

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. med. Hermann Reichenspurner, Ph.D.

**Optimierung der Dosierung der Immunsuppressiva nach
Herztransplantation für eine verbesserte Therapieadhärenz und
Kosteneffizienz**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Marnie Heide Goldmann
aus Bad Homburg v.d.H.

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät am: 14.01.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Markus Barten

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Matthias Augustin

Meiner Oma, Mutter, Familie

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	4
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung	9
1.1. Herztransplantation	10
1.1.1. Geschichte der Herztransplantation	10
1.1.2. Herztransplantationen in Deutschland	10
1.1.3. Indikationen	11
1.1.4. Kontraindikationen.....	12
1.2. Immunsuppression nach Herztransplantation	13
1.2.1. Induktionstherapie	13
1.2.2. Erhaltungstherapie	13
1.2.2.1. Wirkmechanismen der Immunsuppressiva	13
1.2.2.2. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Immunsuppressiva	15
1.2.2.3. Therapeutisches Monitoring der Immunsuppressiva	16
1.2.2.4. Kombinationsmöglichkeiten der Immunsuppressiva	17
1.2.2.5. Generika	17
1.2.3. Therapie von Abstoßungen	18
1.3. Begleitmedikation nach Herztransplantation	18
1.3.1. Therapie der bestehenden Nebenerkrankungen	19
1.3.2. Therapie der unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Immunsuppressiva.....	19
1.4. Patientenmanagement nach Herztransplantation	20
1.4.1. Adhärenz und Nicht-Adhärenz	21
Fragestellungen.....	23
2. Material und Methoden	24
2.1. Studienkonzept	24
2.2. Datenerfassung	24
2.2.1. Stammdaten	25
2.2.2. Visiten	25
2.2.3. Medikation	26
2.2.4. Kosten	26
2.2.5. Fehlende Daten	27

2.3. Auswertung	27
2.3.1. Medikationsanalyse	28
2.3.1.1. Jährliche Tablettenanzahl der Immunsuppressiva und Begleitmedikation	28
2.3.1.2. Immunsuppressiva	28
2.3.1.3. Begleitmedikation	28
2.3.2. Modelle zur Reduktion der Tablettenanzahl	29
2.3.2.1. Ciclosporin A	29
2.3.2.2. Tacrolimus-Generika	30
2.3.3. Modelle zur Reduktion der Kosten	31
2.3.3.1. Immunsuppressiva	31
2.3.3.2. Tacrolimus-Generika	31
2.3.4. Einfluss der ambulanten Nachsorge auf die Blutspiegel der Immunsuppressiva	32
3. Ergebnisse	33
3.1. Patientenkollektiv	33
3.1.1. Geschlecht und Alter	34
3.1.2. Indikationen zur Herztransplantation	34
3.2. Visiten	35
3.3. Medikationsanalyse	36
3.3.1. Jährliche Tablettenanzahl der Immunsuppressiva und der Begleitmedikamente	36
3.3.2. Immunsuppression	37
3.3.2.1. Initiale Erhaltungstherapie nach Herztransplantation	38
3.3.2.2. Ciclosporin A - Sandimmun optoral [®]	39
3.3.2.3. Tacrolimus - Prograf [®]	39
3.3.2.4. Mycophenolatmofetil - CellCept [®]	40
3.3.2.5. Everolimus - Certican [®]	40
3.3.2.6. Glucocorticoide - Decortin H [®]	41
3.3.3. Begleitmedikation	41
3.4. Modelle zur Reduktion der Tablettenanzahl	45
3.4.1. Ciclosporin A	45
3.4.2. Tacrolimus-Generika	49
3.5. Modelle zur Reduktion der Kosten	51
3.5.1. Immunsuppressiva	51
3.5.2. Tacrolimus-Generika	52
3.6. Einfluss der ambulanten Nachsorge auf die Blutspiegel der Immunsuppressiva	54

4. Diskussion	57
4.1. Kontext der Arbeit	57
4.2. Methodik.....	57
4.3. Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse	58
4.3.1. Patientenkollektiv	58
4.3.2. Medikationsanalyse.....	58
4.3.3. Modelle zur Reduktion der Tablettenanzahl	63
4.3.3.1. Ciclosporin A	63
4.3.3.2. Tacrolimus-Generika	65
4.3.4. Modelle zur Reduktion der Kosten	66
4.3.4.1. Immunsuppressiva	67
4.3.4.2. Tacrolimus-Generika	67
4.3.5. Einfluss der ambulanten Nachsorge auf die Blutspiegel der Immunsuppressiva	70
4.4. Schlussfolgerungen.....	73
4.5. Limitationen der Arbeit	74
5. Zusammenfassung.....	75
6. Summary	77
7. Literaturverzeichnis	78
8. Abbildungsverzeichnis	85
9. Tabellenverzeichnis	86
10. Anhang	87
11. Danksagung	95
12. Lebenslauf	96
13. Eidesstattliche Versicherung	97

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzyme (Angiotensinkonversionsenzym)
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Neprilysin-Inhibitor
ASS	Acetylsalicylsäure
AZA	Azathioprin
CMV	Cytomegalievirus
CNI	Calcineurin-Inhibitor
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
CRT	Cardiac Resynchronization Therapy (Kardiale Resynchronisationstherapie)
CsA	Ciclosporin A
DCM	Dilatative Kardiomyopathie
DSO	Deutsche Stiftung für Organtransplantation
EC-MPS	Enteric-coated Mycophenolsäure
EF	Ejektionsfraktion
ESC	European Society of Cardiology (Europäische Gesellschaft für Kardiologie)
EVL	Everolimus
FKBP12	FK-506-Bindeprotein-12
GC	Glucocorticoide
HF	Herzfrequenz
HTx	Herztransplantation
ICD	Implantable Cardioverter Defibrillator (Implantierbarer Cardioverter-Defibrillator)
ICM	Ischämische Kardiomyopathie
Ig	Immunglobulin
ISHLT	International Society for Heart & Lung Transplantation (Internationale Gesellschaft für Herz- und Lungentransplantation)
MMF	Mycophenolatmofetil
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
NODAT	New Onset Diabetes After Transplantation (Neuaufgetretener Diabetes mellitus nach Transplantation)

NTx	Nierentransplantation
PDE-5- Hemmer	Phosphodiesterase-5-Hemmer
PPI	Protonenpumpeninhibitor
SRL	Sirolimus
TAC	Tacrolimus
TPV	Transplantatvaskulopathie
Tx	Transplantation
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
UHZ	Universitäres Herzzentrum Hamburg
VAD	Ventricular Assist Device (Herzunterstützungssystem)

1. Einleitung

Die European Society of Cardiology (ESC) definiert die Herzinsuffizienz als ein klinisches Syndrom, das durch typische Symptome und klinische Zeichen (u.a. Dyspnoe) charakterisiert wird. Hervorgerufen wird die systolische und/oder diastolische Dysfunktion des Herzens durch strukturelle oder funktionelle Herzanomalien. Im Jahr 2016 betrug die Prävalenz der Herzinsuffizienz laut ESC in den Industrieländern 1-2%. Die Stufentherapie der Herzinsuffizienz (s. **Abbildung 1**) umfasst die Behandlung kardiovaskulärer Risikofaktoren, eine medikamentöse Therapie, eine Optimierung der kardialen Resynchronisation (z.B. CRT-Systeme) sowie eine Therapie mit implantierbaren ventrikulären Unterstützungssystemen (VAD). (ESC, 2016)

Aufgrund einer - im Vergleich zu den VADs - höheren Lebensqualität und einem höheren Langzeitüberleben stellt die Herztransplantation (HTx) bis heute den Goldstandard in der Behandlung der therapierefraktären, terminalen Herzinsuffizienz dar (Boeken & Lichtenberg, 2015).

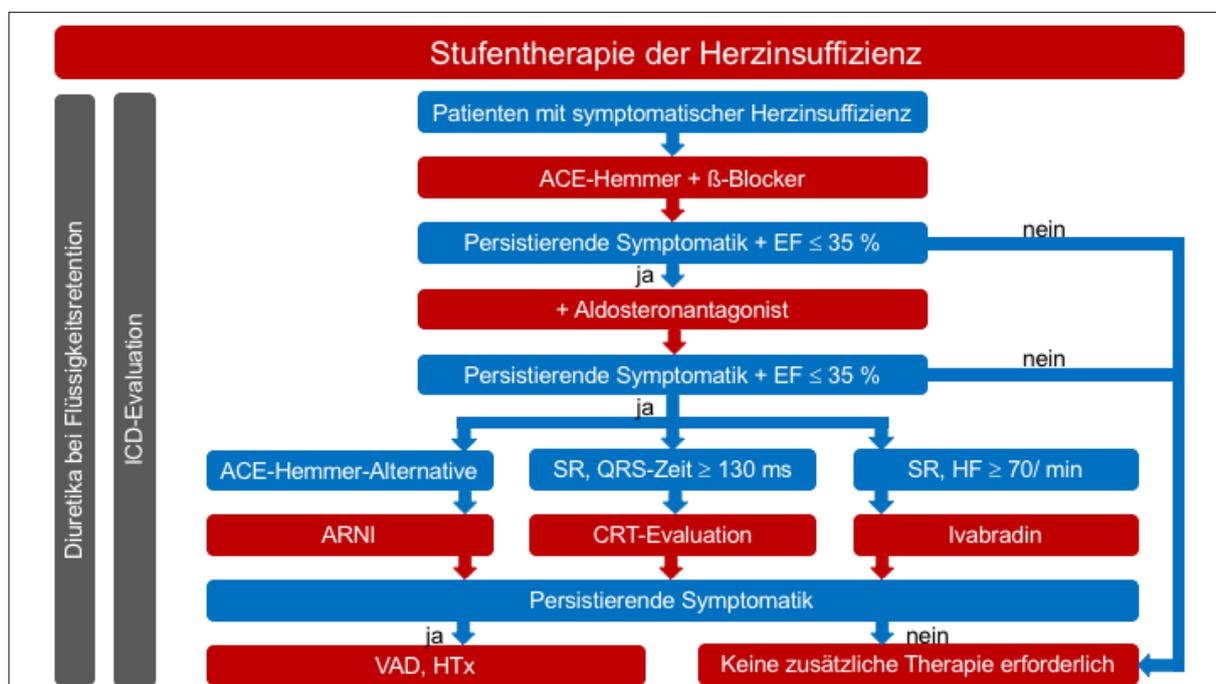


Abbildung 1: Stufentherapie der Herzinsuffizienz modifiziert nach (ESC, 2016).

EF = Ejektionsfraktion, SR = Sinusrhythmus, HF = Herzfrequenz, ARNI = Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitor, CRT = kardiale Resynchronisationstherapie, VAD = ventrikuläres Unterstützungssystem, HTx = Herztransplantation, ICD = intrakardialer Defibrillator.

1.1. Herztransplantation

1.1.1. Geschichte der Herztransplantation

Im Jahr 1967 führte Christiaan Barnard in Kapstadt, Südafrika, die erste erfolgreiche menschliche orthotope HTx durch. Durch die in den 60er Jahren verwendete Immunsuppression, bestehend aus Kortison, Azathioprin, Antilymphozytenglobulin und Röntgenstrahlen, konnte keine ausreichende immunsuppressive Wirkung erzielt werden. Abstoßungen führten zu einem schlechten Überleben, sodass die Häufigkeit von HTx nach einem initial steilen Anstieg bereits in den 70er Jahren deutlich abnahm. Erst die Einführung von Ciclosporin A (CsA) im Jahr 1981 brachte eine deutliche Verbesserung der Immunsuppression und somit eine Reduktion der Abstoßungen mit sich. (Schmid, et al., 2003)

1.1.2. Herztransplantationen in Deutschland

Seit 1981 werden in Deutschland erfolgreich HTx durchgeführt. Das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf begann im Jahr 1984 als viertes Zentrum in Deutschland mit der Durchführung von HTx. In den folgenden Jahren kam es zunächst zu einem stetigen Anstieg der Transplantationszahlen in Deutschland. Im Jahr 1997 wurde mit 562 HTx die höchste Anzahl erreicht. (Schmid, et al., 2003) Aufgrund eines Mangels an Organspendern sank die Anzahl der durchgeführten HTx seitdem kontinuierlich und lag im Jahr 2017 in Deutschland bei unter 300 (DSO, 2018). Insgesamt wurden seit 1981 bis einschließlich 2017 12.765 HTx in Deutschland durchgeführt (s. **Abbildung 2**) (DSO, 2016, 2017, 2018).

Im Gegensatz zu dem eindeutigen Abwärtstrend in Deutschland zeigt sich die Anzahl der weltweit durchgeführten HTx relativ konstant und betrug im Jahr 2014 4.746 (ISHLT, 2016).

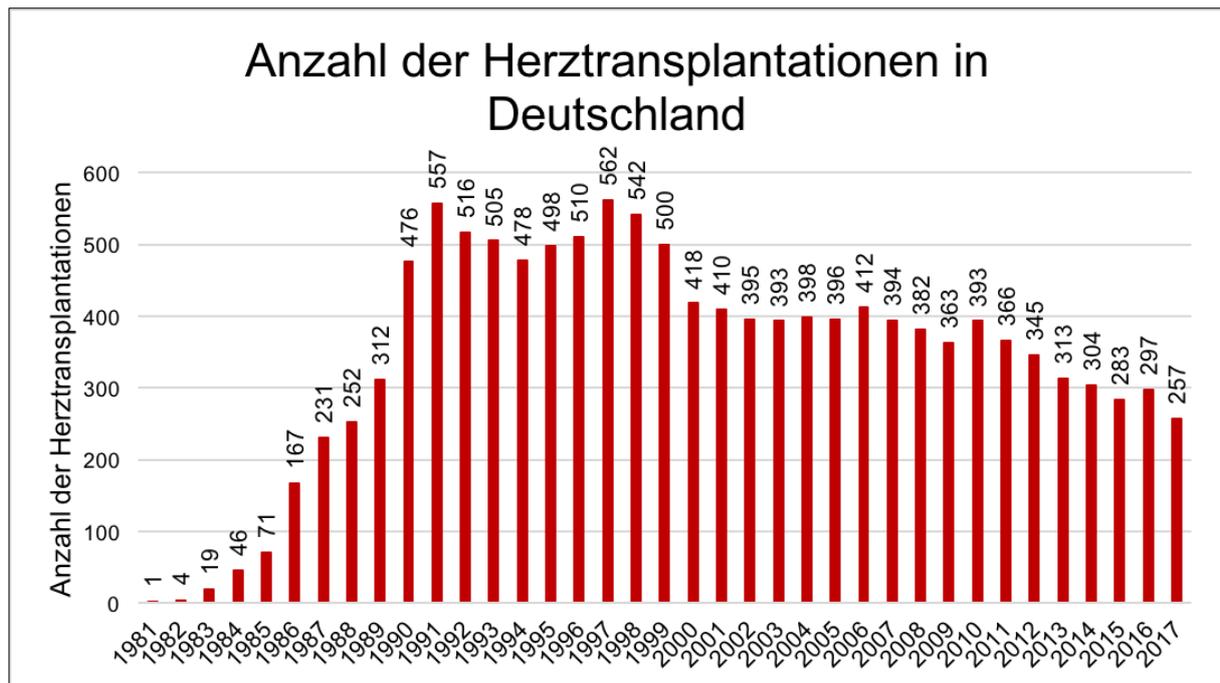


Abbildung 2: Anzahl der durchgeführten Herztransplantationen in Deutschland von 1981-2017 modifiziert nach (DSO, 2016, 2017, 2018).

1.1.3. Indikationen

Patienten, die als Empfänger für ein Spenderherz in Frage kommen, leiden unter einer Herzinsuffizienz im Endstadium mit einer begrenzten Lebenserwartung und einer eingeschränkten Lebensqualität (Boeken & Lichtenberg, 2015).

Die Entscheidung zur Listung für eine HTx wird individuell für jeden Patienten getroffen. Dabei sollten der zu erwartende Krankheitsverlauf und die damit einhergehende Prognose sowie die persönliche Lebenserwartung in die Entscheidungsfindung einfließen (Hummel, et al., 1991).

Die folgende Abbildung zeigt die prozentuale Verteilung der zu einer HTx führenden Erkrankungen in Gesamteuropa.

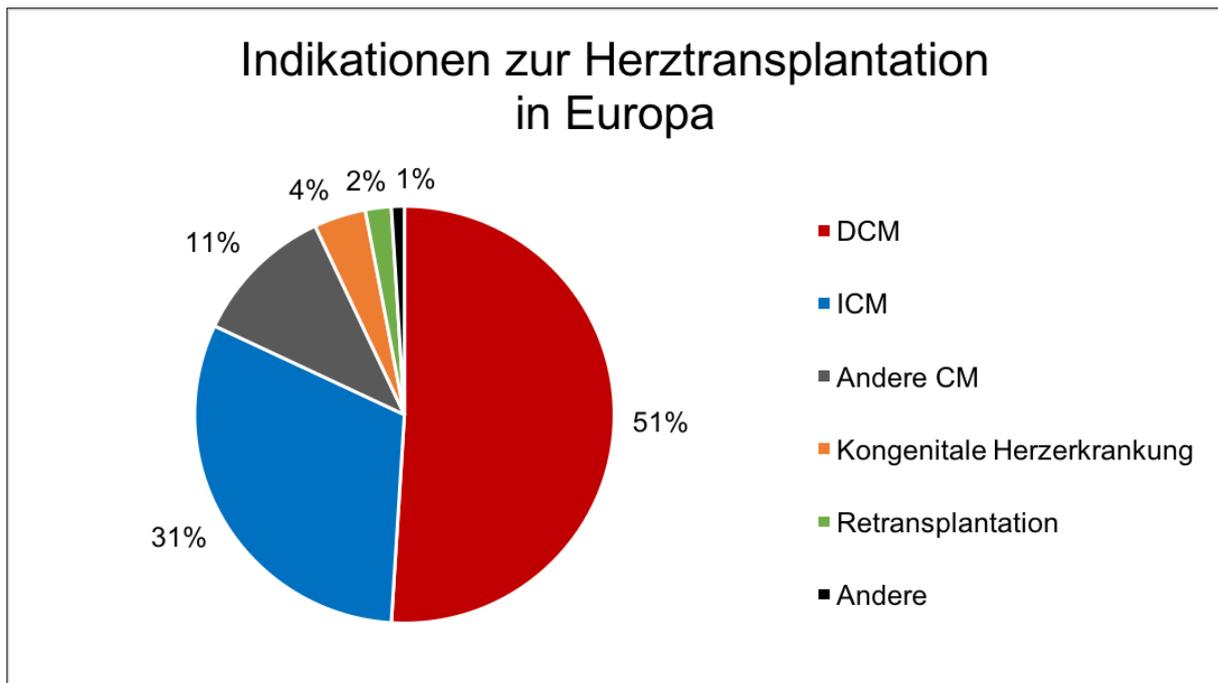


Abbildung 3: Indikationen zur Herztransplantation in Europa zwischen Januar 2009 und Juni 2015 nach (ISHLT, 2016).

DCM = dilatative Kardiomyopathie, ICM = ischämische Kardiomyopathie, Andere CM = andere Kardiomyopathien (hypertrophe, restriktive und valvuläre Kardiomyopathien), Andere = arrhythmogene rechtsventrikuläre Dysplasie, Tumoren, muskuläre Dysplasie, andere kardiale Erkrankungen.

Die häufigste zu einer HTx führende Indikation ist mit 51% die dilatative Kardiomyopathie (DCM), gefolgt von der ischämischen Kardiomyopathie (ICM). Andere Erkrankungen nehmen einen deutlich geringeren Anteil ein. (ISHLT, 2016) Die prozentuale Verteilung in Deutschland (DSO, 2017) ist analog zu Gesamteuropa (ISHLT, 2016).

1.1.4. Kontraindikationen

Zur Verbesserung des Überlebens nach Transplantation (Tx) werden verschiedene Kontraindikationen für eine HTx definiert. Zu den absoluten Kontraindikationen für eine HTx gehören die fixierte schwere pulmonale Hypertonie und maligne Erkrankungen. Akute Infektionserkrankungen, schwerwiegende Erkrankungen anderer Organe und vorhersehbare schwerwiegende operativ-technische Probleme stellen weitere Kontraindikationen dar. Hinzu kommen aktive Suchterkrankungen (Nikotin, Alkohol, weitere Drogen) oder fehlende Adhärenz. (Schmid, et al., 2009)

1.2. Immunsuppression nach Herztransplantation

Die lebenslange Immunsuppression gilt als größte Herausforderung nach HTx. Das primäre Ziel ist die Verhinderung einer Abstoßung des Spenderorgans durch das Immunsystem des Organempfängers (ESC, 2016). Gleichzeitig darf die Immunabwehr des Organempfängers nicht so stark unterdrückt werden, dass Neoplasien oder Infektionen entstehen (Erdmann, 2006). Die immunsuppressive Therapie umfasst neben der Induktionstherapie die Erhaltungstherapie und die Therapie von Abstoßungsreaktionen. Die einzelnen Elemente werden in diesem Kapitel erläutert.

1.2.1. Induktionstherapie

Das Ziel der Induktionstherapie ist die Vermeidung von frühen Abstoßungen. Zur prophylaktischen Induktionstherapie nach HTx werden abhängig vom Herzzentrum mono- oder polyklonale Antikörper, wie beispielsweise das Antithymozytenglobulin oder Interleukin-2 Rezeptorantagonisten eingesetzt. (Schrem, et al., 2009)

1.2.2. Erhaltungstherapie

Als Erhaltungstherapie bezeichnet man die lebenslang durchzuführende Basisimmunsuppression, die in der Regel aus einer Dreifachkombination verschiedener Immunsuppressiva besteht. Die Auswahl der geeigneten immunsuppressiven Therapie sollte stets individualisiert getroffen werden. Berücksichtigung finden dabei die immunologische Situation des Patienten, die Begleiterkrankungen und die jeweiligen unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) der Immunsuppressiva. (Schmauss & Meiser, 2010)

1.2.2.1. Wirkmechanismen der Immunsuppressiva

Die Immunsuppressiva führen über verschiedene Wirkmechanismen zu einer Unterdrückung des Immunsystems (s. **Abbildung 4**). Die Hemmung der T-Zell-Aktivierung steht im Vordergrund. (Halloran, 2004)

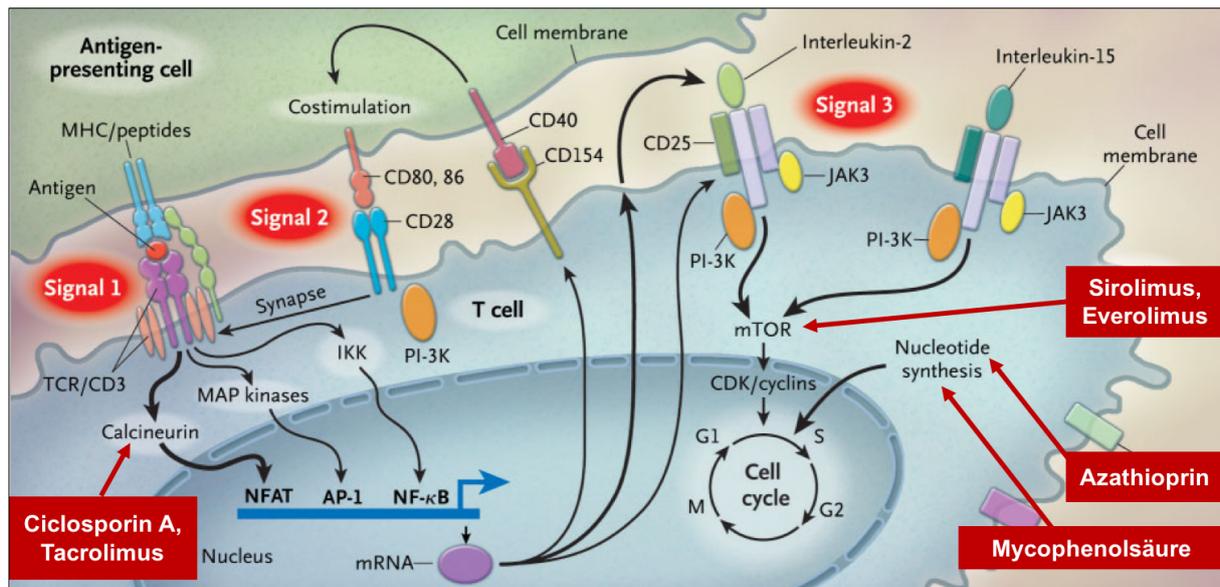


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Angriffspunkte der Immunsuppressiva modifiziert nach (Halloran, 2004).

