Verfügung, als beste Intervention bleibt weiterhin lediglich eine Dosisreduktion des verursachenden Arzneistoffs.

Erfreulich ist, dass sich das HFS im Median nicht über einen Schweregrad 1 hinaus entwickelte, der für die meisten Patienten noch gut tolerierbar ist. Dies ist sicherlich auch dadurch begründet, dass die verordnenden Ärzte und das beteiligte Pflegepersonal die Patienten speziell auf dieses Problem hinweisen. Eine intensive Patientenaufklärung zu diesem Thema wurde in allen an dieser Studie beteiligten Ambulanzen und Praxen routinemäßig angeboten und es standen den Ärzten im Fall von Xeloda® in der Regel zusätzliche Patienteninformationsmaterialien des Herstellers (z.B. eine illustrierte Broschüre zum Management unerwünschter Arzneimittelwirkungen und ein Patientenvideo) zur Verfügung.

Dennoch wurde in vielen Patienten- und Arztgesprächen im Rahmen der vorliegend diskutierten Arbeit immer wieder der Wunsch geäußert, weiter nach geeigneten Maßnahmen zur Prophylaxe und Therapie des HFS zu forschen.

5.2.4 Patientenzufriedenheit mit der Information

Die Reliabilität der deutschen Übersetzung des PS-CaTE Fragebogens war zuletzt in der Arbeit von Langenbahn [146] bestätigt worden. Da besonders während der Durchführung der Studie von Westfeld [80] häufig von Verständnisproblemen der Patienten mit diesem Fragebogen berichtet worden war, wurde der Fragebogen zur

Verwendung in der aktuellen Studie mit dem Ziel besserer Verständlichkeit überarbeitet. Als Folge dieser Anpassung kam es zu einer Erweiterung der Itemzahl von 14 auf nun insgesamt 16 und infolgedessen zu einer leicht modifizierten Skaleneinteilung.

Ob das Ziel der besseren Verständlichkeit für die Patienten durch die durchgeführten Anpassungen erreicht werden konnte, lässt sich nur schwer beantworten. Die Erfahrungen während dieser Studie zeigten auch mit dieser neuen Version des Messinstruments mehrfach Verständnisprobleme mit den Formulierungen einzelner Items seitens der befragten Patienten. Im Hinblick auf Item- und Testgüte der neuen Fragebogenversion zeigten sich leichte Verschlechterungen im Vergleich zur ursprünglichen Fassung. Insgesamt erfüllt auch der neu formulierte Fragebogen die jeweiligen Anforderungen bezüglich Trennschärfe, Homogenität und Reliabilität. Bei einer in Zukunft möglicherweise erneuten Anpassung dieses Messinstruments ist auf eine weitere Beeinträchtigung dieser Parameter zu achten.

Betrachtet man die Nennungen der bisher von den Patienten genutzten Informationsquellen, bestätigt sich das Ergebnis der Arbeit von Westfeld insofern, als dass der Apotheker offensichtlich nur von sehr wenigen Krebspatienten als Informationsquelle genutzt wird [80]. Diese Tatsache sollte weiterhin ein Ansporn für die Apothekerschaft sein, ihre Fachkompetenz auch zur Betreuung onkologischer Patienten einzusetzen.

Generell haben Krebspatienten sehr unterschiedliche individuelle Informationsbedürfnisse. Es besteht hier offensichtlich ein Zusammenhang mit aktuellen Veränderungen des Krankheitszustands, der somit immer zum Zeitpunkt der jeweiligen Messung mit erhoben werden sollte [147]. Eine Arbeit aus dem Jahr 2007 kommt zu dem Ergebnis, dass sich Krebspatienten vor allem mehr Informationen zu gesundheitsförderlichen Maßnahmen, Arzneimitteln und Mitteln und/oder Maßnahmen zur Verringerung von Nebenwirkungen wünschen [148]. Außerdem besteht bei vielen onkologischen Patienten ein ausgeprägter Informationswunsch zu komplementären bzw. naturheilkundlichen

Behandlungsoptionen [149]. Eine Studie zu Informationsbedürfnissen von Brustkrebspatientinnen zeigte außerdem den Wunsch, Informationsgespräche in einer Atmosphäre zu führen, in der sie sich als möglichst gleichwertige Gesprächspartner wahrgenommen fühlen [150]. Unter dem Stichwort Patientenkompetenz lässt sich zusammenfassen, was Patienten über ihre Erkrankung und deren Therapie wissen sollten. Eine Veröffentlichung der Verbraucherzentrale Hamburg fordert nachdrücklich, dass Patientenbildung zur Normalität werden muss [151].

Die in dieser Studie durchgeführte Pharmazeutische Betreuung seitens der Studienapotheke verfolgte das Ziel, diese Anforderungen im Rahmen der intensiven Patientenbetreuung zu erfüllen. Es wurde bei den Informationsgesprächen ein besonderer Schwerpunkt auf das Erkennen und Management unerwünschter Arzneimittelwirkungen gelegt. Hierzu erhielten die Patienten neben der mündlichen Information auch die vom Bereich Klinische Pharmazie der Universität Bonn erstellte Informationsbroschüre „Chemotherapie und die Nebenwirkungen“ (s. Anhang C). Weiterhin wurden auf Nachfrage gezielt Materialien mit Informationen zu komplementär-onkologischen Maßnahmen zur Verfügung gestellt, und den Patienten wurde angeboten, zu hierzu auftretenden Fragen jederzeit zur Verfügung zu stehen.

Durch die Übersendung eines patientenindividuellen Einnahmeplans (s. Anhang C) wurde außerdem wissenschaftlichen Erkenntnissen Rechnung getragen, dass Krebspatienten am meisten von personalisierten Informationsformen profitieren [152]. Eine hohe Zufriedenheit mit patientenspezifischen Informationen spielt eine wichtige Rolle für die Lebensqualität der Krebspatienten [153].

Bei hohen Ausgangswerten in allen Skalen des Zufriedenheitsfragebogens unterschieden sich die beiden Studiengruppen zu Beginn nur in der Skala Zufriedenheit mit den Informationsquellen signifikant voneinander. Dieses Phänomen ist eine Einschränkung der Gruppengleichheit zu Studienbeginn und muss bei der weiteren Betrachtung der Ergebnisse berücksichtigt werden. Trotz der bereits zu Beginn hohen Ausgangswerte führte die Intervention in Form der

intensivierten Pharmazeutischen Betreuung in allen Skalen dazu, dass die Patienten der Interventionsgruppe am Ende der Studie statistisch signifikant deutlich zufriedener waren als in der Kontrollgruppe. Besonders erfreulich ist, dass dieser Unterschied auch in Bezug auf die Zufriedenheit mit der Informationen zu komplementären Behandlungsoptionen festgestellt werden konnte, was in Vorläuferstudien noch nicht gelungen war [79,80].

5.2.5 Patientenzufriedenheit mit der Pharmazeutischen Betreuung

Die Befragung der Patienten der Interventionsgruppe zur Zufriedenheit mit der Pharmazeutischen Betreuung wurde mit einem eigens erstellten und daher nicht validierten Fragebogen erstellt. Das Ziel der Befragung war daher auch eine rein deskriptive Auswertung der Patientenangaben zu diesem Aspekt.

Dass Patienten dankbar für intensiverte Pharmazeutische Betreuung sind, zeigte eine Arbeit aus dem Jahr 1994. Doch für eine breite Umsetzung dieses Angebots müssen Apotheker verstärkt dazu beitragen, dass Patienten die apothekerliche Bereitschaft zu einem routinemäßigen Beitrag zur Versorgung wahrnehmen [154]. Zu diesem Schluss kommt auch eine weitere Arbeitsgruppe aus den USA. Patienten erwarten vom Apotheker nicht automatisch einen essentiellen Beitrag zu ihrer Therapie, diese Funktion scheint aus Patientensicht in vielen Fällen allein dem Arzt zu obliegen [155]. Bei Messungen zur Patientenzufriedenheit mit pharmazeutischen Dienstleistungen ist es wichtig, dass Patienten nicht nur die soziale Komponente der Pharmazeutischen Betreuung, also vor allem die erhaltene menschliche Zuwendung, sondern besonders auch ihren inhaltlichen Beitrag bewerten [156].

Die Ergebnisse der Patientenbefragung in dieser Studie zeigten ein sehr hohes Maß an Zufriedenheit mit der Pharmazeutischen Betreuung. Eine hohe Akzeptanz seitens der Patienten zeigt sich auch dadurch, dass sich alle befragten Patienten in Zukunft für die Inanspruchnahme von Dienstleistungen im Rahmen der Pharmazeutischen Betreuung entscheiden würden. Auch in Bezug auf diese Feststellung wird die von

Ringsdorf parallel zu dieser Studie durchgeführte pharmakoökonomische Evaluation weitere Erkenntnisse liefern [157].

5.3 Einschränkungen und Ausblick

Im Hinblick auf Einschränkungen dieser Arbeit muss die bereits diskutierte relativ geringe Patientenzahl aufgeführt werden. Bedingt ist diese in erster Linie durch die zeitlich und strukturell begrenzenden Rahmenbedingungen eines Dissertationsprojektes, als das diese Studie durchgeführt wurde. Durch Einbeziehung weiterer personeller Ressourcen wäre einerseits eine noch engere Betreuung der kooperierenden Ärzte möglich, so dass sichergestellt werden könnte, jeden potentiellen Patienten direkt über die Möglichkeit zur Teilnahme an der Studie zu informieren. Zum anderen wäre auch eine Erweiterung der Anzahl an Rekrutierungszentren denkbar.

Mit dieser Überlegung einher geht auch die Frage, ob in dieser Studie eine gewisse Vorselektion der Patienten durch die Onkologen ausgeschlossen werden kann. Es lässt sich nicht mit Sicherheit feststellen, ob aus ärztlicher Sicht möglicherweise aus individuellen Gründen für diese Art der Studie ungeeignete Patienten nicht an die Studienzentrale gemeldet wurden. Auch ist denkbar, dass beteiligte Ärzte in der Phase der Rekrutierung der Patienten für die Kontrollgruppe zurückhaltender waren, da hier nicht mit einem zusätzlichen Nutzen für die jeweiligen Patienten zu rechnen war.

Die Compliancemesung wurde in dieser Studie mit der MEMS®-Technologie durchgeführt, die auf diesem Gebiet als Gold-Standard gilt [158]. Um jedoch der wissenschaftlich belegten Tatsache Rechnung zu tragen, dass die verlässlichsten Compliancedaten durch eine Kombination einer elektronischen Messung mit weiteren Messmethoden erhalten werden [93], wird dies für die Durchführung zukünftiger Arbeiten auf diesem Gebiet empfohlen. Auch die Tatsache, dass aus den in dieser Arbeit generierten Daten keine Aussagen über die exakte Anzahl der im Rahmen der jeweiligen Öffnungen des MEMS®-Behältnisses entnommenen Tabletten

gemacht werden kann, spricht für die Einbeziehung einer zusätzlichen Compliancemessmethode.

Bezüglich der durchgeführten Interventionen im Rahmen der Pharmazeutischen Betreuung wäre eine genaue Auswertung der jeweiligen spezifischen Beiträge der Studienapotheker wünschenswert. Eine mit dieser Studie assoziierte Diplomarbeit im Bereich Klinische Pharmazie der Universität Bonn beschäftigt sich mit eben dieser Fragestellung [159].

Als Ausblick und Anregung für zukünftige Studien und Projekte wäre eine festere Integration des Apothekers in die Abläufe der onkologischen Ambulanzen bzw. Praxen erstrebenswert. Hierdurch würde nicht nur die Wahrscheinlichkeit erhöht werden, Kontakt zu allen für die jeweilige Studie in Frage kommenden Patienten herzustellen. Durch eine routinemäßige Teilnahme am Prozess der Versorgung könnte der Apotheker noch kurzfristiger spezifische Beiträge zu einer optimalen Pharmazeutischen Betreuung der Patienten leisten. Es wäre gewährleistet, dass der Apotheker jederzeit Zugriff auf für die Betreuung relevante Patientendaten hat, und der Austausch mit Ärzten und Pflegepersonal würde unkomplizierter und effizienter. Außerdem wäre eine sukzessive Intensivierung der apothekerlichen Präsenz auf Station bzw. in der Praxis im Rahmen von Studien ein wichtiger Beitrag zur dauerhaften Integration in interdisziplinäre Versorgungsprozesse.

Bezüglich des in dieser Studie untersuchten Schwerpunktes Compliance könnten zukünftige Studien die Frage untersuchen, ob anhand bestimmter Patientencharakteristika potentielle Non-Complier frühzeitig identifiziert werden können. Ein fortlaufendes Compliancemonitoring wäre hierfür sinnvoll (s. Kap. 5.2.1). Speziell für solche Patienten könnten dann Interventionen entwickelt werden und auf diese Weise Ressourcen zur Complianceförderung effizient eingesetzt werden.

Im Rahmen dieser Studie ist es nicht gelungen, im Sinne einer sektorenübergreifenden Betreuung auch niedergelassene Apotheker mit in strukturierte Betreuungsprozesse einzubeziehen. Dies ist jedoch langfristig betrachtet unerlässlich und sollte bei zukünftigen Studien dringend berücksichtigt werden.

Besonders onkologische Patienten bedürfen einer optimalen Betreuung über die traditionellen Schnittstellen im Gesundheitssystem hinaus. Das diesbezügliche Potential öffentlicher Apotheken ist bislang noch nahezu ungenutzt.

Zusätzlich sind, nicht nur im Bereich der Onkologie, pharmakoökonomische Untersuchungen zur Pharmazeutischen Betreuung wichtig, um dem angestrebten Nutzen für die zu versorgenden Patienten eine Dimension der Kosten bzw. des Ressourcenverbrauchs gegenüber zu stellen. Eine systematische Integration der Pharmazeutischen Betreuung in die routinemäßige Patientenversorgung wird nur unter Berücksichtigung pharmakoökonomischer Gesichtspunkte möglich sein.

6 ZUSAMMENFASSUNG

Die in dieser Arbeit beschriebene Studie hatte das Ziel, den Einfluss einer intensivierten Pharmazeutischen Betreuung auf verschiedene Endpunkte einer onkologischen Therapie mit dem per os applizierbaren Zytostatikum Capecitabin zu untersuchen. Capecitabin ist ein Prodrug des in der Onkologie seit vielen Jahren verbreitet eingesetzten, intravenös verabreichten Fluorouracil und ist in Deutschland als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Substanzen zur Behandlung von Mamma- und Kolorektalkarzinoma zugelassen.

Nach Abschluss einer Pilotphase mit dem primären Ziel einer Machbarkeitsuntersuchung des geplanten Studienablaufs begann die Hauptphase der Studie mit dem Einschluss des ersten Patienten im Mai 2006. Die Studie wurde multizentrisch und prospektiv im „zeitlich versetzten Kontrollgruppendesign“ durchgeführt. Gemäß der Einschlusskriterien wurden in die Studie Mamma- und Kolorektalkarzinompatienten aufgenommen, die mit einer ambulant durchgeführten Chemotherapie mit Capecitabin begannen und zuvor noch nie mit einem per os applizierbaren Zytostatikum therapiert worden waren. Aus drei onkologischen Krankenhausambulanzen und drei Praxen niedergelassener Onkologen wurden insgesamt 69 Patienten für die Studie gemeldet, von denen jeweils 24 Patienten in die Auswertung der Kontroll- und Interventionsgruppe eingingen.

Die Ergebnisse zeigten in Bezug auf die Compliance, die mittels MEMS®-Technologie gemessen wurde, eine signifikante Verbesserung hinsichtlich des primären Endpunkts tägliche Compliance von 93,80 % in der Kontroll- auf 98,45 % in der Interventionsgruppe (Medianwerte, $p = 0,029$, Mann-Whitney U). Auch hinsichtlich der täglichen Compliance ohne therapiefreie Tage war die erzielte Verbesserung (91,35 % vs. 97,95 %) statistisch signifikant ($p = 0,037$), in Bezug auf die Gesamtcompliance wurde das geforderte Signifikanzniveau knapp verfehlt (96,15 % vs. 99,00 %, $p = 0,069$). In der intensiv pharmazeutisch betreuten Interventionsgruppe wies kein Patient eine tägliche Compliance < 80 % auf, in der Kontrollgruppe traf dies auf sechs Patienten (25 %) zu. Die Wahrscheinlichkeit, dass

ein Patient zum Ende der Beobachtungszeit (126 Tage) noch mit Capecitabin therapiert wurde, lag in der Interventionsgruppe mit 83 % signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 48 % ($p = 0,019$, log Rank). Das relative Risiko, ein Einnahmeintervall < 10 oder > 14 Stunden zu finden, war in der Interventionsgruppe halb so groß wie in der Kontrollgruppe. Die *Number Needed to Treat* zur Verhinderung eines solchen Intervalls durch Pharmazeutische Betreuung lag bei 6. Dies entspricht im Fall von Capecitabin einer Therapiedauer von drei Tagen. Die Lebensqualitätsmessungen mit dem krankheitsspezifischen EORTC QLQ-C30-Fragebogen ergaben insgesamt keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe. Lediglich bezüglich der Funktionalitätsskala Rollenfunktion ergab sich hier ein signifikanter Vorteil für die Interventionsgruppe. Auch das Auftreten bzw. der Schweregrad des Hand-Fuß-Syndroms ließ sich durch die Intervention nicht signifikant verbessern. Bezüglich der Patientenzufriedenheit mit der Information, die mit einer für diese Studie angepassten Version der deutschen Übersetzung des PS-CaTE-Fragebogens erfasst wurde, ließ sich am Ende der Studie in allen Skalen eine signifikante Überlegenheit der Interventionsgruppe feststellen. Die Befragung der Patienten der Interventionsgruppe ergab sehr hohe Zufriedenheitswerte mit der erhaltenen Pharmazeutischen Betreuung. Alle befragten Patienten würden sich in Zukunft wieder für die Inanspruchnahme dieser Dienstleistung entscheiden.

Die Studie zeigte, dass Pharmazeutische Betreuung einen signifikanten Beitrag zur Complianceförderung von Patienten unter per os applizierbarer Chemotherapie leisten kann. Wahrscheinlich bedingt durch die geringe Fallzahl und die Heterogenität des Patientenkollektivs konnte dieser Effekt nicht für den sekundären Endpunkt Lebensqualität gezeigt werden. Zum Management des Hand-Fuß-Syndrom bedarf es weiterhin der Entwicklung effektiver Maßnahmen zu Prophylaxe und Therapie, die dann auch im Rahmen der Pharmazeutischen Betreuung eingesetzt werden könnten.

7 LITERATURVERZEICHNIS

- [1] Roche Registration Limited. Fachinformation Xeloda®. 3/2008. Welwyn Garden City, GB.
- [2] Findlay M, von MG, Wardley A. Effective oral chemotherapy for breast cancer: pillars of strength. *Ann Oncol* 2008; 19: 212-22
- [3] Geyer CE, Forster J, Lindquist D et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 2733-43
- [4] Gelmon K, Chan A, Harbeck N. The role of capecitabine in first-line treatment for patients with metastatic breast cancer. *Oncologist* 2006; 11 Suppl 1: 42-51
- [5] Delord JP, Pierga JY, Dieras V et al. A phase I clinical and pharmacokinetic study of capecitabine (Xeloda®) and irinotecan combination therapy (XELIRI) in patients with metastatic gastrointestinal tumours. *Br J Cancer* 2005; 92: 820-6
- [6] Cassidy J, Taberero J, Twelves C et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2084-91
- [7] Carrato A, Gallego-Plazas J, Guillen-Ponce C. Capecitabine plus oxaliplatin for the treatment of colorectal cancer. *Expert Rev Anticancer Ther* 2008; 8: 161-74
- [8] Walko CM, Lindley C. Capecitabine: A review. *Clin Ther* 2005; 27: 23-44
- [9] Reigner B, Blesch K, Weidekamm E. Clinical pharmacokinetics of capecitabine. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 85-104
- [10] Schellens JH. Capecitabine. *Oncologist* 2007; 12: 152-5
- [11] Cassidy J, Twelves C, Cameron D et al. Bioequivalence of two tablet formulations of capecitabine and exploration of age, gender, body surface area, and creatinine clearance as factors influencing systemic exposure in cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 44: 453-60

-
- [12] Mackean M, Planting A, Twelves C et al. Phase I and pharmacologic study of intermittent twice-daily oral therapy with capecitabine in patients with advanced and/or metastatic cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2977-85
- [13] Judson IR, Beale PJ, Trigo JM et al. A human capecitabine excretion balance and pharmacokinetic study after administration of a single oral dose of ¹⁴C-labelled drug. *Invest New Drugs* 1999; 17: 49-56
- [14] Schuller J, Cassidy J, Dumont E et al. Preferential activation of capecitabine in tumor following oral administration to colorectal cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* 2000; 45: 291-7
- [15] Budman DR, Meropol NJ, Reigner B et al. Preliminary studies of a novel oral fluoropyrimidine carbamate: capecitabine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1795-802
- [16] Miwa M, Ura M, Nishida M et al. Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue. *Eur J Cancer* 1998; 34: 1274-81
- [17] Reigner B, Verweij J, Dirix L et al. Effect of food on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites following oral administration in cancer patients. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 941-8
- [18] Wagstaff AJ, Ibbotson T, Goa KL. Capecitabine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the management of advanced breast cancer. *Drugs* 2003; 63: 217-36
- [19] Shimma N, Umeda I, Arasaki M et al. The design and synthesis of a new tumor-selective fluoropyrimidine carbamate, capecitabine. *Bioorg Med Chem* 2000; 8: 1697-706
- [20] Scheithauer W, McKendrick J, Begbie S et al. Oral capecitabine as an alternative to i.v. 5-fluorouracil-based adjuvant therapy for colon cancer: safety results of a randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 2003; 14: 1735-43
- [21] Cassidy J, Twelves C, Van CE et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002; 13: 566-75

-
- [22] National Cancer Institute, Bethesda, MD, USA. Common Terminology Criteria for Adverse Events v. 3.0. <http://www.fda.gov/cder/cancer/toxicityframe.htm>. Zugriffsdatum: 13.8.2008.
- [23] Nagore E, Insa A, Sanmartin O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000; 1: 225-34
- [24] Zuehlke RL. Erythematous eruption of the palms and soles associated with mitotane therapy. *Dermatologica* 1974; 148: 90-2
- [25] Webster-Gandy JD, How C, Harrold K. Palmar-plantar erythrodysesthesia (PPE): a literature review with commentary on experience in a cancer centre. *Eur J Oncol Nurs* 2007; 11: 238-46
- [26] Güney D. Nutzwerte für das Hand-Fuß-Syndrom. Diplomarbeit, Universität Bonn, 2007.
- [27] Saif MW, Elfiky AA. Identifying and treating fluoropyrimidine-associated hand-and-foot syndrome in white and non-white patients. *J Support Oncol* 2007; 5: 337-43
- [28] Scheithauer W, Blum J. Coming to grips with hand-foot syndrome. Insights from clinical trials evaluating capecitabine. *Oncology (Huntingt)* 2004; 18: 1161-8, 1173
- [29] Cassidy J, Twelves C. Effective Dose Modification Scheme for the Management of Toxicities with Capecitabine Therapy. *Ann Oncol* 2000; 11:
- [30] Lassere Y, Hoff P. Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs* 2004; 8 Suppl 1: S31-S40
- [31] Marse H, Van CE, Grothey A et al. Management of adverse events and other practical considerations in patients receiving capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs* 2004; 8 Suppl 1: S16-S30
- [32] Lin E, Morris JS, Ayers GD. Effect of celecoxib on capecitabine-induced hand-foot syndrome and antitumor activity. *Oncology (Williston Park)* 2002; 16: 31-7

-
- [33] Jansman FG, Sleijfer DT, de Graaf JC et al. Management of chemotherapy-induced adverse effects in the treatment of colorectal cancer. *Drug Saf* 2001; 24: 353-67
- [34] Mortimer EM, Lauman MK, Tan B et al. Pyridoxine treatment and prevention of hand-and-foot syndrome in patients receiving capecitabine. *J Oncol Pharm Practice* 2003; 161-6
- [35] Kara IO, Sahin B, Erkisi M. Palmar-plantar erythrodysesthesia due to docetaxel-capecitabine therapy is treated with vitamin E without dose reduction. *Breast* 2006; 15: 414-24
- [36] Barth J. Uridin-Hand-Fuß-Salbe und Uridin-Haftpaste: Antidota nach akzidenteller Hautkontamination mit Fluorouracil - ein Fallbericht. *Krankenhauspharmazie* 2000; 21: 625-8
- [37] Kurt M, Aksoy S, Guler N. Could the hand-foot syndrome after capecitabine treatment be associated with better outcome in metastatic breast cancer patients? *Acta Oncol* 2006; 45: 625-6
- [38] Cassidy, J. Persönliche Mitteilung. 27.7.2006
- [39] Liu G, Franssen E, Fitch MI et al. Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 110-5
- [40] Kav S, Bostanci H. Role of the nurse in patient education and follow-up of people receiving oral chemotherapy treatment in Turkey. *Support Care Cancer* 2006; 14: 1252-7
- [41] Pfeiffer P, Mortensen JP, Bjerregaard B et al. Patient preference for oral or intravenous chemotherapy: a randomised cross-over trial comparing capecitabine and Nordic fluorouracil/leucovorin in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2738-43
- [42] Viele CS. Managing oral chemotherapy: the healthcare practitioner's role. *Am J Health Syst Pharm* 2007; 64: S25-S32
- [43] Chau I, Legge S, Fumoleau P. The vital role of education and information in patients receiving capecitabine (Xeloda). *Eur J Oncol Nurs* 2004; 8 Suppl 1: S41-S53