CsA und Tacrolimus (TAC) bilden die Gruppe der Calcineurin-Inhibitoren (CNI). Durch die Komplexbildung mit einem zytosolischen Rezeptor, wird die Proteinphosphatase Calcineurin inhibiert. Dies führt wiederum zu einer Hemmung des Transkriptionsfaktors NFAT (nuclear factor of activated T cells) sowie der Genexpression wie z.B. für IL-2. (Halloran, 2004)

Mycophenolatmofetil (MMF) gehört zu der Gruppe der Antimetabolite. Sein aktiver Metabolit, die Mycophenolsäure, inhibiert die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, das Schlüsselenzym der Purinsynthese. MMF führt somit zu einer verminderten Proliferation der T- und B-Zellen. (Halloran, 2004)

Das älteste antiproliferierende Immunsuppressivum Azathioprin (AZA) beeinträchtigt durch die Freisetzung von 6-Mercaptopurin die DNA-Synthese (Halloran, 2004). AZA wurde bei dem Patientenkollektiv dieser Studie nicht eingesetzt und wird daher nicht weiter erläutert.

Die mTOR-Inhibitoren (mammalian target of rapamycin inhibitor) bilden einen Komplex mit FKBP12. Der Komplex verhindert über die Hemmung der Kinase „mTOR“ den dritten Schritt der T-Zell-Aktivierung und somit die zytokinvermittelte (IL-2) Proliferation von T-, B- und nicht- hämatopoetischen Zellen (Halloran, 2004). Der Übergang des Zellzyklus wird unterbrochen und somit die Zellproliferation inhibiert (Vollmar & Dingermann, 2005). Zu den nach Tx zugelassenen

Immunsuppressiva gehören Sirolimus (SRL) und dessen Derivat Everolimus (EVL). Nach HTx ist derzeit nur EVL zugelassen (Novartis Pharma GmbH, 2016).

Die Effekte von Glucocorticoiden (GC) auf immunkompetente Zellen sind sehr komplex. Nach Bindung des GC an intrazelluläre Rezeptoren kann der GC-Rezeptor-Komplex die Transkription von proinflammatorischen Genen wie z.B. Enzymen, Zytokinen und Adhäsionsmolekülen inhibieren. Insgesamt hemmen GC die Immunantwort von T-Zellen, Monozyten/Makrophagen und neutrophilen Granulozyten. (Vollmar & Dingermann, 2005)

1.2.2.2. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen der Immunsuppressiva

Alle Immunsuppressiva verfügen über ein breites Spektrum an UAW (s. **Abbildung 5**).

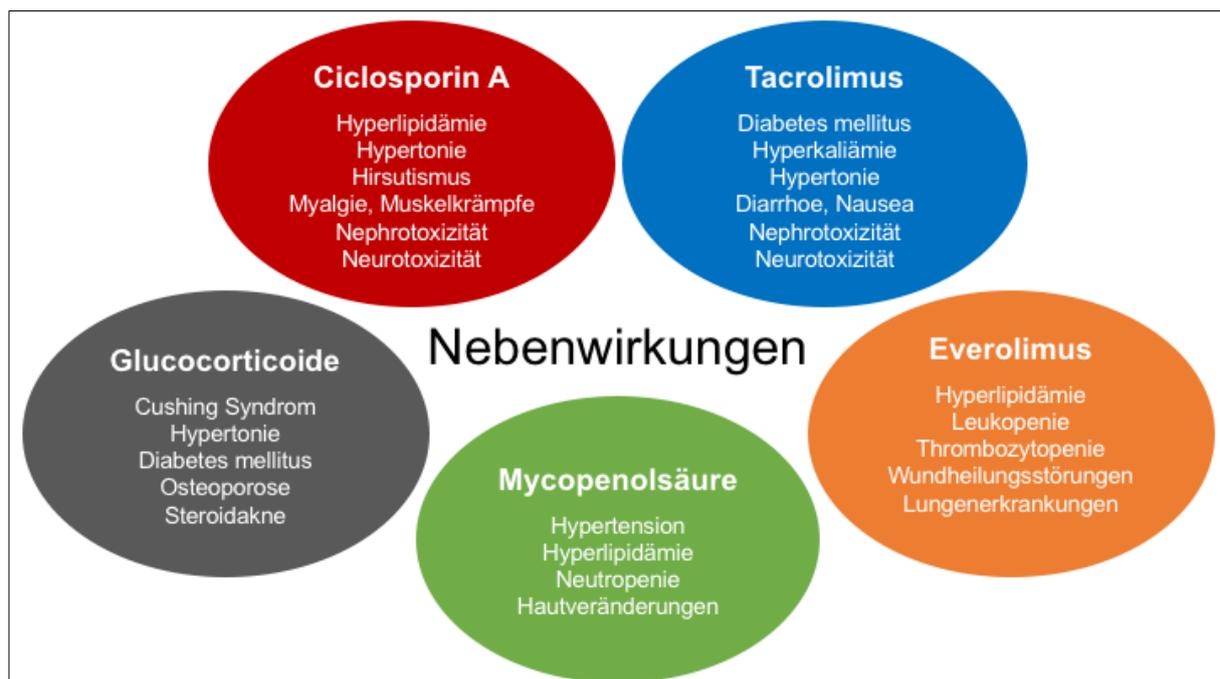


Abbildung 5: Nebenwirkungen der in Deutschland zugelassenen Immunsuppressiva nach HTx.

Angegeben wurden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, die in den jeweiligen Fachinformationen als „sehr häufig“ ($\geq 1/10$ Patienten) eingestuft wurden.

Durch die immunsuppressive Wirkung führen alle immunsuppressiven Substanzen zu einer erhöhten Infektanfälligkeit (Halloran, 2004). Bezüglich der übrigen UAW unterscheiden sich die Immunsuppressiva in ihrem Nebenwirkungsspektrum.

CsA und TAC wirken nephrotoxisch. Zehn Jahre nach HTx entwickeln fünf bis zehn Prozent der Patienten eine terminale Niereninsuffizienz (Bernhardt & Reichenspurner, 2013). Beide CNI können zudem einen arteriellen Hypertonus, eine Hyperlipidämie und/oder Hyperglykämie hervorrufen. Die Inzidenzen des arteriellen Hypertonus und der Hyperlipidämie sind im Vergleich von TAC zu CsA geringer, die Inzidenz des Diabetes mellitus höher (Halloran, 2004).

Mycophenolatmofetil führt im Gegensatz zu den übrigen Immunsuppressiva nicht zu einer anabolen Stoffwechsellage (Halloran, 2004). Als typische UAW von MMF gelten die Neutropenie sowie gastrointestinale Nebenwirkungen (Halloran, 2004). Eine Verringerung der Nebenwirkungen kann durch die Verabreichung der magensaftresistenten Form von MMF „Myfortic®“ erzielt werden (Erdmann, 2006).

Die immunsuppressive Therapie mit EVL kann die Entwicklung einer Hyperlipidämie und einer Thrombozytopenie hervorrufen sowie zu einer verzögerten Wundheilung und Lungenerkrankungen führen (Halloran, 2004). GC begünstigen das Auftreten von anabolen Stoffwechsellagen, Osteoporose, Cushing-ähnlichen Symptomen, Ödembildungen und Hautveränderungen (Vollmar & Dingermann, 2005).

1.2.2.3. Therapeutisches Monitoring der Immunsuppressiva

Immunsuppressive Medikamente sind Medikamente mit einem engen therapeutischen Fenster, daher muss die Blutkonzentration regelmäßig gemessen werden. Die Zielspiegel der Immunsuppressiva sind von der Dauer nach HTx und dem klinischen Verlauf (z.B. Abstoßung oder Infektion) abhängig. Die Blutkonzentration kann unter anderem von der Begleitmedikation beeinflusst werden, wenn sich diese auf das Cytochrom P450 auswirkt, über welches die Immunsuppressiva CsA, TAC und EVL abgebaut werden.

Das Monitoring der Blutkonzentration der Immunsuppressiva erfolgt in der klinischen Routine in der Regel mittels Bestimmung des Wertes vor der Einnahme der morgendlichen Dosis (Talspiegel). Diese sind für CsA, TAC und EVL regelmäßig durchzuführen. Für MMF konnte dagegen kein klinischer Vorteil einer Dosierung anhand der Blutkonzentration nachgewiesen werden. Dieses Vorgehen wird nur bei Verdacht auf einen nicht ausreichenden MMF-Spiegel zur Therapiesteuerung empfohlen. Ansonsten wird MMF in einer fixen Dosierung verabreicht (maximale Tagesdosis 3000mg). (Bernhardt & Reichenspurner, 2013)

1.2.2.4. Kombinationsmöglichkeiten der Immunsuppressiva

Die meisten Patienten erhalten nach HTx eine immunsuppressive Therapie mittels Dreifachkombination aus einem Basismedikament (CNI) und zwei adjuvanten Medikamenten (MMF oder EVL und GC) (Aliabadi, et al., 2012). Daraus ergibt sich eine Vielzahl von Kombinationsmöglichkeiten für eine individuelle Immunsuppression. Weltweit wird am häufigsten eine Kombination bestehend aus TAC, MMF und GC gewählt (ISHLT, 2017).

1.2.2.5. Generika

Die Richtlinien des „Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel“ definieren Generika als „Arzneimittel, die die gleiche qualitative und quantitative Zusammensetzung von Wirkstoffen und die gleiche Darreichungsform wie das Referenzarzneimittel aufweisen [...]“ (Hofmann & Schöffski, 2008). Zum Erlangen der Zulassung als immunsuppressives Generikum muss die therapeutische Äquivalenz über die pharmakokinetische Bioäquivalenz (meist in Cross-over-Studien) nachgewiesen werden (Perger & Fattinger, 2012). Ein Generikum wird dann als bioäquivalent bezeichnet, wenn die Plasmakonzentration-Zeit-Kurve im Toleranzbereich zwischen 80 und 125% liegt (s. **Abbildung 6**) (Lüllmann, et al., 2016).

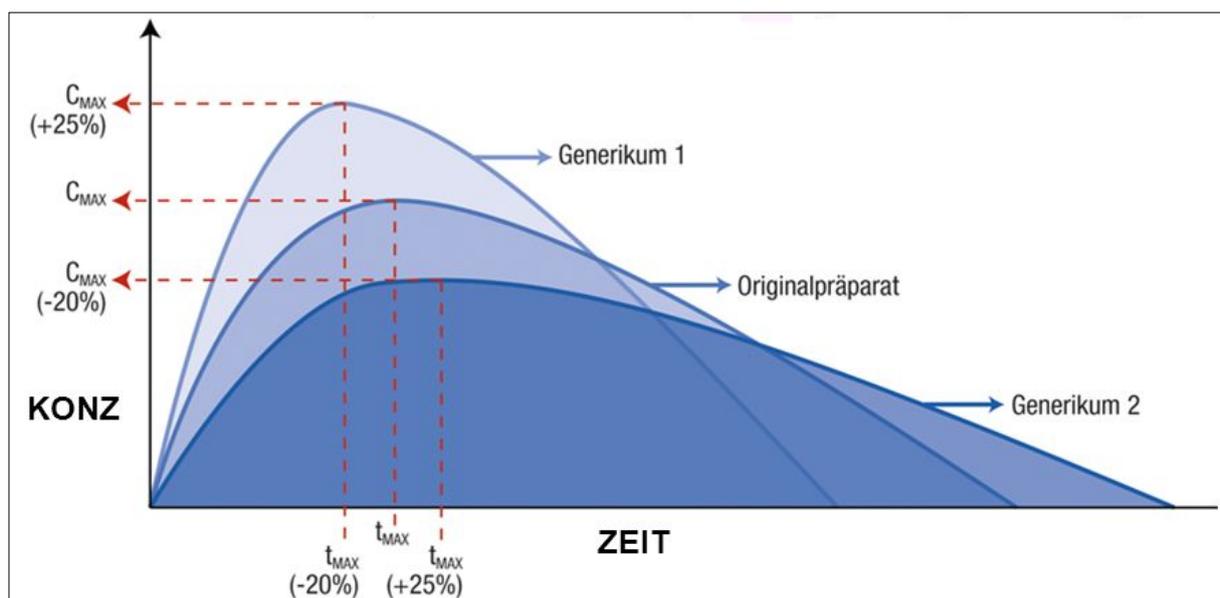


Abbildung 6: Plasmakonzentration-Zeit-Kurve aus (Czejka, 2016).

KONZ = Blutkonzentration des Medikaments, ZEIT = Zeit nach Medikamenteneinnahme, C_{max} = maximale Konzentration im Blut, T_{max} = Zeitpunkt, zu dem die maximale Konzentration erreicht wird.

Bei „dosiskritischen Medikamenten“, zu denen Immunsuppressiva zählen, liegt der Toleranzbereich zwischen 90 und 111% (Taube, et al., 2014). Der klinische Einsatz von generischen Präparaten weist ein großes Kosteneinsparungspotential im Vergleich zu den Originalpräparaten auf (Simmenroth-Nayda, et al., 2002, Spence, et al., 2012). Aktuell sind generische Präparate für CsA, TAC und MMF nach HTx zugelassen (Taube, et al., 2014).

1.2.3. Therapie von Abstoßungen

Auch unter konsequenter Erhaltungstherapie besteht lebenslang das Risiko einer Abstoßung. Mehr als zwei Drittel der Abstoßungen werden durch das zelluläre Immunsystem hervorgerufen. Die Therapie der zellulären Abstoßungen ist abhängig vom Zeitpunkt, dem histologischen Schweregrad und möglichen hämodynamischen Auswirkungen. Geringe Abstoßungen können entweder ohne therapeutische Maßnahmen engmaschig kontrolliert oder mit einer temporären Erhöhung der Standardimmunsuppressiva behandelt werden. Mögliche Therapieansätze für schwere Abstoßungen stellen die Kortisonstoßtherapie und/oder die Verabreichung von mono- oder polyklonalen Antikörpern dar. Humorale Abstoßungen können unter anderem mit Immunsuppressiva mit höherer B-Lymphozyten-Spezifität (z.B. Rituximab) oder Plasmapherese behandelt werden. (Erdmann, 2006)

Im Langzeitverlauf nach HTx kann es zu einer chronischen Abstoßung, einer sogenannten Transplantatvaskulopathie (TPV), kommen (Flammer, et al., 2009). Ursächlich für die TVP sind immunologische Faktoren (z.B. zelluläre und antikörpervermittelte Abstoßung) und nicht-immunologische Faktoren (z.B. Ischämie-Reperfusionsschäden). Der TPV-Prävention dienen sowohl die Optimierung der immunsuppressiven Therapie als auch die Behandlung der mit einer TPV-Progression assoziierten Komorbiditäten (Hyperhomocysteinämie, Hyperlipidämie, arterielle Hypertonie, Cytomegalie (CMV)-Infektion) (Mehra, 2006).

1.3. Begleitmedikation nach Herztransplantation

Die Therapie der bereits vor HTx bestehenden Nebenerkrankungen und die Behandlung der UAW der zwingend notwendigen lebenslangen Immunsuppression führen zu einer Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität nach HTx.

1.3.1. Therapie der bestehenden Nebenerkrankungen

Bereits vor HTx weisen die meisten Patienten eine lange Krankengeschichte mit zahlreichen bestehenden Nebenerkrankungen auf. Laut des ISHLT-Reports von 2017 sind 51,2% der Empfänger vor der HTx an einem arteriellen Hypertonus und ein Viertel an einem Diabetes mellitus erkrankt. Weitere häufige Nebendiagnosen vor HTx stellen vorausgegangene maligne Erkrankungen (8,4%), die COPD (5,1%) und die dialysepflichtige Niereninsuffizienz (4,6%) dar. (ISHLT, 2017)

In den letzten 20 Jahren ist eine deutliche Zunahme der Prävalenz von Komorbiditäten der Patienten vor HTx zu beobachten. So haben beispielsweise die Prävalenz der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus zwischen 1992 und 2011 um jeweils 10% zugenommen (ISHLT, 2012). Die damit einhergehenden medikamentösen Therapieregime müssen nach HTx oft weitergeführt werden.

1.3.2. Therapie der unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Immunsuppressiva

Innerhalb des ersten postoperativen Jahres nach HTx weisen ca. 75% der Transplantierten Zeichen einer Infektion auf (Tilea, et al., 2014). Die meisten Zentren führen deshalb im ersten Jahr nach HTx eine Infektionsprophylaxe durch (Pethig, et al., 2000). Hierzu werden vorwiegend Cephalosporine der ersten oder zweiten Generation gegen bakterielle Infektionen sowie eine antivirale Therapie gegen Herpes simplex (Aciclovir) und gegen CMV (Valganciclovir, Ganciclovir), durchgeführt (Erdmann, 2006). Zudem setzen viele Herzzentren noch eine prophylaktische antimykotische Therapie gegen Candida und Aspergillen für die ersten drei Monate nach HTx ein (Erdmann, 2006).

Darüber hinaus zeigt die immunsuppressive Therapie im Langzeitverlauf gravierende Auswirkungen auf den Metabolismus der Patienten nach HTx. Fünf Jahre nach HTx leiden insgesamt 91% der Patienten an einem arteriellen Hypertonus und 88% an einer Hyperlipidämie. Eine Niereninsuffizienz ist bei 51%, ein Diabetes mellitus bei 37% der Patienten zu beobachten. (ISHLT, 2016)

Die Therapie des arteriellen Hypertonus nach HTx orientiert sich an den ESC-Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie. Laut dieser sind alle fünf Substanzklassen (Diuretika, β -Blocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmer und Angiotensinrezeptorblocker) gleichermaßen für die Initial- und Dauerbehandlung

geeignet (DGK & Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL, 2013). Zur Behandlung der Hyperlipidämie werden frühzeitig Statine verordnet (Erdmann, 2006).

Die Niereninsuffizienz wird abhängig von der Ursache (z.B. Typ des kardierenalen Syndroms) und vom Schweregrad behandelt (Reichart, et al., 2017).

Der neu aufgetretene Diabetes mellitus (New Onset Diabetes After Transplantation, NODAT) nach Organtransplantation kann mittels Lebensstiländerung, medikamentöser Therapie (orale Antidiabetika, Insulin) und/oder einer Anpassung der immunsuppressiven Therapie behandelt werden (Eckhard, et al., 2010). Zur Vorbeugung einer Osteoporose nach HTx wird eine Prophylaxe mittels Calcium, Vitamin D3 und Bisphosphonaten empfohlen (Erdmann, 2006).

Durch die immunsuppressive Therapie und der damit einhergehenden Begleitmedikation zur Verhinderung der UAW ist die regelmäßige Einnahme zahlreicher Medikamente für herztransplantierte Patienten unabdingbar.

1.4. Patientenmanagement nach Herztransplantation

Die langfristige Nachsorge der Patienten nach HTx in einer Herztransplantationsambulanz ist von großer Bedeutung, um Komplikationen (z.B. Abstoßungen, Infektionen oder UAW) zu vermeiden bzw. frühzeitig zu erkennen. Dies verbessert die Überlebensrate sowie die Lebensqualität der Patienten nach HTx signifikant (Pethig, et al., 2000).

Die zu erwartenden Komplikationen nach einer HTx ändern sich im Zeitverlauf. Zur Erkennung der Komplikationen erfolgt neben der körperlichen Untersuchung eine umfangreiche Diagnostik (unter anderem Labor, Elektrokardiogramm, Echokardiographie und Endomyokardbiopsie) (Erdmann, 2006). Im mittelfristigen Verlauf (durchschnittliche Erstmanifestation fünf bis zehn Jahre nach HTx) sind insbesondere Komplikationen wie die TPV, Malignome, metabolische Komplikationen sowie die Ausbildung einer Niereninsuffizienz zu beobachten (Erdmann, 2006). Das Tumorrisiko von Herztransplantierten ist im Vergleich zur Normalbevölkerung mindestens doppelt so groß (Hoffmeier, et al., 2002). Da am häufigsten Hauttumore gefolgt von Tumoren des Urogenitaltrakts auftreten, werden ein regelmäßiges Hautscreening und eine Abdomen-Sonographie empfohlen (Hoffmeier, et al., 2002).

1.4.1. Adhärenz und Nicht-Adhärenz

Die WHO definiert die Adhärenz als „Ausmaß, mit welchem das Verhalten eines Patienten bezüglich der Einnahme seiner Medikamente, Einhalten der Diät und/oder Veränderungen seines Lebensstils mit den einvernehmlichen Empfehlungen eines Vertreters des therapeutischen Teams übereinstimmt“ (Kugler, 2011). Im Umkehrschluss bezeichnet der Begriff der Nicht-Adhärenz das Nichteinhalten der therapeutischen Allianz (Barten, 2015a). Die Einflussfaktoren der Patientenadhärenz nach Tx werden in **Abbildung 7** veranschaulicht.



Abbildung 7: Beeinflussung der Adhärenz nach Organtransplantation modifiziert nach (Barten, 2015).

Die einzelnen Faktoren stehen in enger Wechselwirkung zueinander. Eine gute Arzt-Patienten-Beziehung kann beispielsweise über eine Erhöhung der Lebensqualität zu einer Steigerung des Überlebens nach Tx führen (Barten, 2015a).

Da die Adhärenz das Überleben der Patienten nach HTx signifikant beeinflusst, ist ein regelmäßiges Monitoring entscheidend für den langfristigen

Transplantationserfolg. So kann der Grad der medikamentösen Adhärenz durch die Erfassung der regelmäßigen, pünktlichen und exakten Einnahme der verordneten Dosis beurteilt werden. Praktikable Methoden zur medikamentenbezogenen Adhärenz-Messung stellen die regelmäßige Messung der Blutkonzentration der Immunsuppressiva, die Messung der Frequenz der Rezeptierungen sowie der Selbstreport durch die Patienten dar. (Kugler, 2011)

Die medikamentenbezogene Nicht-Adhärenz betrifft rund 20% aller Patienten in der Nachsorge nach HTx (Kugler, 2011). Ursächlich ist zum einen eine Multimedikation, d.h. die gleichzeitige Verschreibung von mehr als fünf Arzneimitteln (Guthrie, et al., 2015) und zum anderen die Tablettenanzahl (Rottlaender, et al., 2007).

Ab einer täglichen Einnahme von vier Tabletten sinkt die Adhärenz signifikant. Nach HTx kann die medikamentöse Nicht-Adhärenz bei den Immunsuppressiva zu einer akuten Abstoßung bis hin zum Tode führen. (Rottlaender, et al., 2007)

Mit einem zunehmenden zeitlichen Abstand zur HTx steigt die Nicht-Adhärenz (Barten, 2015a). Insgesamt sind 25% aller Organversagen nach Tx auf Nicht-Adhärenz zurückzuführen (Kugler, et al., 2007). Die durch die Nicht-Adhärenz entstandenen direkten Kosten für Deutschland werden auf jährlich 5-10 Milliarden Euro geschätzt (Kugler, 2011).

Die Adhärenz hat folglich einen immensen Einfluss auf die Lebensqualität und das Überleben sowie eine hohe ökonomische Relevanz. Daher ist eine Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Langzeittherapie die regelmäßige Kontrolle der Adhärenz.

Fragestellungen

1. Wie verändert sich die immunsuppressive Therapie und die Begleitmedikation nach HTx im Langzeitverlauf?
2. Kann durch eine rechnerische Veränderung des CsA-Dosierungsschemas die Tablettenanzahl reduziert werden?
3. Führt der theoretische Einsatz von TAC-Generika mit zusätzlichen Dosierungsstärken zu einer verringerten Tablettenanzahl?
4. Wie hoch ist das Einsparungspotential der Tablettenanzahl durch eine rechnerische Optimierung der Immunsuppressiva-Dosierungsschemata?
5. Kann durch den theoretischen Einsatz von TAC-Generika eine Kosteneinsparung erzielt werden?
6. Lässt sich ein Zusammenhang zwischen dem ambulanten Visitenabstand und dem Erreichen der Immunsuppressiva-Zielspiegel herstellen?

2. Material und Methoden

2.1. Studienkonzept

Zur optimalen interdisziplinären Erfassung des Themas fand eine Kooperation zwischen der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitären Herzzentrums Hamburg (UHZ) und der Pharmakologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) statt.

Im Rahmen dieser retrospektiven Studie wurden alle am UHZ herztransplantierten Patienten im Zeitraum 2009 bis 2014 erfasst. Einschlusskriterien war eine in der o.g. Periode durchgeführte HTx, auch in Kombination mit einer Nierentransplantation (NTx). Das Mindestüberleben von einem Jahr nach HTx und eine Anzahl von mindestens drei stattgefundenen Visiten stellten weitere Voraussetzungen für den Einschluss in die Studie dar. Patienten die im o.g. Zeitraum herztransplantiert wurden, jedoch weniger als ein Jahr überlebten und/oder bei denen weniger als drei Visiten erfolgten, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Um die Fragestellungen beantworten zu können, wurde eine Medikations- und Kostenanalyse der immunsuppressiven Therapie und Begleitmedikation durchgeführt. Anschließend wurden verschiedene Modelle angewandt, um eine theoretisch mögliche Einsparung der Tablettenanzahl und der Kosten zu untersuchen. Des Weiteren wurde ein Modell entwickelt, um einen möglicherweise vorhandenen Zusammenhang zwischen Visitenabstand und einem Erreichen des Immunsuppressiva-Zielspiegels zu eruieren.