-
- [44] MacLeod A, Branch A, Cassidy J et al. A nurse-/pharmacy-led capecitabine clinic for colorectal cancer: results of a prospective audit and retrospective survey of patient experiences. *Eur J Oncol Nurs* 2007; 11: 247-54
- [45] Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990; 47: 533-43
- [46] Cipolle CL, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice*. New York, USA; McGraw-Hill, 1998.
- [47] Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA). Pharmazeutische Betreuung - Definition. <http://www.abda.de/>. Zugriffsdatum: 18.8.2008.
- [48] International Pharmaceutical Federation (FIP). FIP Erklärung zu Berufsrichtlinien - Pharmaceutical Care. <http://www.fip.org/www2/statements/index.php>. Zugriffsdatum: 18.8.2008.
- [49] The World Medical Association. Statement on the Working Relationship between Physicians and Pharmacists in Medicinal Therapy (adopted by the 51st World Medical Assembly Tel Aviv, Israel, October 1999). <http://www.wma.net/e/policy/m33.htm>. Zugriffsdatum: 18.8.2008.
- [50] National Association of Pharmacy Regulatory Authorities (NAPRA). Model Standards of Practice for Canadian Pharmacists. <http://www.napra.org/docs/0/95/123.asp>. Zugriffsdatum: 18.8.2008.
- [51] Wiedenmayer K, Summers RS, Mackie CA, Gous AGS, Everard M, Tromp D. *Developing pharmacy practice - A focus on patient care (Handbook - 2006 edition)*. Genf, Schweiz; WHO, 2006.
- [52] Van Mil JWF, Schulz M, Tromp TFJ. Pharmaceutical care, European developments in concepts, implementation, teaching, and research: a review. *Pharm World Sci* 2004; 26: 303-11
- [53] Van Mil JWF, De Boer WO, Tromp TFJ. European barriers to the implementation of pharmaceutical care. *Int J Pharm Pract* 2001; 9: 163-8
- [54] The Audit Commission for Local Authorities and the National Health Service in England and Wales. *A Spoonful of Sugar - Medicines*

- Management in NHS Hospitals. London, GB; Audit Commission Publications, 2001.
- [55] The Scottish Government. The Right Medicine: A Strategy For Pharmaceutical Care In Scotland. <http://www.scotland.gov.uk/Publications/2002/02/10633/File-1>.
Zugriffsdatum: 18.8.2008.
- [56] Bundesministerium der Justiz. Verordnung über den Betrieb von Apotheken (Apothekenbetriebsordnung - ApBetrO). 2007.
- [57] Eickhoff C, Schulz M. Pharmaceutical care in community pharmacies: practice and research in Germany. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 729-35
- [58] Bundesapothekerkammer. Leitlinie der Bundesapothekerkammer zur Qualitätssicherung. Information und Beratung des Patienten bei der Abgabe von Arzneimitteln - Erst- und Wiederholungsverordnung im Rahmen der Pharmazeutischen Betreuung. Berlin, 2006.
- [59] Bundesministerium der Justiz. Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung. § 140b - Verträge zu integrierten Versorgungsformen. 2008.
- [60] Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen (Gutachten 2007). Kooperation und Verantwortung - Voraussetzungen einer zielorientierten Gesundheitsversorgung. <http://www.svr-gesundheit.de>. Zugriffsdatum: 18.8.2008.
- [61] Bundesministerium für Gesundheit. Aktionsplan 2008/2009 zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) in Deutschland. <http://www.ap-amts.de>. Zugriffsdatum: 18.8.2008.
- [62] Bundesministerium für Gesundheit. Approbationsordnung für Apotheker. 2007.
- [63] Liekweg A, Westfeld M, Jaehde U. From oncology pharmacy to pharmaceutical care: new contributions to multidisciplinary cancer care. *Support Care Cancer* 2004; 12: 73-9
- [64] Jaehde U, Liekweg A, Simons S et al. Minimising treatment-associated risks in systemic cancer therapy. *Pharm World Sci* 2008; 30: 161-8

-
- [65] Knox RA. Doctor's orders killed cancer patient. *The Boston Globe* 1995;
- [66] Cohen MR, Anderson RW, Attilio RM et al. Preventing medication errors in cancer chemotherapy. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 737-46
- [67] Broadfield L. Survey of Canadian oncology pharmacy services--the emergence of a specialty. *Can J Hosp Pharm* 1991; 44: 111-20
- [68] Ignoffo RJ, King R. Pharmaceutical care and the cancer patient. *J Oncol Pharm Practice* 1995; 1: 7-19
- [69] Broadfield L. Pharmaceutical care in oncology pharmacy practice: a method for using outcome indicators. *J Oncol Pharm Pract* 1995; 1: 9-14
- [70] Haward RA. The Calman-Hine report: a personal retrospective on the UK's first comprehensive policy on cancer services. *Lancet Oncol* 2006; 7: 336-46
- [71] Hoare D, Beer C. Guidelines for the pharmaceutical care of cancer patients. *Pharm J* 1995; 255: 841-2
- [72] The Scottish Government. Cancer in Scotland: Action for Change. <http://www.scotland.gov.uk/Publications/2001/07/9490/File-1>.
Zugriffsdatum: 18.8.2008.
- [73] Low J. An Evaluation of a Pharmacist-Led Chemotherapy Review Clinic for Localised Breast Cancer. MSc Dissertation, The Robert Gordon University, Aberdeen, GB, 2002.
- [74] Markert A, Chevalier N, Thierry V et al. Optimierung der Therapiesicherheit und -kontrolle von Tumorpatienten durch das GCP-Team. *Krankenhauspharmazie* 2007; 28: 122-8
- [75] Bundesverband deutscher Krankenhausapotheker (ADKA). Stabil-Datenbank. <http://www.adka.de/stabil>. Zugriffsdatum: 18.8.2008.
- [76] Krolop L. The Role of Pharmacy Practice Research in Acute Cancer Care and Palliative Care. Diplomarbeit, Universität Bonn, 2008.
- [77] Sparreboom A, Cox MC, Acharya MR et al. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2489-503

- [78] Westfeld M, Liekweg A, Bornemann K, Scharfenberg H, Jaehde U. Manuale zur Pharmazeutischen Betreuung. Band 8: Maligne Erkrankungen. Eschborn; Govi-Verlag, 2006.
- [79] Liekweg A. Pharmaceutical care for patients with gynaecological malignancies in the outpatient setting - A pilot study. Dissertation, Universität Bonn, 2004.
- [80] Westfeld M. Nutzen einer Pharmazeutischen Betreuung von Mamma- und Ovarialkarzinompatienten. Dissertation, Universität Bonn, 2006.
- [81] Simons S. Pharmaceutical Care Delivery in the Quality Assurance of Cancer Chemotherapy. Diplomarbeit, Universität Bonn, 2004.
- [82] Reineking N. Pharmaceutical Care in Cancer Chemotherapy: A comparison of the pharmaceutical care needs associated with oral and IV chemotherapy in metastatic colorectal cancer patients. Diplomarbeit, Universität Bonn, 2005.
- [83] Mohn C. Pharmaceutical care to patients receiving oral chemotherapy for colorectal and advanced breast cancer: Critical review and development of a standardized care plan. Diplomarbeit, Universität Bonn, 2006.
- [84] World Health Organization (WHO). Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/index.html. Zugriffsdatum: 18.8.2008.
- [85] Mullen PD. Compliance becomes concordance. BMJ 1997; 314: 691-2
- [86] Bissell P, May CR, Noyce PR. From compliance to concordance: barriers to accomplishing a re-framed model of health care interactions. Soc Sci Med 2004; 58: 851-62
- [87] United States National Library of Medicine. Medical Subject Headings. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>. Zugriffsdatum: 17.8.2008.
- [88] Heuer HO, Heuer SH, Lennecke K. Compliance in der Arzneitherapie. Stuttgart; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 1999.

-
- [89] Vrijens B, Urquhart J. Patient adherence to prescribed antimicrobial drug dosing regimens. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55: 616-27
- [90] Cramer JA, Roy A, Burrell A et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008; 11: 44-7
- [91] Jaehde U, Radziwill R, Mühlebach S, Schunack W. *Lehrbuch der Klinischen Pharmazie*. 2. Aufl.; Stuttgart; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 2003.
- [92] Simons S, Roth S, Jaehde U. Non-Compliance: Therapietreue dauerhaft verbessern. *Pharm Ztg* 2007; 47: 4348-55
- [93] Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97
- [94] Gnant, M. Impact of participation in randomized clinical trials on survival of women with early-stage breast cancer - an analysis of 7985 patients. *Proc Ann Meeting Am Soc Clin Oncol*. 2000. (Abstract)
- [95] Denhaerynck K, Schafer-Keller P, Young J et al. 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
- [96] DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42: 200-9
- [97] Granger BB, Swedberg K, Ekman I et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366: 2005-11
- [98] Mooney ME, Sayre SL, Hokanson PS et al. Adding MEMS feedback to behavioral smoking cessation therapy increases compliance with bupropion: a replication and extension study. *Addict Behav* 2007; 32: 875-80
- [99] Volmer T., Kielhorn A. Kosten der Non-Compliance. *Gesundh Ökon Qual Manag* 1999; 4: 55-61
- [100] Gräf M. *Die volkswirtschaftlichen Kosten der Non-Compliance: Eine entscheidungsorientierte Analyse*. Bayreuth; P.C.O.-Verlag, 2007.

-
- [101] McKenney JM, Munroe WP, Wright JT, Jr. Impact of an electronic medication compliance aid on long-term blood pressure control. *J Clin Pharmacol* 1992; 32: 277-83
- [102] Rosen MI, Rigsby MO, Salah JT et al. Electronic monitoring and counseling to improve medication adherence. *Behav Res Ther* 2004; 42: 409-22
- [103] Hughes D. When drugs don't work: economic assessment of enhancing compliance with interventions supported by electronic monitoring devices. *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 621-35
- [104] Haynes RB, Yao X, Degani A et al. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD000011
- [105] Roter DL, Hall JA, Merisca R et al. Effectiveness of interventions to improve patient compliance: a meta-analysis. *Med Care* 1998; 36: 1138-61
- [106] Partridge AH, Avorn J, Wang PS et al. Adherence to therapy with oral antineoplastic agents. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 652-61
- [107] Levine AM, Richardson JL, Marks G et al. Compliance with oral drug therapy in patients with hematologic malignancy. *J Clin Oncol* 1987; 5: 1469-76
- [108] Waterhouse DM, Calzone KA, Mele C et al. Adherence to oral tamoxifen: a comparison of patient self-report, pill counts, and microelectronic monitoring. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1189-97
- [109] Lee CR, Nicholson PW, Souhami RL et al. Patient compliance with prolonged low-dose oral etoposide for small cell lung cancer. *Br J Cancer* 1993; 67: 630-4
- [110] Lebovits AH, Strain JJ, Schleifer SJ et al. Patient noncompliance with self-administered chemotherapy. *Cancer* 1990; 65: 17-22
- [111] Lash TL, Fox MP, Westrup JL et al. Adherence to tamoxifen over the five-year course. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 99: 215-20
- [112] Barron TI, Connolly R, Bennett K et al. Early discontinuation of tamoxifen: a lesson for oncologists. *Cancer* 2007; 109: 832-9

-
- [113] Bouvy ML, Heerdink ER, Urquhart J et al. Effect of a pharmacist-led intervention on diuretic compliance in heart failure patients: a randomized controlled study. *J Card Fail* 2003; 9: 404-11
- [114] Vrijens B, Belmans A, Matthys K et al. Effect of intervention through a pharmaceutical care program on patient adherence with prescribed once-daily atorvastatin. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006; 15: 115-21
- [115] Santésuisse - Die Schweizer Krankenversicherer. Tarifvertrag zwischen dem Schweizerischen Apothekerverband (SAV) und santésuisse - Die Schweizer Krankenversicherer. <http://www.santesuisse.ch>. Zugriffsdatum: 18.8.2008.
- [116] Schwalbe O, Freiberg I, Kloft C. Adherence of Alzheimer Patients to Antidementia Drugs. *Value in Health* 2007; 10: A303
- [117] Klein A, Krämer I, Otto G. Impact of a pharmaceutical care program on liver transplanted patients' compliance with immunosuppressive medication - a prospective, randomized, controlled trial using electronic monitoring. *World Transplant Congress, Boston 2006; Abstract 432:*
- [118] Arjukese A. Compliance-Messung bei onkologischen Patienten unter Behandlung mit Capecitabin. Diplomarbeit, Universität Bonn, 2006.
- [119] Craig P, Dieppe P, Macintyre S et al. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ* 2008; 337: a1655
- [120] Fayers P, Aaronson N, Bjordal K, Curran D, Groenvold M. EORTC QLQC30 Scoring Manual 2nd Edition. Brüssel, Belgien; EORTC Quality of Life Study Group, 1999.
- [121] Eckhardt M. Adaptation eines kanadischen Fragebogens zur Anwendung im deutschsprachigen Raum und Bestimmung der Patientenzufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung. Diplomarbeit, Universität Bonn, 2002.
- [122] Liekweg A, Eckhardt M, Taylor SCM et al. Psychometric assessment and application of a questionnaire measuring patient satisfaction with information on cancer treatment. *Pharm World Sci* 2005; 27: 96-103

-
- [123] Bortz J, Döring N. Forschungsmethoden und Evaluation für Human- und Sozialwissenschaftler. Heidelberg; Springer Verlag, 2002.
- [124] Kennie NR, Schuster BG, Einarson TR. Critical analysis of the pharmaceutical care research literature. *Ann Pharmacother* 1998; 32: 17-26
- [125] Mullins CD, Baldwin R, Perfetto EM. What are outcomes? *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1996; NS36: 39-49
- [126] AWMF-Leitlinien für Diagnostik und Therapie. 8. Rundbrief: Die zentrale Rolle von Outcome in Leitlinien und Disease-Management Programmen. <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/ll/ll-rb08.htm>. Zugriffsdatum: 18.8.2008.
- [127] Framm J. Anwendungsplan vom Apotheker für den Patienten. *Pharm Ztg* 1997; 142: 613-4
- [128] Eisert A, Günther J. Evidenzbasierte Pharmazie in Offizin- und Krankenhausapotheke - Eine Zukunftsvision? *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2003; 97: 263-70
- [129] Eckhardt M, Bertsche T, Schulz M et al. Seamless Care in der Pharmazie - Entwicklung und internationaler Vergleich. *Med Monatsschr Pharm* 2005; 28: 150-7
- [130] Roberts AS, Benrimoj SI, Chen TF et al. Implementing cognitive services in community pharmacy: a review of facilitators used in practice change. *Int J Pharm Pract* 2006; 14: 163-70
- [131] Roberts AS, Benrimoj SI, Chen TF et al. Practice change in community pharmacy: quantification of facilitators. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 861-8
- [132] Gastelurrutia MA, Fernandez-Llimos F, Benrimoj SI et al. [Barriers for the implementation of cognitive services in Spanish community pharmacies]. *Aten Primaria* 2007; 39: 465-70
- [133] Fentiman IS, Fourquet A, Hortobagyi GN. Male breast cancer. *Lancet* 2006; 367: 595-604
- [134] Institut für Krebs Epidemiologie e. V. , Universität Lübeck. Epidemiologie Mammakarzinom. <http://www.ike.uni-luebeck.de>. Zugriffsdatum: 26.8.2008.

-
- [135] Vrijens B, Goetghebeur E. Comparing compliance patterns between randomized treatments. *Control Clin Trials* 1997; 18: 187-203
- [136] Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 540-50
- [137] Boza RA, Milanes F, Slater V et al. Patient noncompliance and overcompliance. Behavior patterns underlying a patient's failure to 'follow doctor's orders'. *Postgrad Med* 1987; 81: 163-70
- [138] Vrijens B, Vincze G, Kristanto P et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008; 336: 1114-7
- [139] Urquhart J, de KE. Contending paradigms for the interpretation of data on patient compliance with therapeutic drug regimens. *Stat Med* 1998; 17: 251-67
- [140] Van Mil JWF. Is Hawthorne bothering pharmaceutical care research? *Pharm World Sci* 2003; 25: 37
- [141] Bergmann KC, Muhlig S, Petermann F. Ethische Probleme der elektronischen Compliance-Messung bei Asthmapatienten. *Pneumologie* 2001; 55: 190-4
- [142] Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER et al. Effectiveness of interventions by community pharmacists to improve patient adherence to chronic medication: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 319-28
- [143] Hagelin CL, Seiger A, Fürst CJ. Quality of life in terminal care - with special reference to age, gender and marital status. *Support Care Cancer* 2006; 14: 320-8
- [144] Wilson TR, Alexander DJ, Kind P. Measurement of health-related quality of life in the early follow-up of colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1692-702
- [145] Deuschinoff G, Friedrich C, Thiem U et al. Lebensqualität in der Onkologie-Status Quo und Ausblick. *Der Onkologe* 2005; 11: 164-72

- [146] Langenbahn D. Instrumente zur Outcome-Messung der Pharmazeutischen Betreuung von Krebspatienten. Diplomarbeit, Universität Bonn, 2005.
- [147] Butow PN, Maclean M, Dunn SM et al. The dynamics of change: cancer patients' preferences for information, involvement and support. *Ann Oncol* 1997; 8: 857-63
- [148] Neumann M, Steffen P, Wirtz M et al. Patientenzufriedenheit in der onkologischen Versorgung: Relevanz, Einflussfaktoren und Praxisbeispiele. *Forum DKG* 2007; 39-44
- [149] Münstedt K, Brüggmann D, Jungi WF. Naturheilkunde und Komplementärmedizin in der Tumorthherapie. *Onkologe* 2007; 13: 528-33
- [150] Bakker DA, Fitch MI, Gray R et al. Patient-health care provider communication during chemotherapy treatment: the perspectives of women with breast cancer. *Patient Educ Couns* 2001; 43: 61-71
- [151] Kranich C. Patientenkompetenz-Was müssen Patienten können und wissen? *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 2004; 47: 950-6
- [152] Jones RB, Pearson J, Cawsey AJ et al. Effect of different forms of information produced for cancer patients on their use of the information, social support, and anxiety: randomised trial. *BMJ* 2006; 332: 942-8
- [153] Davies NJ, Kinman G, Thomas RJ et al. Information satisfaction in breast and prostate cancer patients: implications for quality of life. *Psychooncology* 2008; 17: 1048-52
- [154] Erstad BL, Draugalis JR, Waldrop SM et al. Patients' perceptions of increased pharmacy contact. *Pharmacotherapy* 1994; 14: 724-8
- [155] Worley MM, Schommer JC, Brown LM et al. Pharmacists' and patients' roles in the pharmacist-patient relationship: are pharmacists and patients reading from the same relationship script? *Res Social Adm Pharm* 2007; 3: 47-69
- [156] Ried LD, Wang F, Young H et al. Patients' satisfaction and their perception of the pharmacist. *J Am Pharm Assoc (Wash)* 1999; 39: 835-42
- [157] Ringsdorf S. Dissertation in Vorbereitung. Universität Bonn.

-
- [158] Düsing R, Lottermoser K, Mengden T. Compliance with drug therapy-new answers to an old question. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1317-21
- [159] El Khelifi I. Diplomarbeit in Vorbereitung. Universität Bonn.

ANHANG

Anhang A	Fragebögen
Anhang B	Material zur Patientenaufklärung
Anhang C	Betreuungsmaterialien
Anhang D	Dokumentationsmaterialien
Anhang E	Ergebnisse

Fragebogen zum Hand-Fuß-Syndrom



Fragebogen zu Hautreaktionen

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bitte geben Sie auf diesem Bogen kurz an, ob Sie während des letzten Zyklus Ihrer Chemotherapie mit Xeloda® Probleme mit Hautreaktionen an Ihren **Händen und Füßen** hatten.

Kreuzen Sie hierzu bitte das Feld unter der für Sie zutreffenden Beschreibung an:

Keine Probleme	Minimale Hautveränderungen (z.B. Rötungen), KEINE Schmerzen	Hautreaktionen (z.B. Risse, Blasen, Schwellungen) und/oder Schmerzen, NICHT beeinträchtigend	Sehr starke Reaktionen (z.B. Hautablösungen, Blasen, Bluten) und/oder starke Schmerzen, BEEINTRÄCHTIGEND

Platz für zusätzliche Kommentare:

Fragebogen zur Begleitmedikation



Fragebogen zur Begleitmedikation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,
in unserer Studie spielen die Arzneimittel, die Sie im Rahmen Ihrer Therapie mit
Xeloda® zur Behandlung von Magenproblemen (z.B. Pantozol®), des Hand-Fuß-
Syndroms (z.B. Vitamin B₆, Handsalben) und anderer Nebenwirkungen erhalten, eine
wichtige Rolle.

Auch Vitaminpräparate, Spurenelemente (z.B. Selen, Zink), Mineralstoffe (z.B. Calcium,
Magnesium) und andere ergänzende Therapien (z.B. Mistelpräparate), die Sie
anwenden, sind für unsere Studie wichtig.

Daher bitten wir Sie, die von Ihnen während dieses Zyklus verwendeten Arzneimittel
(egal ob von Ihrem Arzt verordnet oder von Ihnen selbst erworben) zu notieren und
auch die Stärke und Packungsgröße zu vermerken.

Zyklus _____

Datum: _____

Arzneimittel:

	Stärke:	Packungsgröße:
_____	_____ mg	_____ Stück/ml
_____	_____ mg	_____ Stück/ml
_____	_____ mg	_____ Stück/ml
_____	_____ mg	_____ Stück/ml
_____	_____ mg	_____ Stück/ml
_____	_____ mg	_____ Stück/ml
_____	_____ mg	_____ Stück/ml
_____	_____ mg	_____ Stück/ml
_____	_____ mg	_____ Stück/ml

Vitamine/Spurenelemente/Mineralstoffe/ergänzende Therapien:

	Stärke:	Packungsgröße:
_____	_____ mg	_____ Stück/ml
_____	_____ mg	_____ Stück/ml
_____	_____ mg	_____ Stück/ml

Hand-Fuß-Pflege

Fragebogen zur Patientenzufriedenheit mit der Information Ver. 1.1



**Fragebogen zur Patientenzufriedenheit
mit der Information zur Krebsbehandlung
(Ver. 1.1 - 03/2006)**

Information zur Zufriedenheit

Bitte kreuzen Sie bei jeder der folgenden Aussagen eine Zahl an. Sie drückt aus, wie stark Sie mit der jeweiligen Aussage übereinstimmen oder nicht übereinstimmen.

Bitte teilen Sie uns Ihre Meinung über **sämtliche** Informationen mit, die Sie bis zum **heutigen Tage** erhalten haben.

Datum:

	trifft auf keinen Fall zu	trifft eher nicht zu	unsicher	trifft eher zu	trifft voll zu
1) Mit der Information, die ich zu meiner Krebsbehandlung insgesamt erhalten habe, bin ich zufrieden.	1	2	3	4	5
2) Mit der Information zu den möglichen Nebenwirkungen meiner Behandlung bin ich zufrieden.	1	2	3	4	5
3) Mit der Information darüber, was ich im Falle eintretender Nebenwirkungen machen soll, bin ich zufrieden.	1	2	3	4	5
4) Man hat mich zufrieden stellend über ergänzende Therapien informiert. (Ergänzende Therapien schließen Vitamine, pflanzliche Präparate, Akupunktur, Antioxidantien, Homöopathie, Naturheilkunde und anthroposophische Heilmethoden mit ein.)	1	2	3	4	5
5) Über mögliche Wechselwirkungen zwischen meiner Krebsbehandlung und anderen Medikamenten wurde ich zufrieden stellend aufgeklärt.	1	2	3	4	5
6) Die mir vermittelten Informationen zu meiner Krebsbehandlung sind klar und einfach zu verstehen.	1	2	3	4	5

	trifft auf keinen Fall zu	trifft eher nicht zu	unsicher	trifft eher zu	trifft voll zu
7) Man hat mich freundlich und respektvoll informiert.	1	2	3	4	5
8) Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu meiner Krebsbehandlung zu stellen.	1	2	3	4	5
9) Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen darüber zu stellen, wie ich mich im Falle auftretender Nebenwirkungen verhalten soll.	1	2	3	4	5
10) Ich hatte ausreichend Gelegenheit, Fragen zu ergänzenden Therapien zu stellen. (Ergänzende Therapien schließen Vitamine, pflanzliche Präparate, Akupunktur, Antioxidantien, Homöopathie, Naturheilkunde und anthroposophische Heilmethoden mit ein.)	1	2	3	4	5
11) Mir stehen ausreichend viele Informations-Quellen zur Verfügung.	1	2	3	4	5
12) Mit der Qualität der Informationsquellen, die mir zur Verfügung stehen, bin ich zufrieden.	1	2	3	4	5
13) Man hat mich unvoreingenommen informiert.	1	2	3	4	5
14) Ich fühle mich ausreichend informiert, um Entscheidungen über meine Krebsbehandlung mittreffen zu können.	1	2	3	4	5
15) Ich fühle mich ausreichend informiert, um Entscheidungen zur Behandlung möglicher Nebenwirkungen mittreffen zu können.	1	2	3	4	5
16) Ich fühle mich ausreichend informiert, um Entscheidungen zum Einsatz ergänzender Therapien mittreffen zu können. (Ergänzende Therapien schließen Vitamine, pflanzliche Präparate, Akupunktur, Antioxidantien, Homöopathie, Naturheilkunde und anthroposophische Heilmethoden mit ein.)	1	2	3	4	5

Bitte beantworten Sie hier kurz ein paar Fragen zu Ihrem persönlichen Informationsbedarf und den von Ihnen verwendeten Informationsquellen.

1) Woher haben Sie bisher Informationen zu Krebsbehandlungen erhalten?

(bitte markieren Sie alle Möglichkeiten, die auf Sie zutreffen!)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Hausarzt/-ärztin | <input type="checkbox"/> Tageszeitung |
| <input type="checkbox"/> Familienmitglied | <input type="checkbox"/> Fernsehen |
| <input type="checkbox"/> Freund/-in | <input type="checkbox"/> Krankenschwester |
| <input type="checkbox"/> Internet | <input type="checkbox"/> Ernährungsberater/-in |
| <input type="checkbox"/> Bücher | <input type="checkbox"/> Onkologe/-in |
| <input type="checkbox"/> Heilpraktiker/-in | <input type="checkbox"/> Apotheker/-in |
| <input type="checkbox"/> Sozialarbeiter/-in | <input type="checkbox"/> Studien-Apotheker/-in |
| <input type="checkbox"/> Selbsthilfegruppe | <input type="checkbox"/> Radiologe/-in |
| <input type="checkbox"/> krankenhausinterne Patientenbibliothek | <input type="checkbox"/> Chirurg/-in |
| <input type="checkbox"/> Reformhaus | <input type="checkbox"/> Ich habe keine Information erhalten |

2) Was oder wer war bisher Ihre wichtigste Quelle für Informationen zu Ihrer Krebsbehandlung? (bitte hier nur eine Antwort ankreuzen!)

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Hausarzt/-ärztin | <input type="checkbox"/> Tageszeitung |
| <input type="checkbox"/> Familienmitglied | <input type="checkbox"/> Fernsehen |
| <input type="checkbox"/> Freund/-in | <input type="checkbox"/> Krankenschwester |
| <input type="checkbox"/> Internet | <input type="checkbox"/> Ernährungsberater/-in |
| <input type="checkbox"/> Bücher | <input type="checkbox"/> Onkologe/-in |
| <input type="checkbox"/> Heilpraktiker/-in | <input type="checkbox"/> Apotheker/-in |
| <input type="checkbox"/> Sozialarbeiter/-in | <input type="checkbox"/> Studien-Apotheker/in |
| <input type="checkbox"/> Selbsthilfegruppe | <input type="checkbox"/> Radiologe/-in |
| <input type="checkbox"/> krankenhausinterne Patientenbibliothek | <input type="checkbox"/> Chirurg/-in |
| <input type="checkbox"/> Reformhaus | <input type="checkbox"/> Ich habe keine Information erhalten |

3) Ich hatte Fragen bezüglich meiner Krebsbehandlung.

- ja nein

4) Ich hatte Fragen bezüglich ergänzender Therapien. (Ergänzende Therapien schließen Vitamine, pflanzliche Präparate, Akupunktur, Antioxidantien, Homöopathie, Naturheilkunde und anthroposophische Heilmethoden mit ein.)

- ja nein

5) Ich möchte an den Entscheidungen im Rahmen meiner Krebsbehandlung beteiligt sein.

- trifft auf keinen Fall zu trifft eher nicht zu
 unsicher trifft eher zu
 trifft voll zu

Dieser Teil des Fragebogens beschäftigt sich mit allgemeinen Daten.

1) Lebensalter in Jahren : _____

2) Geschlecht (Zutreffendes bitte ankreuzen):

- weiblich männlich

3) Familienstand (Zutreffendes bitte ankreuzen):

- verheiratet/ Lebensgemeinschaft ledig
 geschieden verwitwet

4) Aktuelle Wohnsituation (Zutreffendes bitte ankreuzen):

- allein lebend mit Familie/ Lebenspartner lebend
 in Institution lebend (z.B.: Altenheim/ Pflegeheim...)

5) Höchster Ausbildungsabschluss (Zutreffendes bitte ankreuzen):

- Volksschulabschluss Hauptschulabschluss
 Mittlerer Reife (Fachhochschulreife) Gesellenprüfung
 Abitur (Hochschulreife) Meisterschule
 Fachhochschulabsolvent/-in Hochschulabsolvent/-in
 Höherer universitärer Abschluss (Doktor, Priv.Doiz., Prof. etc.)

6) Aktueller Beruf (Zutreffendes bitte ankreuzen):

- Hausfrau/-mann Schüler/-in / Student/-in
 Beamte/-r Rentner/-in
 Angestellte/-r Selbständige/-r
 Arbeiter/-in Handwerker/-in

7) Man hat bei mir **folgende Krebsart** festgestellt: _____

8) Ich weiß seit _____ von meiner Erkrankung.

9) **Ich befinde mich wegen meiner Krankheit** (Zutreffendes bitte ankreuzen)

- in stationärer Behandlung
- in ambulanter Behandlung bei einem niedergelassenen Onkologen
- in ambulanter Behandlung eines im Krankenhaus tätigen Onkologen

10) **Ich bin in einer Selbsthilfegruppe aktiv** (Zutreffendes bitte ankreuzen)

- ja
- nein

Wir sind jederzeit dankbar für weitere Kommentare und Vorschläge:

Vielen Dank für die Zeit, die Sie sich zum Ausfüllen genommen haben.

Sie helfen damit auch anderen Patientinnen und Patienten!

Prof. Dr. U. Jaehde
Universität Bonn
Pharmazeutisches Institut
Klinische Pharmazie

Fragebogen zur Patientenzufriedenheit mit der Information Ver. 1.0

Fragebogen zur Patientenzufriedenheit mit der Information zur Krebsbehandlung

Information zur Zufriedenheit

Bitte kreuzen Sie bei jeder der folgenden Aussagen eine Zahl an. Sie drückt aus, wie stark Sie mit der jeweiligen Aussage übereinstimmen oder nicht übereinstimmen.

Bitte teilen Sie uns Ihre Meinung über all die Information mit, die Sie bis zum **heutigen Tage** erhalten haben.

Datum:

	trifft auf keinen Fall zu	trifft eher nicht zu	unsicher	trifft zu	trifft voll zu
1) Mit der Information, die ich zu meiner Krebsbehandlung erhalten habe, bin ich zufrieden.	1	2	3	4	5
2) Mit der Information zu den möglichen Nebenwirkungen meiner Behandlung bin ich zufrieden.	1	2	3	4	5
3) Mit der Information darüber, was ich im Falle eintretender Nebenwirkungen machen soll, bin ich zufrieden.	1	2	3	4	5
4) Mit den Antworten auf meine Fragen bezüglich Vitaminen, pflanzlichen Präparaten und ergänzenden Therapien bin ich zufrieden. (Ergänzende Therapien schließen Akupunktur, Antioxidantien, Homöopathie, Naturheilkunde und anthroposophische Heilmethoden mit ein.)	1	2	3	4	5
5) Mit den Erklärungen zu möglichen Wechselwirkungen zwischen meiner verordneten Krebsbehandlung und anderen Medikamenten, die ich bereits einnehme oder gedenke einzunehmen, bin ich zufrieden.	1	2	3	4	5
6) Mit der Art und Weise, in welcher mir die Informationen über meine Krebsbehandlung vermittelt werden, bin ich zufrieden. Sie ist klar und einfach zu verstehen.	1	2	3	4	5

	trifft auf keinen Fall zu	trifft eher nicht zu	unsicher	trifft zu	trifft voll zu
7) Ich habe ausreichend Gelegenheit bekommen, Fragen zu meiner Krebsbehandlung stellen zu können.	1	2	3	4	5
8) Ich habe ausreichend Gelegenheit bekommen, Fragen darüber zu stellen, wie ich mich im Falle auftretender Nebenwirkungen verhalten soll.	1	2	3	4	5
9) Ich habe ausreichend Gelegenheit bekommen, Fragen zu dem Gebrauch von Vitaminen, pflanzlichen Präparaten und ergänzenden Therapien stellen zu können.	1	2	3	4	5
10) Mit den Informationsquellen, die mir zur Verfügung stehen, also Patienteninformationen, Broschüren und Personal, bin ich zufrieden.	1	2	3	4	5
11) Alles in allem bin ich mit der Art und Weise in der ich informiert werde zufrieden. Man begegnet mir freundlich, respektvoll und unvoreingenommen.	1	2	3	4	5
12) Ich bin zufrieden damit, in der Lage zu sein, begründete Entscheidungen über meine Krebsbehandlung treffen zu können.	1	2	3	4	5
13) Ich bin zufrieden damit, in der Lage zu sein, begründete Entscheidungen zur Behandlung der eintretenden Nebenwirkungen treffen zu können.	1	2	3	4	5
14) Ich bin zufrieden damit, in der Lage zu sein, begründete Entscheidungen zum Gebrauch von Vitaminen, pflanzlichen Präparaten und ergänzenden Therapien treffen zu können.	1	2	3	4	5

Fragebogen zur Zufriedenheit mit der Pharmazeutischen Betreuung

**Patientenzufriedenheit mit der Dienstleistung „Pharmazeutische Betreuung“ im
Rahmen der Studie „Pharmazeutische Betreuung von onkologischen Patienten unter
Behandlung mit Capecitabin (Xeloda®)“**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

bitte beantworten Sie die folgenden Fragen offen und spontan.

In den Kästchen sind Noten von „1“ (sehr gut, sehr, ja) bis „5“ (mangelhaft, überhaupt nicht, nein) zu vergeben.

Alle Angaben sind freiwillig und bleiben wie immer anonym!

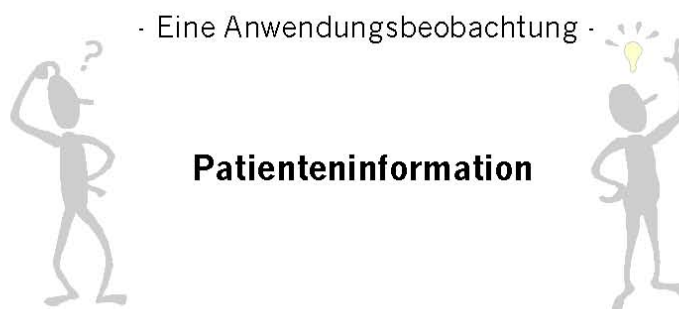
Datum: _____

	☺	☹			
Wie zufrieden sind Sie insgesamt mit der pharmazeutischen Betreuung?	1	2	3	4	5
Wie zufrieden sind Sie mit der Erreichbarkeit der Studienapotheker?	1	2	3	4	5
Wie zufrieden sind Sie mit der Zeit , die sich die Studienapotheker für Sie nehmen?	1	2	3	4	5
Wie zufrieden sind Sie mit der Aufklärung über mögliche Nebenwirkungen und Wechselwirkungen Ihrer Krebsbehandlung und anderer Medikamente, über Arzneimittleinnahme bzw. -anwendung sowie ergänzende Therapien durch die Studienapotheker?	1	2	3	4	5
Waren die Informationen, die Sie rund um Ihre Arzneimitteltherapie von den Studienapothekern erhalten haben, für Sie nützlich ?	1	2	3	4	5
Konnten Sie Ihre Fragen zur Arzneimitteltherapie zu Ihrer Zufriedenheit mit den Studienapothekern besprechen?	1	2	3	4	5
Würden Sie sich in Zukunft für die Dienstleistung „Pharmazeutische Betreuung“ entscheiden, wenn sie beispielsweise von einer öffentlichen Apotheke oder einem Apotheker im Krankenhaus angeboten würde?	1	2	3	4	5

ANHANG B MATERIAL ZUR PATIENTENAUFKLÄRUNG

Patienteninformationsbroschüre (am Beispiel des Johanniter-Krankenhauses Bonn, Prof. Dr. Yon Ko)

Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten unter Behandlung mit Capecitabin (Xeloda®)



Verantwortlicher Leiter:

Prof. Dr. Ulrich Jaehde, Apotheker, Klinische Pharmazie, Universität Bonn

Studiengruppe:

Dipl.-Pharm. Sven Simons, Apotheker, Klinische Pharmazie, Universität Bonn

Dipl.-Pharm. Susanne Roth, Apothekerin, Klinische Pharmazie, Universität Bonn

Prof. Dr. Yon Ko, Johanniter-Krankenhaus Bonn

Prof. Dr. Walther Kuhn, Frauenklinik Universität Bonn

Dr. Michael Braun, Frauenklinik Universität Bonn

Dr. Ulrich J. M. Mey, Medizinische Klinik und Poliklinik I der Universität Bonn

Dr. Hartmud Wolter, Onkologisches Zentrum Bonn

Dr. Oliver F. Lange, Strahlentherapie Bonn-Rhein-Sieg, Bonn - Bad Godesberg

Dr. Peter F. Schwindt, Fachübergreifende Gemeinschaftspraxis, Bonn

Priv.-Doz. Dr. Christian M. Kurbacher, Medizinisches Zentrum Bonn

Dr. I. Hasan, Dr. F.-J. Heidgen, Dr. S. Fronhoffs, Intern. Gemeinschaftspraxis, Siegburg

Klaus Ruberg, Apotheker, Kronen-Apotheke Marxen, Wesseling

Beate Niemann, Apothekerin, Apotheke im Stadthaus, Bonn

Christoph Henke, Apotheker, Engelbert-Humperdinck-Apotheke, Siegburg

Kooperationspartner:

Prof. Dr. Edgar Erdfelder, Lehrstuhl für Psychologie III, Universität Mannheim

Prof. Dr. Steve Hudson, Professor of Pharmaceutical Care, University of Strathclyde in Glasgow, Schottland

Dr. Eva Susanne Dietrich, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Berlin

Studienzentrale:

Universität Bonn
Pharmazeutisches Institut
Klinische Pharmazie
Prof. Dr. Ulrich Jaehde
An der Immenburg 4
53121 Bonn

Ansprechpartner:

Apotheker:	Sven Simons	Susanne Roth
Telefon:	0228 – 73-5256	0228 – 73-5256
Mobil:	0176 – 21205192	0179 – 9505569
Fax:	0228 – 73-9757	0228 – 73-9757
e-mail:	s.simons@uni-bonn.de	s.roth@uni-bonn.de

Sehr geehrte Patientin,
Sehr geehrter Patient,

Sie erhalten momentan eine Chemotherapie mit dem Arzneimittel Xeloda®. Über den gesamten Verlauf Ihrer Therapie kümmert sich ein Team aus Ärzten, Pflegenden und anderen besorgten Menschen um Sie, um Ihre Behandlung möglichst gut und belastungsarm zu gestalten.

Wir möchten in dieser Studie herausfinden, ob es sinnvoll ist, Chemotherapiepatienten rund um ihre Therapie zusätzlich intensiv durch einen Apotheker zu betreuen und zu informieren.

Dabei sind wir auf Ihre Hilfe angewiesen.

In dem Ihnen vorliegenden Informationsmaterial wird Ihnen die geplante Studie genau vorgestellt. Es wird beschrieben, welche Überlegungen zur Planung der Studie geführt haben, wie die Studie ablaufen soll und was eine Teilnahme für Sie als Patient/-in ganz praktisch bedeuten würde.

Nehmen Sie sich für das Lesen ruhig viel Zeit. Legen Sie die Unterlagen zwischendurch beiseite, um darüber nachzudenken. Machen Sie sich überall im Heft Notizen zu den Dingen, die Sie gerne noch mit uns klären würden.

Sollte Ihnen während des Lesens irgend etwas unklar erscheinen oder Fragen aufwerfen, so scheuen Sie sich nicht, Ihren behandelnden Arzt, oder die verantwortlichen Apotheker Sven Simons und Susanne Roth anzusprechen.

**Vielen Dank für Ihr Interesse und Ihre Mühe und
viel Erfolg bei Ihrer Behandlung!**

Prof. Dr. Yon Ko
(Studien-Arzt)

Dipl.-Pharm. Sven Simons
Dipl.-Pharm. Susanne Roth
(Studien-Apotheker)

INHALT	Seite
1. Hintergründe und Ziele des Projektes	5
2. Konzept der Studie	8
a. Studiendesign	8
b. Kommunikation	9
3. Ablauf der Studie	10
a. Studienverlaufsplan	10
b. Ergebnisqualitätsmessungen	14
i. Fragebogen zur Begleitmedikation	14
ii. Fragebogen zur Messung der Lebensqualität	14
iii. Fragebogen zur Messung der Patientenzufriedenheit	15
iv. Beobachtung der zeitlichen Einnahmegewohnheiten	16
4. Datenschutz und Patienteneinwilligung	17



1. Hintergründe und Ziele des Projektes

Diese Studie ist ein Projekt der Arbeitsgruppe „Klinische Pharmazie“ der Universität Bonn. Pharmazie ist das Fach, welches Apotheker für ihren Beruf ausbildet. Klinische Pharmazie ist ein relativ neues Gebiet innerhalb der Pharmazie. Durch die Entwicklung des Gesundheitssystems haben sich neue Anforderungen an den Apothekerberuf ergeben. Die Rolle der Patienten und auch ihrer Bedürfnisse haben sich gewandelt. Das Fach Klinische Pharmazie soll daher dazu beitragen, die Ausbildung und Berufsausübung der Apotheker verstärkt im Dienste der Patienten auszurichten. In diesem Zusammenhang werden Untersuchungen durchgeführt, anhand derer der Nutzen und die Durchführbarkeit patientenorientierter Leistungen des Apothekers unter Beweis gestellt werden sollen.

In Deutschland sind heute ca. 45.000 zugelassene Arzneimittel am Markt erhältlich. Mit der wachsenden Zahl an Medikamenten gehen verschiedene Probleme einher. Zum einen wird es immer schwieriger, das Angebot zu überblicken und alle Neuerungen kritisch zu bewerten, zum anderen steigt die Gefahr, Medikamente zu kombinieren, die sich in ihrer Wirkung gegenseitig beeinflussen, was möglicherweise zu unerwünschten Wirkungen führen kann.

Diese Entwicklung macht es notwendig, dass alle an einer Therapie Beteiligten, also sowohl Sie als Patient/-in, wie auch die Ärzte und Apotheker, möglichst gut zusammenarbeiten, um eine optimale Therapie zu erreichen.

Die Hauptaufgabe des Apothekers besteht darin, Sie rund um Ihre Arzneimitteltherapie zu informieren und zu beraten. Gerade in einer Dauertherapie ist es wichtig, dass der Patient durch den Apotheker begleitet wird und möglicherweise aufkommende Fragen und Probleme zu den Medikamenten direkt beantwortet bzw. Probleme beseitigt werden können.

Die Realität der gegenwärtigen Apothekenpraxis sieht jedoch häufig anders aus. Patienten erwerben die vom Arzt verordneten oder selbst gewählten freiverkäuflichen Arzneimittel in der Apotheke und erhalten zu den Medikamenten Einnahme- oder Anwendungshinweise. Danach besteht jedoch oft wochenlang kein Kontakt mehr zum behandelnden Arzt oder Apotheker.

Um dieser Aufgabe gerecht zu werden, wurde das Konzept der Pharmazeutischen Betreuung entwickelt. Durch eine fortlaufende Betreuung soll der Apotheker eine sinnvolle und sichere Arzneimitteltherapie für Sie als Patient/-in gewährleisten.

Für Krebspatienten hat es bislang in dieser Form erst sehr wenige Untersuchungen gegeben, obwohl gerade diese Patientengruppe besonders betreuungsbedürftig ist.

Ziel dieser Untersuchung ist es:

- ◊ die Qualität und Sicherheit der Arzneimitteltherapie zu erhöhen
- ◊ die Zusammenarbeit von Arzt, Patient und Apotheker zu verbessern
- ◊ die Patientenbetreuung in Apotheken weiter zu entwickeln
- ◊ die Lebensqualität der Krebspatienten zu steigern

Was bedeutet das konkret für Sie als Krebspatient/-in?

In Ihrem Fall ist eine Chemotherapie - nach dem heutigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse - Teil einer optimalen Behandlung Ihrer Erkrankung. Die für Sie vorgeschlagene Therapie sieht die Gabe des Wirkstoffs Capecitabin in Form von Filmtabletten (Xeloda®) vor. Diese Therapie zeichnet sich, wie die Erfahrungen gezeigt haben, durch eine gute Wirksamkeit aus.



Es ist schwierig, die Wirkung der Krebsbehandlung auf die Krebszellen allein zu beschränken. Das hat zur Folge, dass auch gesunde Zellen geschädigt werden, was zu unangenehmen Nebenwirkungen führen kann.

Das Ausmaß der Nebenwirkungen beim einzelnen Patienten bei gleichbleibender Wirksamkeit der Behandlung zu senken, ist das Ziel dieser Studie.

Apotheker bringen sich mehr als bisher üblich in die Gestaltung und Durchführung der Therapie ein und sollen durch ihr Wissen Ihnen als Patient/-in einen weiteren Nutzen bringen.

Wenn im Zusammenhang mit dieser Studie von Therapieverbesserung gesprochen wird, so ist damit vor allem die sogenannte „Supportivtherapie“ gemeint. „Supportiv“ bedeutet im eigentlichen Sinne „unterstützend“. Auf die Therapie einer Krebserkrankung bezogen sind damit alle Behandlungsmaßnahmen gemeint, die zur Vorbeugung und/oder Therapie von unerwünschten Wirkungen (z. B. Durchfall) eingesetzt werden, die mit der eigentlichen Therapie der Krebserkrankung einhergehen können. Auf diese unterstützenden Therapien soll besonderes Augenmerk gerichtet werden.

Es soll an dieser Stelle ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass es sich bei der geplanten Studie **nicht** um eine klinische Prüfung von Arzneimitteln handelt. Es werden also keine neuen, noch nicht erprobten Arzneimittel zum Einsatz kommen.

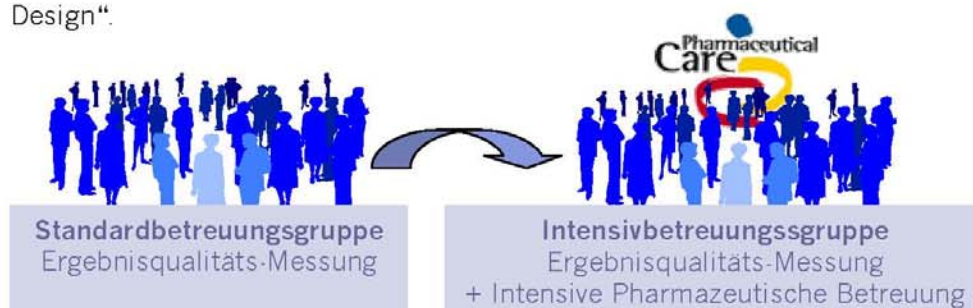
Des Weiteren möchten wir Sie darauf aufmerksam machen, dass sich der betreuende Apotheker zwar mit Ihrer Arzneimitteltherapie befasst und diese gemeinsam mit Ihnen und den behandelnden Ärzten zu optimieren sucht, es aber keine Rolle spielt, woher Sie Ihre Arzneimittel beziehen. Sie können also auch während der Teilnahme an dieser Studie, so wie Sie es gewohnt sind, weiter bei den von Ihnen bevorzugten Apotheken die Arzneimittel beziehen.

2. Konzept der Studie

a. Studiendesign

Der Ausdruck „Studiendesign“ beschreibt, welche Untersuchungsmethode der Studie zugrunde liegt und auf welche Weise die Ergebnisse zustande kommen sollen.