2.2. Datenerfassung

Die Erfassung der Daten wurde retrospektiv durchgeführt. Seit dem Jahr 2009 wurden die Patientendaten im UKE durch ein Krankenhausinformationssystem mit Soarian[®] Clinicals (Cerner Corporation, 2800 Rockcreek Pkwy, Kansas City, MO 64117, USA) und Soarian[®] Health Archive digital erfasst (Neubauer, 2012). Bei Patienten, deren Transplantationszeitpunkt in die Zeit des Systemwechsels fiel, wurde zusätzlich auf die papiergebundenen Patientenakten zugegriffen. Die Papierakten der im Jahr 2009 transplantierten Patienten wurden vom Zentralarchiv der Klinik Logistik Eppendorf GmbH zur Verfügung gestellt. Aus den im Folgenden

erläuterten Daten wurde eine Datenbank mittels Microsoft® Excel® 2016 (Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA 98052-6399, USA) aufgebaut.

2.2.1. Stammdaten

Die Stammdaten der Patienten (Name, Geburts-, Organtransplantations- und Behandlungsdaten) wurden an der Quelle anonymisiert. Erfasst wurden das Alter bei HTx sowie die für die Studie benötigten Abstände von HTx zu den einzelnen Visiten. So konnten Rückschlüsse auf die Patienten vermieden und eine Anonymität gewährleistet werden. Durch die Datenanonymisierung an der Quelle lag für diese Studie keine Notwendigkeit eines Ethikvotums vor.

Darüber hinaus wurden das Geschlecht, das transplantierte Organ sowie die Indikation zur HTx in die Datenbank aufgenommen. Die zur HTx führende Indikation wurde dem Pathologiebefund des nativen Herzens entnommen. War dieser nicht vorhanden, wurde auf die im Operationsbericht der HTx genannte Indikationsstellung zurückgegriffen. Des Weiteren wurde bei herztransplantierten Patienten, die während des Untersuchungszeitraums verstarben, die Todesursache und die Überlebenszeit nach HTx in die Datenbank eingepflegt.

2.2.2. Visiten

In die Datenbank wurden alle Visiten (ambulant und stationär) der Patienten im UHZ aufgenommen, die in dem Zeitraum vom 01.01.2009 bis einschließlich 31.12.2015 stattfanden. Zur Erstellung der Datenbank wurde die Medikation der einzelnen Visiten dokumentiert. Festgelegt wurde ein Visitenintervall von maximal 4 Monaten. Bei Nichteinhalten des maximalen Zeitabstands wurde, falls vorhanden, auf die Entlassungsmedikation von stationären Aufenthalten im UKE zurückgegriffen. Erfasst wurde ebenfalls der Grund der Visite, unterschieden nach ambulant (Routineuntersuchung oder außerplanmäßige Vorstellung) und stationär (z.B. Koronarangiographie, Infektion, Abstoßung). Als *Visite 1* wurde die Entlassungsmedikation nach HTx definiert und dementsprechend die darauffolgenden Visiten fortlaufend nummeriert. Das Visitendatum wurde nicht direkt in die Datenbank aufgenommen. Stattdessen wurde das jeweilige Zeitintervall von HTx zu der jeweiligen Visitennummer in Monaten und Tagen berechnet.

2.2.3. Medikation

Die gesamte, regelmäßig eingenommene Medikation (Immunsuppressiva und Begleitmedikation) wurde aus dem Arztbrief entnommen und zu den jeweiligen Visiten in die Datenbank eingepflegt. Die Bedarfsmedikation sowie eine zusätzlich eingenommene Medikation (z.B. Analgetika) wurden nicht in die Datenbank aufgenommen.

Die Immunsuppressiva wurden anhand der Medikamentenklasse, des Wirkstoffs, des Handelsnamens, der Dosierung und des Einnahmezeitpunkts dokumentiert. Des Weiteren wurde die Ursache sowohl für jede Änderung der Medikamentenklasse (z.B. CNI) und des Wirkstoffs (z.B. CsA) als auch für eine Änderung der Dosis dokumentiert. Vor Beginn der Datenerhebung wurde das Nichteinhalten des jeweiligen Zielspiegels, also ein sub- oder supratherapeutischer Immunsuppressivaspiegel, oder das Ausschleichen als Grund für eine Dosisänderung definiert (s. **Anhang 1**). Neben der Tablettenanzahl wurde auch die Tablettenstückzahl dokumentiert. Bei einer Verschreibung von einer halben Tablette wurde dies in der Tablettenstückzahl als eine Ganze vermerkt und dementsprechend bei einer Verschreibung von eineinhalb Tabletten eine Tablettenstückzahl von zwei dokumentiert.

Im Rahmen der Erfassung der Begleitmedikation nach HTx wurden Medikamentenklasse, Wirkstoff, Tablettenstückzahl sowie die verschriebene Dosierung berücksichtigt. Dosierung und Tablettenstückzahl wurden im Gegensatz zu den Immunsuppressiva nicht abhängig vom Einnahmezeitpunkt (z.B. morgens, abends etc.), sondern in der Tagessumme erfasst. Zusätzlich wurde die Einnahmefrequenz (täglich, wöchentlich etc.) in die Datenbank aufgenommen. Die verordnete Dosis bezog sich jeweils auf die Verschreibung, also die Dosis je Tablette, nicht die Gesamttagesdosis.

2.2.4. Kosten

Als Grundlage für die Kostenanalyse dienten die Preise der Immunsuppressiva. Diese wurden dem Arzneimittelverzeichnis ROTE LISTE[®] entnommen, das einmal jährlich in gedruckter Form erscheint. Da jeder Arzneimitteleintrag in der ROTE LISTE[®] für den jeweiligen Hersteller kostenpflichtig ist, beinhaltet das Arzneimittelverzeichnis nicht jedes Präparat. Die Preise der Immunsuppressiva

wurden pro Tablette und Packung der Größe N3 von 2009 bis 2015 mit den verschiedenen Tablettendosen erfasst. Fehlten die Preise eines Immunsuppressivums, wurde auf die Vorjahreskosten zurückgegriffen. Enthielt die ROTE LISTE® die Preise aus dem Vorjahr nicht, wurden die Kosten als „unbekannt“ gekennzeichnet. Die Kosten der Generika wurden anhand der Software ATaxx® (Dr. Heni – Software GmbH & Co. KG, Im Gässle 10, 79199 Kirchzarten, DE) von der Klinikapotheke des UKE zur Verfügung gestellt (s. **Anhang 2**).

2.2.5. Fehlende Daten

Abhängig von der Art der fehlenden Daten wurde unterschiedlich verfahren: Bei unvollständigen Stammdaten wurde eine schriftliche Anfrage an die zuletzt dokumentierte Praxis/Klinik durch die Herzinsuffizienz- und Transplantationsambulanz des UHZ gestellt. Blieben einzelne Stammdaten weiterhin unbekannt, wurden diese als solche kenntlich gemacht. Als Ausnahme hierbei ist der fehlende Todeszeitpunkt zu nennen. Das Intervall von der HTx zum letzten Dokumentationszeitpunkt in der Patientenakte wurde als Überlebenszeit nach HTx dokumentiert. Bei in der Patientenakte nicht dokumentierter Medikation wurde diese aus einem zeitnahen Arztbrief übernommen. Auf eine genaue Erfassung der Dosen von Vitamin-K-Antagonisten (Ziel-INR-adjustiert) und Insulinpräparaten (Insulin-Nachspritplan) wurde verzichtet.

2.3. Auswertung

Die tabellarische und pseudonymisierte Datenerfassung erfolgte mit dem Programm Microsoft® Excel® 2016 (Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA 98052-6399, USA), ebenso die Erstellung eines Teils der Grafiken, wie z.B. einige Kreisdiagramme. Das Programm Microsoft® PowerPoint® 2016 (Microsoft Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA 98052-6399, USA) wurde ebenfalls zur Erstellung von Grafiken verwendet. Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Statistikprogramm IBM® SPSS® Statistics (International Business Machines Corporation, 1 New Orchard Road, Armonk, NY, 10504, USA) Version 22 durchgeführt, welches durch die Universität Hamburg zur Verfügung gestellt wurde. Für die deskriptive Datenanalyse wurden jeweils der Mittelwert sowie die Standardabweichung angegeben. Für die Signifikanzermittlung wurde bei

Normalverteilung der t-Test durchgeführt. Folgende Signifikanzniveaus wurden festgelegt: Ein p-Wert $\leq 0,05$ entsprach einem signifikanten, ein p-Wert $\leq 0,001$ einem hochsignifikanten Ergebnis.

2.3.1. Medikationsanalyse

2.3.1.1. Jährliche Tablettenanzahl der Immunsuppressiva und Begleitmedikation

Für die Berechnung der Gesamtzahl aller täglich einzunehmenden Medikamente nach HTx wurden alle in die Datenbank aufgenommen Immunsuppressiva und Begleitmedikamente in die Auswertung einbezogen. Die durchschnittlich einzunehmende Anzahl der Immunsuppressiva und Begleitmedikamente wurde für jeden einzelnen Patienten (Patientendurchschnittswerte) gesondert berechnet. Für die Berechnung der Gesamtzahl der täglich einzunehmenden Tabletten pro Patient wurden die Tablettenanzahl der Immunsuppressiva und Begleitmedikamente addiert. Der Mittelwert für die einzelnen Jahre nach HTx wurde aus den Patientendurchschnittswerten für das jeweilige Jahr gebildet. Es wurde jeweils ein Wert pro Jahr nach HTx berechnet. Die Verordnung von Tabletten wurde im Folgenden mit der Einnahme gleichgesetzt, um die Darstellung der Ergebnisse zu erleichtern.

2.3.1.2. Immunsuppressiva

Im Rahmen der Medikationsanalyse der Immunsuppressiva wurden alle in die Datenbank aufgenommenen Verschreibungen in die Auswertung einbezogen. Die Auswertung wurde für jeden Handelsnamen einzeln durchgeführt. Der jeweils am häufigsten verschriebene Handelsname für die einzelnen Wirkstoffe wurde bestimmt und die weitere Auswertung auf die häufigsten Präparate beschränkt. Zunächst wurde der Patientenanteil mit Verschreibungen pro Jahr nach HTx berechnet. Anschließend erfolgte die Mittelwertberechnung pro Jahr nach HTx bezogen auf Tablettenanzahl und tageszeitabhängige Dosierung.

2.3.1.3. Begleitmedikation

Aufgrund der deutlich höheren Patientenzahl innerhalb der ersten sechs Visiten wurde die statistische Auswertung der Begleitmedikation auf die ersten sechs Visiten

beschränkt. Im Rahmen der Medikationsanalyse der Begleitmedikation nach HTx am UHZ wurden die zehn häufigsten verschriebenen Gruppen der Begleitmedikamente statistisch ausgewertet. Darüber hinaus wurden die jeweils am häufigsten verschriebenen Medikamente der Medikamentengruppen bestimmt und die täglich einzunehmende Tablettenanzahl und Tagesdosis berechnet. Im Anhang befindet sich eine Übersicht über die in die Auswertung eingeschlossenen Medikamentenklassen und Wirkstoffe (s. **Anhang 3**).

2.3.2. Modelle zur Reduktion der Tablettenanzahl

2.3.2.1. Ciclosporin A

Mit dem Ziel der Reduktion der einzunehmenden Tablettenanzahl wurde ein Modell entwickelt, bei dem am Beispiel von CsA (Sandimmun optoral[®] und Sandimmun[®]) eine systematische Anpassung der täglichen immunsuppressiven Therapie untersucht wurde. Anhand der Patientengruppe, die in dem Untersuchungszeitraum CsA verordnet bekam, wurde die täglich einzunehmende Dosis sowie die einzunehmende Tablettenanzahl analysiert.

Diese Daten wurden mit den verfügbaren CsA-Dosierungen von Sandimmun optoral[®] (10/20/50/100mg) verglichen. In dem mathematischen Modell wurden drei verschiedene Varianten untersucht, um die täglich einzunehmende Tablettenanzahl durch Adjustierung der einzelnen CsA-Dosierungen zu reduzieren. Als Bedingung wurde die zweimal tägliche Einnahme festgelegt.

- **Modell „Aktuell“:** In die Datenbank aufgenommene Gesamttagesdosis der Verschreibungen von CsA.
- **Modell A: Reduzierung der Tablettenanzahl von CsA ohne Änderung der Gesamttagesdosis.** Beispiel: Gesamttagesdosis 125mg; aktuell: 75mg morgens (50mg + 25mg Tablette) + 50mg abends = 3 Tabletten; Modell A: 100mg morgens + 25mg abends = 2 Tabletten. Keine Abweichung von der Gesamttagesdosis.
- **Modell B: Reduzierung der Tablettenanzahl von CsA mit Änderung der Gesamttagesdosis um maximal $\pm 5\%$.** Beispiel: Gesamttagesdosis 220mg;

aktuell 110mg morgens + 110mg abends (jeweils 100mg + 10mg Tablette) = 4 Tabletten; Modell B: 125mg morgens (100mg + 25mg Tablette) + 100mg abends = 3 Tabletten. Abweichung von der Gesamttagesdosis um +2,3% (225mg statt 220mg).

- **Modell C: Reduzierung der Tablettenanzahl von CsA mit Änderung der Gesamttagesdosis um maximal $\pm 10\%$.** Beispiel: Gesamttagesdosis 135mg; aktuell 75mg morgens (50mg + 25mg Tablette) + 60mg abends (50mg + 10mg Tablette) = 4 Tabletten; Modell C: 100mg morgens + 25mg abends = 2 Tabletten. Abweichung von der Gesamttagesdosis um -7,4% (125mg statt 135mg).

Die Modelle A, B und C wurden auf jede im Untersuchungszeitraum verschriebene Gesamttagesdosis angewendet. Anschließend wurde für die einzelnen Gesamttagesdosen das Modell mit der maximalen Einsparung der Tablettenanzahl („optimales Modell“) identifiziert und in einer Tabelle aufgeführt. Das gesamte Einsparungspotential ergibt sich aus der Multiplikation der eingesparten Tabletten je Patient mit der Verschreibungsanzahl.

2.3.2.2. Tacrolimus-Generika

Als ein weiteres Beispiel für eine Reduktion der Tablettenanzahl bei gleichbleibender Gesamttagesdosis eines Immunsuppressivums wurde bei Patienten mit TAC Originalpräparat die theoretische Einnahme eines generischen Präparats simuliert. Das TAC Originalpräparat Prograf[®] ist in drei (Astellas Pharma GmbH, 2015), das TAC Generikum Crilomus[®] (Hexal AG, 2015b) dagegen in fünf verschiedenen Dosierungsstärken erhältlich:

- **Prograf[®]**: 0,5mg, 1,0mg und 5,0mg (Astellas Pharma GmbH, 2015)
- **Crilomus[®]**: 0,5mg, 0,75mg, 1,0mg, 2,0mg und 5,0mg (Hexal AG, 2015b)

Alle Prograf[®]-Verschreibungen im Untersuchungszeitraum wurden hinsichtlich der täglich einzunehmenden Dosis sowie der täglich einzunehmenden Tablettenanzahl analysiert. Anschließend wurde für alle identifizierten Gesamttagesdosen die Tablettenanzahl für Crilomus[®] berechnet. Dabei wurde weder die Gesamttagesdosis

noch die Dosisverteilung über den Tag verändert. Zudem wurde die Differenz bezüglich der Tablettenanzahl zwischen aktueller (Prograf®) Verschreibung und generischer (Crilomus®) Verschreibung berechnet. Das Einsparpotential wurde durch Multiplikation der Tablettenanzahldifferenz mit der Verschreibungsanzahl errechnet und tabellarisch dargestellt. In anderen Ländern ist Crilomus® unter der Bezeichnung Adoport®/Adport® zugelassen und wird im Weiteren synonym verwendet (Hexal AG, 2015a).

2.3.3. Modelle zur Reduktion der Kosten

2.3.3.1. Immunsuppressiva

Anhand einer Kostenanalyse der Immunsuppressiva im Untersuchungszeitraum von 2009 bis 2015 wurde geprüft, ob eine systematische Anpassung der täglichen immunsuppressiven Therapie zu einer Kostenreduktion führt. Die Preise der verfügbaren Dosierungen der einzelnen Präparate wurden der ROTEN LISTE® für die Packungsgröße N3 entnommen. Anschließend wurde der Mittelwert der Kosten pro Tablette aus den Jahren 2009 bis 2015 berechnet und die Standardabweichung bestimmt. Zusätzlich wurden die Kosten pro mg der einzelnen Dosierungen berechnet und ein Mittelwert pro mg pro Präparat inklusive Standardabweichung bestimmt.

2.3.3.2. Tacrolimus-Generika

Kosteneinsparungen aufgrund der Umstellung der Originalpräparate auf Generika (bei gleichbleibender Gesamttagesdosis) wurden mittels eines Modells am Beispiel TAC untersucht. Das Originalpräparat Prograf® sollte mit dem teuersten (Crilomus®) und dem preisgünstigen Präparat (Tacpan®) hinsichtlich der Kosten verglichen werden. Die Kosten der drei genannten Präparate wurden für alle im Untersuchungszeitraum verschriebenen Gesamttagesdosen pro Tag, Monat und Jahr berechnet. Anschließend wurde die Kostendifferenz pro Gesamttagesdosis zwischen Generikum und Originalpräparat bestimmt. Durch Multiplikation der Kostendifferenz mit der Anzahl der Verordnungen wurde das Einsparungspotential durch den Einsatz von Generika im Vergleich zum Originalpräparat berechnet.

2.3.4. Einfluss der ambulanten Nachsorge auf die Blutspiegel der Immunsuppressiva

Es wurde ein Modell entwickelt, um das Einhalten der Zielspiegel der Immunsuppressiva in Abhängigkeit vom Visitenabstand zu untersuchen.

Vor Beginn der Auswertung wurde das Kriterium zur Identifikation der Patienten mit einem zu großen Visitenabstand auf acht oder mehr Monate festgelegt. Dies entspricht dem Doppelten des maximal gewünschten Visitenabstands von vier Monaten. Folglich wurden Patienten, die für zwei aufeinanderfolgende Visiten nicht im UHZ vorstellig wurden, identifiziert und in die Auswertung eingeschlossen. Die Visiten wurden unabhängig von der Visitenart (ambulant oder stationär) mit in die Berechnung einbezogen.

Die einzelnen Visiten der identifizierten Patientengruppe mit einem zu großen Visitenabstand wurden in zwei Subgruppen unterteilt.

- **Subgruppe A:** Visiten mit einem Visitenabstand $<$ acht Monaten
- **Subgruppe B:** Visiten mit einem Visitenabstand \geq acht Monaten

Anschließend wurde für die Visiten der Subgruppen der Anteil der Verschreibungen mit Dosisänderungen für die Gesamtheit aller Immunsuppressiva und für die einzelnen Immunsuppressiva berechnet. Zu den Dosisänderungen wurden die Reduktion und Erhöhung der einzelnen Immunsuppressivadosierungen sowie das Ausschleichen der Immunsuppressiva gezählt. Eine Reduktion der Immunsuppressivadosis wurde mit einem supratherapeutischen Spiegel gleichgesetzt. Eine Erhöhung der Immunsuppressivadosis entsprach einem subtherapeutischen Spiegel.

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv

In der Klinik für Herz-und Gefäßchirurgie am UHZ Hamburg wurden im Zeitraum vom 01.01.2009 bis zum 31.12.2014 insgesamt 80 orthotope HTx durchgeführt. 17 der 80 Patienten überlebten weniger als ein Jahr nach HTx und wurden deshalb von der Studie ausgeschlossen. Alle 63 eingeschlossenen Patienten nahmen an mindestens drei Visiten teil (s. **Abbildung 8**).

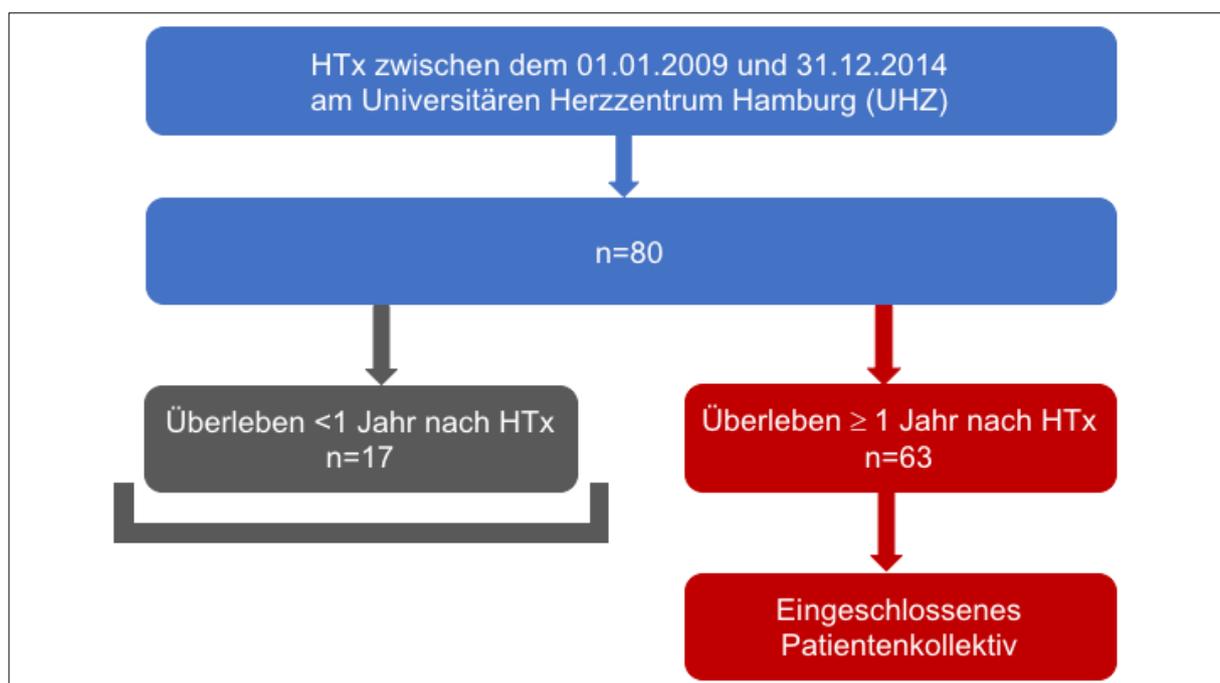


Abbildung 8: Derivation des Patientenkollektivs.

Von den insgesamt 63 Patienten erhielten 61 (96,8%) eine HTx und zwei Patienten (3,2%) eine kombinierte HTx und NTx.

Im Studienzeitraum von 2009 bis 2014 verstarben vier der 63 eingeschlossenen Patienten. Das mittlere Überleben nach HTx der verstorbenen Patienten lag bei $37,5 \pm 15,8$ Monaten. Zwei der vier Patienten verstarben an malignen Erkrankungen, ein Patient an einer Infektion. Die Todesursache des vierten Patienten war unbekannt.

3.1.1. Geschlecht und Alter

Der Großteil (84,1%, n=53) der HTx im Untersuchungszeitraum wurde an männlichen Patienten durchgeführt. Zum Zeitpunkt der HTx betrug das mittlere Patientenalter $48,9 \pm 11,9$ Jahre, die Altersspanne umfasste 14 bis 67 Jahre. Zum Transplantationszeitpunkt waren die männlichen Patienten durchschnittlich zehn Jahre älter als die weiblichen Patienten ($50,4 \pm 11,2$ vs. $40,7 \pm 13,0$ Jahre).

3.1.2. Indikationen zur Herztransplantation

In unserem Patientenkollektiv war die zur HTx führende Grunderkrankung überwiegend die DCM (n=33), gefolgt von der ICM (n=20). Andere Ursachen wie die hypertrophe (n=5) oder restriktive (n=3) Kardiomyopathie, kongenitale Herzanomalien (n=1) oder die Notwendigkeit einer Retransplantation (n=1) waren selten (s. **Abbildung 9**).