Diese Studie basiert auf dem sogenannten „sequenzierten Kontrollgruppen-Design“.



Dieser Ausdruck bedeutet, wie auch aus der oben gezeigten Grafik hervorgeht, dass zunächst nur eine Gruppe Patienten („**Standardbetreuungsgruppe**“) in die Studie aufgenommen wird, bei der die Therapie inkl. der gewohnten Betreuung durch Ärzte und Pflegepersonal sowie durch die Apotheke Ihrer Wahl wie bisher üblich durchgeführt wird. Die Patienten dieser Standardbetreuungsgruppe werden gebeten, bestimmte Fragebögen zu festgelegten Zeitpunkten (siehe 3.b.) auszufüllen. Außerdem werden alle möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen von den Ärzten in Dokumentationsbögen festgehalten, sowie die zeitlichen Einnahmegewohnheiten der verordneten Xeloda®-Filmtabletten durch ein speziell für diese Art von Studien entwickeltes Arzneimittelbehältnis (siehe 3.b.) beobachtet. Dieses Verfahren ist notwendig, um Vergleichswerte zu erhalten, die es später ermöglichen, Veränderungen, die durch die intensivierete Betreuungsmaßnahme eingetreten sein könnten, zu messen.

Sobald diese Vergleichswerte vorliegen, wird die nächste Gruppe von Patienten in die Studie aufgenommen. Diese Patienten gehören der „**Intensivbetreuungsgruppe**“ an und werden intensiv durch den Studienapotheker betreut. Eine genaue Beschreibung des Betreuungsablaufes finden Sie unter Punkt 3 dieses Heftes.

Auch diese Patienten werden gebeten, die gleichen Fragebögen zu den gleichen Zeitpunkten im Laufe ihrer Therapie auszufüllen, wie die Patienten in der ersten Gruppe und auch hier findet eine Beobachtung der Einnahmegewohnheiten der verordneten Xeloda®-Filmtabletten statt.

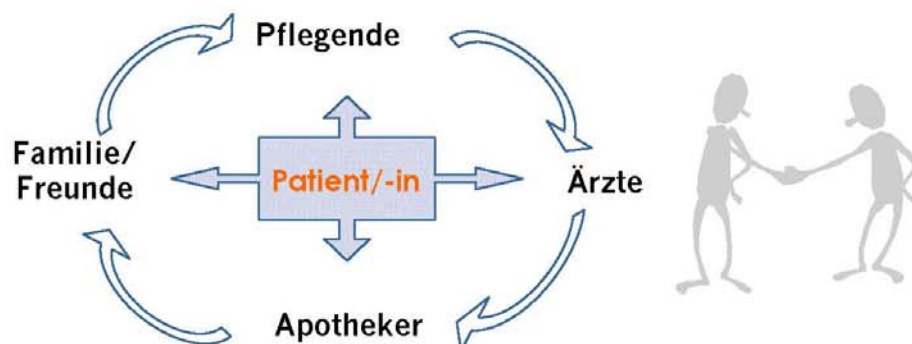
Auch bei den Patienten der Intensivbetreuungsgruppe werden von den behandelnden Ärzten alle möglicherweise auftretenden Nebenwirkungen genau aufgezeichnet.

Abschließend werden die Ergebnisse der Fragebögen und Aufzeichnungen beider Gruppen verglichen. Dieser Vergleich wird dann zeigen, ob die intensivierte Betreuung durch einen Apotheker für Krebspatienten einen Nutzen hat oder nicht.

b. Kommunikation

Rund um die Therapie Ihrer Erkrankung sind viele Menschen in sehr unterschiedlichen Funktionen darum bemüht, Ihnen die bestmögliche Versorgung zukommen zu lassen.

Es wird angestrebt, alle an Ihrem Behandlungsprozess Beteiligten in ein Kommunikationsnetzwerk einzubinden (siehe Grafik).



Dadurch soll gewährleistet werden, dass keine wichtigen Informationen verloren gehen, die für Ihre Behandlung von Bedeutung sein könnten.

3. Ablauf der Studie

Die Betreuung findet im Rahmen Ihrer Chemotherapie statt.

Der Studien-Apotheker steht zur Beantwortung aller aufkommenden arzneimittelbezogenen Fragen zur Verfügung.

Eine fortlaufende Dokumentation der aktuellen Medikation ist erforderlich, um einen Überblick zu bekommen, wie die Arzneimittel vertragen werden.

Die Daten werden ständig verarbeitet und ausgewertet, so dass eine bestmögliche Therapiebegleitung erfolgen kann.

Der Nutzen der durchgeführten Betreuung soll durch einen Vergleich mit der bisherigen Betreuungssituation gezeigt werden. Hierzu soll die Qualität der durchgeführten Betreuung mit verschiedenen Fragebögen zu Lebensqualität und Patientenzufriedenheit überprüft werden (siehe 3.b.).

Unter Anwendung eines modernen, speziell für diese Art von Studien entwickelten, Arzneimittelbehälters werden die zeitlichen Einnahmegewohnheiten der Patienten beobachtet (siehe 3.b.).

Die intensivierete Pharmazeutische Betreuung im Rahmen dieser Studie wird von Apothekern durchgeführt, die besondere Erfahrungen in der Patientenbetreuung haben. Der Kontakt zum Apotheker wird über Ihren behandelnden Arzt hergestellt, der Sie auch über die Möglichkeit informiert hat, an dieser Studie teilzunehmen.

a. Studienverlaufsplan

Die Betreuung soll sich dadurch auszeichnen, dass sie Ihren individuellen Bedürfnissen gerecht wird. Einen Eindruck, wie Sie sich den Ablauf dieser Studie in etwa vorstellen können, soll der folgende Studienverlaufsplan vermitteln.

Im **Aufklärungsgespräch** werden Sie von dem betreuenden Apotheker über die Ziele und Hintergründe der geplanten Studie informiert.

- ◊ In diesem Gespräch sollte Ihnen vermittelt werden, was Sie von der Studie erwarten können und was als Patient auf Sie zukommt.
- ◊ Sie erhalten Informationsmaterial zur Studie, welches Sie zu Hause in Ruhe lesen können, bevor Sie eine Entscheidung über Ihre Teilnahme treffen.

Im Verlauf dieses Gespräches haben Sie die Gelegenheit, Fragen zu stellen und sich Dinge erläutern zu lassen, die Ihnen unklar erscheinen.

Im **folgenden Gespräch** können Sie Ihre Entscheidung mitteilen, ob Sie bereit sind, an der Studie teilzunehmen oder lieber davon absehen möchten. Zuvor besteht die Möglichkeit, weitere Fragen zu klären.

Falls Sie bereit sind, an der Studie teilzunehmen

- ◊ werden Sie gebeten, Ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie und zur Speicherung Ihrer persönlichen Daten schriftlich zu bestätigen.
- ◊ werden Ihnen die Studienunterlagen (z.B. Fragebögen), sowie das in dieser Studie für die Aufbewahrung Ihrer Tabletten zu verwendende Arzneimittelbehältnis ausgehändigt und vollständig erläutert sowie Ihre Fragen diesbezüglich beantwortet.

- ⇒ Die Patienten der **Standardbetreuungsgruppe** werden von diesem Gespräch an hauptsächlich telefonisch mit dem Studien-Apotheker in Kontakt stehen, wenn es zum Beispiel um das Ausfüllen der Fragebögen geht. Außerdem werden auch von ihnen bestimmte personenbezogene Daten erhoben (z.B. Alter usw.)
- ⇒ Für die Patienten **der Intensivbetreuungsgruppe** verläuft der Betreuungsplan etwa wie folgt:
 - ◊ Zunächst werden ein Termin und der Ort für das **erste intensivierete Betreuungsgespräch** vereinbart.

Das **erste intensivierete Betreuungsgespräch** sollte vor dem ersten Therapiezyklus stattfinden. Wenn dies nicht möglich sein sollte, wird ein anderer passender Termin gesucht. Während des Gespräches ist geplant,

- ◊ Ihre persönlichen Daten, die für die Betreuung sinnvoll sind (z.B. Alter u.ä.) aufzunehmen.
- ◊ eine Übersicht über die Arzneimittel, die Sie regelmäßig einnehmen, zu erstellen.
- ◊ Fragen zur Arzneimitteltherapie zu klären.
- ◊ Ihre persönlichen Ziele und Hoffnungen verbunden mit der Arzneimitteltherapie zu erörtern und daraus gemeinsam einen Plan zu erstellen.

Die **folgenden intensivierten Betreuungsgespräche** sollten möglichst mindestens ein Mal zwischen den Therapiezyklen stattfinden. Während dieser Gespräche werden

- ◊ in der Zwischenzeit aufgekommene Fragen zur Arzneimitteltherapie geklärt.
- ◊ Probleme und Wünsche im Zusammenhang mit der Arzneimitteltherapie gemeinsam erörtert.
- ◊ Ziele gesteckt, um Ihren Bedürfnissen bestmöglich gerecht zu werden.
- ◊ Sie über zusätzliche Maßnahmen informiert, die Sie zur Vermeidung von Nebenwirkungen, die möglicherweise eintreten können, ergreifen können.

In beiden Gruppen endet Ihre Teilnahme an der Studie nach dem letzten oder spätestens nach dem sechsten Zyklus (also nach ca. 4½ Monaten) der verordneten Chemotherapie oder selbstverständlich jederzeit, wenn Sie dies wünschen.

b. Ergebnisqualitätsmessungen

Im Folgenden werden Ihnen die „Messinstrumente“ vorgestellt, mit denen ermittelt werden soll, ob die Pharmazeutische Betreuung in den angestrebten Punkten eine Verbesserung herbeiführen kann.

i. Fragebogen zur Begleitmedikation

In unserer Studie spielen die Arzneimittel, die Sie im Rahmen Ihrer Therapie mit Xeloda zur Behandlung von Magenproblemen (z.B. Pantozol®), des Hand-Fuß-Syndroms (z.B. Vitamin B6, Handsalben) und anderer Nebenwirkungen erhalten, eine wichtige Rolle. Auch Vitaminpräparate, Spurenelemente (z.B. Selen, Zink), Mineralstoffe (z.B. Calcium, Magnesium) und andere ergänzende Therapien (z.B. Mistelpräparate), die Sie anwenden, sind für unsere Studie wichtig. Daher bitten wir Sie, die **zu jedem Zyklus** von Ihrem Arzt verordneten bzw. von Ihnen selbst erworbenen Arzneimittel zu notieren und auch die Stärke, Packungsgröße und Dosierung zu vermerken

ii. Fragebogen zur Messung der Lebensqualität

Man stellt immer wieder fest, dass die Lebensqualität der Patienten für den Therapieverlauf von entscheidender Bedeutung ist. Um einen Eindruck zu bekommen, inwieweit die Therapie Einfluss auf die Lebensqualität hat, soll zu dieser Fragestellung ein Fragebogen ausgefüllt werden. Dieser Fragebogen wurde speziell für Krebspatienten entwickelt. Während der Studienphase werden Sie gebeten, den Fragebogen **zu drei Zeitpunkten** auszufüllen: vor Beginn, in der Mitte (nach drei erhaltenen Zyklen Chemotherapie mit Xeloda® bzw. neun Wochen) und am Ende Ihrer Teilnahme an der Studie (nach spätestens sechs Zyklen bzw. 4½ Monaten).

iii. Fragebogen zur Messung der Patientenzufriedenheit mit der Information zu ihrer Behandlung

Nicht zuletzt ist auch Ihre Zufriedenheit ein Ziel der Studie. Um die Qualität der Betreuung festzustellen, soll Ihre Zufriedenheit als Patient/-in ermittelt werden. Hierbei wird ein besonderes Augenmerk auf die Information gelegt, die Sie zu Ihrer Behandlung erhalten. Anhand der ermittelten Ergebnisse können Strategien entwickelt werden, wie Patienten gemäß ihren individuellen Bedürfnissen informiert werden sollten. Sie werden gebeten, auch diesen Fragebogen **drei Mal** auszufüllen: zu Beginn, in der Mitte und am Ende Ihrer Teilnahme an der Studie.

iv. Beobachtung der zeitlichen Einnahmegewohnheiten

Um mehr über Ihre zeitlichen Einnahmegewohnheiten der Ihnen verordneten Chemotherapie mit Xeloda® zu erfahren, wird in dieser Studie ein speziell entwickeltes Arzneimittelbehältnis verwendet (siehe Abbildung unten). Im Deckel dieses Behältnisses befindet sich ein kleiner elektronischer Prozessor, der Datum und Uhrzeit jeder Öffnung und Schließung des Behälters registriert. Dieses System wurde von der Schweizer Firma Aardex Ltd. entwickelt und wird als MEMS®. Medication Event Monitoring System bezeichnet. Sie werden gebeten, während Ihrer Studienteilnahme ausschließlich dieses Behältnis zur Aufbewahrung und Entnahme Ihrer Xeloda®-Tabletten zu verwenden.

Das Behältnis wird hierzu den gesetzlichen Vorgaben entsprechend beschriftet sein und Sie erhalten zusätzlich selbstverständlich die Original-Packungsbeilage des Ihnen verordneten Arzneimittels Xeloda®.

Die Tabletten werden zur Umfüllung in dieses Behältnis in ihren originalen einzelnen Folienverpackungen verbleiben, so dass kein Risiko einer Beschädigung der Tabletten beim Umfüllungsvorgang besteht.

Bitte beachten Sie die Hinweise zur Verwendung des Studien-Arzneimittelbehältnisses, die Ihnen gesondert ausgehändigt werden!



Abbildung: das MEMS®-Arzneimittelbehältnis

4. Datenschutz und Patienteneinwilligung

a. Datenschutz

Die Information, die Sie bisher über diese Studie erhalten haben, lässt schon vermuten, dass eine Vielzahl von Daten über Ihre Person im Zusammenhang mit dieser Studie erfasst werden sollen. Dies geschieht allerdings auch erst, wenn Ihr schriftliches Einverständnis dazu vorliegt.

Zum einen sollen bestimmte, für die Betreuung notwendige Daten aus Ihrer vom Arzt geführten Patientenakte übertragen werden (z.B. Laborwerte u.ä.).

Weiterhin sollen hilfreiche Informationen, die gemeinsam mit Ihnen im Gespräch erörtert werden, gespeichert werden (z.B. Schwierigkeiten oder Unsicherheiten mit der Arzneimitteltherapie).

Außerdem sollen Daten gespeichert werden, die neben Ihrer Betreuung speziell zur Auswertung der Studie benötigt werden. Das sind zum Beispiel die Ergebnisse der Fragebögen.

Alle Informationen, die zu Ihrer Person erfasst werden sollen, werden in einer computergestützten Datenbank gespeichert. Diese Datenbank wurde speziell für diese Studie entwickelt und unterstützt den Apotheker bei seiner Aufgabe, Sie umfassend zu betreuen. Die Ergebnisse der Studie sollen mit einem Statistikprogramm (SPSS®) ausgewertet werden. Dadurch soll auch in Zahlen dargestellt werden können, ob die Betreuung durch Apotheker einen Nutzen gezeigt hat.

Die im Zusammenhang mit dieser Studie erhobenen Daten unterliegen den Bestimmungen des Datenschutzes und werden ausschließlich zum Zweck der Durchführung der Studie erhoben und ausgewertet. Das bedeutet, dass Sie der Verwendung Ihrer Daten für Studienzwecke zustimmen müssen, bevor mit der Dokumentation begonnen wird. Außerdem ist gewährleistet, dass aus Veröffentlichungen der in der Studie erhobenen Daten Ihr Name nicht hervorgeht. Die Ergebnisse der Studie werden anonymisiert veröffentlicht und stehen Ihnen dann selbstverständlich auf Anfrage zur Verfügung.

b. Patienteneinwilligung

Die Teilnahme an dieser Studie birgt für Sie keine zusätzlichen Risiken.

Sie haben selbstverständlich das Recht, jederzeit und ohne Angabe von Gründen von der Teilnahme an der Studie zurückzutreten. Es entstehen Ihnen dadurch keine Nachteile in Ihrer Behandlung.

Wenn Sie dieses Informationsmaterial eingehend gelesen haben und die Ihnen aufgetretenen Fragen beantwortet wurden, können Sie frei über die Teilnahme an der Studie entscheiden. Ihre Teilnahme und Ihr Einverständnis mit den erläuterten Bestimmungen zum Datenschutz bestätigen Sie schriftlich mit einer so genannten **Patienten-Einwilligungserklärung**, die sie gesondert erhalten.

Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten

Kontaktadressen

Sven Simons

Apotheker

Tel.: 0228 – 73 5256

Fax: 0228 – 73 9757

Mobil: 0176 – 212 05192

E-mail: s.simons@uni-bonn.de

Susanne Roth

Apothekerin

Tel.: 0228 – 73 5256

Fax: 0228 – 73 9757

Mobil: 0179 – 950 5569

E-mail: s.roth@uni-bonn.de

Studienzentrale:

Pharmazeutisches Institut

Klinische Pharmazie

An der Immenburg 4

53121 Bonn

Einwilligungserklärung



Rheinische
Friedrich-Wilhelms-
Universität Bonn

Pharmazeutisches Institut

Prof. Dr. U. Jaehde



Klinische Pharmazie
Ansprechpartner:
Sven Simons
Susanne Roth
Tel.: 0228/73-5256
s.simons@uni-bonn.de
s.roth@uni-bonn.de

Einwilligungserklärung

Name: _____

Geburtsdatum: _____

Das Original dieser Einwilligungserklärung verbleibt bei den Unterlagen. Eine Kopie der Einwilligungserklärung wird dem Patienten ausgehändigt.

Ich erkläre, dass ich die Patienteninformation zur wissenschaftlichen Untersuchung:

**Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten
unter Behandlung mit Capecitabin (Xeloda®)**

und diese Einwilligungserklärung erhalten habe.

- Ich wurde für mich ausreichend mündlich und schriftlich über die wissenschaftliche Untersuchung informiert.
- Ich weiß, dass ich jederzeit meine Einwilligung, ohne Angaben von Gründen, widerrufen kann, ohne dass dies für mich nachteilige Folgen hat.
- Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der wissenschaftlichen Untersuchung über mich erhobenen Krankheitsdaten sowie meine sonstigen mit dieser Untersuchung zusammenhängenden personenbezogenen Daten aufgezeichnet werden. Es wird gewährleistet, dass meine personenbezogenen Daten nicht an Dritte weitergegeben werden. Bei der Veröffentlichung in einer wissenschaftlichen Zeitung wird aus den Daten nicht hervorgehen, wer an dieser Untersuchung teilgenommen hat. Meine persönlichen Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz.



Rheinische
Friedrich-Wilhelms-
Universität Bonn

- Ich bin bereit, die in dieser Studie eingesetzten Arzneimittelbehältnisse zu verwenden, die an mich ausgegebenen Fragebögen zu „Begleitmedikation“, „Lebensqualität“ und „Patientenzufriedenheit“ ordnungsgemäß auszufüllen.
- Ich bin damit einverstanden, von dem/der die Studie betreuenden Apotheker/-in auf dem Postweg und telefonisch unter folgender Adresse bzw. Telefonnummer kontaktiert zu werden:
- _____
- _____
- _____
- Mit der vorstehend geschilderten Vorgehensweise bin ich einverstanden und bestätige dies mit meiner Unterschrift.

_____, den _____
Ort Datum

Unterschrift

Unterschrift der/des
Ärztin/Arztes

Unterschrift der/des
Apothekerin/Apothekers

ANHANG C BETREUUNGSMATERIALIEN

Fax zur Patientenrekrutierung (am Beispiel Johanniter-Krankenhaus Bonn, Prof. Dr. Yon Ko)



Absender:
Prof. Dr. Yon Ko
Johanniterstraße 3-5
53113 Bonn

An:
Sven Simons / Susanne Roth
Klinische Pharmazie
An der Immenburg 4
53121 Bonn

Fax: 0228 - 739757

**Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten
unter Behandlung mit Capecitabin (Xeloda®)**

Patientenname: _____

Anschrift: _____

Telefon: _____

Stärke: 150mg 500 mg (bitte ankreuzen)

Dosierungsschema: _____ (z. B. 2 – 0 – 2)

Bitte ankreuzen:

Mamma-Ca Kolorektal-Ca andere: _____

Therapieaktivität Xeloda®: ja nein

Mögliche Nebenwirkung	Vorbeugende Maßnahmen	Im Falle des Falles
Verstopfung (Obstipation)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ausreichend trinken! (Pflaumensaft, Tee, Wasser) ○ Bewegung (z. B. Spazieren gehen) ○ Jedem Reiz, zur Toilette zu gehen, nachgeben ○ Ballaststoffreiche Ernährung (Vollkornbrot, Gemüse, Weizenkleie) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ursache mit dem Arzt klären, evtl. Abführmittel einnehmen ○ Viel trinken!
Geschmacksveränderungen	<ul style="list-style-type: none"> ○ Mundschleimhaut feucht halten durch häufiges Trinken (z. B. Salbeitee) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Bonbons lutschen ○ Zur Geschmacksverstärkung trockene Nahrung in Flüssigkeiten einweichen (z. B. Saucen, Brot in Kaffee tunken)
Fieber/Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ausreichende Ruhephasen ○ Ungekochtes Obst/Gemüse vermeiden ○ Gründliche Körperhygiene ○ Kontakt meiden zu: <ul style="list-style-type: none"> - Menschen mit ansteckenden Erkrankungen - Frisch geimpften Menschen 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Bei Fieber > 38°C sofort den Arzt verständigen! ○ Erkältungsanzeichen genau beobachten ○ Bei längerer Heilungsdauer üblicher Erkrankungen den Arzt aufsuchen ○ Vom Arzt verordnete Antibiotika regelmäßig und gemäß der Verordnung einnehmen
Müdigkeit und Erschöpfung (Fatigue)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Entspannungsübungen ○ Ruhephasen einplanen ○ Angemessene körperliche Bewegung (Spaziergänge im Freien) ○ Koffein und Alkohol vor dem Einschlafen vermeiden ○ Alltagspflichten auf andere übertragen (z. B. Familienmitglieder) 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Bei länger anhaltender Erschöpfung und Müdigkeit, die auch durch ausreichende Ruhephasen nicht deutlich verringert wird, den Arzt informieren ○ Vorbeugende Maßnahmen weiter verfolgen
Haarausfall (Alopezie)	<p>Wie fast alle Nebenwirkungen tritt auch Haarausfall nicht bei jedem Patienten auf, ist aber leider nicht durch vorbeugende Maßnahmen zu vermeiden oder zu lindern. Sorgen Sie vorsorglich für geeigneten Haarerersatz oder eine Kopfbedeckung anderer Art, die Ihnen gefällt.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Kopfhaut vor Kälte, Hitze und direkter Sonneneinstrahlung schützen ○ Bei Verlust der Wimpern, das Auge vor intensivem Licht und Staub bewahren

Dipl.-Pharm. Susanne Roth (Apothekerin)

Dipl.-Pharm. Sven Simons (Apotheker)

Klinische Pharmazie

Pharmazeutisches Institut

An der Immenburg 4

53121 Bonn

Telefon:

0228 – 735256

Fax:

0228 – 739757

e-mail:

s.roth@uni-bonn.de

s.simons@uni-bonn.de

Chemotherapie und die Nebenwirkungen



Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

im Rahmen Ihrer Behandlung bekommen Sie eine Chemotherapie in Tablettenform. Sie erhalten das Arzneimittel Xeloda® (Wirkstoff: Capecitabin) und dazu möglicherweise noch weitere Kombinationspartner, die individuell auf Ihre Erkrankung abgestimmt wurden.

Anders als eine Operation oder eine Strahlentherapie wirken die in der Chemotherapie eingesetzten Wirkstoffe im ganzen Körper (systemisch), da sie über das Blut verteilt werden. Die Wirkstoffe sind gegen möglicherweise im Körper verteilte Krebszellen gerichtet. Die Wirkstoffe können jedoch nicht zwischen kranken und gesunden Zellen unterscheiden, so dass auch gesunde Zellen betroffen sein können. Das führt zu unerwünschten Nebenwirkungen. Hiervon sind hauptsächlich die Zellen in Ihrem Körper betroffen, die sich häufig teilen und dadurch erneuern. Dazu gehören zum Beispiel Haarzellen, Schleimhautzellen des Mundes und des Magen-Darmtraktes, Hautzellen und auch Zellen des Knochenmarks, welches Ihr Blut bildet.

Wichtig für Sie zu wissen ist, dass nicht alle der beschriebenen Nebenwirkungen auch tatsächlich auftreten. Falls es jedoch dazu kommen sollte, ist es gut, wenn Sie bereits davon gehört haben und wissen, was Sie dagegen tun können.

Im Zweifel sprechen Sie Ihren betreuenden Arzt an und unterrichten ihn genau über die Nebenwirkung und die Maßnahmen, die Sie dagegen eingeleitet haben.

Die Wirkstoffe, die Sie in Ihrer Chemotherapie erhalten, heißen:

Mögliche Nebenwirkung	Vorbeugende Maßnahmen	Im Falle des Falles
Hand-Fuß-Syndrom	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hautpflege mit milder, parfümfreier Feuchtigkeitslotion ○ Milde Seifen und Spülmittel verwenden ○ Druck vermeiden (offene, lockere Schuhe tragen, schwere Hand- und/oder Gartenarbeit vermeiden) ○ Lauwarm duschen bzw. baden, heiße Fußbäder vermeiden 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hautpflege mit milder, parfümfreier Feuchtigkeitslotion ○ Bei starker Verschlechterung und/oder Beeinträchtigung den behandelnden Arzt informieren!
Übelkeit und Erbrechen (Nausea und Emesis)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Vorbeugende Medikation wie verordnet einnehmen (nicht nur im Bedarfsfall!) ○ Generell gilt: Essen Sie, worauf Sie Appetit haben! ○ Große Mahlzeiten vermeiden; 5-6 kleinere Mahlzeiten pro Tag essen ○ Kalte Speisen und Getränke werden häufig besser toleriert als warme ○ Appetit durch säuerliche Bonbons, Speisen oder Getränke anregen ○ Schlaf, entspannende Musik oder Spaziergänge im Freien ○ Süße, fette, stark riechende und gebratene Speisen vermeiden 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Viel frische Luft zuführen ○ Ausruhen ○ Bedarfsmedikation einnehmen ○ Ausreichend trinken
Entzündungen im Mundraum (Mukositis)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Zahnsanierung beim Zahnarzt ○ Gründliche, schonende Mundhygiene ○ Weiche Zahnbürsten verwenden ○ Alkoholfreie Mundwässer verwenden ○ Spülung mit lauwarmem Salbeitee ○ Zahnreinigende Kaugummis zur Speichelanregung kauen ○ Ausreichend trinken ○ Nikotin und Alkohol vermeiden ○ Scharfe, heiße und sehr saure Speisen vermeiden 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Bei Anzeichen einer Mundschleimhautentzündung rechtzeitig den Arzt informieren und verordnete Medikamente einsetzen ○ Mundhygiene entsprechend der Vorbeugung fortsetzen ○ Weiche Speisen bevorzugen ○ Ananassaft-Eiswürfel lutschen ○ Zusätzliche Verletzungen vermeiden
Durchfall (Diarrhoe)	<ul style="list-style-type: none"> ○ Bei Durchfallneigung Ernährung umstellen (auf z.B. Weißbrot, Kartoffeln, Bananen, Äpfel, Mais usw.) ○ Vermeiden: Süßstoffe, Vollkornbrot, Kaffee, stark gewürzte Speisen, Fruchtsäfte, Obst (mit Ausnahmen s. o.), rohe Milch ○ Mineralwässer mit geringem Sulfatgehalt (SO₄²⁻) trinken 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ausreichend trinken ○ Ursache mit dem Arzt klären, evtl. Medikamente (Loperamid) einnehmen ○ Weiches Toilettenpapier und feuchte Tücher verwenden

Patienteninformation MEMS®

Das MEMS® (Medication Event Monitoring System) – Arzneimittelbehältnis

Hinweise zur Anwendung

Name: _____

1. Es wurde Ihnen das Arzneimittel Xeloda® verordnet.
Ihr Arzt _____ hat Ihnen folgendes Einnahmeschema verordnet: _____
Bitte halten Sie sich exakt an diese Verordnung!
2. Entnehmen Sie Ihre Xeloda®-Tabletten bitte nur aus dem MEMS®-Arzneimittelbehältnis.
3. Öffnen Sie das Behältnis bitte nur, um tatsächlich Tabletten zu entnehmen. Sollte das Behältnis doch einmal außerplanmäßig geöffnet worden sein, notieren Sie bitte Datum und Uhrzeit auf der Rückseite dieses Handzettels und übergeben Sie diesen spätestens bei Beendigung Ihrer Teilnahme an der Studie dem/der Studien-Apotheker/-in.
4. Schließen Sie das Behältnis anschließend umgehend, indem Sie den Deckel wieder ganz zuschrauben.
5. Lassen Sie das Behältnis niemals länger geöffnet, als dies zur Entnahme der Tabletten notwendig ist.
6. Lagern Sie das Behältnis an einem trockenen Ort und schützen Sie es vor Feuchtigkeit. Verwenden Sie bitte zur Reinigung kein Spülmittel oder Alkohol!
7. Bei Defekten am Behältnis oder Fragen zur Anwendung, wenden Sie sich bitte umgehend an den/die Studienapotheker/-in.

Ansprechpartner:

Apotheker/-in:	Sven Simons	Susanne Roth
Telefon:	0228 - 73-5256	0228 - 73-5256
Mobil:	0176 - 21205192	0179 - 9505569
Fax:	0228 - 73-9757	0228 - 73-9757
e-mail:	s.simons@uni-bonn.de	s.roth@uni-bonn.de

Patientenpostkarte

Mit diesem Kärtchen möchten wir Sie freundlich daran erinnern, an uns und unsere Fragebögen zu denken.

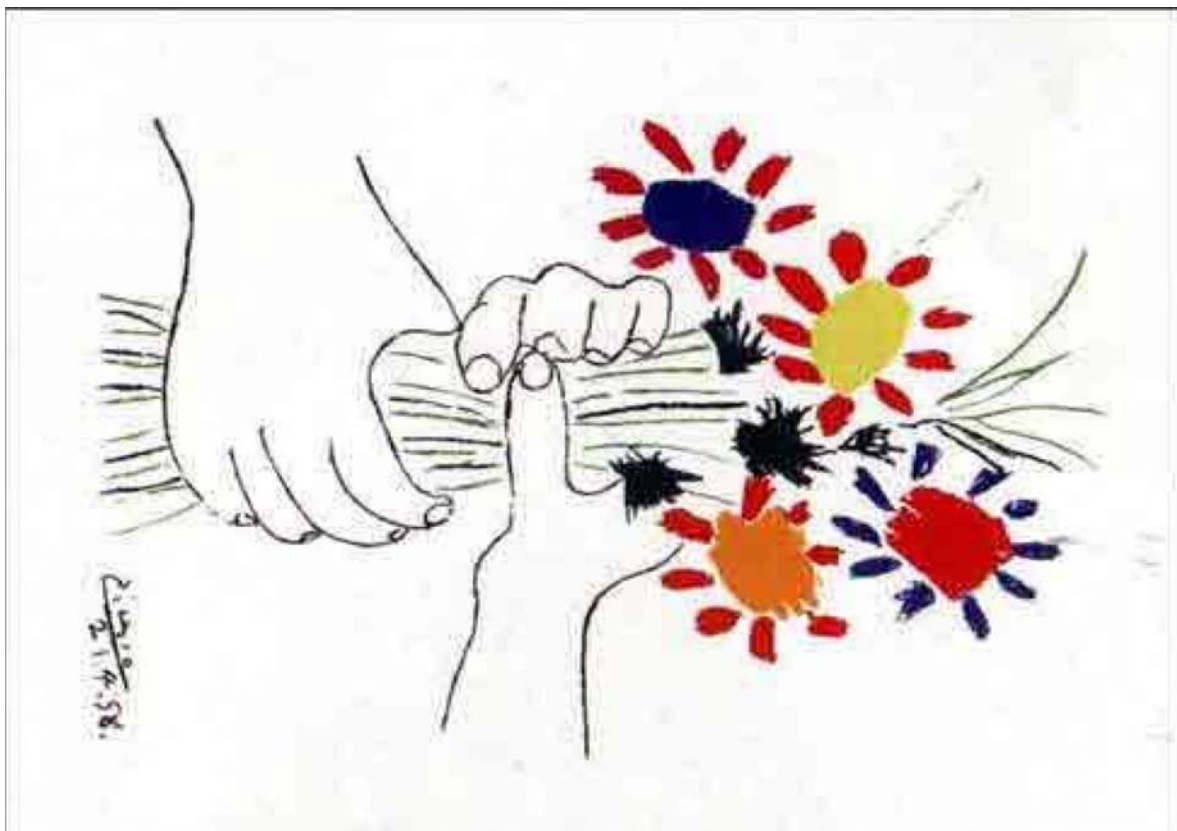
Sollten Sie Fragen zum Ausfüllen oder zu unserem Verhältnis haben, zögern Sie bitte nicht uns anzurufen!

Vielen Dank und beste Grüße

&



An



Patientenbrief zur Arzneimitteleinnahme



Rheinische
Friedrich-Wilhelms-
Universität Bonn

Pharmazeutisches Institut

universität **bonn** · Klinische Pharmazie · An der Immenburg 4 · 53121 Bonn

Prof. Dr. U. Jaehde

 Klinische Pharmazie

Frau
Petra Musterfrau
Musterstr. 1
53121 Bonn

Ansprechpartner:
Dipl.-Pharm. Susanne Roth
Dipl.-Pharm. Sven Simons
An der Immenburg 4,
53121 Bonn
Tel.: 0228/73-5256
Fax: 0228/73-9757
s.roth@uni-bonn.de
s.simons@uni-bonn.de
www.klinische-pharmazie.info

Ihre Arzneimitteleinnahme

Bonn, 05.03.2007

Liebe Frau Musterfrau,

wie bei unserem Termin bei Ihnen zu Hause besprochen, haben wir alle Medikamente, die Sie derzeit einnehmen, auf Wechselwirkungen überprüft und können Ihnen erfreulicherweise bestätigen, dass keines der Arzneimittel einen Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit eines anderen nimmt, wenn man sich an die empfohlenen Einnahmezeitpunkte hält.

Als Anlage zu diesem Schreiben senden wir Ihnen einen Vorschlag für einen Einnahmezeitplan, der sich an Ihren Mahlzeiten im Laufe des Tages orientiert. Dieser Plan wurde von uns nach bestem Wissen und Gewissen zusammengestellt und ist hinsichtlich der unterschiedlichen Wirkweisen der Medikamente optimiert.

Wie bereits besprochen, spricht nichts gegen eine bedarfsgemäße Behandlung Ihrer chronischen Verstopfung mit Movicol-Beuteln. Außerdem würden wir Sie gerne bitten, mit Ihrem Hausarzt noch die Einnahme des Säureblockers Nexium zu besprechen, möglicherweise wäre hier eine lediglich zwei- oder einmalige Einnahme täglich ausreichend, wie wir zwischenzeitlich auch mit Herrn Dr. Kurbacher besprochen haben. Wir werden Ihnen bald auch noch einen Vorschlag zur Vereinfachung der Einnahme der zahlreichen Vitamine unterbreiten, die Sie momentan unterstützend einnehmen.



Außerdem übersenden wir Ihnen einige Kopien aus dem erwähnten Buch von Prof. Beuth aus Köln zum Thema ergänzende Therapien. Sollten Sie zu speziellen Bereichen bzw. Themen der Komplementärmedizin weitere Fragen haben, stehen wir natürlich jederzeit zur Verfügung.

Wie ebenfalls besprochen, haben wir Ihnen den Blauen Ratgeber der Deutschen Krebshilfe zum Thema Strahlentherapie bestellt. Gerne sind wir Ihnen bei der Beschaffung weiterer Broschüren behilflich.

Bitte rufen Sie uns an, wenn Sie noch Fragen zu diesen Unterlagen haben, über die Sie aber natürlich gerne auch zusätzlich mit Ihrer Apotheke oder Herrn Dr. Kurbacher zur Abstimmung sprechen können.

Wir werden uns wie vereinbart in einigen Tagen wieder telefonisch bei Ihnen melden.

Beste Grüße

Susanne Roth

Sven Simons

Einnahmeplan für Frau Petra Musterfrau, erstellt am 02.03.2007**Nach dem Aufstehen:**

Euthyrox

Mindestens 30 Minuten vor dem Frühstück:

Nexium

Frühstück:

Buscopan

Vitamin D3, Vitamin E, Vitamin C, Selen

innerhalb von 30 Minuten nach dem Essen Xeloda wie verordnet

Mindestens 30 Minuten vor dem Mittagessen:

Nexium

Mittagessen:

Buscopan, Hexobion

Vitamin E, Selen mit dem Essen

Mindestens 30 Minuten vor dem Abendessen:

Nexium

Abendessen:

Buscopan, Hexobion

Multivitamin, Vitamin E, Selen mit dem Essen

innerhalb von 30 Minuten nach dem Essen Xeloda wie verordnet

Zur Nacht:

Lorazepam

Ibuprofen: bei Bedarf wie bisher

Novalgin: bei Bedarf wie bisher

Einnahmeplan für Frau Petra Musterfrau, erstellt am 02.03.2007

	Frühstück			Mittag-essen			Abend-essen		Zur Nacht	
Euthyrox	Buscopan	Xeloda wie verordnet nach dem Essen		Nexium (30 min vor dem Essen)	Buscopan		Nexium (30 min vor dem Essen)	Buscopan	Xeloda wie verordnet nach dem Essen	Lorazepam
Nexium (30 min vor dem Essen)	Hexobion			Hexobion			Hexobion			
	Vitamin D3, Vitamin E, Vitamin C, Selen			Vitamin E, Selen			Multivitamin, Vitamin E, Selen			

Ibuprofen: bei Bedarf wie bisher

Novalgin: bei Bedarf wie bisher

ANHANG D DOKUMENTATIONSMATERIALIEN

Betreuungsplan

PHARMAZEUTISCHER BETREUUNGSPLAN: XELODA (Vers. 01-06) - SEITE 1/2

Name:	Geschlecht:	Patientencode:	Geb.datum:
Akt. Krebstherapie:		Diagnose:	Metastasen: ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/>
			Erstdiagnose:
Arzt:	Krankenkasse:	Start MEMS:	Monitor-Nr.:

RELEVANTE KRANKHEITSGESCHICHTE			
Datum	Problembeschreibung	Datum	Problembeschreibung
1		3	
2		4	
Bekannte Arzneimittel-Allergien:			

BISHERIGE UND AKTUELLE KREBSTHERAPIE				
Chemotherapie (+ RT?)		Datum	Zyklen	Besonderheiten
1.				
2.				
3.				
4.				
Hormontherapie		Datum	Dosierung	Besonderheiten
1.				
2.				
3.				
4.				
OP		Datum	Besonderheiten	
1.				
2.				

XELODA-Therapie							
Zyklusnr. / Startdatum							
Stärke							
Dosierung							

AKTUELLE MEDIKATION (zu Beginn jedes Zyklus zu aktualisieren)							
		Start	Stop			Start	Stop
1				8			
2				9			
3				10			
4				11			
5				12			
6				13			
7				14			

Gesprächsprotokoll

Xeloda-Hauptphase-Dokumentationsbogen: Telefonat

Datum:	Zyklus-Nr. _____
Patient/-in:	Code _____
Zeit:	Von ____ : ____ Uhr bis ____ : ____ Uhr = _____ Minuten
Was: (neuer Zyklus wann? Behältnis ok? UAWs?...)	
Probleme/Fragen beim Ausfüllen?	nein <input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/>
Ambulante Arztbesuche im letzten Zyklus?	_____ Mal
Krankmeldung im letzten Zyklus?	_____ Tage (auch bei Hausfrau/-mann)
Stationärer Aufenthalt im letzten Zyklus?	_____ Tage
Rückrufdatum:	
Wer rief an?	Wir <input type="checkbox"/> Patient/-in <input type="checkbox"/>
Wer führte das Gespräch?	Sven <input type="checkbox"/> Susanne <input type="checkbox"/> Andere <input type="checkbox"/> (_____)

ANHANG E ERGEBNISSE

Ergebnisse der Compliancemesung in der Pilotphase

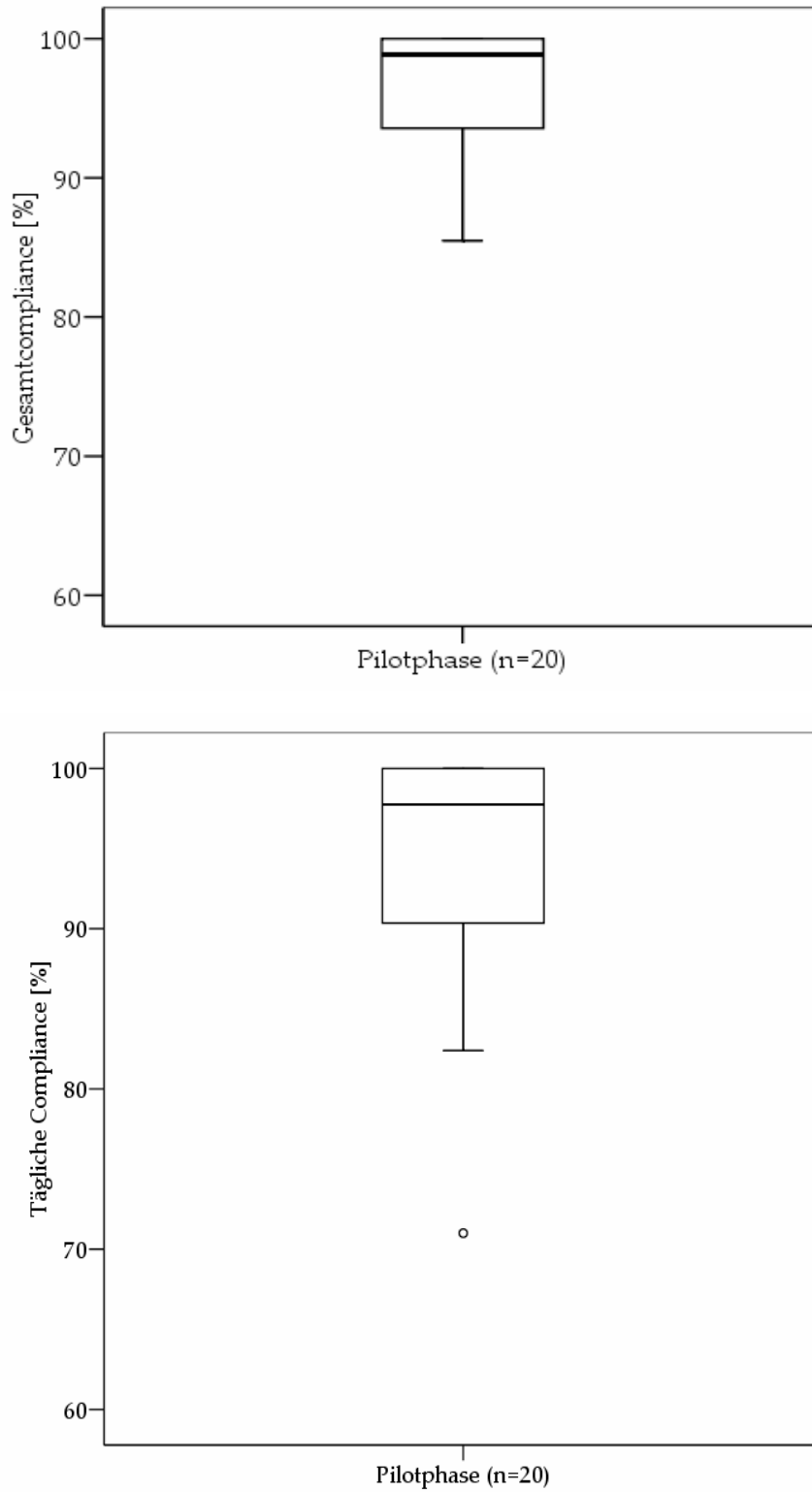


Abb. E-1/2 Ergebnisse der Compliancemesung in der Pilotphase (n = 20)

Ergebnisse der Compliancemesung in der Hauptphase

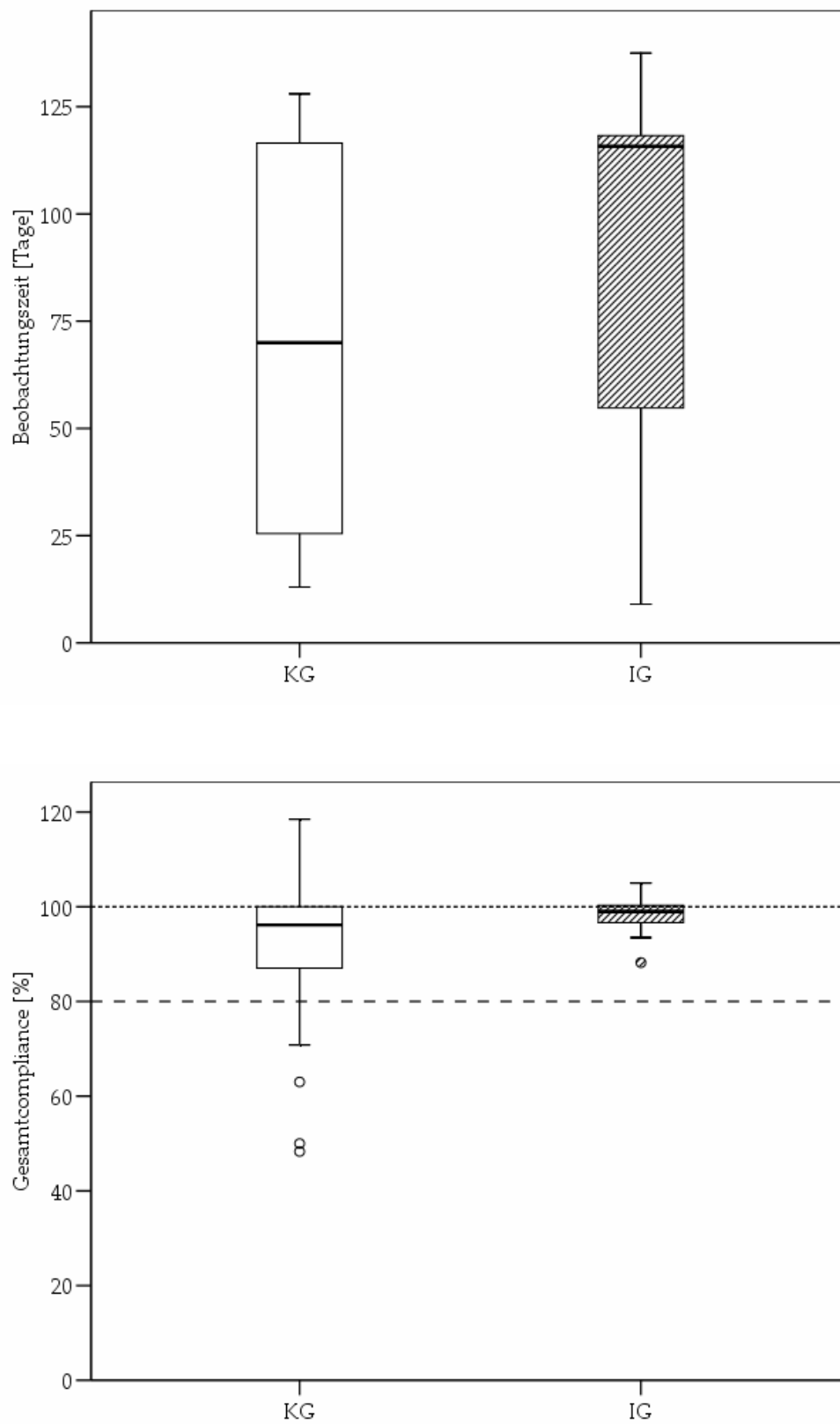


Abb. E-3/4 Ergebnisse der Compliancemesung in der Hauptphase ($n_{KG} = 24$, $n_{IG} = 24$)