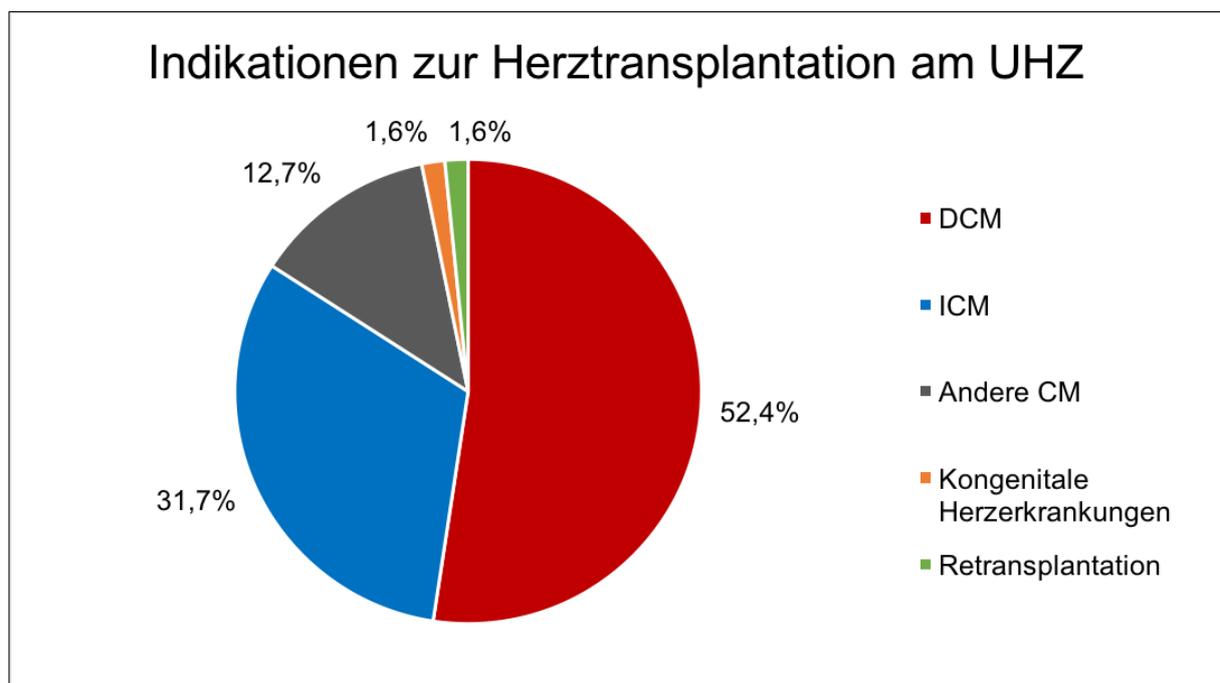


Abbildung 9: Indikationen zur Herztransplantation am UHZ vom 01.01.2009 bis 31.12.2014.

DCM = dilatative Kardiomyopathie, ICM = ischämische Kardiomyopathie, Andere CM = andere Kardiomyopathien (hypertroph obstruktive und restriktive Kardiomyopathien).

3.2. Visiten

Im Rahmen der retrospektiven Studie wurden insgesamt 718 Visiten in die Datenbank aufgenommen. Ein Großteil der Visiten (77,6%, n=557) erfolgte ambulant. Bei Entlassung nach HTx (*Visite 1*) und Überschreiten des maximalen Visitenabstandes von vier Monaten wurde auf die Entlassungsmedikation von stationären Aufenthalten zurückgegriffen. Dies traf auf insgesamt 22,4% (n=161) der in die Datenbank aufgenommenen Visiten zu.

Das zur Datenerfassung festgelegte maximale Visitenintervall von vier Monaten wurde bei 69,8% der erfassten Visiten eingehalten. Die in die Datenbank aufgenommenen Visiten zeigten im Mittel ein Intervall von $3,7 \pm 1,7$ Monaten. Bei 93,7% der Patienten konnten die Visiten mit einem maximal sechsmonatigen Intervall und bei 98,4% der Patienten mit einem maximalen Visitenintervall von neun Monaten erfasst werden. 3,9% der Visiten wurden mit einem Abstand von zwölf oder mehr Monaten zur Vorvisite in die Datenbank aufgenommen.

In Abhängigkeit vom Transplantationszeitpunkt konnte die Medikation der einzelnen Patienten über unterschiedlich lange Zeiträume, minimal ein Jahr (100% der Patienten) und maximal sieben Jahre (15,9% der Patienten), verfolgt und in die Datenbank aufgenommen werden (s. **Abbildung 10**).

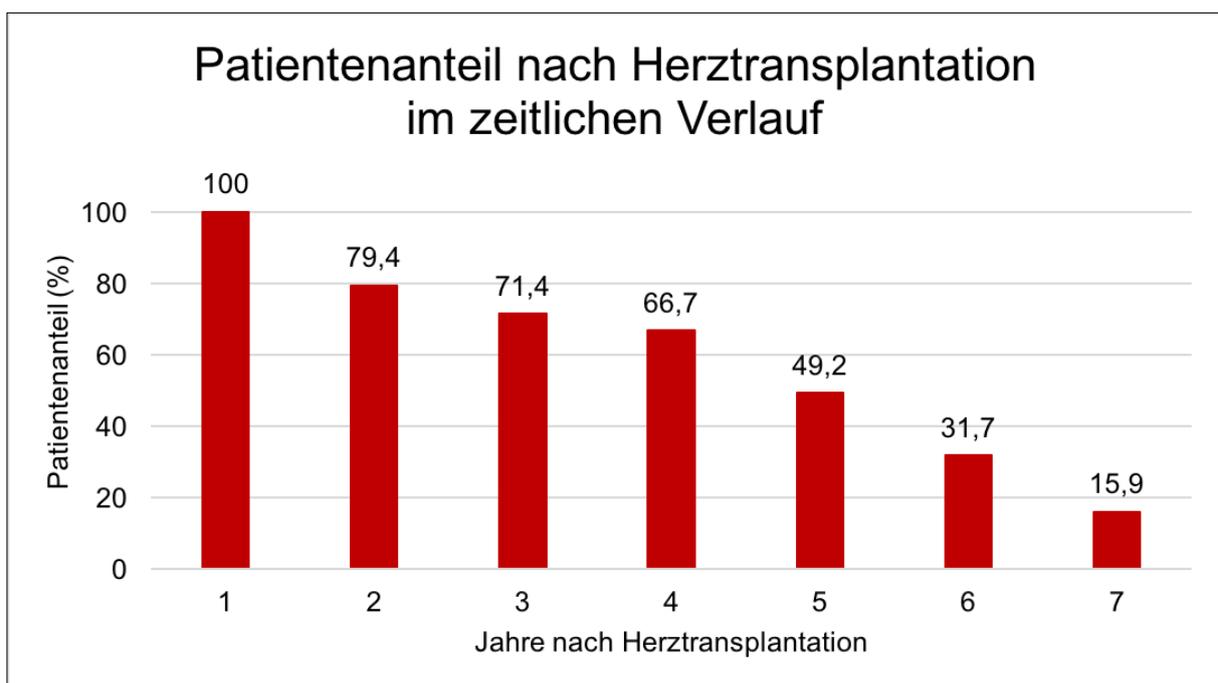


Abbildung 10: Patientenanteil (%) nach Herztransplantation im zeitlichen Verlauf.

Die kumulative Anzahl von Visiten zeigte sich patientenabhängig sehr variabel und betrug zwischen drei und 25 Visiten. Im Mittel wurden pro Patient $7,2 \pm 4,7$ Visiten dokumentiert. Über die Hälfte der gesamten Visitenanzahl ($n=718$) setzte sich aus den *Visiten 1-6* zusammen. Bei weniger als 10% der Patienten konnten mehr als 13 Visiten in die Datenbank aufgenommen werden.

3.3. Medikationsanalyse

3.3.1. Jährliche Tablettenanzahl der Immunsuppressiva und der Begleitmedikamente

Aus der erhobenen Medikation (Immunsuppressiva und Begleitmedikation) erfolgte im Beobachtungszeitraum von $4,1 \pm 1,7$ Jahren die Berechnung der täglich einzunehmenden Tablettenanzahl.

Im Durchschnitt nahm ein Patient über den gesamten Beobachtungszeitraum täglich $18,8 \pm 3,0$ Tabletten ein. Den größeren Anteil an der mittleren Gesamttablettenanzahl pro Patient bildeten die Begleitmedikamente mit durchschnittlich $11,1 \pm 1,5$ Tabletten täglich. Die Immunsuppressiva wurden über den gesamten Untersuchungszeitraum mit durchschnittlich $7,8 \pm 1,6$ Tabletten täglich verordnet. **Abbildung 11** stellt den zeitlichen Verlauf der Gesamttablettenanzahl graphisch und tabellarisch dar.

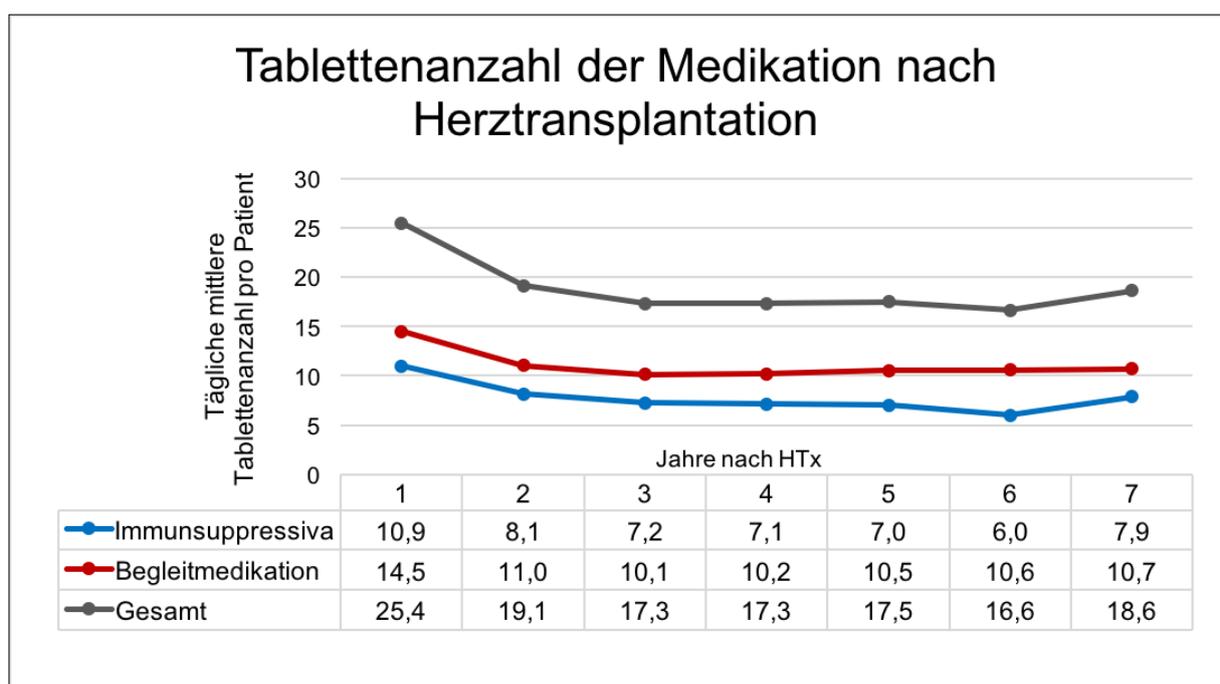


Abbildung 11: Tablettenanzahl der Immunsuppressiva und Begleitmedikation der Jahre eins bis sieben nach Herztransplantation am UHZ.

Die Tablettenanzahl der Immunsuppressiva und der Begleitmedikamente sowie die Gesamttablettenanzahl zeigten im zeitlichen Verlauf nach HTx dieselbe Tendenz: Während in den ersten drei Jahren nach HTx eine kontinuierliche Reduktion der Tablettenanzahl zu verzeichnen war, zeigte sich die Tablettenanzahl in den darauffolgenden Jahren weitestgehend konstant (s. **Abbildung 11**).

Im ersten Jahr nach HTx lag die täglich einzunehmende Tablettenanzahl bei insgesamt 25,4 Tabletten (14,5 Tabletten Begleitmedikation und 10,9 Tabletten Immunsuppressiva) und sank im zweiten Jahr nach HTx auf insgesamt 19,1 Tabletten ab (s. **Abbildung 11**). Die Abnahme der Tablettenanzahl um rund sechs Tabletten vom ersten auf das zweite Jahr nach HTx verteilte sich zu gleichen Anteilen auf die Immunsuppressiva und die Begleitmedikamente. In den Jahren drei bis einschließlich sechs nach HTx lag die Gesamttablettenanzahl bei $17,2 \pm 0,4$ Tabletten. Im siebten Jahr nach HTx stieg die durchschnittliche Gesamttablettenanzahl aufgrund eines Anstiegs der Tablettenanzahl der Immunsuppressiva auf 18,6 Tabletten (s. **Abbildung 11**).

3.3.2. Immunsuppression

Tabelle 1 gibt einen Überblick über alle verordneten Immunsuppressiva am UHZ nach HTx im Untersuchungszeitraum von 2009 bis einschließlich 2015. Daneben wurde die durchschnittliche Verschreibungsrate der jeweiligen Immunsuppressiva berechnet.

Tabelle 1: Verwendete Immunsuppressiva und ihre mittlere Verschreibungsrate (%) im gesamten Untersuchungszeitraum.

Medikamentenklasse	Wirkstoffklasse	Handelsname	Mittlere Verschreibungsrate (%)
Calcineurin-Inhibitoren (CNI)	Ciclosporin A (CsA)	Sandimmun [®]	2,2±3,0
		Sandimmun optoral[®]	27,9±5,5
	Tacrolimus (TAC)	Prograf[®] Modigraf [®]	42,8±18,3 1,1±2,4
Antimetabolite	Mycophenolatmofetil (MMF)	CellCept[®]	72,4±15,8
	Enteric-coated Mycophenolsäure (EC-MPS)	Myfortic [®]	3,4±2,8

mTOR-Inhibitoren	Everolimus (EVL)	Certican[®]	75,1±10,6
Kortikosteroide	Prednisolon (GC)	Decortin H[®]	70,8±29,4

Die **fett** hinterlegten Immunsuppressiva wiesen im Vergleich zum Alternativpräparat eine höhere Verschreibungsanzahl auf.

3.3.2.1. Initiale Erhaltungstherapie nach Herztransplantation

96,8% der herztransplantierten Patienten erhielten initial zur immunsuppressiven Erhaltungstherapie eine Dreifachkombination aus einem CNI, Antimetabolit und Kortikosteroid. Ein Patient (1,6%) erhielt initial eine Dreifachkombination mit mTor-Inhibitor statt Antimetabolit. Ein weiterer Patient (1,6%) nahm eine Vierfachkombination, bestehend aus einem CNI, Antimetabolit, Kortikosteroid und mTor-Inhibitor ein. Die häufigste Dreifachkombination bestand aus Prograf[®], CellCept[®] und Decortin H[®] mit 66,7%, gefolgt von Sandimmun optoral[®], CellCept[®] und Decortin H[®] mit 20,6%. Daneben wurden Sandimmun[®], Modigraf[®], Myfortic[®] und Certican[®] für insgesamt fünf weitere Kombinationen zur initialen Erhaltungstherapie eingesetzt.

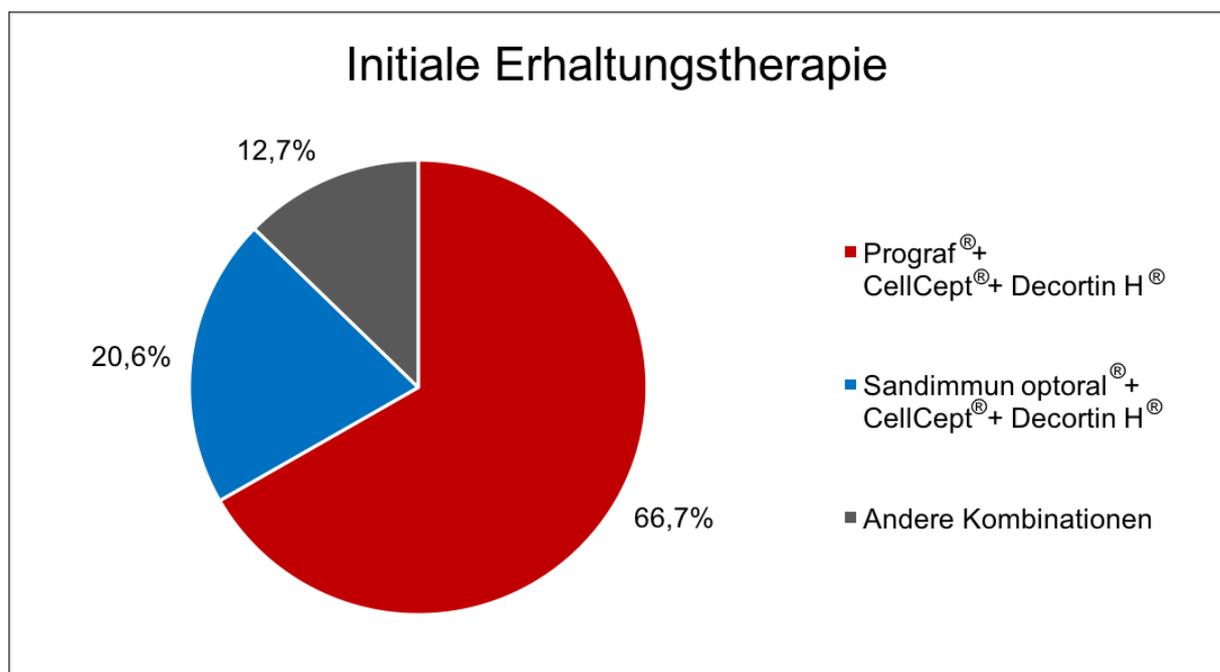


Abbildung 12: Initiale Erhaltungstherapie nach Herztransplantation im Untersuchungszeitraum.

3.3.2.2. Ciclosporin A - Sandimmun optoral[®]

Im Mittel nahmen $27,9 \pm 5,5\%$ der Patienten im Untersuchungszeitraum Sandimmun optoral[®] ein. Der Patientenanteil wies über den Beobachtungszeitraum von sieben Jahren ausschließlich geringe Schwankungen auf. Im ersten Jahr nach HTx wurden im Mittel $2,5 \pm 0,8$ Tabletten mit durchschnittlich $105,0 \pm 32,1$ mg verordnet. Im zweiten bis sechsten Jahr nach HTx wurden im Durchschnitt $2,3 \pm 0,4$ Tabletten mit einer Gesamttagesdosis von $75,7 \pm 25,2$ mg verschrieben. Im siebten Jahr nach HTx erhielten die Patienten durchschnittlich $6,0 \pm 3,5$ Tabletten bei einer Gesamttagesdosis von $38,3 \pm 31,8$ mg (s. **Abbildung 13**).

3.3.2.3. Tacrolimus - Prograf[®]

Prograf[®] wurde im Durchschnitt $42,8 \pm 18,3\%$ der Patienten verschrieben. Während im ersten Jahr nach HTx $73,0\%$ der Patienten Prograf[®] einnahmen, verwendeten im Studienverlauf immer weniger Patienten dieses Medikament. Im Jahr sieben nach HTx waren es nur noch 20% (s. **Abbildung 13**).

In Bezug auf die Tablettenanzahl lässt sich feststellen, dass diese im ersten Jahr nach HTx einen Durchschnitt von $3,5 \pm 1,9$ Tabletten bei einer Gesamttagesdosis von $2,1 \pm 1,6$ mg betrug. Im zweiten bis sechsten Jahr nach HTx lag die mittlere Tablettenanzahl bei $2,7 \pm 1,0$ mit durchschnittlich $2,2 \pm 1,5$ mg. Im siebten Jahr nach HTx stieg die Tablettenanzahl auf $2,8 \pm 1,1$ und die Gesamttagesdosis auf $3,8 \pm 2,8$ mg.

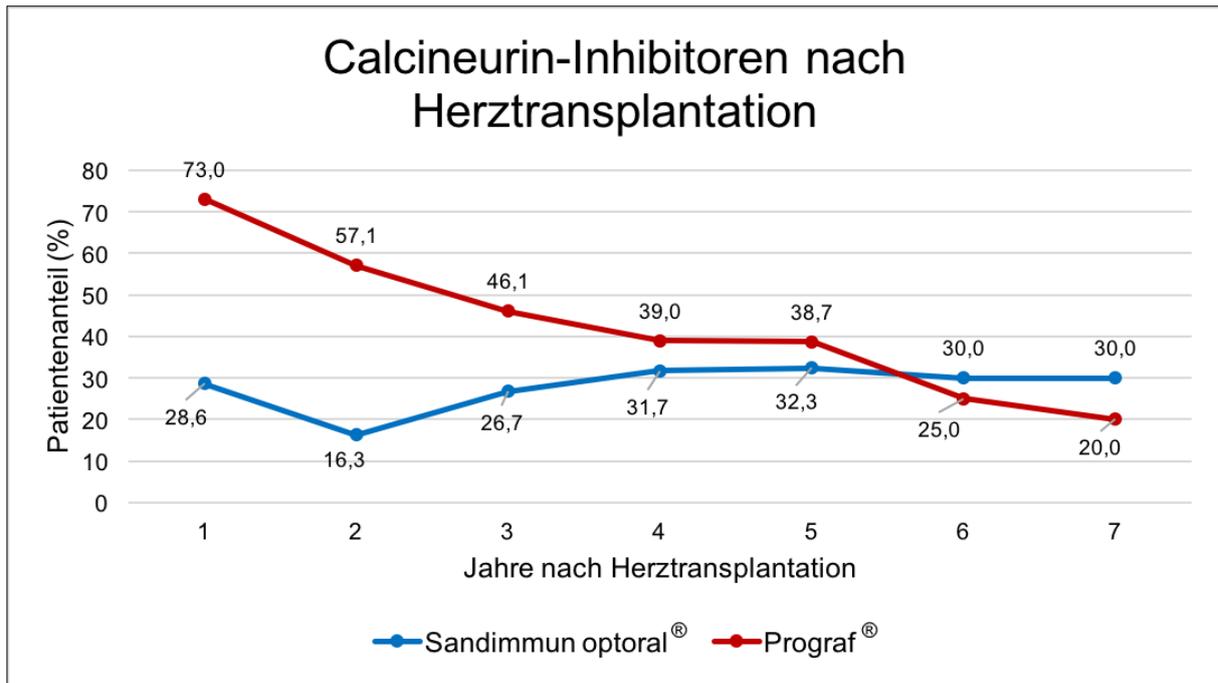


Abbildung 13: Prozentualer Patientenanteil mit Verordnung von CNI (Sandimmun optoral® und Prograf®) im zeitlichen Verlauf nach Herztransplantation.

3.3.2.4. Mycophenolatmofetil - CellCept®

Im Durchschnitt nahmen $72,4 \pm 15,8\%$ der Patienten im Untersuchungszeitraum CellCept® ein. Während im ersten Jahr nach HTx fast jeder Patient (98,4%) CellCept® verordnet bekam, nahmen im Jahr zwei bis sieben im Mittel $68,0 \pm 11,8\%$ der Patienten CellCept® ein. Die Tablettenanzahl zeigte sich relativ konstant. Im ersten Jahr nach HTx wurden durchschnittlich $4,2 \pm 1,1$ Tabletten CellCept® verordnet, im zweiten bis sechsten Jahr $4,1 \pm 0,1$ Tabletten und im siebten Jahr nach HTx $4,0 \pm 1,1$ Tabletten. Als Gesamttagesdosis wurden im Mittel (Jahr zwei bis sechs) $998,4 \pm 9,0\text{mg}$ verschrieben.

3.3.2.5. Everolimus - Certican®

Certican® wurde durchschnittlich $75,1 \pm 10,6\%$ der Patienten im Untersuchungszeitraum verschrieben. Der Patientenanteil stieg von 54,0% im ersten Jahr nach HTx auf 85,0% im sechsten Jahr nach HTx. Sowohl die Tablettenanzahl als auch die Gesamttagesdosis zeigten sich im zeitlichen Verlauf relativ konstant. Im zweiten bis siebten Jahr nach HTx betrug die mittlere Tablettenanzahl $2,3 \pm 0,7$, die Gesamttagesdosis lag im Durchschnitt bei $1,5 \pm 0,4\text{mg}$.

3.3.2.6. Glucocorticoide - Decortin H[®]

Über den gesamten Untersuchungszeitraum wurde 70,8±29,4% der Patienten Decortin H[®] verordnet. Der Patientenanteil mit einer Decortin H[®]-Verschreibung nahm im zeitlichen Verlauf von 100% im ersten Jahr nach HTx kontinuierlich ab. Im fünften Jahr nach HTx nahmen 61,3% Decortin H[®] zu sich, im siebten Jahr 30,0%. Im ersten Jahr nach HTx betrug die mittlere Tablettenanzahl 2,1±0,8 und die durchschnittliche Gesamttagesdosis 20,5±10,3mg. In den Jahren zwei bis sechs nach HTx wurde den Patienten im Mittel 1,1±0,2 Tabletten mit einer Gesamttagesdosis von 5,2±2,1mg verschrieben. Im siebten Jahr nach HTx erhielten die Patienten durchschnittlich 1,3±0,6 Tabletten mit einer Gesamttagesdosis von 3,7±2,3mg.

3.3.3. Begleitmedikation

Aufgrund der mit steigender Visitennummer abnehmenden Patientenzahl wurde die statistische Auswertung der Begleitmedikation auf die ersten sechs Visiten nach HTx beschränkt. Der durchschnittliche Patientenanteil betrug in den ausgewerteten Visiten 96,5%. Das mittlere Intervall der *Visiten 1 bis 6* betrug 4,0±2,0 Monate. Die mittleren Zeitintervalle der *Visiten 1-6* zum HTx-Zeitpunkt werden in **Tabelle 2** dargestellt.

Tabelle 2: Übersicht über die mittleren Zeitintervalle der Visiten 1-6 in Abhängigkeit vom Transplantationszeitpunkt in Monaten. Visite 1 entspricht dem Entlassungszeitpunkt nach HTx.

Visite	1	2	3	4	5	6
Monate nach HTx	0,5±0,9	6,5±8,3	11,9±10,8	16,0±11,6	21,5±12,9	25,3±13,4

Im Mittel nahm ein Patient im Untersuchungszeitraum täglich 11,1±1,5 Begleitmedikamente ein. Dabei variierte die Anzahl zwischen 3,8 und 24,0 Tabletten pro Tag. Die Betrachtung des zeitlichen Verlaufs zeigte eine kontinuierliche Abnahme der Tablettenanzahl der Begleitmedikamente während der ersten drei Visiten von 14,5±4,4 auf 10,1±4,0 Tabletten. Zwischen *Visite 3 und 6* lag die täglich einzunehmende Tablettenanzahl zwischen 10,1 und 10,7 Tabletten.

Die am häufigsten verschriebene Medikamentenklasse bildete die der Antihypertensiva. Jedem Patienten wurde im Untersuchungszeitraum mindestens ein antihypertensives Medikament verordnet. Mehr als die Hälfte der Patienten erhielt einen ACE-Hemmer bzw. AT1-Hemmer und/oder ein Diuretikum, jeder Vierte einen Calciumantagonisten und/oder einen β -Blocker.

Im zeitlichen Verlauf sank die Verschreibungsrate der Antihypertensiva, Infektionsprophylaktika, pulmonalen Antihypertensiva, Antithrombotika und Protonenpumpeninhibitoren. Währenddessen stieg die Anzahl der Verschreibungen von Osteoporoseprophylaktika, Statinen und Vitaminpräparaten. Elektrolyte und sonstige Medikamente zeigten eine konstante Verschreibungsrate.

Zusätzlich nahmen im Mittel 86,3% der Patienten ein weiteres Begleitmedikament in einer anderen Frequenz als der täglichen Einnahme zu sich. Dazu gehörten die zweitägige und dreimonatige Einnahme sowie die Einnahme von Medikamenten einmal, zweimal, dreimal und viermal pro Woche (z.B. Cotrimoxazol).

Da der Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit auf den Immunsuppressiva liegt, wurde auf eine ausführliche Darstellung der Ergebnisse der Begleitmedikationsanalyse verzichtet. **Tabelle 3** gibt einen Überblick über die zehn meist verschriebenen Begleitmedikamente im Studienzeitraum (*Visite 1-6*).

Tabelle 3: Übersicht der am häufigsten verschriebenen Begleitmedikamente im Studienzeitraum.

Medikamentenklasse	Mittlerer Patientenanteil Visite 1-6	Zeitlicher Verlauf Visite 1-6	Medikamentenwirkstoffe (Patientenanteil in %)	Häufigste Präparate (Patientenanteil in %)	Mittlere TBL	Mittlere DOS (mg)
Antihypertensiva	100%	↔	ACE-Hemmer/ AT1-Hemmer (61,1%) Diuretika (54,6%) Calciumantagonisten (27,1%) β-Blocker (26,6%)	Torasemid (41,1%) Candesartan (36,7%) Amlodipin (24,4%) Ramipril (24,4%) Metoprolol (20,8%)	1,3±0,1 1,7±0,2 1,3±0,2 1,7±0,1 1,7±0,2	17,8±7,0 15,6±2,9 6,5±1,0 6,8±0,9 55,8±12,6
Osteoporose- prophylaktika	90,2%	↑	Vitamin D (40,3%) Kombinationspräparat (46,3%)	Cholecalciferol (37,8%) Caicivit D (18,4%)	1,3±0,1 1,3±0,2	0,032±0,004 1950,0±300,0
Protonenpumpen- inhibitoren	87,2%	↓	Protonenpumpeninhibitoren (87,2%)	Pantoprazol (57,3%) Esomeprazol (28,2%) Omeprazol (1,6%)	1,1±0,1 1,1±0,1 1,0±0,0	43,5±4,3 43,1±2,8 40,0±0,0
Antithrombotika	73,4%	↓	Antithrombotika (73,4%)	ASS (52,1%) Enoxaparin (11,0%) Phenprocoumon (6,3%)	1,0±0,0 1,4±0,3 nach INR	100,0±0,0 62,5±26,7 nach INR
Elektrolyte	54,3%	↔	Elektrolyte (54,3%)	Magnesiumbis- (hydrogenaspartat) (26,9%) Kaliner Retard (9,3%) Calcium SANDOZ forte (8,2%)	5,6±0,5 4,9±0,9 1,0±0,0	223,3±19,0 2932,7±530,6 500±0,0
Infektions- prophylaktika	50,0%	↕	Antibiotika (36,2%) Antimykotika (28,8%) Antivirale (15,4%)	Cotrimoxazol (36,2%) Amphotericin B (18,1%) Valganciclovir (15,4%)	1,0±0,0 4,2±0,7 1,6±0,4	960,0±0,0 442,4±168,5 836,1±262,5

Statine	41,7%	↑	Statine (41,7%)	Pravastatin (28,5%)	1,0±0,4	24,8±4,76
Vitaminpräparate	32,3%	↑	Vitamin D	Cholecalciferol (28,0%)	1,3±0,1	0,032±0,004
Pulmonale Antihypertensiva	21,7%	↓	PDE-5-Hemmer	Sildenafil (21,7%)	2,5±0,4	57,4±9,3
Sonstige	68,0%	↔	If-Inhibitor Schilddrüsenhormone Antidiabetika	Ivabradin (19,7%) L-Thyroxin (17,2%) Insulin (13,2%)	1,0±0,0 1,8±0,3 nach BZ	9,7±2,0 0,095±0,003 nach BZ

Der prozentuale Patientenanteil wurde als Mittelwert aus Visite 1-6 abhängig von der Patientenzahl der einzelnen Visiten berechnet. TBL = Tablettenzahl, DOS = Dosis (mg). Zeitlicher Verlauf: ↑ = progredient, ↔ = konstant, ↓ = leicht regredient, ↕ = regredient, ↗ = deutlich regredient.

3.4. Modelle zur Reduktion der Tablettenanzahl

3.4.1. Ciclosporin A

Insgesamt wurden im Studienzeitraum 26 der 63 eingeschlossenen Patienten (41,3%) mit CsA (Sandimmun optoral[®] und Sandimmun[®]) behandelt. Die durchschnittliche Gesamttagesdosis aller CsA-Verschreibungen betrug $148,9 \pm 42,6$ mg. Die Berechnung der täglich einzunehmenden Tablettenanzahl ergab im Mittel $4,3 \pm 1,1$ Tabletten. **Tabelle 4** stellt die im Studienzeitraum gleichmäßig über den Tag verteilten CsA-Dosierungen dar.

Tabelle 4: Aktuelle CsA-Dosierungen im Studienzeitraum.

DOS akt. (mg)	MED-Plan (mg)	TBL	Verschreibungen
20	10 – 0 – 10	2	7
50	25 – 0 – 25	2	3
70	35 – 0 – 35	4	7
100	50 – 0 – 50	2	20
110	60 – 0 – 50	3	13
120	60 – 0 – 60	4	56
125	75 – 0 – 50	3	2
135	75 – 0 – 60	4	5
140	70 – 0 – 70	6	1
150	75 – 0 – 75	4	22
160	85 – 0 – 75	5	7
170	85 – 0 – 85	6	5
175	100 – 0 – 75	3	1
185	100 – 0 – 85	4	1
200	100 – 0 – 100	2	13
220	110 – 0 – 110	4	10
225	100 – 0 – 125	3	1
250	125 – 0 – 125	4	2
270	135 – 0 – 135	6	3
275	100 – 0 – 175	4	1
300	150 – 0 – 150	4	1

320	160 – 0 – 160	6	2
350	175 – 0 – 175	6	1

DOS akt. (mg) = Gesamttagesdosen im Studienzeitraum. MED-Plan (mg) = Verteilung der Gesamttagesdosis über den Tag (morgens – mittags – abends). TBL = Tablettenanzahl. Verschreibungen = Anzahl der Verschreibungen im Untersuchungszeitraum.

Die drei in Kapitel 2.3.2.1. beschriebenen Modelle wurden auf die einzelnen aktuellen Gesamttagesdosen (DOS akt.) angewendet. **Tabelle 5** zeigt ausgehend von der verschriebenen Gesamttagesdosis die Wahl des jeweils besten Modells (optimales Modell = Aktuell, Modell A, B oder C) der einzelnen Gesamttagesdosen. Das optimale Modell zeichnete sich durch die maximale Einsparung der Tablettenanzahl für die jeweilige Gesamttagesdosis aus. **Tabelle 5** zeigt neben der aktuellen Gesamttagesdosis (DOS akt.) die neue Gesamttagesdosis (DOS neu) und die Abweichung der neuen Gesamttagesdosis von der aktuellen Gesamttagesdosis (DOS Diff.). Zusätzlich wurden die aktuelle (TBL akt.) und die neue (TBL neu) Tablettenanzahl in der Tabelle aufgeführt. Des Weiteren ist die mögliche Einsparung der Tablettenanzahl in der Tabelle dargestellt (TBL Diff.). Durch die Multiplikation der Anzahl von Verordnungen (Verschreibungen) mit der Einsparung der Tablettenanzahl (TBL Diff.) wurde das Gesamtpotential an Tabletteneinsparung von CsA-Verordnungen berechnet (Potential total). Zusätzlich wurde die Einsparung der Tablettenanzahl, abhängig von der Gesamtzahl der verschriebenen CsA-Tabletten, in Prozent berechnet (Einsparung TBL).

Tabelle 5: Reduktion der Tablettenanzahl durch ein Modell am Beispiel von CsA.

DOS akt. (mg)	DOS neu (mg)	DOS Diff. (%)	TBL akt.	TBL neu	TBL Diff.	Ver-schreibungen	Potential total	Einsparung TBL (%)	Optimales Modell
20	20	0	2	2	0	7	0	0	Aktuell
50	50	0	2	2	0	3	0	0	Aktuell
70	75	+7,1	4	2	-2	7	-14	2,1	C
100	100	0	2	2	0	20	0	0,0	Aktuell
110	110	0	3	2	-1	13	-13	2,0	A
120	125	+4,2	4	2	-2	56	-112	16,9	B
125	125	0	3	2	-1	2	-2	0,3	A
135	125	-7,4	4	2	-2	5	-10	1,5	C

140	135	-3,6	6	3	-3	1	-3	0,5	B
150	150	0	4	2	-2	22	-44	6,6	A
160	150	-6,3	5	2	-3	7	-21	3,2	C
170	175	+2,9	6	3	-3	5	-15	2,3	B
175	175	0	3	3	0	1	0	0	Aktuell
185	175	-5,4	4	3	-1	1	-1	0,15	C
200	200	0	2	2	0	13	0	0	Aktuell
220	225	+2,3	4	3	-1	10	-10	1,5	B
225	225	0	3	3	0	1	0	0	Aktuell
250	250	0	4	3	-1	2	-2	0,3	A
270	275	+1,9	6	4	-2	3	-6	0,9	B
275	275	0	4	4	0	1	0	0	Aktuell
300	300	0	4	3	-1	1	-1	0,2	A
320	325	+1,6	6	4	-2	2	-4	0,6	B
350	350	0	6	4	-2	1	-2	0,3	A

*DOS akt. (mg) = aktuelle Gesamttagesdosis. DOS neu (mg) = neue Gesamttagesdosis. DOS Diff. (%) = (DOS neu / DOS alt) * 100. TBL akt. = aktuelle Tablettenanzahl. TBL neu = neue Tablettenanzahl. TBL Diff. = TBL alt - TBL neu. Verschreibungen = Anzahl der Verschreibungen im Untersuchungszeitraum. Potential total = Einsparpotential im Untersuchungszeitraum = TBL Diff. * Verschreibungen. Einsparung TBL (%) = Potential total / (Summe aller verschriebenen TBL) = Potential total / 664. Modell = Modell mit maximaler Reduktion der Tablettenanzahl (aktuelles Modell, Modell A, B oder C). Modell A = Dosisumverteilung ohne Änderung der Gesamttagesdosis. Modell B = Dosisumverteilung mit max. Änderung der Gesamttagesdosis um ±5%. Modell C = Dosisumverteilung mit max. Änderung der Gesamttagesdosis um ±10%.*

Zur Erklärung der Anwendung der verschiedenen Modelle wurde ein Beispielpatient mit einer Gesamttagesdosis von 120mg (in **Tabelle 5** grau hinterlegt) ausgewählt. Die Einnahme einer Gesamttagesdosis von 120mg entsprach der Einnahme von insgesamt vier Tabletten täglich, jeweils morgens und abends zwei (60mg = 50mg + 10mg Tablette). Ohne Änderung der Gesamttagesdosis konnte die einzunehmende Tablettenanzahl von täglich vier auf drei Tabletten reduziert werden (Modell A). Die Gesamttagesdosis von 120mg veränderte sich durch Modell A hin zu einer Einnahme von 100mg morgens und 20mg abends (2x10mg Tablette). Durch die Anwendung des Modells B konnte eine Einsparung einer weiteren Tablette erreicht werden. Die Gesamttagesdosis wurde hierbei mit einer Abweichung von +4,2% von 120mg auf 125mg geändert. Die tägliche Einnahme wurde hierzu auf 100mg morgens und 25mg

abends aufgeteilt. Insgesamt konnte so durch die Anwendung des Modells B eine Halbierung der ursprünglichen Tablettenanzahl von vier Tabletten erreicht werden. Die Anwendung des Modells C zeigte keine weitere Einsparung der täglichen Tablettenanzahl. Folglich stellte das Modell B hinsichtlich der Gesamttagesdosis von 120mg das optimale Modell dar und wurde deshalb in **Tabelle 5** aufgeführt. Im Untersuchungszeitraum wurde insgesamt 56 Mal eine Verordnung der Gesamttagesdosis von 120mg in die Datenbank aufgenommen. Das totale Potential betrug somit 112 eingesparte Tabletten (56 Verordnungen mal zwei eingesparte Tabletten) von insgesamt 664 Verschreibungen von CsA. Durch die Umsetzung des Modells könnte somit eine Tabletteneinsparung von 16,9% gemessen an allen verschriebenen CsA-Tabletten erreicht werden.

Insgesamt konnte durch die Umsetzung des Modells A eine statistisch hochsignifikante ($p < 0,001$) Einsparung von 24,4% der verordneten Tabletten gezeigt werden. Die ursprüngliche durchschnittliche täglich einzunehmende Tablettenanzahl von CsA konnte hierdurch von 4,3 auf 3,1 gesenkt werden. Die durchschnittliche Tagesdosis von $148,9 \pm 42,6$ mg blieb dabei unbeeinflusst. Das effektivste Anwendungsbeispiel des Modells A stellte die Gesamttagesdosis von 150mg mit einer Einsparung von zwei Tabletten täglich dar. Die einzunehmende Tablettenanzahl konnte ohne eine Veränderung der Gesamttagesdosis von ursprünglichen vier Tabletten täglich (75mg morgens und abends (jeweils 50mg + 25mg Tablette)) auf zwei Tabletten gesenkt werden (100mg morgens + 50mg abends).

Die Berechnung nach Modell B führte insgesamt zu einer statistisch hochsignifikanten ($p < 0,001$) Tabletteneinsparung von 34,3%. Die mittlere Gesamttagesdosis betrug $150,8 \pm 43,2$ mg, was eine durchschnittliche Abweichung der Gesamttagesdosis pro Patient von $1,3 \pm 1,1\%$ ergab. Als effektivstes Anwendungsbeispiel war die bereits im Patientenbeispiel erläuterte Gesamttagesdosis von 120mg zu nennen.

Die Anwendung des Modells C ergab eine statistisch hochsignifikante ($p < 0,001$) Einsparung der Tablettenanzahl von 39,2%. Die Gesamttagesdosis betrug $150,3 \pm 43,0$ mg und wich somit durchschnittlich um $1,4 \pm 1,2\%$ von der ursprünglichen Dosis pro Patient ab. Als effektivstes Anwendungsbeispiel war hier die Gesamttagesdosis von 160mg zu nennen. Durch eine Änderung um -6,3% auf

150mg täglich konnte die Tablettenanzahl von täglich fünf (85mg morgens (50mg + 25mg + 10mg Tablette) + 75mg abends (50mg + 25mg Tablette)) auf täglich zwei Tabletten (100mg morgens + 50mg abends) reduziert werden (s. **Abbildung 14**).

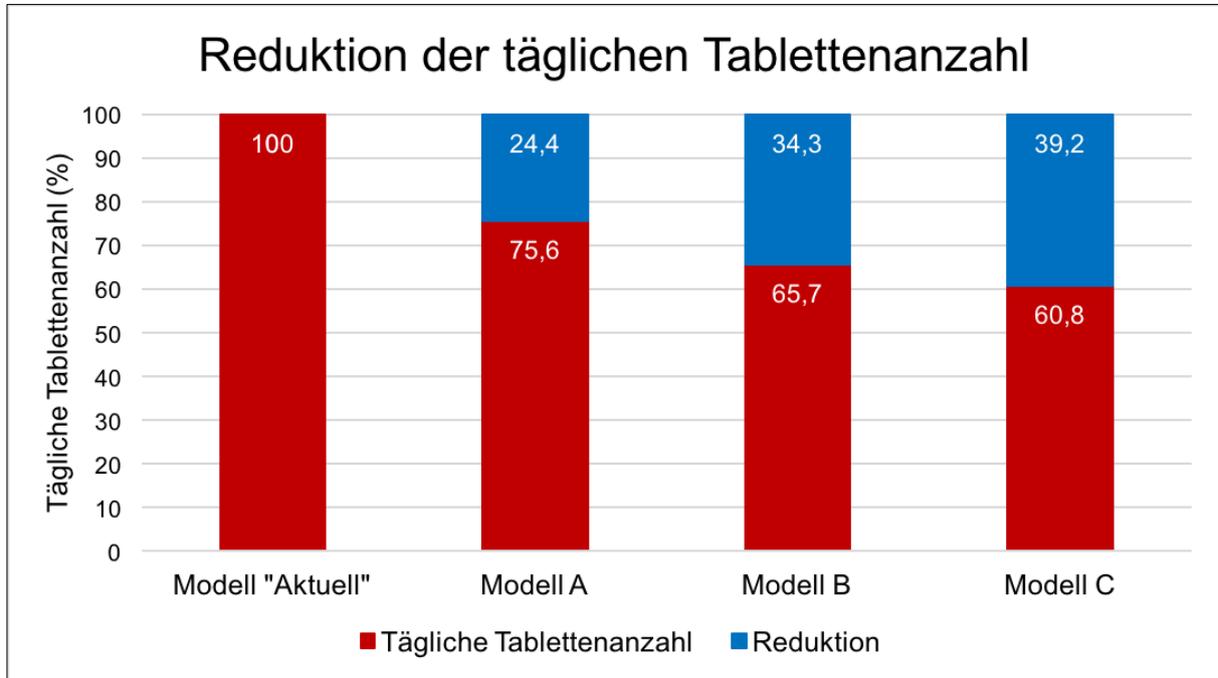


Abbildung 14: Reduktion der Tablettenanzahl durch ein Modell am Beispiel von CsA.

Modell „Aktuell“ = Aktuelle Medikation. Modell A = Dosisumverteilung ohne Änderung der Gesamttagessdosis. Modell B = Dosisumverteilung mit maximaler Änderung der Gesamttagessdosis um $\pm 5\%$. Modell C = Dosisumverteilung mit maximaler Änderung der Gesamttagessdosis um $\pm 10\%$.

3.4.2. Tacrolimus-Generika

Insgesamt wurden 48 der 63 eingeschlossenen Patienten (76,2%) im Untersuchungszeitraum mit Prograf[®] behandelt. Die durchschnittliche Tagesgesamtdosis aller 341 Prograf[®]-Verschreibungen betrug $4,8 \pm 3,3$ mg bei einer mittleren Tablettenanzahl von 4,1 Tabletten.

Tabelle 6 zeigt ausgehend von der Tagesdosis in mg das Einnahmeschema für Prograf[®] sowie für das TAC-haltige Generikum Crilomus[®]. Aufgeführt wurden die im Untersuchungszeitraum verschriebenen Tagesdosen mit dem größten Einsparungspotential der Tablettenanzahl. Eine vollständige Tabelle mit allen verschriebenen Gesamttagessdosen befindet sich im Anhang (s. **Anhang 4**).

Tabelle 6: Reduktion der Tablettenanzahl durch Umstellung von Prograf® (Originalpräparat) auf Crilomus® (Tacrolimus-Generikum) bei gleicher Gesamttagesdosis und Dosisverteilung über den Tag.

Tagesdosis (mg)	Prograf®		Crilomus®		TBL-Diff.	Ver.	Pot.	Pot. (%)
	Schema (mg)	TBL	Schema (mg)	TBL				
1,5	$(0,5+(1/2)*0,5)*2$	3	$(0,75)+(0,75)$	2	-1	21	-21	-33,3
4,0	$(1+1)+(1+1)$	4	$(2)+(2)$	2	-2	32	-64	-50,0
4,5	$(1+1+0,5)+(1+1)$	5	$(2+0,5)+(2)$	3	-2	13	-26	-40,0
5,0	$(1+1+0,5)+(1+1+0,5)$	6	$(2+0,5)+(2+0,5)$	4	-2	12	-24	-33,3
5,5	$(1+1+1)+(1+1+0,5)$	6	$(2+0,75)+(2+0,75)$	4	-2	12	-24	-33,3
6,0	$(1+1+1)+(1+1+1)$	6	$(2+1)+(2+1)$	4	-2	16	-32	-33,3
7,0	$(1+1+1+1)+(1+1+1)$	7	$(2+2)+(2+1)$	4	-3	9	-27	-42,9
8,0	$(1+1+1+1)+(1+1+1+1)$	8	$(2+2)+(2+2)$	4	-4	5	-20	-50,0

Tagesdosis (mg) = Gesamttagesdosis. Schema (mg) = Einnahmeschema für (morgens) und (abends). TBL = Tablettenanzahl. TBL-Diff. = Tablettendifferenz = Crilomus®-Tablettenanzahl – Prograf-Tablettenanzahl. Ver. = Anzahl der Verschreibungen. Pot. = Potential = Tablettendifferenz * Anzahl der Verschreibungen. Pot. (%) = Potential in % = Potential / Anzahl der Verschreibungen.

Nachstehend wird die **Tabelle 6** an der Tagesdosis von 4mg (in grau hinterlegt) erläutert: Bei einer Gesamttagesdosis von 4mg nahm ein Patient jeweils morgens und abends zwei 1mg Tabletten Prograf® ein, insgesamt vier Tabletten täglich. Würde derselbe Patient statt Prograf® das TAC-Generikum Crilomus® einnehmen, wäre die Einnahme von insgesamt nur zwei Tabletten täglich notwendig (jeweils eine 2mg Tablette morgens und abends), um die Gesamttagesdosis von 4mg zu erreichen. Die Differenz der Tablettenanzahl zwischen Crilomus® und Prograf® betrug somit zwei eingesparte Tabletten. Die Gesamttagesdosis von 4mg wurde im Untersuchungszeitraum 32 Mal verschrieben. Durch die Multiplikation der Tablettendifferenz mit der Anzahl der Verschreibungen ergab sich ein Potential von insgesamt 64 eingesparten Tabletten. Die Umstellung der Gesamttagesdosis von 4mg Prograf® (Originalpräparat) auf Crilomus® (Generikum) führte somit zu einer Reduktion der Tablettenanzahl um 50%.

Die Umstellung aller 341 Prograf®-Verschreibungen auf Crilomus® würde insgesamt zu einer statistisch hochsignifikanten Reduktion ($p < 0,001$) der Tablettenanzahl um 20,8% führen, ohne die Gesamttagesdosis und die Dosisverteilung über den Tag zu verändern.