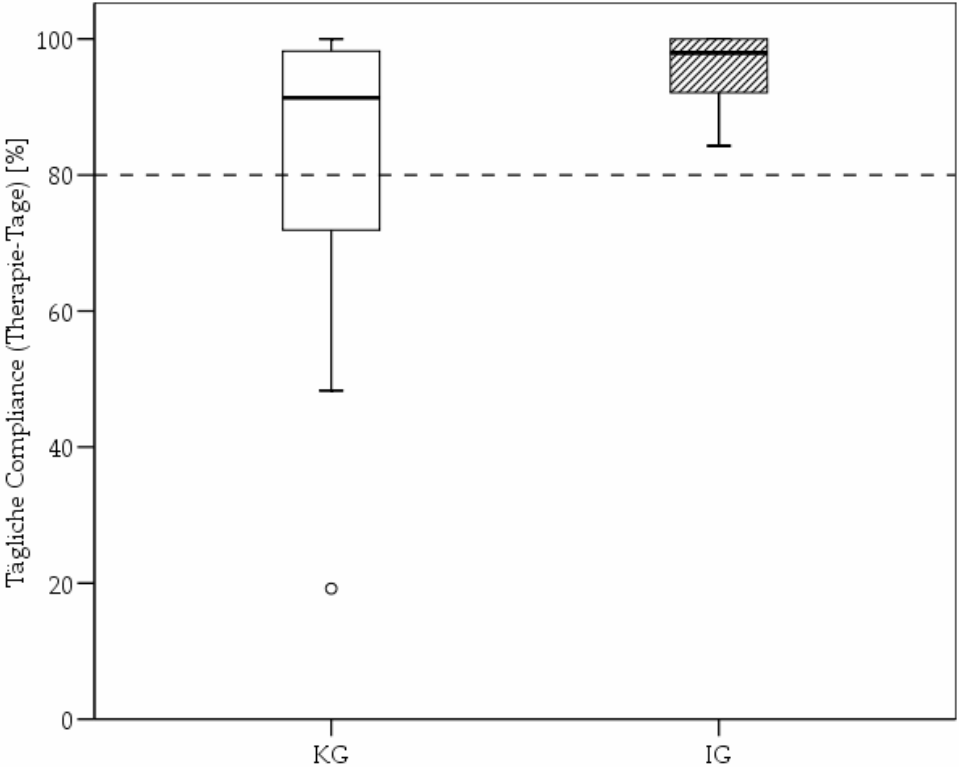
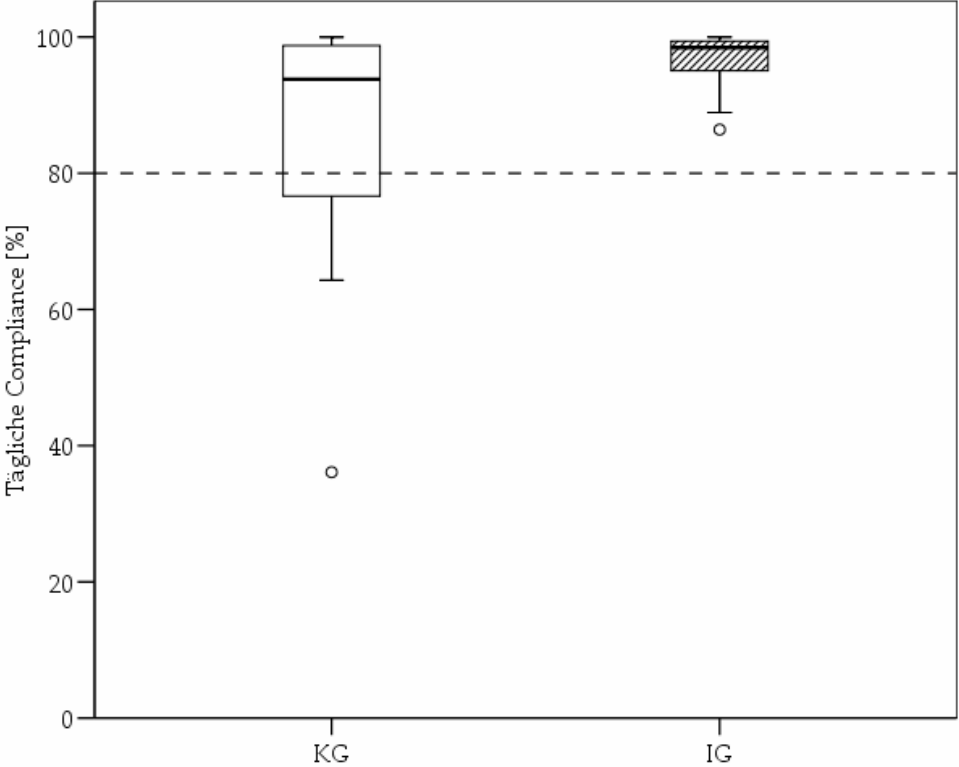


Abb. E-5/6 Ergebnisse der Compliancemesung in der Hauptphase ($n_{KG} = 24, n_{IG} = 24$)

Tab. E-1 Ergebnisse der Compliancemessung in der Hauptphase (Kontrollgruppe)

Patient	Anzahl beobachteter Tage	Vollständige Zyklen	Anzahl Tage mit Einnahme (theoretisch)	Anzahl therapiefreier Tage (theoretisch)	Anzahl Tage mit korrekter Einnahme	Anzahl korrekter therapiefreier Tage	Anzahl Tage mit korrektem Verhalten	Anzahl Öffnungen (erwartet)	Anzahl Öffnungen (tatsächlich)	Gesamt-compliance [%]	Tägliche Compliance [%]	Tägliche Compliance (ohne therapiefreie Tage) [%]
B 1	23	0	15.5	7.5	14	7.5	21.5	31	29	93.5	93.5	90.3
B 2	21	1	13.5	7.5	7	6.5	13.5	27	17	63.0	64.3	51.9
B 3	116	5	74	42	66	42	108	148	142	95.9	93.1	89.2
B 4	14	0	5.5	8.5	5	8	13	11	11	100.0	92.9	90.9
B 5	118	6	83	35	78	35	113	166	161	97.0	95.8	94.0
B 6	119	6	84	35	83	35	118	168	167	99.4	99.2	98.8
B 7	51	2	36.5	14.5	33.5	14.5	48	73	70	95.9	94.1	91.8
B 8	118	6	83	35	83	35	118	166	166	100.0	100.0	100.0
B 9	92	4	54	38	40	27	67	108	128	118.5	72.8	74.1
B 10	56.5	2	35.5	21	35.5	21	56.5	71	71	100.0	100.0	100.0
B 11	13	0	13	0	13	0	13	26	26	100.0	100.0	100.0
B 12	71	3	50	21	45	21	66	100	95	95.0	93.0	90.0
C 1	76	3	53	23	31	20	51	106	75	70.8	67.1	58.5
C 2	90	3	51	39	48	38	86	102	97	95.1	95.6	94.1
C 3	118	5	76	42	53	42	95	152	124	81.6	80.5	69.7
C 4	69	3	48	21	28	19	47	96	71	74.0	68.1	58.3
C 5	28	1	20	8	17.5	8	25.5	40	37	92.5	91.1	87.5
C 6	128	6	84	44	79	43	122	168	162	96.4	95.3	94.0
C 7	36	2	26	10	5	8	13	52	26	50.0	36.1	19.2
C 8	35	2	28	7	28	7	35	56	56	100.0	100.0	100.0
C 9	21	1	14	7	14	7	21	28	28	100.0	100.0	100.0
C 10	22	1	14.5	7.5	7	7.5	14.5	29	14	48.3	65.9	48.3
C 11	112	2	28	84	26	81	107	56	60	107.1	95.5	92.9
C 12	117	5	82	35	80	35	115	164	162	98.8	98.3	97.6

Tab. E-2 Ergebnisse der Compliancemessung in der Hauptphase (Interventionsgruppe)

Patient	Anzahl beobachteter Tage	Vollständige Zyklen	Anzahl Tage mit Einnahme (theoretisch)	Anzahl therapiefreier Tage (theoretisch)	Anzahl Tage mit korrekter Einnahme	Anzahl korrekter therapiefreier Tage	Anzahl Tage mit korrektem Verhalten	Anzahl Öffnungen (erwartet)	Anzahl Öffnungen (tatsächlich)	Gesamt-compliance [%]	Tägliche Compliance [%]	Tägliche Compliance (ohne therapiefreie Tage) [%]
BI 1	117.5	5	82.5	35	82.5	35	117.5	165	165	100.0	100.0	100.0
BI 2	117.5	5	82.5	35	77.5	35	112.5	165	159	96.4	95.7	93.9
BI 3	116.5	5	81.5	35	76.5	35	111.5	163	166	101.8	95.7	93.9
BI 4	96	4	68	28	68	28	96	136	136	100.0	100.0	100.0
BI 5	22.5	0	15.5	7	14	7	21	31	29	93.5	93.3	90.3
BI 6	111	4	62	48	62	47	109	124	126	101.6	98.2	100.0
BI 7	10.5	0	10	0.5	9	0.5	9.5	20	21	105.0	90.5	90.0
BI 8	116.5	5	81.5	35	81.5	35	116.5	163	163	100.0	100.0	100.0
BI 9	77	4	56	21	55	21	76	112	113	100.9	98.7	98.2
BI 10	9	0	9	0.5	8	0.5	8.5	18	15	83.3	94.4	88.9
BI 11	9	0	9	0	8	0	8	18	17	94.4	88.9	88.9
BI 12	119	6	84	35	84	35	119	168	168	100.0	100.0	100.0
CI 1	119	4	56	63	49	63	112	112	109	97.3	94.1	87.5
CI 2	137.5	3	55.5	82	53.5	82	135.5	111	114	102.7	98.5	96.4
CI 3	118	4	69	49	69	48	117	138	138	100.0	99.2	100.0
CI 4	112	5	77.5	35.5	76	35.5	111.5	155	151	97.4	99.6	98.1
CI 5	76.5	3	55.5	21	54.5	21	75.5	111	109	98.2	98.7	98.2
CI 6	117.5	5	82.5	35	81.5	35	116.5	165	166	100.6	99.1	98.8
CI 7	128.5	4	80	48.5	77	48.5	125.5	160	155	96.9	97.7	96.3
CI 8	115	4	65.5	49.5	64.5	49.5	114	131	130	99.2	99.1	98.5
CI 9	118.5	5	83.5	35	83.5	35	118.5	167	165	98.8	100.0	100.0
CI 10	33	1	25.5	7	21.5	7	28.5	51	45	88.2	86.4	84.3
CI 11	30.5	3	22.5	8	22	8	30	45	43	95.6	98.4	97.8
CI 12	125	5	72.5	52.5	70.5	51.5	122	145	141	97.2	97.6	97.2

Ergebnisse der Intervall-Messung

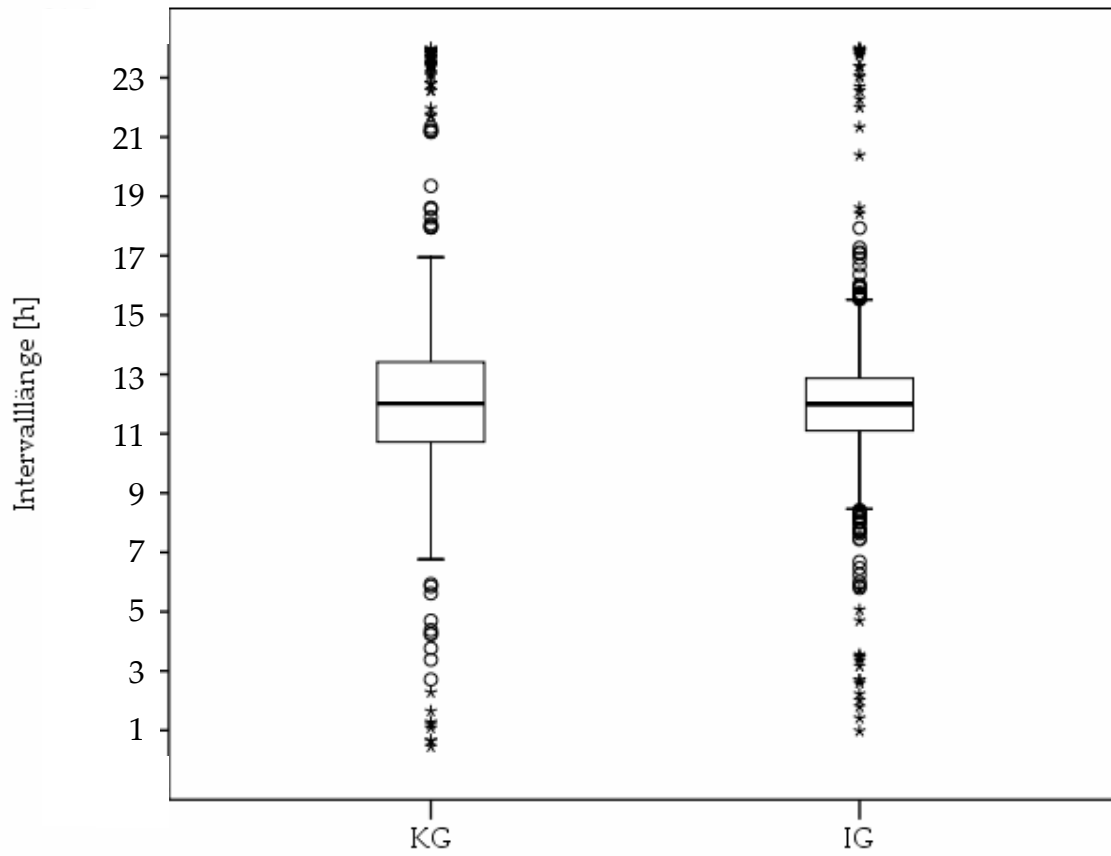


Abb. E-7 Ergebnisse der Intervallmessung ($n_{KG} = 1897$, $n_{IG} = 2667$)

Lebensqualität (EORTC QLQ-C30-Fragebogen)

Globale Gesundheit

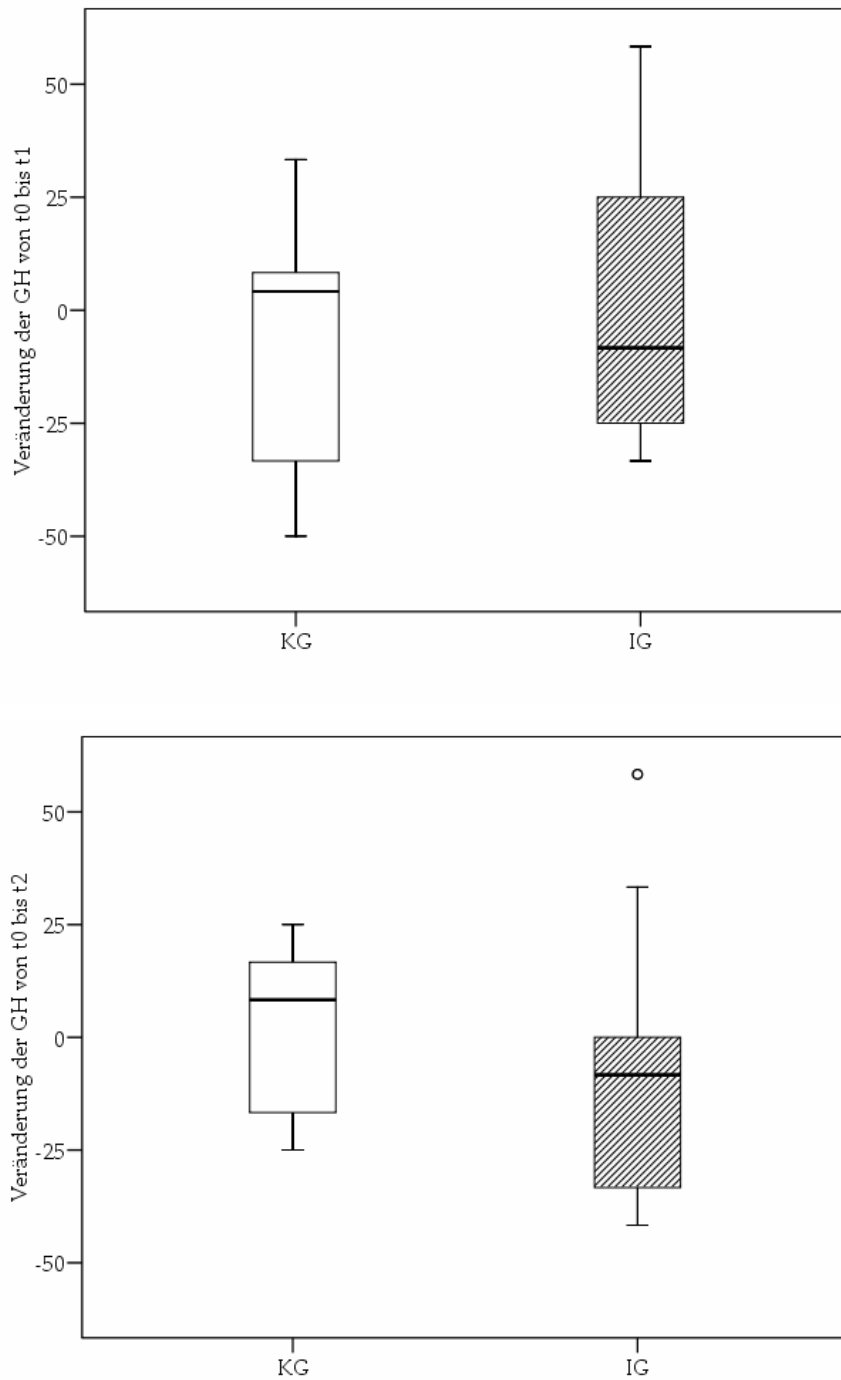


Abb. E-8/9 Boxplots der Veränderungen der Globalen Gesundheit von t_0 bis t_1 bzw. t_2
($n_{KG} = 10$, $n_{IG} = 14$)

Physische Funktionalität

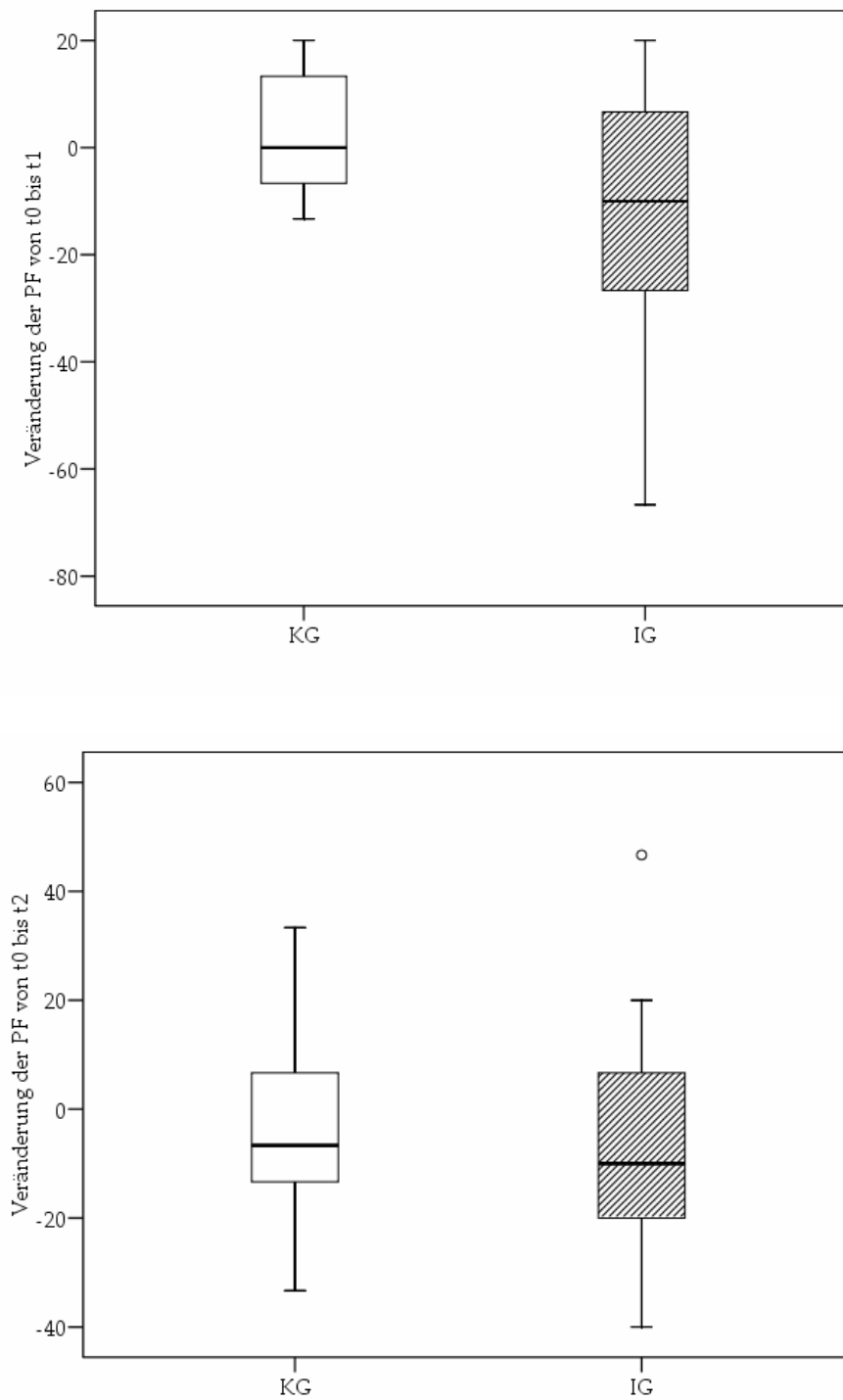


Abb. E-10/11 Boxplots der Veränderungen der Physischen Funktionalität von t_0 bis t_1 bzw. t_2 ($n_{KG} = 10$, $n_{IG} = 14$)

Rollenfunktion

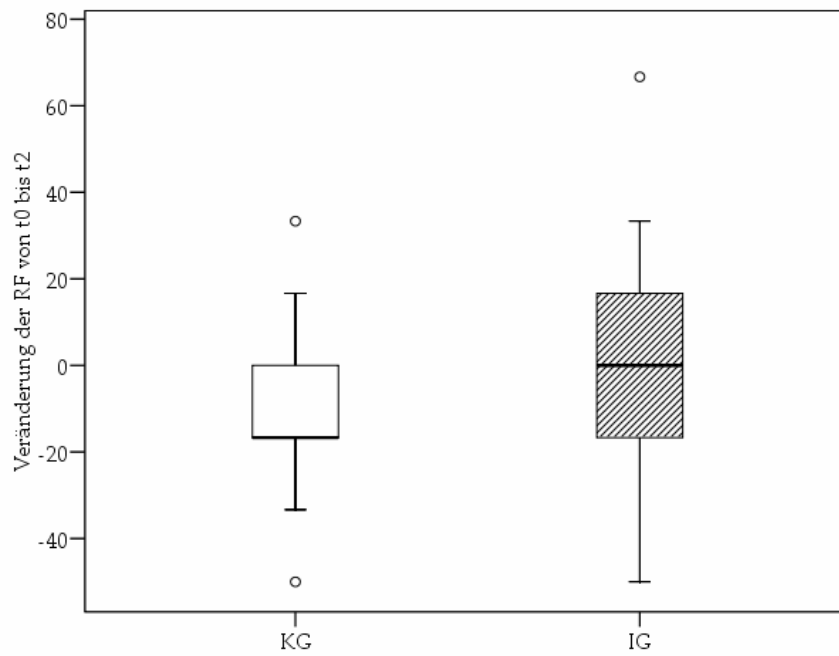
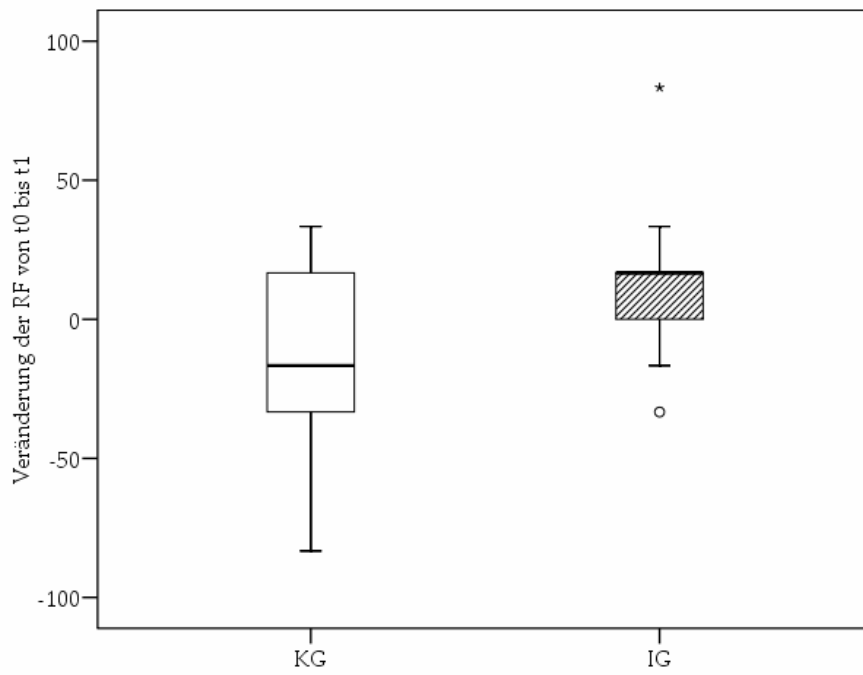


Abb. E-12/13 Boxplots der Veränderungen der Rollenfunktion von t_0 bis t_1 bzw. t_2 ($n_{KG} = 10$, $n_{IG} = 14$)