3.5. Modelle zur Reduktion der Kosten

3.5.1. Immunsuppressiva

Die Kostenanalyse der Immunsuppressiva wurde am Beispiel von Sandimmun optoral[®] in **Tabelle 7** dargestellt. Die vollständige Tabelle zur Kostenanalyse der Immunsuppressiva (Sandimmun optoral[®], Prograf[®], CellCept[®], Certican[®] und Decortin H[®]) befindet sich im Anhang (s. **Anhang 5**).

Tabelle 7: Kosten von Sandimmun optoral[®] (Ciclosporin A) zwischen 2009 und 2015.

Dosisstärken (mg)	Mittlere Kosten (€)/TBL	STABW (€)	Kosten (€)/mg	Mittlere Kosten (€)/mg
10	0,58	0,06	0,06	0,05±0,003
25	1,32	0,16	0,05	
50	2,57	0,33	0,05	
100	5,12	0,67	0,05	

Dosisstärken (mg) = Verfügbare Dosierungsstärken. Mittlere Kosten (€)/TBL = mittlere Tablettenkosten in Euro vom Jahr 2009 bis 2015 der Packungsgröße N3. STABW (€) = Standardabweichung der mittleren Tablettenkosten in Euro vom Jahr 2009 bis 2015 der Packungsgröße N3, Kosten/mg (€) = Kosten pro mg in Euro. Mittlere Kosten (€)/mg = Mittelwert der Kosten pro mg in €. STABW (€) = Standardabweichung des Mittelwerts der Kosten pro mg in Euro.

Der Mittelwert der Kosten pro mg aller verfügbaren Dosierungen (10/25/50/100mg) von Sandimmun optoral[®] betrug 0,05±0,003€. Die Kosten von Sandimmun optoral[®] sind somit direkt und linear dosisabhängig, jedoch unabhängig von der Tablettenanzahl. Als klinisches Beispiel wurde die Gesamttagesdosis von 125mg angeführt. Bei Einnahme von 75mg morgens und 50mg abends beliefen sich die täglichen Kosten zunächst auf 6,46€. Die Einnahme von 100mg morgens und 25mg abends führte mit 6,44€ zu einer Kosteneinsparung von zwei Cent täglich.

Durch die systematische Anpassung der täglichen immunsuppressiven Therapie durch eine Umverteilung der Einzeldosen bei gleicher Gesamttagesdosis konnte somit keine signifikante Kostenreduktion erreicht werden.

3.5.2. Tacrolimus-Generika

Tabelle 8 zeigt die für die Kostenberechnungen verwendeten aktuellen Preise der TAC-Präparate Prograf[®], Crilomus[®] (teuerstes Tacrolimus-Generikum) und Tacpan[®] (preisgünstigstes Generikum) in den verfügbaren Dosisstärken ausgehend von einer N3-Packung (100 Stück).

Tabelle 8: Kosten pro Tablette (N3-Packung = 100 Stück) der verfügbaren Dosierungen von Prograf[®], Crilomus[®] und Tacpan[®] modifiziert nach (Hasait, 2017). TBL = Tablettenanzahl.

Dosisstärken (mg)	Prograf [®] Kosten (€)/TBL (N3)	Crilomus [®] Kosten (€)/TBL (N3)	Tacpan [®] Kosten (€)/TBL (N3)
0,5	3,35	3,01	2,01
1,0	5,00	3,93	3,91
5,0	20,37	17,25	17,25

Für die insgesamt 44 verschiedenen Gesamttagesdosen, die im Untersuchungszeitraum verordnet wurden, wurden die täglichen Kosten für alle drei o.g. TAC-Präparate berechnet. Eine Tabelle mit allen Preisen befindet sich im Anhang (s. **Anhang 6**). Durch die Multiplikation der Kosten für die einzelnen Gesamttagesdosen mit der Anzahl der Verschreibungen wurde die Summe aller Kosten für alle Prograf[®]-Verschreibung (N=341) im Untersuchungszeitraum berechnet (s. **Tabelle 9**).

Tabelle 9: Tägliche, monatliche und jährliche Kosten der Präparate Prograf[®], Crilomus[®] und Tacpan[®] für alle Prograf[®]-Verschreibungen (n=341) im Untersuchungszeitraum.

Kosten	Prograf [®] (€)	Crilomus [®] (€)	Tacpan [®] (€)
täglich	7.542,72	6.095,62	5.727,48
monatlich	229.298,68	185.306,71	174.115,60
jährlich	2.753.092,69	2.224.899,68	2.090.531,48

Im Anschluss wurde die prozentuale Kosteneinsparung der zwei generischen Präparate im Vergleich zu Prograf[®] berechnet. Die Umstellung vom TAC-Originalpräparat Prograf[®] auf generische Präparate würde zu einer mittleren Kosteneinsparung zwischen 19,2% (teuerstes Generikum: Crilomus[®]) und 24,1% (preisgünstigstes Generikum: Tacpan[®]) führen (s. **Abbildung 15**).

Die Kosteneinsparungen zwischen Prograf® und Crilomus® bzw. Tacpan® sind jeweils statistisch hochsignifikant ($p < 0,001$).

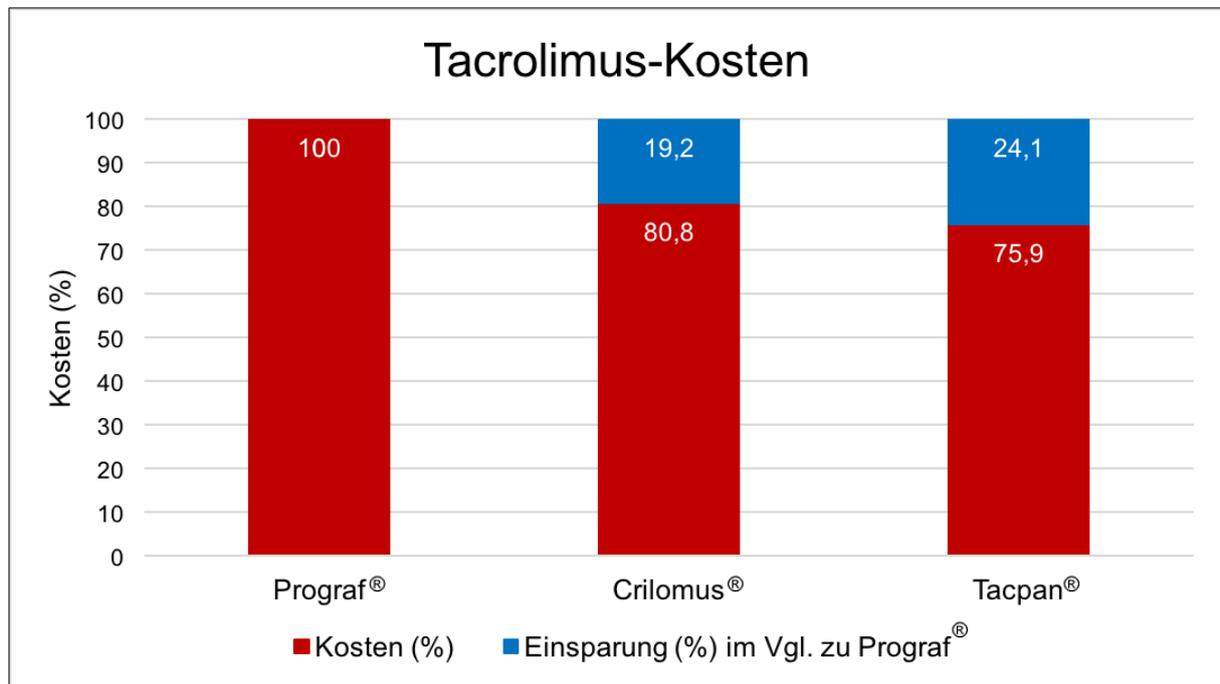


Abbildung 15: Tacrolimus-Kosten: Prograf® vs. Crilomus® (= teuerstes Tacrolimus-Generikum) und Tacpan® (= preisgünstigstes Tacrolimus-Generikum).

Durch die Verwendung der zusätzlich vorhandenen Dosisstärken von Crilomus® (0,75mg und 2mg) im Rahmen der Kostenberechnung betrug die statistisch hochsignifikante mittlere Kosteneinsparung 19,4% ($p < 0,001$).

3.6. Einfluss der ambulanten Nachsorge auf die Blutspiegel der Immunsuppressiva

Die Korrelation zwischen Einhaltung der Ziel-Blutspiegel der Immunsuppressiva und den Visitenabständen wurde mithilfe eines weiteren Modells untersucht. Das Einschlusskriterium von mindestens zwei Visiten mit einem Visitenabstand von acht oder mehr Monaten erfüllten insgesamt 14 der 63 Patienten (22,2%). Im Mittel erschienen die Patienten der Untersuchungsgruppe zu $11,4 \pm 3,7$ Visiten mit einem durchschnittlichen Visitenabstand von $5,0 \pm 1,4$ Monaten.

Der Visitenabstand der Subgruppe A (Visitenabstand weniger als acht Monate) lag durchschnittlich bei $2,8 \pm 0,6$ Monaten. Der mittlere Visitenabstand der Subgruppe B (Visitenabstand acht oder mehr Monate) betrug $13,2 \pm 3,6$ Monate und wich somit im Durchschnitt um $+10,6 \pm 3,7$ Monate vom maximal gewünschten Visitenabstand von vier Monaten ab.

Abbildung 16 vergleicht den prozentualen Anteil der immunsuppressiven Dosisänderungen in den Subgruppen A und B.

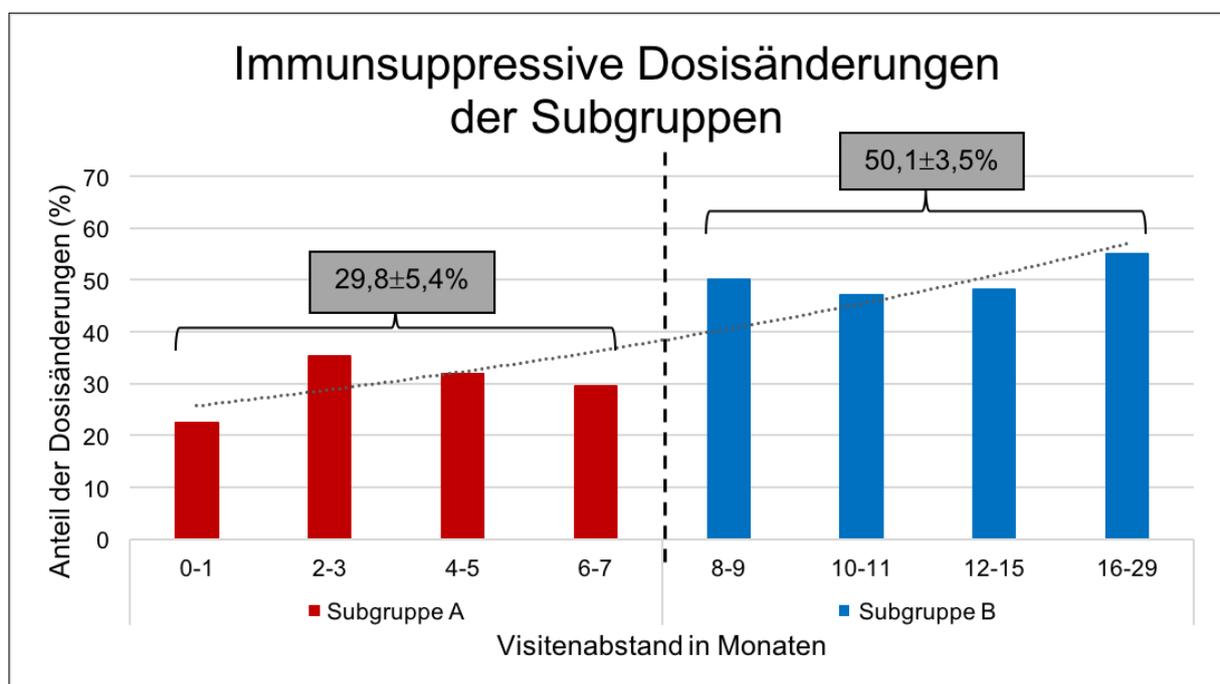


Abbildung 16: Anteil der Dosisänderungen (%) in Abhängigkeit vom Visitenabstand in Monaten.

Eine Änderung der Dosis wurde mit einem Immunsuppressivaspiegel außerhalb des Zielbereichs gleichgesetzt und wurde im Folgenden synonym verwendet.

Bei einem Visitenabstand von null bis einschließlich sieben Monaten (Subgruppe A) betrug der Anteil der Verschreibungen mit Dosisänderungen $29,8 \pm 5,4\%$. Bei Visiten mit einem Visitenabstand von acht bis 29 Monaten (Subgruppe B) wurden in $50,1 \pm 3,5\%$ der Verschreibungen Dosisänderungen vorgenommen. Der Anteil der Dosisänderungen bei einem Visitenabstand von weniger als acht Monaten unterschied sich signifikant von dem Anteil der Verschreibungen mit Dosisänderung von acht oder mehr Monaten ($p=0,012$).

Prograf[®], Sandimmun optoral[®] und Certican[®] bildeten den Großteil der Verschreibungen mit Dosisänderung unabhängig vom Visitenabstand. Der Anteil der Verschreibungen mit Dosisänderungen von Prograf[®] lag im Mittel bei $79,3 \pm 28,1\%$. Bei durchschnittlich $72,8 \pm 26,1\%$ der Verschreibungen von Sandimmun optoral[®] und bei $55,5 \pm 22,3\%$ der Verschreibungen von Certican[®] wurde eine Dosisänderung vorgenommen. Die Decortin H[®]-Dosis wurde in $29,3 \pm 16,4\%$ und die CellCept[®]-Dosis in $8,9 \pm 9,6\%$ der Verschreibungen geändert.

Die weiteren Berechnungen wurden getrennt für die Subgruppen A und B durchgeführt. **Abbildung 17** zeigt den Anteil an Verschreibungen mit Dosisänderung der einzelnen Immunsuppressiva in Abhängigkeit der Subgruppen.

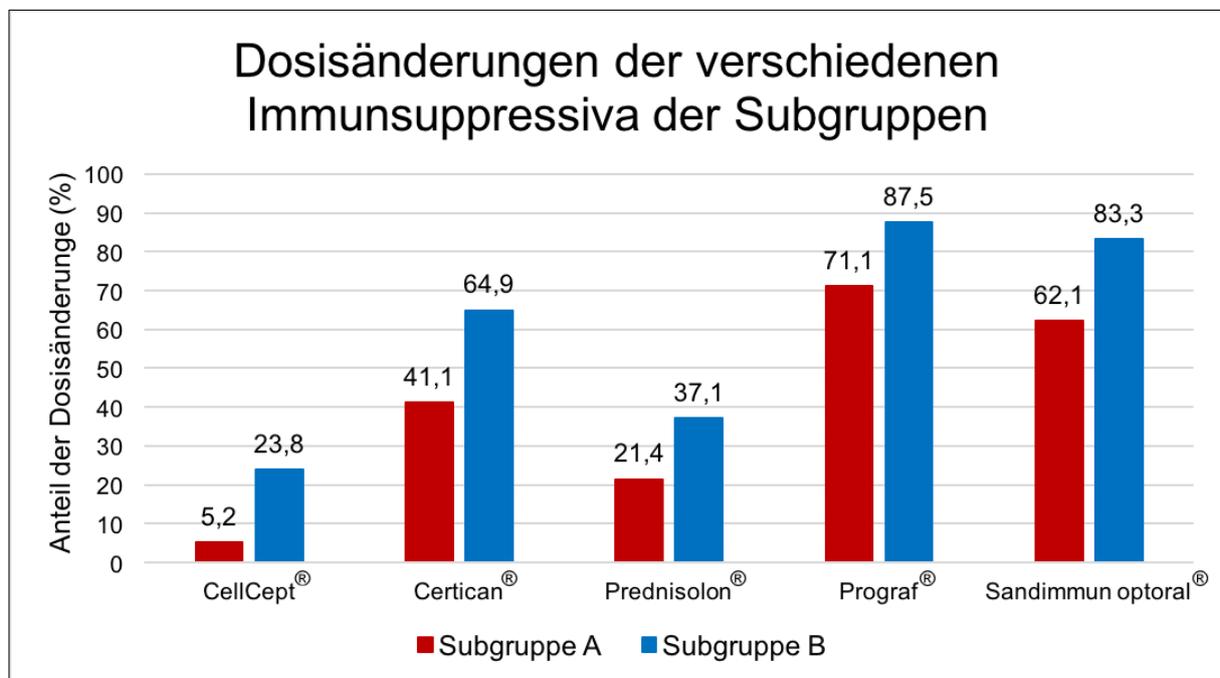


Abbildung 17: Anteil der Verschreibungen mit Dosisänderungen der einzelnen Immunsuppressiva (%) in Abhängigkeit der Subgruppen: Subgruppe A (Visitenabstand <8Monate), Subgruppe B (Visitenabstand ≥8Monate).

Die Auswertung der einzelnen Immunsuppressiva zeigte insgesamt den gleichen Trend wie die Auswertung der Gesamtheit aller Immunsuppressiva. In Subgruppe B stieg der Anteil der Immunsuppressiva außerhalb des Ziel-Blutspiegels deutlich an. Jedoch unterschied sich der Anteil der Verschreibungen mit Dosisänderung der einzelnen Immunsuppressiva, z.B. CellCept® und Prograf®, in Subgruppe A nicht signifikant von dem Anteil der Verschreibungen der Subgruppe B ($p=0,186$ und $p=0,576$).

Abbildung 18 zeigt die Immunsuppressivaspiegel aller Immunsuppressiva der Subgruppen A und B. Die Abweichungen vom Zielspiegel lagen unabhängig vom Visitenabstand überwiegend im suprathérapeutischen Bereich.

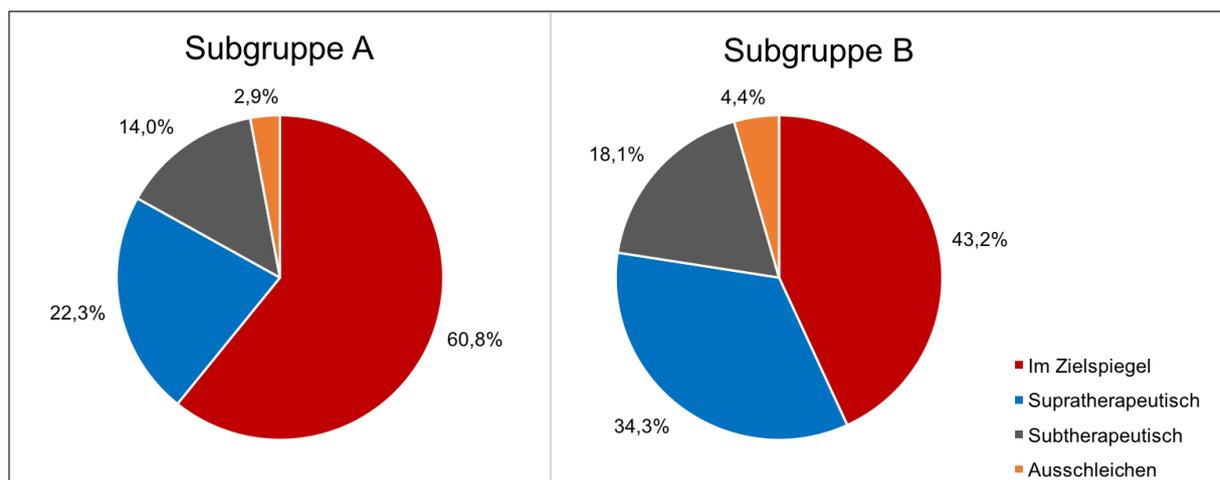


Abbildung 18: Zielspiegel der Gesamtheit aller Immunsuppressiva (%) in Abhängigkeit der Subgruppen: Subgruppe A (Visitenabstand <8 Monate), Subgruppe B (Visitenabstand ≥8 Monate).

Der Anteil der subthérapeutischen Spiegel betrug in Subgruppe A $14,4 \pm 11,4\%$ und in Subgruppe B $18,1 \pm 13,5\%$. In Subgruppe A betrug der Anteil aller suprathérapeutischen Immunsuppressiva-spiegel im Mittel $22,3 \pm 16,2\%$, in Subgruppe B $34,3 \pm 15,5\%$.

4. Diskussion

4.1. Kontext der Arbeit

Die HTx gilt heutzutage als chirurgischer Goldstandard in der Therapie einer Herzinsuffizienz im Endstadium, da durch sie eine signifikante Steigerung der Lebensqualität erreicht werden kann. Im Rahmen dessen bilden die lebenslange immunsuppressive Therapie (ESC, 2016) und die Patientenadhärenz (Kugler, 2011) die Basis für ein möglichst langes und komplikationsarmes Überleben nach HTx.

4.2. Methodik

Die retrospektive monozentrische Studie beinhaltet die anonymisierte Erfassung und Analyse der Stammdaten, Visiten, immunsuppressiven Therapie, Begleitmedikamente und Kosten der herztransplantierten Patienten der Jahre 2009 bis 2014.

Als Ziele der Arbeit wurden vier verschiedene Schwerpunkte definiert:

1. Die Erfassung und deskriptive Analyse sowohl der Immunsuppressiva als auch der Begleitmedikamente im zeitlichen Verlauf.
2. Die Entwicklung verschiedener Modelle zur Reduktion der Tablettenanzahl am Beispiel von CsA und TAC-Generika.
3. Die Überprüfung möglicher Kosteneinsparungen durch die rechnerische Optimierung der Immunsuppressiva-Dosierungsschemata und durch den Einsatz von TAC-Generika.
4. Die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen dem ambulanten Visitenabstand und dem Erreichen der Immunsuppressiva-Zielspiegel.

4.3. Zusammenfassung und Interpretation der Ergebnisse

4.3.1. Patientenkollektiv

Die 63 herztransplantierten Patienten der Studie hatten ein durchschnittliches Alter von $48,9 \pm 11,9$ Jahren, der Anteil der männlichen Empfänger lag bei 84,1%. Als Indikation zur HTx lag in 52,4% eine DCM und in 31,7% eine ICM zu Grunde (s. **Abbildung 9**). 15,9% der HTx waren aufgrund einer anderen Herzerkrankung oder einer Replantation indiziert. Bezogen auf die aktuellen nationalen sowie internationalen Datenbanken zur HTx entsprach das von uns untersuchte Patientenkollektiv mit Ausnahme des in unserem Fall geringeren Durchschnittalters zum Zeitpunkt der HTx (weltweit 54,0 Jahre (ISHLT, 2013), Europa 52,0 Jahre (ISHLT, 2016)) der typischen Patientenpopulation (DSO, 2017).

Von den 718 erfassten Visiten erfolgten 77,6% ambulant. Der Visitenabstand stieg mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur HTx und betrug im Mittel $3,7 \pm 1,7$ Monate.

4.3.2. Medikationsanalyse

Als ein Ziel dieser Arbeit wurde die deskriptive Analyse der Immunsuppressiva (s. **Abbildungen 11, 12, 13** und **Tabelle 1**) und der Begleitmedikamente (s. **Tabelle 3**) definiert.

Die Patienten erhielten im Studienzeitraum von sieben Jahren durchschnittlich insgesamt $18,8 \pm 3,0$ Tabletten täglich, davon $7,8 \pm 1,6$ Tabletten Immunsuppressiva und $11,1 \pm 1,5$ Tabletten Begleitmedikamente (s. **Abbildung 11**). Die Anteile der Immunsuppressiva (40%) und Begleitmedikation (60%) an der Gesamttablettenanzahl waren im zeitlichen Verlauf relativ konstant.

Im ersten Jahr nach HTx zeigte sich das Maximum der durchschnittlichen täglichen Tablettenanzahl pro Patient mit 25,4 Tabletten. Die durchschnittliche Tablettenanzahl der Immunsuppressiva betrug im ersten Jahr nach HTx 10,9 Tabletten.

Die häufigste initiale Erhaltungstherapie stellte dabei eine Dreifachkombination aus Prograf[®], CellCept[®] und Decortin H[®] (66,7%), gefolgt von Sandimmun optoral[®], CellCept[®] und Decortin H[®] (20,6%) dar (s. **Abbildung 12**). Dies ist durch die im UHZ geltenden Standards bezüglich der initialen Immunsuppression nach HTx zu erklären. Auch im internationalen Vergleich zeigen sich die Kombination aus TAC und MMF (54,4%) sowie aus CsA und MMF (25,2%) als führend (ISHLT, 2016).

Die hohe durchschnittliche Tablettenanzahl der Immunsuppressiva ist durch die hochdosierte Steroidtherapie ($20,5 \pm 10,3$ mg täglich) mittels Decortin H[®] mit durchschnittlich $2,1 \pm 0,8$ Tabletten täglich im ersten Jahr nach HTx ($1,1 \pm 0,1$ Tabletten täglich im zweiten bis sechsten Jahr) und Prograf[®] mit $3,5 \pm 1,9$ Tabletten täglich ($2,7 \pm 1,0$ Tabletten täglich im zweiten bis sechsten Jahr) bei mit den Folgejahren vergleichbarer Dosis zu begründen.

Die hohe Zahl an Begleitmedikamenten (14,5 Tabletten) begründet sich durch die umfassende Infektionsprophylaxe bestehend aus Antibiotika, Antimykotika und Virostatika, die zur Reduzierung der unter Immunsuppression erhöhten Infektionsgefahr eingesetzt werden (Erdmann, 2006). Bei Entlassung nach HTx erhielt fast jeder Patient eine Antibiotika- und Antimykotikaprophylaxe (95,2%), fast jeder Zweite (46,0%) zusätzlich eine antivirale Infektionsprophylaxe. Zum Zeitpunkt von *Visite 6* ($25,3 \pm 13,4$ Monate nach HTx) erhielt nur noch ein Patient eine Infektionsprophylaxe. Zudem trägt die hohe Verschreibungsrate der pulmonalen Antihypertensiva (PDE-5-Hemmer) zu der hohen Tablettenanzahl bei. Einen PDE-5-Hemmer bekamen zum Entlassungszeitpunkt nach HTx 68,3% der Patienten verordnet, zum Zeitpunkt von *Visite 4* ($16,0 \pm 11,6$ Monate nach HTx) lediglich 1,8%. Laut Fachinformation ist die Anwendung von PDE-5-Hemmern zwar auf die Behandlung des pulmonalen Hypertonus und der erektilen Dysfunktion beschränkt (Ratiopharm GmbH, 2016), nach HTx werden pulmonale Antihypertensiva dennoch im Off-Label-Gebrauch eingesetzt, um die anfänglich nicht an den erhöhten Druck der pulmonalen Gefäße gewohnte rechte Herzkammer zu entlasten. Die hohe Gesamttablettenanzahl im ersten Jahr nach HTx ist neben der Infektionsprophylaxe und der pulmonalen Antihypertensiva durch die hohe Verschreibungsrate von Antihypertensiva, PPI, Antithrombotika und Elektrolyte zu begründen.

Im Vergleich zum ersten Jahr nach HTx wurden zwischen dem zweiten und einschließlich sechsten Jahr nach HTx im Durchschnitt deutlich weniger Tabletten täglich verschrieben ($17,6 \pm 0,9$).

Die Abnahme der durchschnittlichen Tablettenanzahl der Immunsuppressiva auf $7,1 \pm 0,8$ Tabletten erklärt sich durch das Erreichen der Zielspiegel mit einer im Vergleich zum ersten Jahr nach HTx niedrigeren und konstanteren Gesamttagesdosis. Certican[®] ($2,3 \pm 0,1$ Tabletten mit $1,6 \pm 0,04$ mg Gesamttagesdosis), CellCept[®] ($4,1 \pm 0,1$ Tabletten mit $998,4 \pm 3,6$ mg Gesamttagesdosis) und Decortin H[®]

($1,1\pm 0,1$ Tabletten mit $5,2\pm 0,7$ mg Gesamttagesdosis) stellen die am häufigsten verschriebenen Immunsuppressiva dar. Die Wahl des verschriebenen Immunsuppressivums ist hierbei stark von der Erfahrung der behandelnden Transplantationsärzte abhängig (Botta, 2016). Einige Ärzte sammeln Erfahrung indem sie neue Medikamente gleich einsetzen, andere Ärzte warten auf eine klinisch gesicherte Studienlage. Dies könnte eine Erklärung für die im Zeitverlauf ansteigende Verschreibungsrate von Certican[®] sein. Als häufigster CNI wurde Prograf[®] ($2,7\pm 0,5$ Tabletten mit $2,2\pm 0,3$ mg Gesamttagesdosis), gefolgt von Sandimmun optoral[®] ($2,3\pm 0,1$ Tabletten mit $75,5\pm 7,3$ mg Gesamttagesdosis) eingesetzt. Der internationale Vergleich zeigt eine vergleichbare CNI-Verteilung (ISHLT, 2016).

Die nach statistischer Auswertung im zeitlichen Verlauf regredient erscheinende Verschreibungsrate von Prograf[®] ist durch die vom HTx-Zeitpunkt abhängige Initialtherapie zu erklären (s. **Abbildung 13**). In den ersten Studienjahren (2009 und 2010) wurde initial häufig Sandimmun optoral[®] verschrieben, in den Folgejahren dominierte die Verschreibung von Prograf[®] als Initialtherapie. Die in der graphischen Darstellung regredient erscheinende Verordnungsrate von Prograf[®] ist folglich auf den kleineren Beobachtungszeitraum der zu späterem Studienzeitpunkt (2013 und 2014) transplantierten Patienten zu erklären (s. **Abbildung 13**). Die absolute Verschreibungsrate von Prograf[®] im Studienverlauf ist hingegen als progredient zu beurteilen.

Die im Vergleich zum ersten Jahr nach HTx niedrigere Anzahl der täglich einzunehmenden Begleitmedikamente ($10,5\pm 0,4$ Tabletten) ist durch das Absetzen der Infektionsprophylaxe (*Visite 1*: antibiotische (95,2%), antimykotische (95,2%) und antivirale (46,0%) Prophylaxe; *Visite 2 bis Visite 6*: antibiotische ($23,0\pm 30,1\%$), antimykotische ($14,3\pm 19,1\%$) und antivirale ($8,7\pm 8,7\%$) Prophylaxe) und der pulmonalen Antihypertensiva (*Visite 1*: 68,1%; *Visite 2 bis Visite 6*: $11,5\pm 12,3\%$) zu erklären. Die begrenzte Abnahme der Tablettenanzahl der Begleitmedikamente ist auf die notwendige Therapie der bereits vor HTx bestehenden Begleiterkrankungen sowie der Behandlung der Immunsuppressiva-Nebenwirkungen zurückzuführen (ISHLT, 2012, 2016). Der arterielle Hypertonus und Diabetes mellitus sind die häufigsten bereits vor HTx bestehenden Nebenerkrankungen (ISHLT, 2012). Daneben verläuft laut ISHLT-Report die Morbiditätsrate des metabolischen Syndroms (arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Adipositas) unter

Immunsuppression im zeitlichen Verlauf progredient (ISHLT, 2016). Die beiden genannten Aspekte erklären die begrenzte Abnahme der Tablettenanzahl der Begleitmedikamente ab dem zweiten Jahr nach HTx. Der arterielle Hypertonus wird gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie mit ACE-Hemmer bzw. AT1-Antagonist, Diuretikum, Calciumkanalantagonist und β -Blocker behandelt (DGK & Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL, 2013). Die Hyperlipidämie wird vorwiegend mit Pravastatin, die Hyperglykämie mit Insulin und die Osteoporose prophylaktisch mit Cholecalciferol und Alendronsäure therapiert. Pravastatin wird im Gegensatz zu allen anderen Statinen nicht durch das Enzym Cytochrom P450 metabolisiert (Gerdemann, et al., 2008). Bezüglich des Interaktionsrisikos und der gefürchteten Komplikation der Rhabdomyolyse stellt Pravastatin somit eine vergleichsweise sichere Substanz dar und erklärt die hohe Verschreibungsrate in unserer Studienpopulation nach HTx.

Im siebten Jahr nach HTx stieg die durchschnittliche Gesamttablettenanzahl auf 18,6 Tabletten. Dies ist bedingt durch einen Anstieg der Tablettenanzahl der Immunsuppressiva von 6,0 auf 7,9 Tabletten (s. **Abbildung 11**). Die Tablettenanzahl der Begleitmedikation war konstant.

Der Anstieg der Immunsuppressiva-Tablettenanzahl ist durch verschiedene Faktoren zu begründen: Ursächlich ist zum einen das kleine Patientenkollektiv mit lediglich 15,9% (n=10) der Patienten des gesamten Studienkollektivs. Zwei dieser zehn Transplantierten litten unter einer Pseudomonas-Infektion, die zu einer Umstellung des immunsuppressiven Regimes führte. Zum anderen nimmt die TPV-Rate im zeitlichen Verlauf deutlich zu (ISHLT, 2016). Eine mögliche Therapieoption der TPV ist die temporäre Dosiserhöhung der Immunsuppressiva (Erdmann, 2006), die mit einer erhöhten Tablettenanzahl einhergeht.

Über den gesamten Untersuchungszeitraum von sieben Jahren nahm ein am UHZ herztransplantiertes Patient fast 20 Tabletten täglich ein. Vorherige Studien zeigen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen steigender Tablettenanzahl und sinkender Adhärenz (Pasina, et al., 2014, Einecke, 2015, Matthes & Albus, 2014, Vonend, 2014, Scholze, 2014. Jackson, et al., 2008, Rottlaender, et al., 2007). Die Adhärenz sinkt besonders, wenn mehr als vier Tabletten eingenommen werden müssen (Rottlaender, et al., 2007). Die Adhärenz der Studienpatienten ist nach aktuellem Literaturstand durch die hohe Anzahl der täglich einzunehmenden

Tabletten deutlich begrenzt. Laut Kugler (2011) beträgt die Rate der medikamentenbezogenen Nicht-Adhärenz immunsupprimierter Patienten nach HTx im Durchschnitt 20%. Als Folge der Nicht-Adhärenz können schwerwiegende Komplikationen auftreten (akute und chronische Rejektionen, Notwendigkeit einer Retransplantation), was zu einer Senkung des Überlebens nach Tx führt (Hansen, et al., 2007, Perez, et al., 2013).

Die Patienten des Studienkollektivs erfüllen mit einer durchschnittlich einzunehmenden Tablettenanzahl von täglich $18,8 \pm 3,0$ Tabletten die Kriterien der Multimedikation/Polypharmazie, welche als gleichzeitige Verschreibung von mindestens fünf Arzneimitteln definiert wird (Guthrie, et al., 2015, Eckhardt, et al., 2014). Laut einer Studie von Guthrie et al. führt die Multimedikation zu einer erhöhten Rate an Arzneimittelinteraktionen und -nebenwirkung (Guthrie, et al., 2015). Arzneimittelinteraktionen und -nebenwirkungen können zu Krankenhauseinweisungen mit nicht unerheblichen ökonomischen Folgen führen (Eckardt, et al., 2014). Die jährlichen Kosten für UAW-induzierte Krankenhausbehandlungen beliefen sich zwischen 2003 und 2007 in Deutschland auf rund 350 Millionen Euro (Eckardt, et al., 2014). Der ökonomische Aspekt wird durch die hohen Medikamentenkosten, besonders der Immunsuppressiva, zusätzlich verstärkt (Taube, et al., 2014).

Die Analyse des medikamentösen Therapieregimes ($18,8 \pm 3,0$ Tabletten täglich) nach HTx in dieser Studie lässt die laut Literatur niedrige Adhärenz von 70-80% teilweise nachvollziehen (Perez, et al., 2013).

Laut der aktuellen Studienlage können sich die möglichen Folgen der Nicht-Adhärenz (z.B. akute und chronische Abstoßungen, Notwendigkeit einer Retransplantation) und der Multimedikation (Arzneimittelinteraktionen und -nebenwirkungen) jedoch nachweislich direkt auf die Überlebensdauer auswirken und/oder zu hohen Therapiekosten führen. Aus den genannten Gründen ist die Suche nach Möglichkeiten zur Verbesserung der Adhärenz dringend notwendig und wird im Folgenden in Bezug auf die Senkung der Tablettenanzahl sowie die Kostenreduktion und die Verbesserung der Arzt-Patienten-Beziehung diskutiert.

4.3.3. Modelle zur Reduktion der Tablettenanzahl

Im Rahmen der Begleitmedikation gilt die Verwendung von Kombinationspräparaten laut mehreren Studien als effektive Maßnahme zur Verbesserung der Adhärenz über eine Senkung der Tablettenanzahl (Scholze, 2014, Vonend, 2014, Einecke, 2015). Die Immunsuppressiva bieten bei Patienten nach HTx einen weiteren Ansatzpunkt zur Tablettenreduktion. Daher wurde die Entwicklung verschiedener Modelle mit dem Ziel der Reduktion der Tablettenanzahl als ein Schwerpunkt dieser Studie definiert. Überprüft wurden mögliche Einsparungen über eine systematische Adjustierung von CsA (Sandimmun optoral[®] und Sandimmun[®]) (s. **Abbildung 14** und **Tabellen 4, 5**) sowie über die Verwendung eines TAC-Generikums am Beispiel von Crilomus[®] statt Prograf[®] (s. **Tabelle 6**).

4.3.3.1. Ciclosporin A

Unter Verwendung drei verschiedener Modelle (Modell A = keine Dosisänderung, Modell B = Dosisänderung um max. $\pm 5\%$, Modell C = Dosisänderung um max. $\pm 10\%$) sollte überprüft werden, ob eine systematische Anpassung der täglichen immunsuppressiven Therapie am Beispiel von CsA zu einer Reduktion der Tablettenanzahl führen würde.

Durch die Anwendung des Modells A könnte ohne Änderung der Gesamttagesdosis eine mögliche Einsparung der Tablettenanzahl von 24,4% erreicht werden. Die Anwendung des Modells B führte bei einer durchschnittlichen Änderung der Gesamttagesdosis um $1,3 \pm 1,1\%$ bei einer maximalen Änderung der Gesamttagesdosis um fünf Prozent zu einer Reduktion der Tablettenanzahl um 34,3%. Die Verwendung des Modells C führte zu einer Reduktion der Tablettenanzahl um 39,2% bei einer durchschnittlichen Änderung der Gesamttagesdosis um $1,4 \pm 1,2\%$ und einer maximalen Änderung dieser um zehn Prozent (s. **Abbildung 14**).

Die systematische Umverteilung der CsA-Einzeldosen im Modell führte folglich zu einer statistisch hochsignifikanten Reduktion ($p < 0,001$) der täglich einzunehmenden Tablettenanzahl und somit zu einer theoretisch möglichen, jedoch in dieser Arbeit nicht direkt gemessenen Verbesserung der Medikamentenadhärenz. Da die aktuelle Studienlage einen negativen Zusammenhang zwischen Adhärenz und hoher

Tablettenanzahl belegt, wurde in dieser Studie auf eine Messung der Medikamentenadhärenz verzichtet.

Eine verbesserte Medikamentenadhärenz zeigt wiederum einen direkten Einfluss auf das klinische sowie ökonomische Ergebnis und ist ausschlaggebend für die Lebensqualität (Perez, et al., 2013). Adhärente Patienten bieten mit 2,4% im Vergleich zu nicht-adhärennten Patienten mit 11,8% eine deutlich geringere Rate an akuten Abstoßungen und somit ein besseres Langzeitüberleben (Hansen, et al., 2007). Darüber hinaus ist bekannt, dass das Komplikationsmanagement aufgrund von Nicht-Adhärenz eine finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem darstellt (Kugler, 2011). Durch die Verbesserung der medikamentenbezogenen Adhärenz könnte somit eine Verringerung der Gesundheitskosten erreicht werden (Kugler, 2011).

Dem gegenüber steht die kritische Diskussion über die Umsetzbarkeit des theoretischen Modells in den klinischen Alltag.

Allgemein gilt, dass schwankende Immunsuppressiva-Blutspiegel eine Gefahr für das Auftreten von akuten Abstoßungen darstellen (Perez, et al., 2013, Marsen, 2012, Hansen, et al., 2007). Daher sollten Änderungen der Dosierung der Immunsuppressiva idealerweise nur zu geringen Veränderungen der Blutkonzentration führen, um eine gute Bioverfügbarkeit aufrechtzuerhalten (Marsen, 2012).

In Bezug auf die Pharmakokinetik von CsA mit einer Halbwertszeit von circa elf Stunden kann eine asymmetrische Dosierung (z.B. unterschiedliche kumulative Dosierung für die Tablettenzufuhr morgens und abends) vermutlich zu instabilen Immunsuppressiva-Blutspiegeln führen, weshalb die Aufteilung der Gesamttagesdosis auf zwei gleichmäßig über den Tag verteilte Einzeldosen in der Fachinformation empfohlen wird (Novartis Pharma GmbH, 2015). Dieser Empfehlung wurde im Studienzeitraum bei den verschriebenen CsA-Verschreibungen weitestgehend nachgegangen (s. **Tabelle 4**). Derzeit gibt es keine Studie nach HTx oder nach Organtransplantation, die den Einfluss einer ungleichmäßigen Verteilung der Gesamtdosis hinsichtlich einer erhöhten Inzidenz an Abstoßungen oder dem Überleben untersucht hat. Daher basiert die Fachinformation aktuell ausschließlich auf der Pharmakokinetik von CsA. Zudem ist im klinischen Alltag die ungleichmäßige

Verteilung der Gesamttagesdosis von CsA oder anderen Immunsuppressiva wie TAC oder EVL eine gelebte Praxis.

Als weiterer Kritikpunkt an der Umsetzbarkeit des Modells ist die Komplizierung des Dosierungsschemas durch ungleichmäßige Dosisaufteilung (z.B. Gesamttagesdosis 150mg, gleichmäßige Dosisaufteilung = 75mg jeweils morgens und abends, ungleichmäßige Dosisaufteilung = 100mg morgens und 50mg abends) zu nennen, die nachweislich einen negativen Einfluss auf die Patientenadhärenz hat (Jin, et al., 2008).

Zudem ist das Modell dieser Studie in erster Linie nur auf CsA anwendbar. Auf Immunsuppressiva mit einem geringen Dosisstärkenspektrum, wie beispielsweise Prograf® (0,5/1,0/5,0mg) und CellCept® (250/500mg), ist das Modell nur eingeschränkt umsetzbar. Für Verschreibungen von Immunsuppressiva mit einem großen Dosierungsstärkenspektrum wie beispielsweise Certican® (0,25/0,5/0,75/1,0/5,0mg), können die verschriebenen Dosierungen auch ohne Anwendung des Modells gut abgedeckt werden.

Generell ist es jedoch notwendig, dass die behandelnden Transplantationsmediziner die Dosierungsstärken der verschiedenen Immunsuppressiva kennen, um eine möglichst geringe Tablettenanzahl zu verschreiben. Die eingeschränkte Anwendbarkeit auf CsA wird somit relativiert. Unser Modell verdeutlicht, dass es Möglichkeiten gibt, um die Adhärenz zu verbessern.

Folglich konnte durch die systemische Dosisumverteilung im Modell eine signifikante Reduktion der Tablettenanzahl mit der Folge einer vermutlichen Adhärenzsteigerung gezeigt werden. Aufgrund der o.g. Gründe wäre eine Folgestudie zur Prüfung der Umsetzbarkeit in die klinische Praxis mit der Reduktion der Tablettenanzahl und einer prospektiven Messung der Adhärenz wünschenswert.

4.3.3.2. Tacrolimus-Generika

Am Beispiel von TAC wurde überprüft, ob eine Umstellung der Originalpräparate auf Generika mit mehr verfügbaren Dosisstärken bei gleichbleibender Gesamttagesdosis und Dosisverteilung zu einer Tabletteneinsparung führen würde.

Crilomus® ist von aktuell insgesamt acht verschiedenen in Deutschland nach HTx zugelassenen TAC-Generika das einzige Generikum mit zusätzlichen Dosisstärken

(Hasait, 2017). Da alle weiteren generischen Präparate zur Prophylaxe der Transplantatabstoßung nach HTx nicht die Vielfalt der Dosierungen bieten, beschränkten wir uns in dieser Studie auf das Präparat Crilomus[®].

Aktuell liegen mehrere Studien über die Verwendung von Crilomus[®] nach HTx vor. Sowohl bei Konversion von Prograf[®] zu Crilomus[®] als auch bei dem de novo-Gebrauch von Crilomus[®] lagen nach einer sechsmonatigen Einnahme keine statistisch signifikanten Unterschiede der mittleren Talspiegel vor (Spence, et al., 2012, Dhungel, et al., 2013). Darüber hinaus konnten vergleichbare Zahlen bezüglich der Raten von akuten Abstoßungen, Posttransplantationsdiabetes, opportunistischen Infektionen und dem Überleben gezeigt werden (Dhungel, et al., 2013).

Die Sicherheit und Effektivität des TAC-Generikums Crilomus[®] konnten somit sowohl in de novo- als auch in Konversionsstudien nachgewiesen werden. Durch die zusätzlichen generischen Dosierungsstärken von 0,75mg und 2,0mg bietet Crilomus[®] gemessen an unserem Patientenkollektiv die Möglichkeit der eindeutigen Senkung der Tablettenanzahl.

In dieser Studie wurde gezeigt, dass eine Umstellung aller Verschreibungen von Prograf[®] (Originalpräparat: 0,5/1,0/5,0mg) auf Crilomus[®] (Generikum: 0,5/0,75/1,0/2,0/5,0mg) zu einer statistisch hochsignifikanten Einsparung ($p < 0,001$) von insgesamt 20,8% der Tablettenanzahl in dem Patientenkollektiv führen würde.

4.3.4. Modelle zur Reduktion der Kosten

Im ersten und zweiten Jahr nach HTx verursachen vor allem akute Abstoßungen und virale Infektionen sehr hohe Kosten (Marsen, 2012). Ab dem dritten Jahr nach HTx gelten die Immunsuppressiva als größter Kostenpunkt (Marsen, 2012). Hohe Therapiekosten, beispielsweise verursacht durch Zuzahlungen bei verschreibungspflichtigen Medikamenten sowie Krankenhausaufenthalte (Haufe Verlag, 2012), beeinflussen die Adhärenz nachweislich negativ (Jin, et al., 2008, Hansen, et al., 2007) und wirken sich zusätzlich negativ auf die systemischen Kosten aus (Vollmar, et al., 2015). In unserer Studie wurde eine mögliche Kosteneinsparung über eine systemische Adjustierung von Sandimmun optoral[®] (s. **Tabelle 7**) sowie die Verwendung verschiedener TAC-Generika statt Prograf[®] (s. **Abbildung 15** und **Tabelle 8, 9**) überprüft.

4.3.4.1. Immunsuppressiva

Als Beispiel für die Kostenanalyse der Immunsuppressiva wurde Sandimmun optoral[®] ausgewählt. Die Kosten für Sandimmun optoral[®] sind direkt und linear dosisabhängig ($0,05 \pm 0,003 \text{€}/\text{mg}$ Sandimmun optoral[®]) und somit unabhängig von der Tablettenanzahl. Eine systematische Anpassung der täglichen immunsuppressiven Therapie durch die Umverteilung der Einzeldosen bei gleichbleibender Gesamttagesdosis (Modell A) am Beispiel von CsA ergab somit keine signifikante Kosteneinsparung (s. **Tabelle 7**).

4.3.4.2. Tacrolimus-Generika

In dieser Studie wurden das aktuell teuerste (Crilomus[®]) und das preisgünstige TAC-Generikum (Tacpan[®]) hinsichtlich der Kosten mit dem Originalpräparat Prograf[®] verglichen (Hasait, 2017).

Die theoretische Verwendung von generischen TAC-Präparaten führte in unserem Patientenkollektiv je nach verwendetem Generikum zu einer statistisch hochsignifikanten Kosteneinsparung ($p < 0,001$) zwischen 19,2% (Crilomus[®], 528.193,01€ jährlich) und 24,1% (Tacpan[®], 662.561,21€ jährlich). Im Modell konnte somit eine eindeutige Kosteneinsparung durch den Einsatz von Generika in der immunsuppressiven Therapie bewiesen werden (s. **Abbildung 15**).

Eine Kostenreduktion durch den Einsatz von Crilomus[®] im Vergleich zum Originalpräparat Prograf[®] wurde in mehreren Studien nachgewiesen. Eine Studie von Momper et al. zeigte bei Umstellung des immunsuppressiven Therapieregimes von Patienten nach NTx und Lebertransplantation von Prograf[®] auf Crilomus[®] eine mittlere Kosteneinsparung von 26% (Momper, et al., 2011). Zusätzlich konnte die Studie einen geringeren Kosteneigenanteil für die Patienten nachweisen (Momper, et al., 2011). Rosenberg et al. legten bei ihrer Studie besonderen Augenmerk auf die beim Einsatz von Generika zusätzlich entstehenden Kosten durch das hinzukommende Monitoring der Blutkonzentration. Trotz des zusätzlich notwendigen Monitorings bei der Konversion von Prograf[®] auf Crilomus[®] konnte eine tägliche Kosteneinsparung von 23% gezeigt werden (Rosenborg, et al., 2014). Die Studienlage ist mit der in dieser Arbeit berechneten Kosteneinsparung von 19,2% vergleichbar.