Emotionale Funktionalität

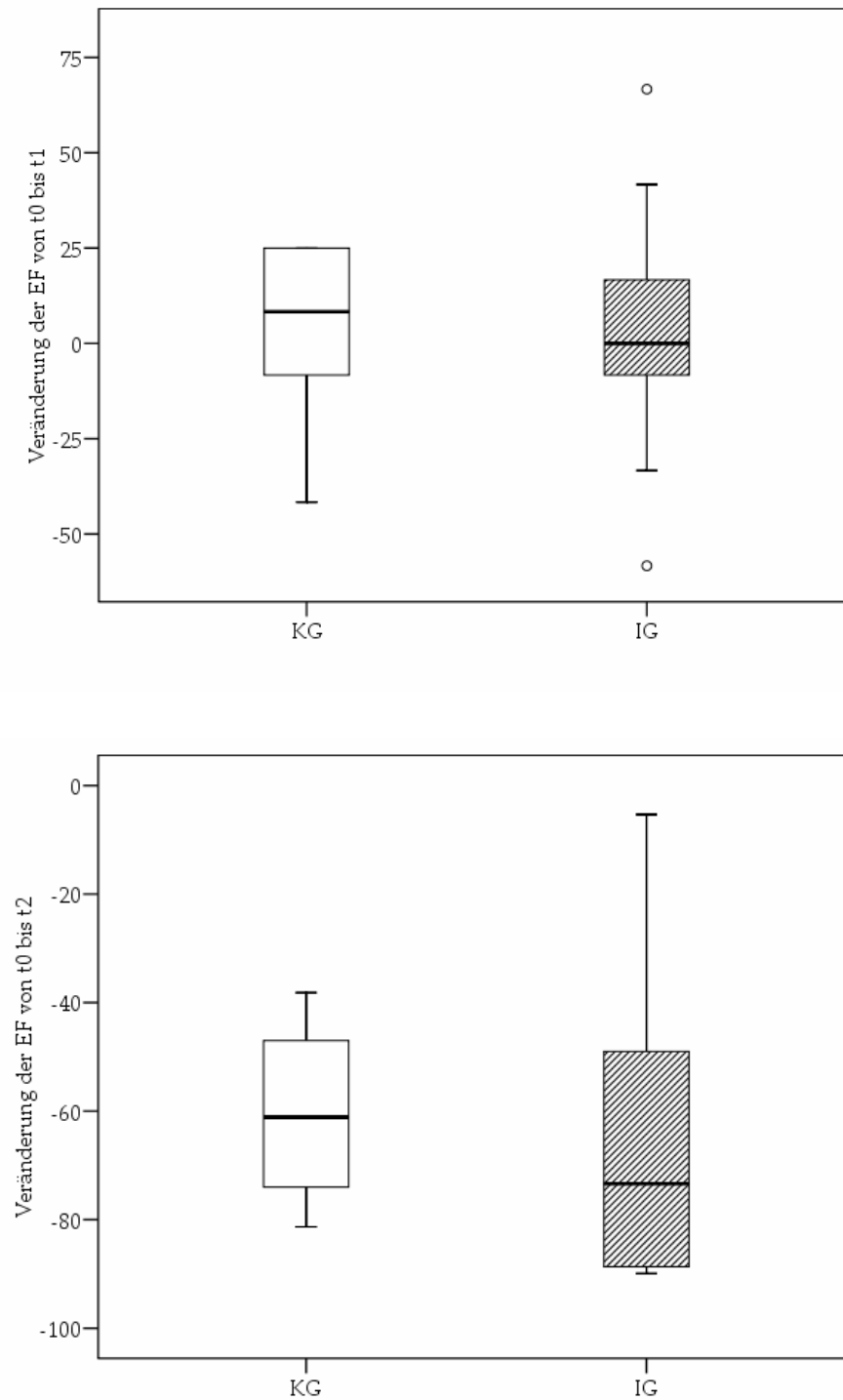


Abb. E-14/15 Boxplots der Veränderungen der Emotionalen Funktionalität von t_0 bis t_1 bzw. t_2 ($n_{KG} = 10$, $n_{IG} = 14$)

Kognitive Funktionalität

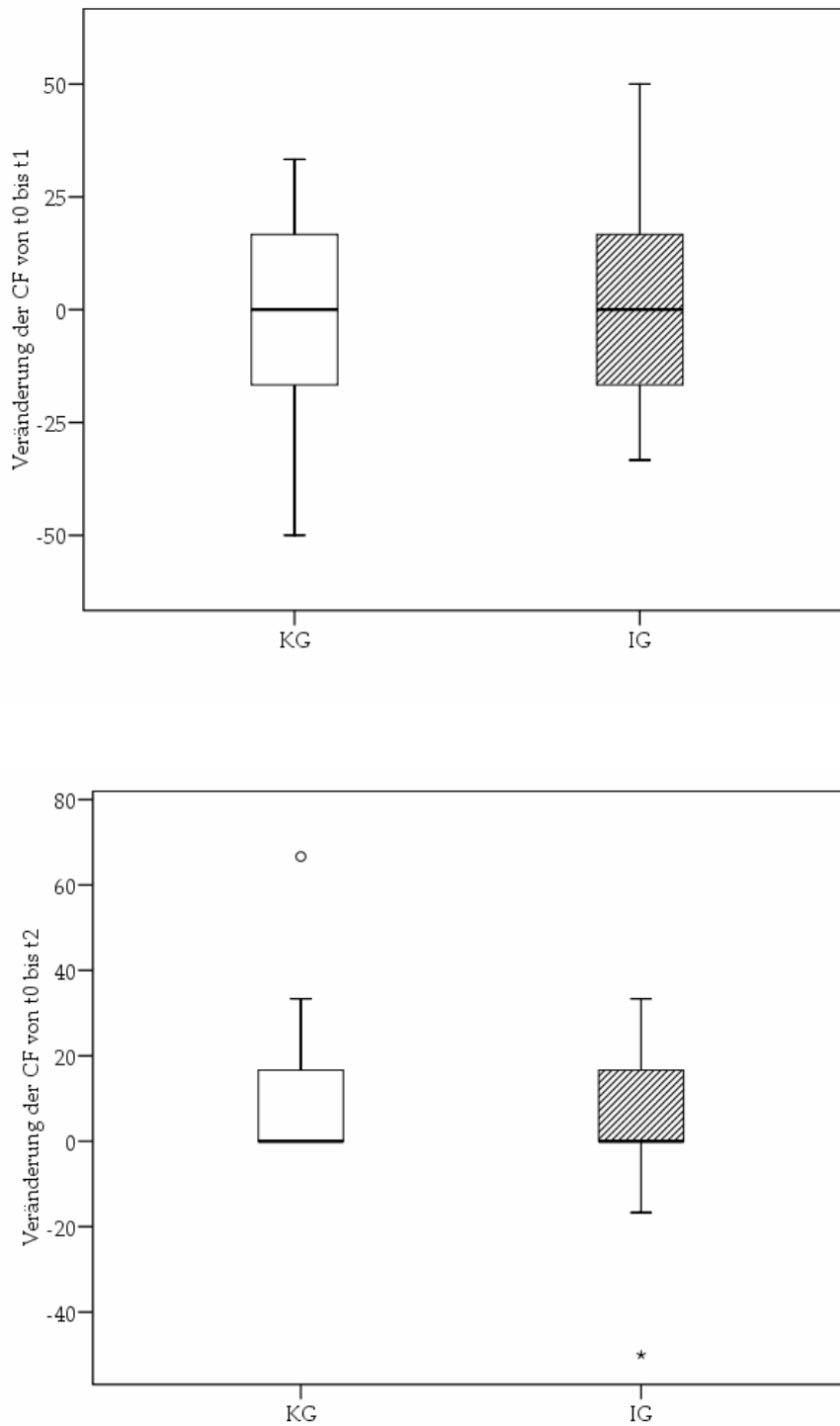


Abb. E-16/17 Boxplots der Veränderungen der Kognitiven Funktionalität von t_0 bis t_1 bzw. t_2 ($n_{KG} = 10$, $n_{IG} = 14$)

Soziale Funktionsfähigkeit

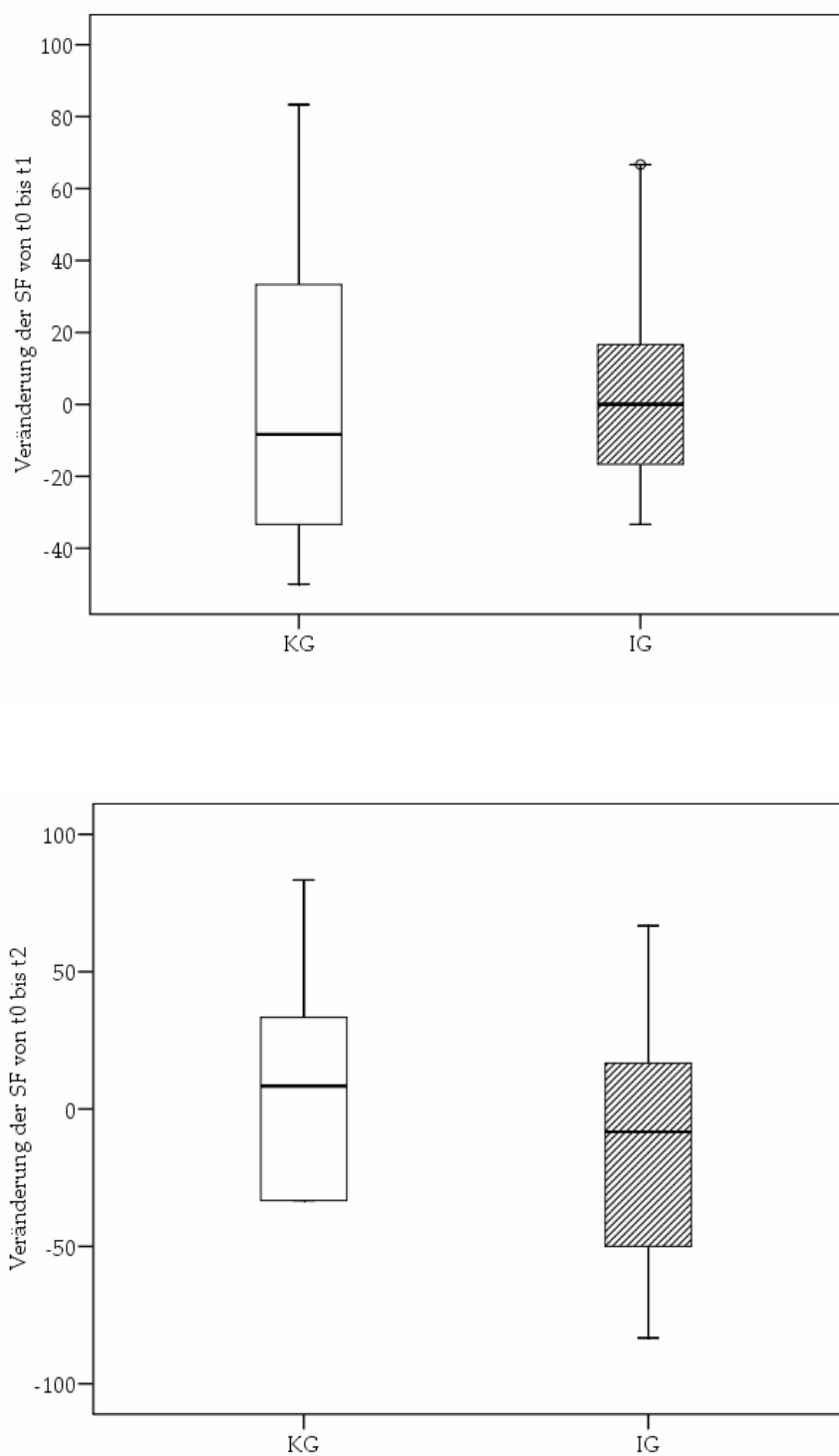


Abb. E-18/19 Boxplots der Veränderungen der Sozialen Funktionalität von t_0 bis t_1 bzw. t_2
($n_{KG} = 10$, $n_{IG} = 14$)

Fatigue

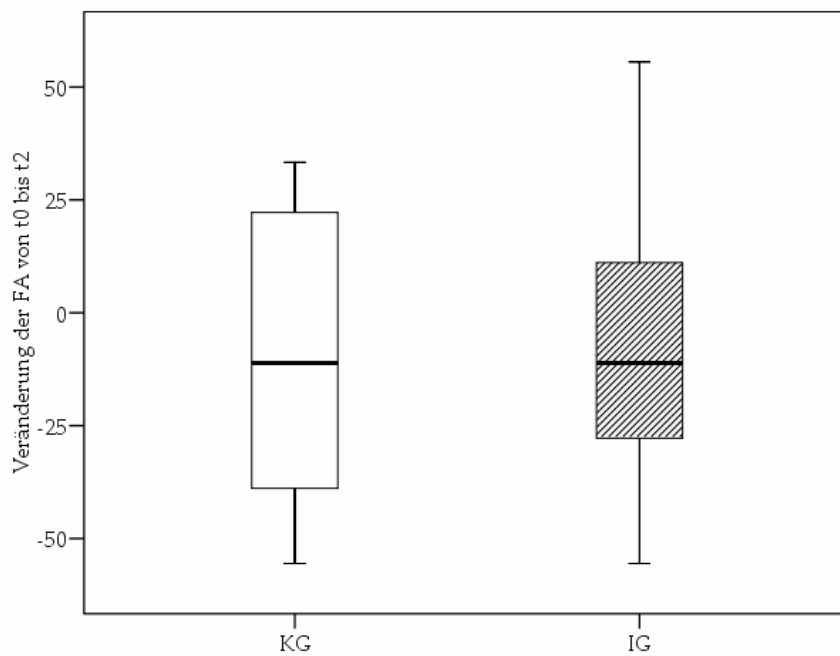
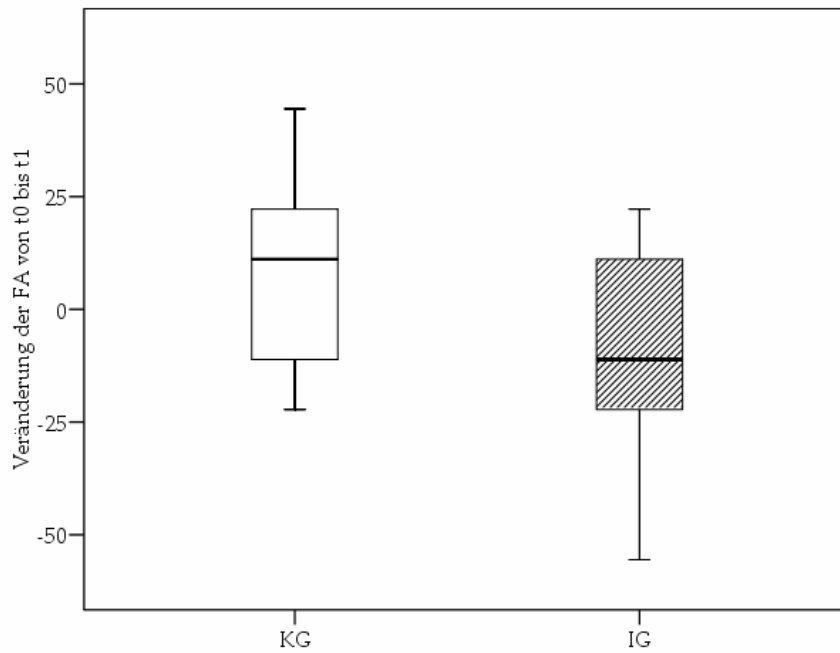


Abb. E-20/21 Boxplots der Veränderungen der Fatigue von t_0 bis t_1 bzw. t_2 ($n_{KG} = 12$, $n_{IG} = 15$)

Nausea und Emesis

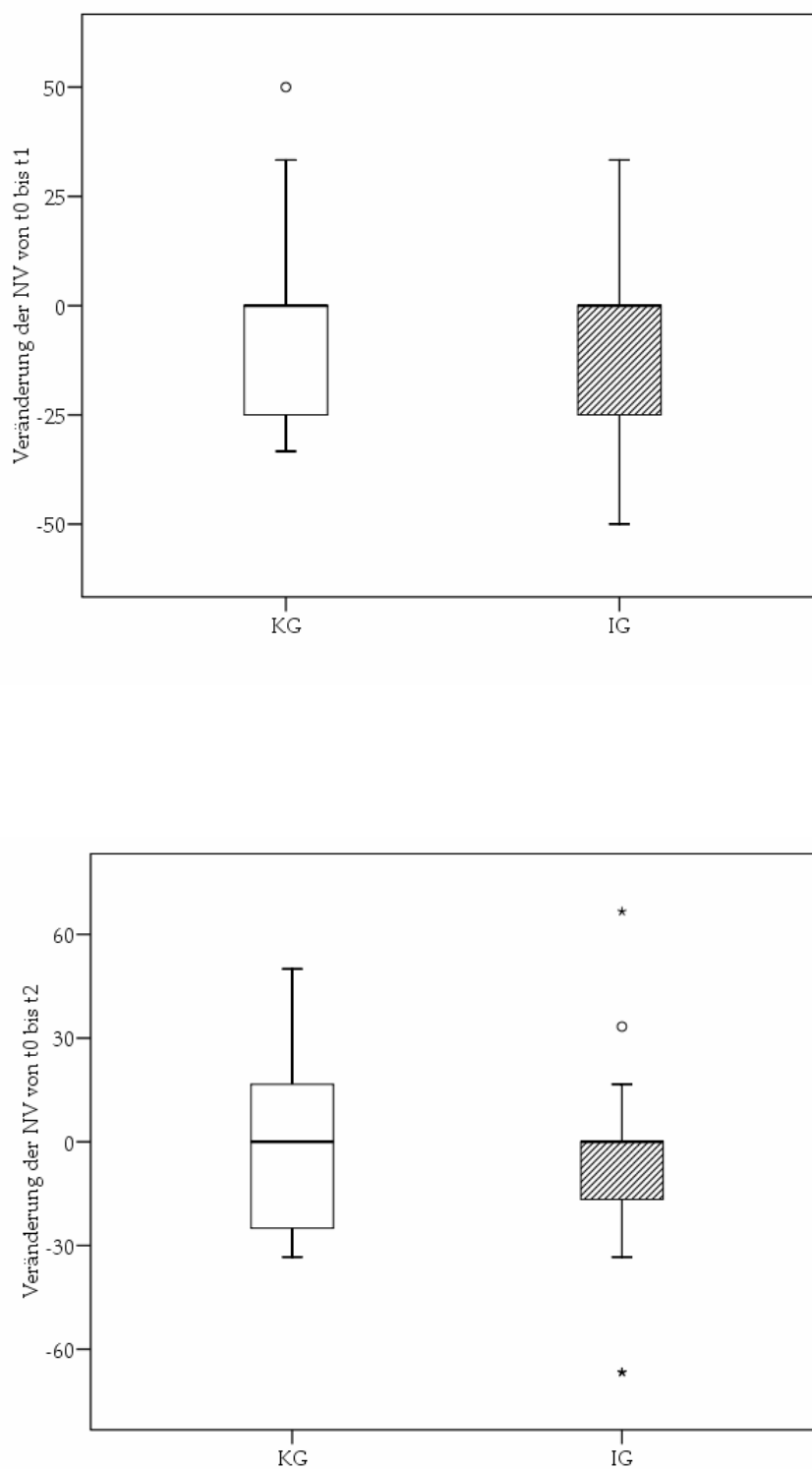


Abb. E-22/23 Boxplots der Veränderungen der Nausea und Emesis von t_0 bis t_1 bzw. t_2
($n_{KG} = 12$, $n_{IG} = 15$)

Schmerz

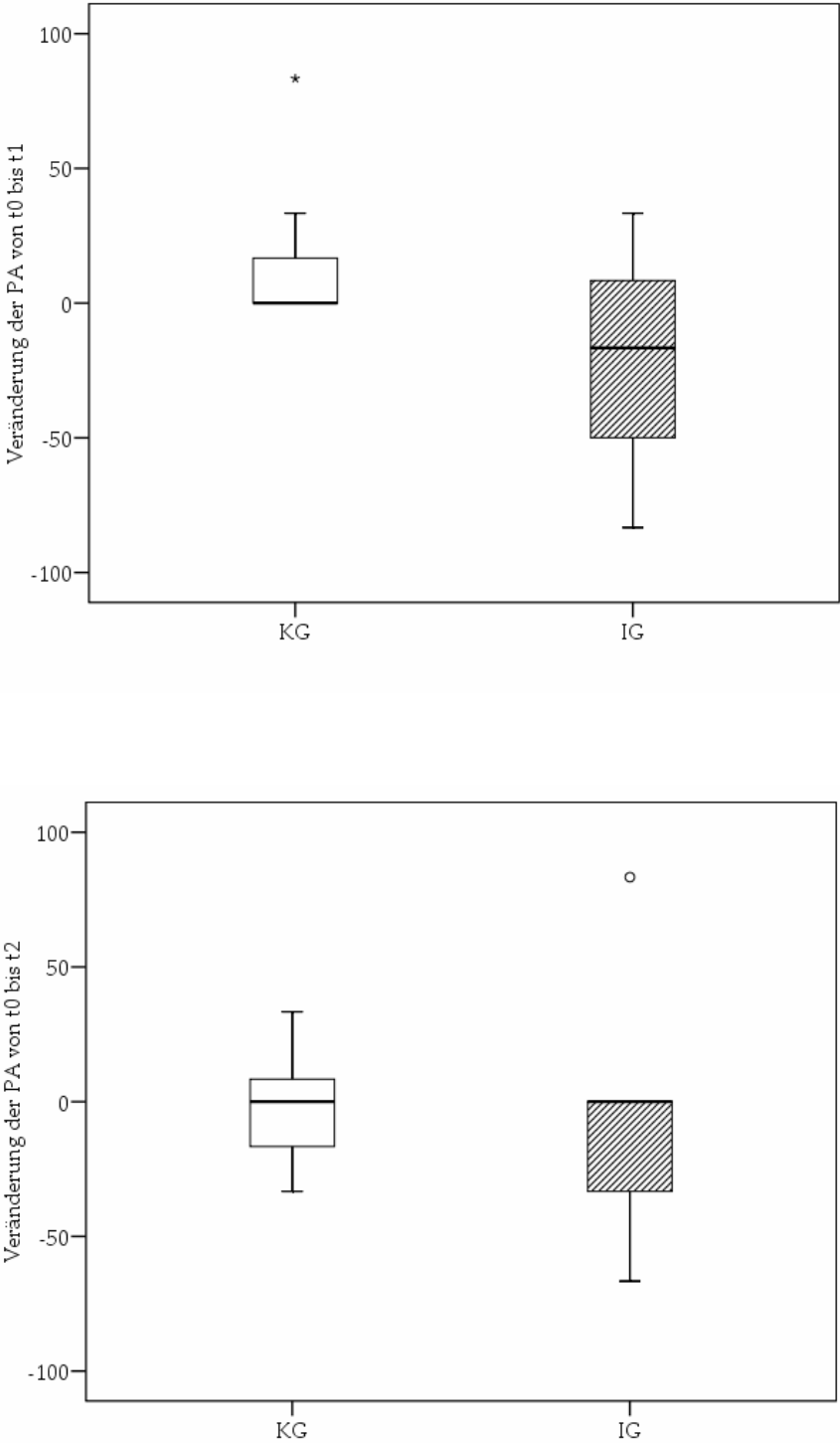


Abb. E-24/25 Boxplots der Veränderungen des Schmerzes von t_0 bis t_1 bzw. t_2 ($n_{KG} = 12$, $n_{IG} = 15$)

Atembeschwerden

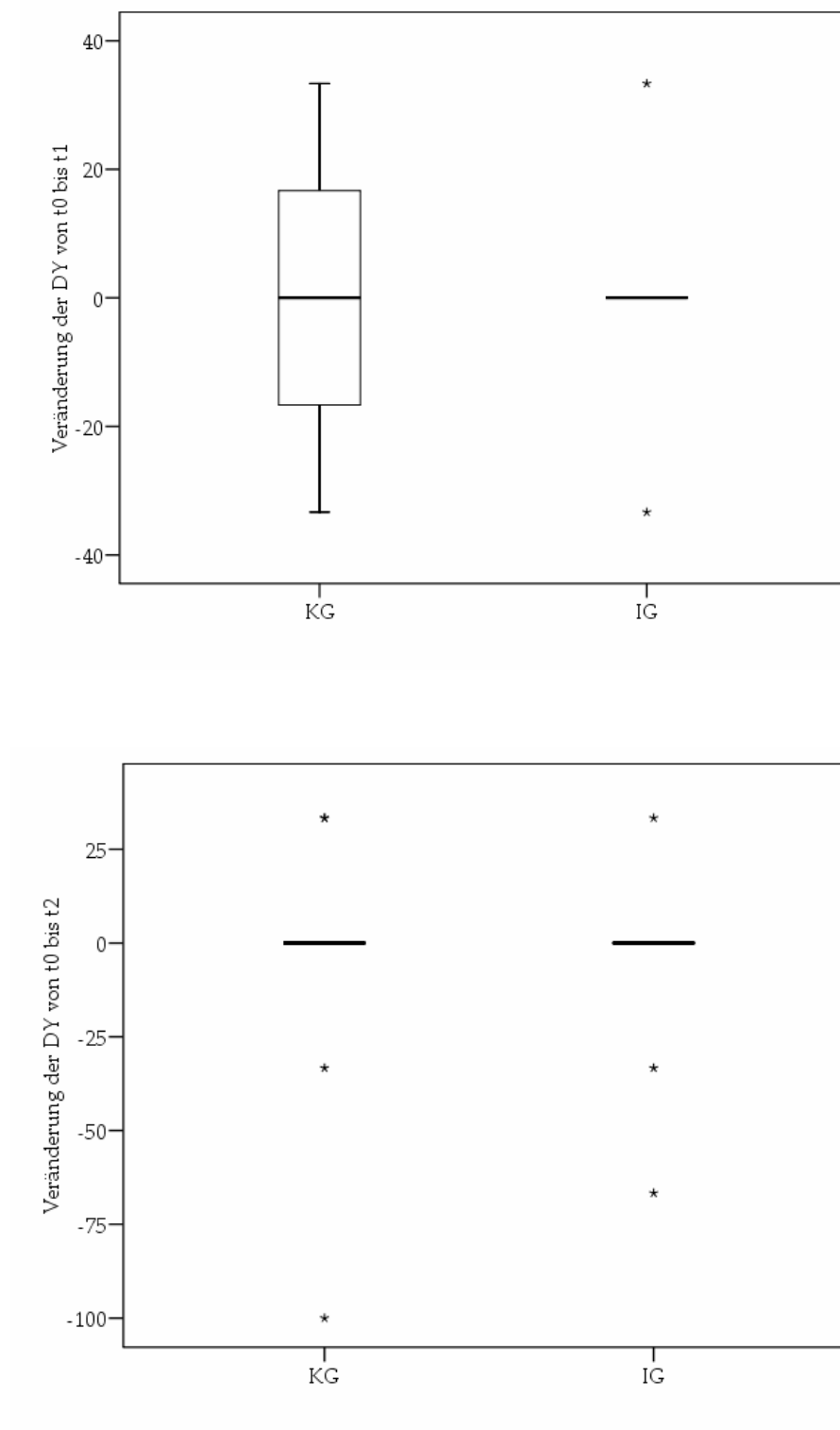


Abb. E-26/27 Boxplots der Veränderungen der Atembeschwerden von t_0 bis t_1 bzw. t_2
($n_{KG} = 12$, $n_{IG} = 15$)

Schlaflosigkeit

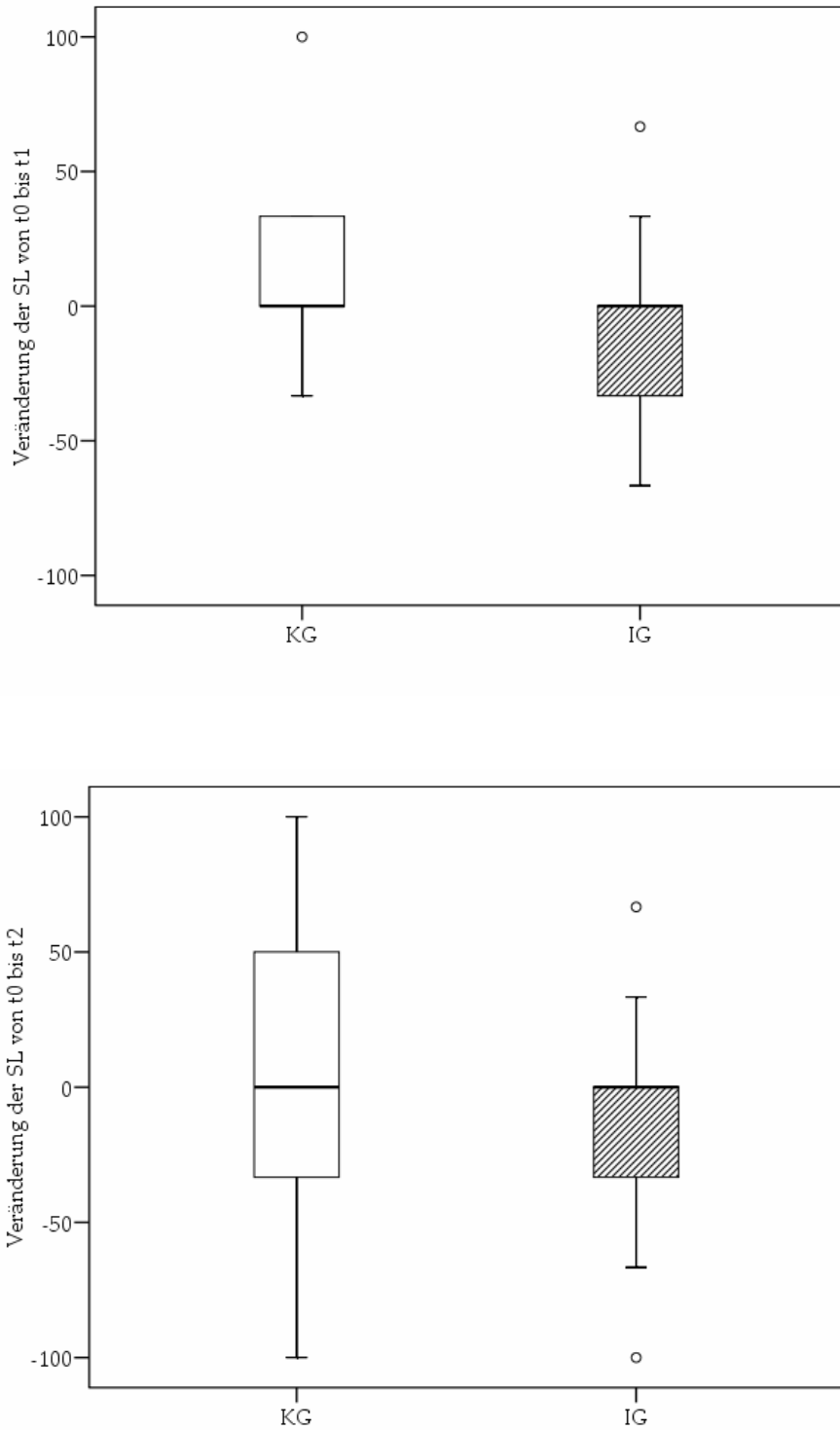


Abb. E-28/29 Boxplots der Veränderungen der Schlaflosigkeit von t_0 bis t_1 bzw. t_2 ($n_{KG} = 12$, $n_{IG} = 15$)

Appetitmangel

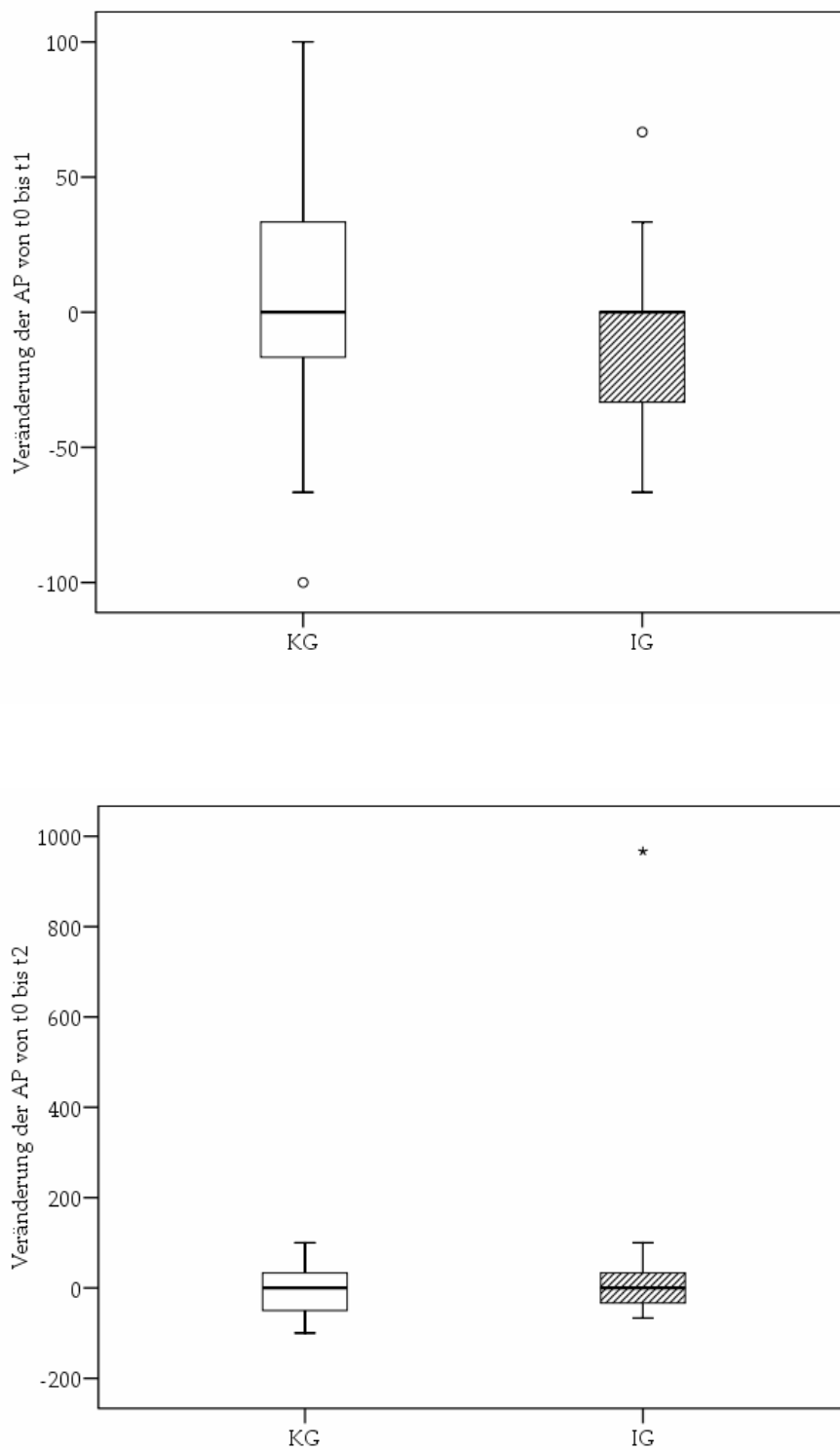


Abb.E-30/31 Boxplots der Veränderungen des Appetitmangels von t_0 bis t_1 bzw. t_2 ($n_{KG} = 12$, $n_{IG} = 15$)

Obstipation

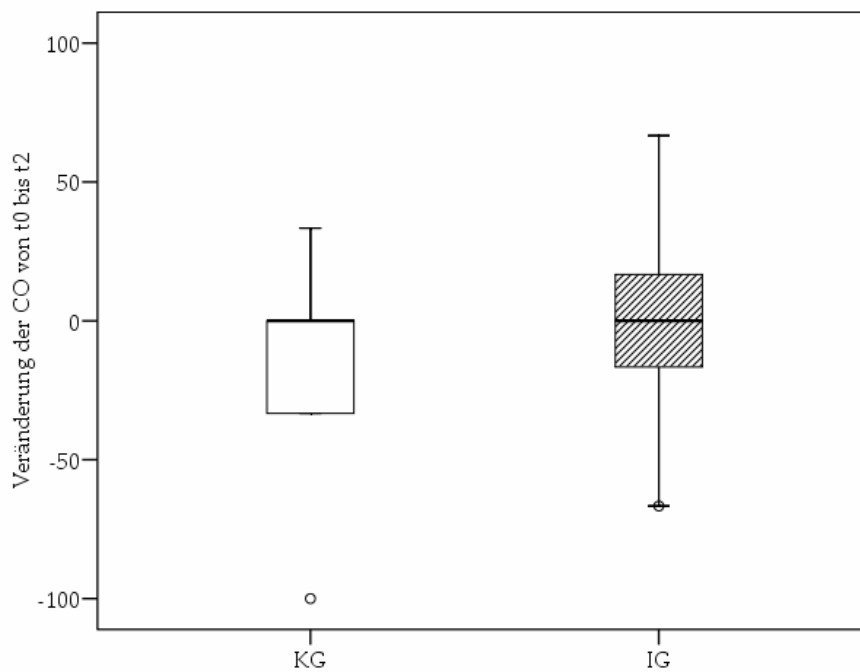
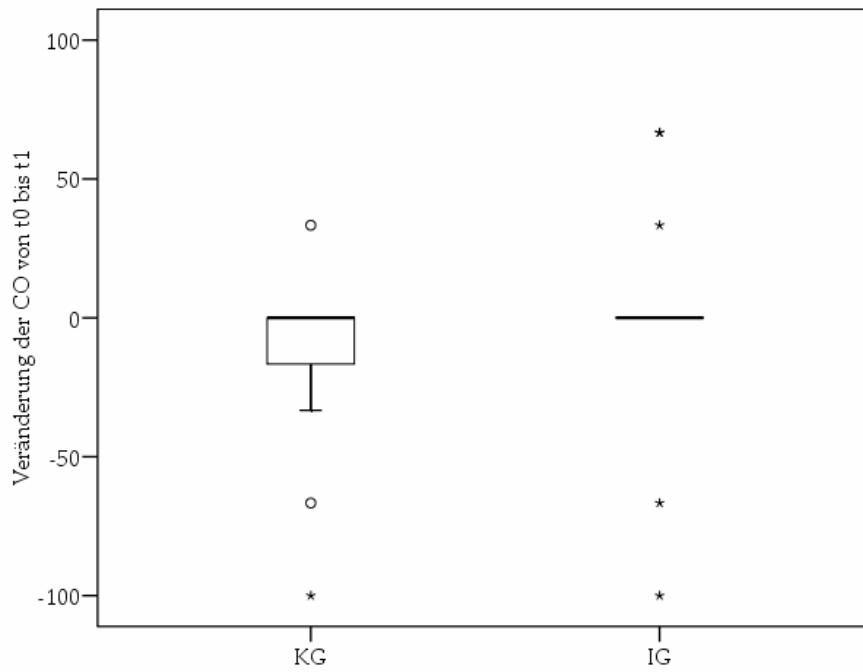


Abb. E-32/33 Boxplots der Veränderungen der Obstipation von t_0 bis t_1 bzw. t_2 ($n_{KG} = 12$, $n_{IG} = 15$)

Diarrhö

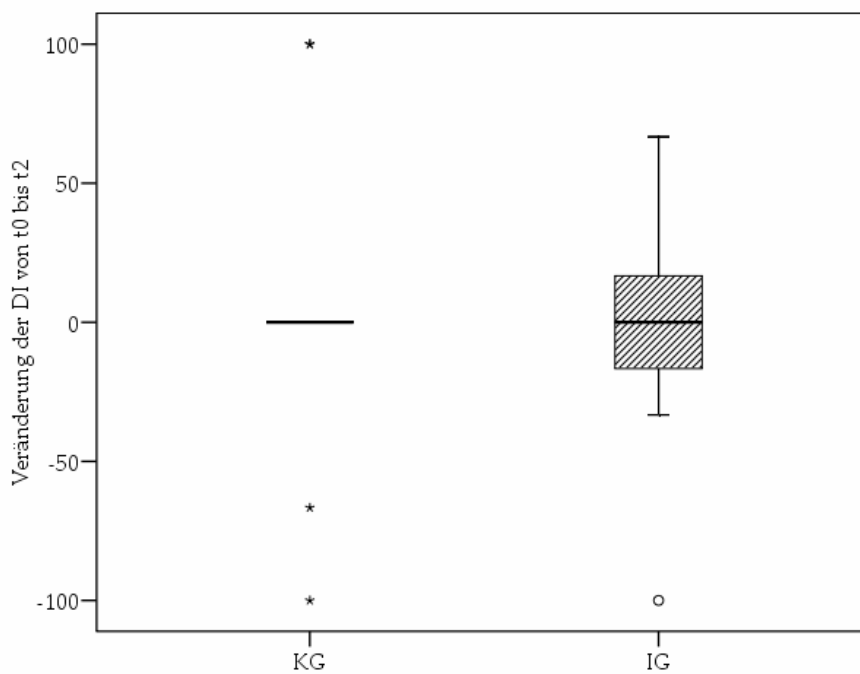
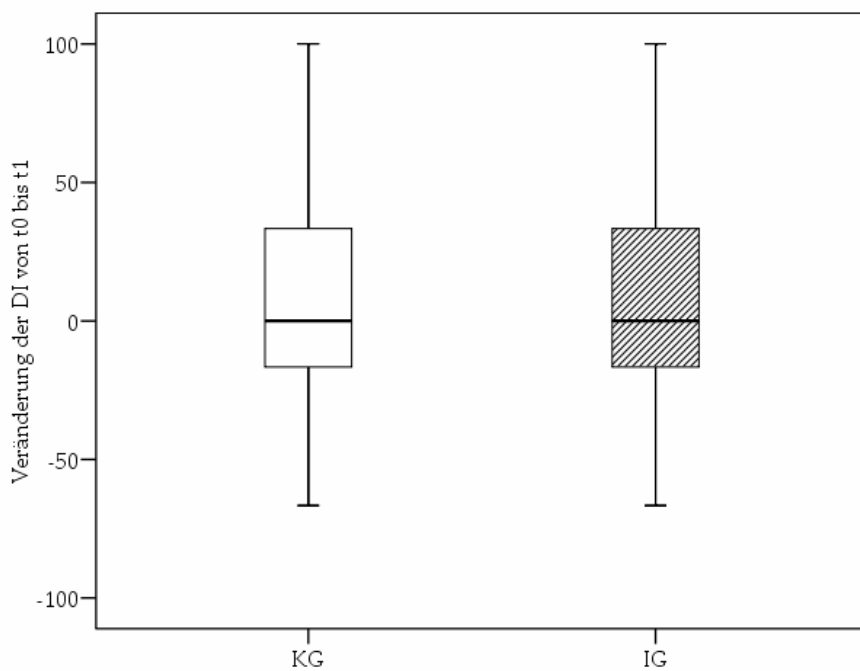


Abb. E-34/35 Boxplots der Veränderungen der Diarrhö von t_0 bis t_1 bzw. t_2 ($n_{KG} = 12$, $n_{IG} = 15$)

Finanzielle Schwierigkeiten

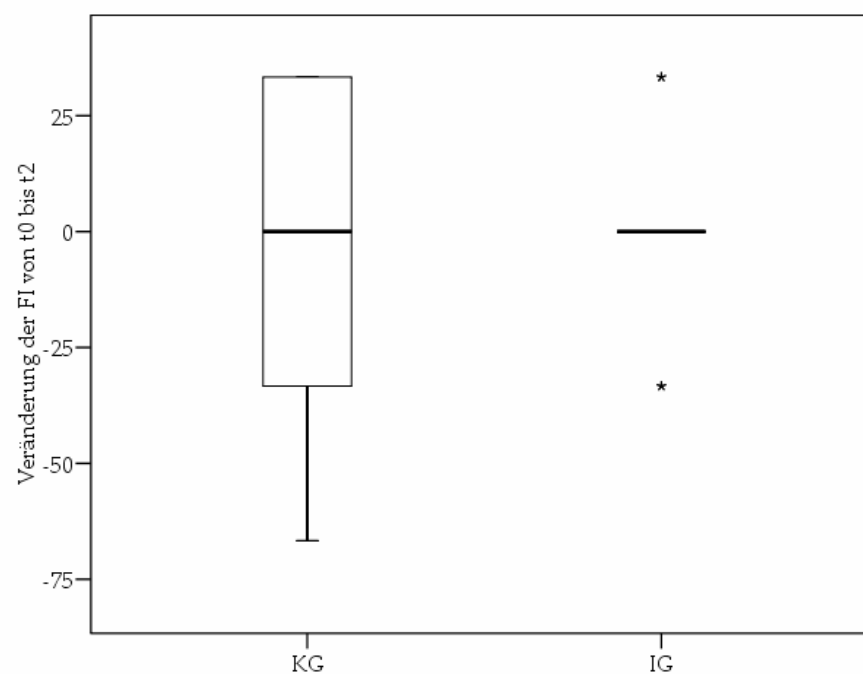
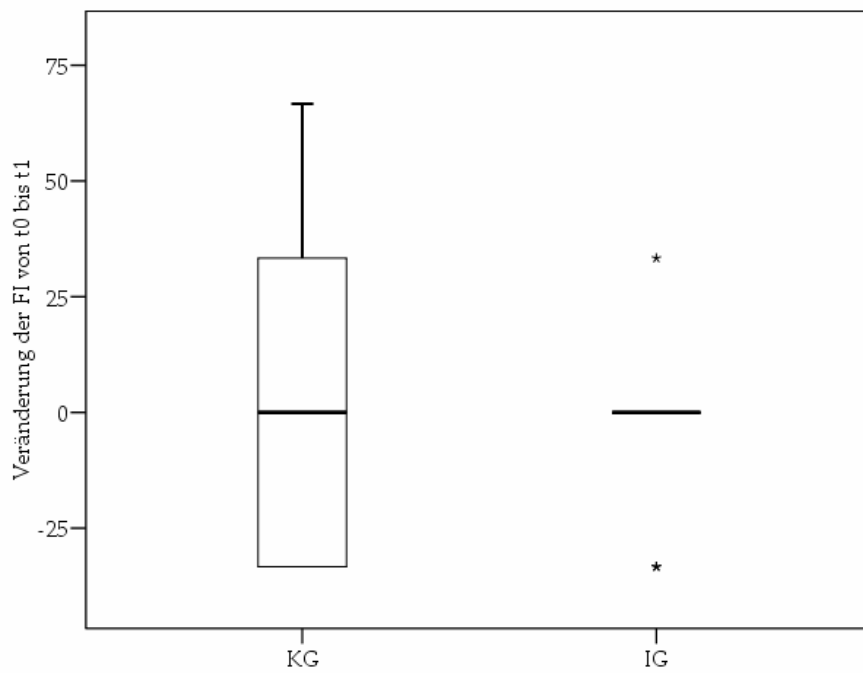


Abb. E-36/37 Boxplots der Veränderungen der Finanziellen Schwierigkeiten von t_0 bis t_1 bzw. t_2 ($n_{KG} = 12$, $n_{IG} = 15$)

Hand-Fuß-Syndrom

Darstellung der Schweregrade des Hand-Fuß-Syndroms zu den drei Messzeitpunkten (jeweils nach Zyklus 1, 3 und 6) in beiden Patientengruppen und die korrespondierenden p-Werte nach Mann-Whitney U.

Tab. E-3 Schweregrade des Hand-Fuß-Syndroms

	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			p-Wert
	n	Median	Quartile	n	Median	Quartile	
Z1	22	0,50	0 1,00	23	0	0 1,00	0,447
Z3	19	1,00	0 1,00	20	1,00	0 2,00	0,743
Z6	19	1,00	0 1,00	19	1,00	0,50 1,50	0,504

Fragebogen zur Patientenzufriedenheit mit der Information

Inter-Item-Korrelation (n = 45)

Tab. E-4 Inter-Item-Korrelation

Item	1	2	3	4	5	6	7	8
1	1,000							
2	0,701	1,000						
3	0,541	0,600	1,000					
4	0,237	0,255	0,555	1,000				
5	0,325	0,391	0,586	0,493	1,000			
6	0,685	0,369	0,336	0,150	0,285	1,000		
7	0,711	0,430	0,399	0,152	0,262	0,782	1,000	
8	0,629	0,394	0,594	0,287	0,392	0,510	0,657	1,000
9	0,581	0,524	0,711	0,420	0,445	0,503	0,646	0,831
10	0,265	0,239	0,345	0,725	0,319	0,146	0,233	0,406
11	0,269	0,224	0,304	0,360	0,442	0,159	-0,005	0,340
12	0,381	0,189	0,426	0,362	0,538	0,450	0,265	0,512
13	0,671	0,480	0,342	0,161	0,428	0,574	0,462	0,326
14	0,416	0,415	0,403	0,125	0,403	0,232	0,210	0,332
15	0,379	0,333	0,364	0,241	0,505	0,341	0,251	0,105
16	0,038	0,074	0,211	0,425	0,329	-0,060	-0,139	0,019

Fortsetzung Tab. E-4

Item	9	10	11	12	13	14	15	16
9	1,000							
10	0,465	1,000						
11	0,290	0,415	1,000					
12	0,493	0,459	0,819	1,000				
13	0,313	0,063	0,384	0,381	1,000			
14	0,362	0,210	0,459	0,455	0,470	1,000		
15	0,160	0,240	0,385	0,465	0,551	0,579	1,000	
16	0,062	0,532	0,475	0,387	0,149	0,472	0,511	1,000