Zudem wurde die Kosteneinsparung durch das Generikum Tacpan[®] in mehreren Studien nachgewiesen. Basu et al. berichtete über eine mittlere Einsparung von 1.700 US\$ pro Patient im ersten Jahr nach HTx durch den Generikagebrauch im Vergleich zu Originalpräparaten (Basu, et al., 2012). In der Studie von Vollmar et al. konnte durch den Einsatz von Tacpan[®] eine statistisch signifikante Kostenreduktion ($p < 0,001$) von im Mittel 21,8% gezeigt werden (Vollmar, et al., 2015). Das Ergebnis zur Kosteneinsparung durch den Einsatz von Tacpan[®] ist mit der in dieser Arbeit berechneten Einsparung von 24,1% sehr gut vergleichbar.

Die in der vorliegenden Arbeit berechnete Kostenreduzierung durch den Gebrauch von Generika in der immunsuppressiven Therapie nach HTx ist insgesamt gut mit den veröffentlichten Studienergebnissen vereinbar. Laut Vollmar et al. würde die reale Kostenreduktion durch eine Umstellung von Originalpräparaten auf Generika aufgrund von Rabattverträgen zwischen Arzneimittelherstellern und Krankenversicherungen de facto zusätzlich deutlich höher ausfallen (Vollmar, et al., 2015).

Daneben kommt der Generikaeinsatz den Forderungen der Krankenkassen nach einer kostengünstigeren Erhaltungstherapie für das Transplantatüberleben entgegen (Marsen, 2012). Folglich würde die Verwendung von generischen immunsuppressiven Präparaten nach HTx zu einer Reduktion der systemischen Kosten führen (Vollmar, et al., 2015). Im Gegensatz dazu würde eine Umstellung keine direkte Kosteneinsparung für die einzelnen Patienten bewirken. Laut Mitteilung des Bundesministeriums für Gesundheit beträgt die Zuzahlung für verschreibungspflichtige Medikamente bei gesetzlich Krankenversicherten zehn Prozent des Arzneimittelpreises, mindestens aber fünf und maximal zehn Euro (Bundesministerium für Gesundheit, 2017).

Die Kostenübernahme für Medikamente von Patienten mit privater Krankenversicherung sind vom jeweiligen Tarif abhängig und werden deshalb im Folgenden nicht weiter behandelt (Haufe Verlag, 2012). Da die Kosten für alle Immunsuppressiva bei einer Verpackungsgröße von N3 über 100 Euro liegen und somit zu einer pauschalen Zuzahlung von zehn Euro führen, ist durch die Umstellung auf generische Präparate keine direkte Kosteneinsparung für gesetzlich versicherte Patienten zu erreichen. Der Generikaeinsatz würde somit zu einer systemischen, aber nicht patientenbezogenen Kosteneinsparung führen.

Der Einsatz von Generika ist im Allgemeinen umstritten, die Vor- und Nachteile werden in der aktuellen Literatur diskutiert: Als ein Kritikpunkt wird dabei angeführt, dass die generischen Präparate zur Zulassung nicht direkt an Organtransplantierten untersucht, sondern ausschließlich in Bioäquivalenzstudien an gesunden Probanden getestet werden müssen (Melilli, et al., 2015). Zudem wird kritisiert, dass die Datenlage bezüglich klinischer Studien über Generika sehr begrenzt ist und darüber hinaus nicht für den Gebrauch repräsentativ ist (Harrison, et al., 2012). Der willkürliche Wechsel zwischen verschiedenen generischen Präparate eines Wirkstoffs kann als weiterer kritischer Punkt genannt werden (Harrison, et al., 2012).

Ein großes Problem beim Einsatz von generischen Präparaten stellt die teils große Unsicherheit auf Patientenseite dar. Eine Studie von Vollmar et al. aus dem Jahr 2015 zur Untersuchung des TAC-Generikums Tacpan[®] verdeutlicht die Zweifel gegenüber dem Generikagebrauch. Lediglich 25 der gefragten 95 Patienten willigten ein, an der Studie teilzunehmen und das Generikum einzunehmen. Fünf der 25 an der Studie teilnehmenden Patienten brachen die Studie aufgrund von „milden UAW“ ab. Diese fünf Patienten werden in der Studie als „äußerst zurückhaltend und skeptisch Generika gegenüber“ beschrieben. Der Großteil der Patienten (60%) entschied sich am Ende der Studie wieder die Originalpräparate einzunehmen, ohne dabei einen bestimmten Grund zu nennen. Laut Vollmar et al. reflektiert dieses Ergebnis das Misstrauen der Patienten gegenüber Generika. (Vollmar, et al., 2015)

Um dem Misstrauen seitens der Patienten entgegenzuwirken, ist eine gute Arzt-Patienten-Beziehung anzuraten. Ziel ist es, durch eine hohe Transparenz und eine aktive Einbindung des Patienten in den gemeinsamen Entscheidungsprozess mit dem Arzt eine Vertrauensbasis zu schaffen und so die Adhärenz zu steigern (Wohlrab, 2014, Matthes & Albus, 2014). In diesem Rahmen ist es die Aufgabe des behandelnden Mediziners, den Patienten mit genügend Informationen zu versorgen und beispielsweise den möglichen Einsatz von Generika offen zu diskutieren.

Den negativen Aspekten stehen die Stärken der Generika gegenüber. Generische Präparate verfügen über viele Ansatzpunkte zur Verbesserung der Patientenadhärenz, wie zusätzliche Dosierungsstärken und verschiedene farbliche Kennzeichnungen (Barten, 2015b).

Eine gesteigerte Patientenadhärenz führt wiederum zu einem verbesserten klinischen Überleben und zu einer Steigerung der Lebensqualität. Zudem ergab eine

Studie von Marsen eine unkomplizierte klinische Umsetzung der Umstellung auf generische Präparate durch die Integration in routinemäßigen Nachsorgeterminen. Weiterhin führt der Gebrauch von Generika zu einer Kostenreduktion im Gesundheitssystem. (Marsen, 2012)

Die überwiegend positiv diskutierte Studienlage zu generischen Präparaten sowie die in dieser Studie gezeigten Einsparungspotentiale in Bezug auf die Tablettenanzahl und die Kosten könnten den Anlass geben, generische Immunsuppressiva mehr in der klinischen Praxis einzusetzen. Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Umsetzung in den klinischen Alltag ist die personalisierte Pharmakotherapie mit einer ausreichenden Patienteninformation, einem gründlichen Monitoring der Talspiegel und UAW. Darüber hinaus werden aussagekräftige randomisierte Studien mit großer Patientenzahl dringend gebraucht, um der Unsicherheit gegenüber Generika auf Seiten der Ärzte und Patienten zu begegnen.

4.3.5. Einfluss der ambulanten Nachsorge auf die Blutspiegel der Immunsuppressiva

Allgemein erfolgt die Nachsorge der Patienten nach HTx in regelmäßigen Abständen am Transplantationszentrum. Ein weiteres Ziel unserer Studie war es, den Einfluss der Nachsorge, gemessen an den ambulanten Vorstellungen, auf die Dosisänderungen der Immunsuppressiva zu messen. Bei einem Visitenabstand von acht oder mehr Monaten zeigte sich im Vergleich zu einem Visitenabstand von weniger als acht Monaten ein statistisch signifikant höherer Anteil von Verschreibungen mit Dosisänderungen ($p=0,012$), besonders aufgrund supra-therapeutischer Immunsuppressivaspiegel (s. **Abbildungen 16, 17, 18**).

Blutspiegel außerhalb des Immunsuppressiva-Zielbereichs werden häufig durch eine mangelnde Patientenadhärenz verursacht und können Komplikationen wie Abstoßungen bedingen und sich somit direkt auf das Überleben der Patienten nach HTx auswirken (Perez, et al., 2013). Einerseits stellt sich die Frage, warum Patienten nicht regelmäßig die Visiten in der Ambulanz wahrnehmen, andererseits, weshalb bei diesen Patienten signifikant mehr Abweichungen vom Zielspiegel vorliegen. Da sich die beiden Aspekte gegenseitig bedingen bzw. voneinander abhängen, ist eine getrennte Beantwortung nicht möglich. In der Literatur werden diverse Einflussfaktoren auf die Patientenadhärenz diskutiert (s. **Abbildung 7**). Patienten mit geringer Symptombelastung weisen nachweislich eine deutlich schlechtere Adhärenz

auf als Patienten mit einer ausgeprägten Beschwerdesymptomatik (Jin, et al., 2008, Möbes, 2003, Hansen, et al., 2007). Zudem wirkt sich eine schlechte Arzt-Patienten-Beziehung negativ auf die Patientenadhärenz aus (Hansen, et al., 2007). Da der Aufbau einer guten Arzt-Patienten-Beziehung durch große Visitenabstände behindert wird, stellt dieser Einflussfaktor einen Erklärungsansatz für die Blutspiegel außerhalb des Zielbereichs dar. Zu den Faktoren, die die Medikamentenadhärenz direkt beeinflussen, gehört neben der in den oberen Abschnitten bereits erläuterten hohen Tablettenanzahl auch der Medikamenten- und/oder Dosiswechsel (Gordon, et al., 2009), ein komplexes Dosierungsschema (Gordon, et al., 2009), UAW (Eckhardt, et al., 2014, Guthrie, et al., 2014) sowie eine durch unzureichende Aufklärung über die einzelnen Medikamente bedingtes mangelndes Verständnis seitens der Patienten über den Nutzen und die Notwendigkeit der richtigen und vollständigen Medikamenteneinnahme (Pasina, et al., 2014).

Um die Adhärenz der am UHZ transplantierten Patienten zu verbessern, wurden in den letzten zwei Jahren verschiedene Maßnahmen im Rahmen der ambulanten Nachsorge eingeführt. Zur Vermeidung von langen Zeitabständen zwischen den Arztbesuchen wurde ein in der aktuellen Literatur empfohlenes engmaschiges und systematisches Nachsorgesystem (Matthes & Albus, 2014, Jin, et al., 2008, Hansen, et al., 2007) etabliert. Im Rahmen der Ambulanzbesuche wird die Beschwerdesymptomatik im Rahmen eines Arztgespräches erfragt. Zusätzlich erhalten die Patienten bei den Nachsorgeterminen, wie auch nach jedem Klinikaufenthalt, einen aktuellen Medikamentenplan. Laut einer Umfrage von Gordon et al. empfinden mehr als die Hälfte der Patienten einen verständlichen Medikamentenplan als sehr hilfreich (Gordon, et al., 2009). Zusätzlich werden den Patienten bei Entlassung nach HTx und bei den Nachsorgeterminen „Medikamentengespräche“ mit einem Herzchirurgen, Kardiologen oder Pharmazeuten angeboten. In diesen Gesprächen soll die Medikamentenadhärenz durch Erklärungen bezüglich der Medikamentenfunktion, richtigen Einnahme, möglichen UAW und beispielsweise des Verhaltens während Fernreisen verbessert werden. Darüber hinaus steht das UHZ den Hausärzten der Patienten bei Fragen besonders bezüglich der medikamentösen Therapie jederzeit zur Verfügung. Auch bei einer Spiegelmessung der Immunsuppressiva in der Hausarztpraxis erfolgt die Dosisanpassung in der Regel durch den Transplantationsmediziner des UHZ. Da sich diese Arbeit auf den Zeitraum vom 01.01.2009 bis 31.12.2015 beschränkt, bleibt der Effekt der erläuterten

Maßnahmen abzuwarten, da die diese (engmaschiges Nachsorgesystem, Medikamentenplan, „Medikamentengespräch“) erst in den letzten beiden Jahren umgesetzt wurden.

Die vorliegende Arbeit konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Visitenabstand und dem Erreichen der Zielspiegel zeigen. Die dafür verantwortliche Patientenadhärenz kann durch die verschiedenen Einflussfaktoren (Symptombelastung, Arzt-Patienten-Beziehung und Medikamentenadhärenz) bzw. deren Kombination reguliert werden. Mit Hinblick auf die angestrebte individualisierte Medizin sollten keine starren Konstrukte zur Verbesserung der Patientenadhärenz verfolgt, sondern Individuum-spezifische Anpassungen vorgenommen werden.

4.4. Schlussfolgerungen

Die HTx gilt als Goldstandard in der Behandlung der therapierefraktären, terminalen Herzinsuffizienz. Besonders durch die unter anderem ständige Weiterentwicklung der Immunsuppressiva werden heutzutage eine hohe Lebensqualität und ein gutes Langzeitüberleben ermöglicht. Die Optimierung der Einflussfaktoren auf die Adhärenz und somit das Überleben von Patienten nach HTx, wie beispielsweise die Höhe der Tablettenanzahl, gewinnt zunehmend an Bedeutung.

Die Fragestellungen dieser Studie konnten unter anderem durch die Entwicklung verschiedener Modelle mit dem Ziel der theoretischen Reduktion der Tablettenanzahl und der Kosten durch die Optimierung der Dosierungsschemata von Immunsuppressiva und den Einsatz von Generika mit zusätzlichen Dosierungsstärken beantwortet werden.

Eine Folgestudie zur Prüfung der Umsetzbarkeit der Modelle in die klinische Praxis sowie der pharmakokinetischen Veränderungen durch das asymmetrische Dosierungsregime ist wünschenswert. Die insgesamt positiv diskutierte Studienlage zu generischen Präparaten könnte den Anlass geben, generische Immunsuppressiva verstärkt im klinischen Alltag nach HTx einzusetzen. Darüber hinaus werden aussagekräftige randomisierte Studien mit großer Patientenzahl dringend gebraucht, um der Unsicherheit gegenüber Generika auf Seiten der Ärzte und Patienten zu begegnen.

Die Wichtigkeit engmaschiger Visiten zeigte sich besonders bei Patienten mit mangelnder oder fehlender Adhärenz. Ein systemisches und engmaschiges Nachsorgesystem ist somit von großer Bedeutung und sollte auch im Langzeitverlauf noch konsequenter umgesetzt werden.

4.5. Limitationen der Arbeit

Die vorliegende Studie wurde als retrospektive Untersuchung durchgeführt. Somit bietet sie nicht die Vorteile einer prospektiven Studie, wie beispielsweise die gezielte Datenerhebung entsprechend der Fragestellung. Die verschiedenen Ziele der Studie, zu denen die Entwicklung von Modellen mit dem Ziel der Reduktion der Tablettenanzahl und Kosten gehört, konnten erreicht werden. Die Auswirkungen bei Umsetzung der Modelle in der klinischen Praxis insbesondere bezüglich der Adhärenz konnten jedoch nicht direkt gemessen werden und wurden deshalb basierend auf der aktuellen Literatur diskutiert.

Zudem führt der kurze Studienzeitraum in Kombination mit der in den letzten Jahren sehr geringen Anzahl an zur Verfügung stehenden Spenderherzen in Deutschland zu einer relativ kleinen Studienpopulation.

Die einzelnen Patienten wurden abhängig von dem Transplantationszeitpunkt über unterschiedlich lange Zeiträume beobachtet. Dies führte zu einer deutlich höheren Patientenanzahl innerhalb der ersten sechs Visiten im Vergleich zu den darauffolgenden Visiten. Da wir eine möglichst hohe Aussagekraft bezüglich der Auswertung der am häufigsten eingesetzten Begleitmedikation durch eine hohe Patientenanzahl anstreben, wurde die Analyse der Begleitmedikation auf die ersten sechs Visiten beschränkt.

5. Zusammenfassung

Die lebenslange und konsequente Einnahme der immunsuppressiven Medikamente ist für den langfristigen Erfolg einer Herztransplantation mitentscheidend. Diese setzt eine hohe Adhärenz voraus, welche unter anderem von der Tablettenanzahl und vom Visitenabstand abhängig ist.

In dieser retrospektiven Studie erfolgte die Analyse der immunsuppressiven Therapie, der Begleitmedikation sowie der hierdurch entstandenen Kosten aller im Zeitraum von 2009 bis 2014 am Universitären Herzzentrum Hamburg herztransplantierte Patienten. Für CsA wurde eine mögliche Reduktion der Tablettenanzahl mittels systematischer Optimierung der Dosierung anhand dreier Modelle (keine, max. $\pm 5\%$ bzw. $\pm 10\%$ Dosisänderung) untersucht. Dagegen wurde für das Immunsuppressivum TAC eine Einsparung der Tablettenanzahl durch eine Umstellung der Muttersubstanz Prograf[®] auf das Generikum Crilomus[®] mit zusätzlichen Dosierungsstärken im Vergleich zu Prograf[®] analysiert. Sowohl für CsA als auch für TAC erfolgte eine Kostenanalyse nach der Tablettenreduktion. Zudem wurde die Einhaltung der Ziel-Blutspiegel der Immunsuppressiva in Abhängigkeit vom Visitenabstand untersucht.

Das Patientenkollektiv war mit einem Alter von $48,9 \pm 11,9$ Jahren, einem Anteil von 84,1% männlichen Empfängern und einer dilatativen Kardiomyopathie als Hauptindikation (52,4%) mit aktuellen internationalen und nationalen Datenbanken vergleichbar. Die mittlere tägliche Anzahl aller Tabletten betrug $18,8 \pm 3,0$ Tabletten (60% Begleitmedikamente, 40% Immunsuppressiva) über den gesamten Studienzeitraum. Die CsA-Modelle führten zu einer Reduktion der Tablettenanzahl zwischen 24,4% (ohne Dosisänderung) und 39,2% (max. $\pm 10\%$ Dosisänderung) ohne eine signifikante Kosteneinsparung. Die Umstellung von Prograf[®] auf Crilomus[®] führte zu einer Einsparung der Tablettenanzahl um 20,8% und zu einer Kostenreduktion um 19,2% (528.193,01€ jährlich). Visitenabstände von acht und mehr Monaten korrelierten mit zu hohen Ziel-Blutspiegel der Immunsuppressiva als Zeichen der Überimmunsuppression.

Die Studienziele zur Reduktion der Tablettenanzahl von CsA und TAC wurden durch die Optimierung der Dosierung für CsA und die Verwendung eines Generikums mit zusätzlichen Dosierungsstärken für TAC erreicht. Daraus ergibt sich, dass eine konsequente Einsparung von Tabletten für die Immunsuppressiva CsA und TAC eine

Verbesserung der Adhärenz ermöglicht. Zudem sind zur Vermeidung einer Überimmunsuppression kürzere Visitenabständen zur Kontrolle der immunsuppressiven Blutspiegel unerlässlich. Die Bestätigung unserer Studienergebnisse durch eine multizentrische, prospektive Adhärenz-Studie wäre wünschenswert.

6. Summary

A lifelong and consequent application of immunosuppressive drugs is crucial for the long-term success of a heart transplantation. This requires a high adherence which among others depends on the number of pills and the time between visits.

In this retrospective study, the analysis of the immunosuppressive therapy, the concurrent medication and the resulting costs of all heart transplanted patients between 2009 to 2014 at the University Heart Center Hamburg were analysed. For CsA, a possible reduction in the number of pills was systematically optimized by developing three models (no change of dose, max. $\pm 5\%$ resp. $\pm 10\%$ change of dose). In contrast a reduction of the number of pills for the immunosuppressive drug TAC was achieved by replacing the brand-name drug Prograf[®] by the generic drug Crilomus[®] (with additional dosing levels compared to Prograf[®]). For both CsA and TAC, a cost analysis was performed after pill reduction. Furthermore, the correlation between adherence to the targeted blood levels of the immunosuppressive drugs and the time between visits was analysed.

The patient population was comparable to current international and national databases, with an average age of $48,9 \pm 11,9$ years, a portion of 84,1% male recipients and a dilated cardiomyopathy as main indication (52,4%). In average the overall number of pills per day was $18,8 \pm 3,0$ pills (60% concurrent medication, 40% immunosuppressive drugs) over the entire study period. The CsA models resulted in a volume reduction of pills between 24,4% (without change of dose) and 39,2% (max. $\pm 10\%$ change of dose) without significant cost savings. Replacement of Prograf[®] by Crilomus[®] resulted in a 20,8% volume reduction of pills and a cost reduction of 19,2% (528.193,01€ annual). Time between visits of eight and more months correlated with excessively high blood levels of the immunosuppressive drugs as a sign of over-immunosuppression.

The study objectives to reduce the number of pills of CsA and TAC were achieved by optimizing the dosage for CsA and using generic drugs with additional dosing levels. A consistent saving of pills for the immunosuppressive drugs CsA and TAC helps to improve the adherence. In addition, to avoid over-immunosuppression, higher frequency of visits to control the immunosuppressive blood levels is necessary. The confirmation of our study findings by a multicenter, prospective adherence study would be desirable.

7. Literaturverzeichnis

1. Aliabadi, A., Cochrane, A. B. & Zuckermann, A. O., 2012. Current strategies and future trends in immunosuppression after heart transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*, Oktober, 17(5), pp. 540-545.
2. Astellas Pharma GmbH, 2015. *Fachinformation Prograf Hartkapseln*, s.l.: s.n.
3. Barten, M. J., 2015a. Die Bedeutung der Adhärenz nach Organtransplantation. *Forum Sanitas - Das informative Medizinmagazin*, Issue 1, pp. 36-38.
4. Barten, M. J., 2015b. Umstellung der Immunsuppression - Risiko - Ja oder Nein?. *DIATRA*, Issue 3, pp. 21-23.
5. Basu, G. et al., 2012. Generic Tacrolimus Based Immunosuppression among Renal Allograft Recipients in India. *Transplantation*, 27 November, 94(10S), p. 595.
6. Bernhardt, A. & Reichenspurner, H., 2013. Zur ISHLT-Leitlinie: Immunsuppression nach Herztransplantation. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, Februar, 27(1), pp. 65-72.
7. Boeken, U. & Lichtenberg, A., 2015. Ist die Herztransplantation auch 2015 noch der therapeutische Goldstandard bei terminaler Herzinsuffizienz?. *Aktuelle Kardiologie*, 4(3), pp. 160-168.
8. Botta, D. M., 2016. *Heart Transplantation Medication*. [Online] Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/429816-medication> [Zugriff am 4 Januar 2018].
9. Bundesministerium für Gesundheit, 2017. www.bundesgesundheitsministerium.de. [Online] Available at: <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/themen/krankenversicherung/arzneimittelversorgung/zuzahlung-und-erstattung.html> [Zugriff am 3 April 2017].
10. Czejka, M., 2016. www.slideplayer.org. [Online] Available at: <http://slideplayer.org/slide/10655984/> [Zugriff am 17 12 2017].

11. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie & Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL, 2013. *ESC Pocket Guidelines - Leitlinien für das Management der arteriellen Hypertonie*. [Online] Available at: https://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/2014_Pocket-Leitlinien_Arterielle_Hypertonie.pdf [Zugriff am 16 Mai 2017].
12. Dhungel, V., Colvin-Adams, M. M. & Eckmann, P. M., 2013. Short-Term Outcomes in Heart Transplant Recipients Treated with Generic Tacrolimus Compared to Prograf. *Open Journal of Organ Transplant Surgery*, 3(2), pp. 19-21.
13. DSO, 2016. *Zahl der Herztransplantationen in Deutschland von 1999 bis Ende 2015*, Frankfurt am Main: s.n.
14. DSO, 2017. *Jahresbericht 2016 - Organspende und Transplantation in Deutschland*, Frankfurt am Main: s.n.
15. DSO, 2018. www.dso.de. [Online] Available at: <https://www.dso.de> [Zugriff am 23 Januar 2018].
16. Eckardt, R., Steinhagen-Thiessen, E., Kämpfe, S. & Buchmann, N., 2014. Polypharmazie und Arzneimitteltherapiesicherheit im Alter - Strategien zur Verbesserung. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, pp. 293-301.
17. Eckhard, M. et al., 2010. Posttransplantationsdiabetes - Diagnostische und therapeutische Strategien. *Der Diabetologe*, 21 August, 6(6), pp. 460-468.
18. Einecke, D., 2015. Polypille zur KHK-Sekundärprävention - Neue Option für Compliance-schwache Patienten. *MMW - Fortschritte der Medizin*, Dezember, 157(21), p. 86.
19. Erdmann, E., 2006. *Klinische Kardiologie*. 6 Hrsg. Heidelberg: Springer.
20. ESC, 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*, 20 Mai, pp. 2129-2200.
21. Flammer, A. J., Ruschitzka, F. & Mermann, M., 2009. Langzeitergebnisse nach Herztransplantation. *Kardiovaskuläre Medizin*, 12(10), pp. 266-272.
22. Gerdemann, A., Griese, N. & Schulz, M., 2008. Interaktionen: Statine und Makrolide. *Pharmazeutische Zeitung online*, März.

23. Gordon, E. J. et al., 2009. Medication-taking among adult renal transplant recipients: barriers and strategies. *Transplant International*, Mai, 22(5), pp. 534-545.
24. Guthrie, B., Makubate, B., Hernandez-Santiago, V. & Dreischulte, T., 2015. The rising tide of polypharmacy and drug-drug interactions: population database analysis 1995-2010. *BMC Medicine*, 7 April, 13(74), pp. 1-10.
25. Halloran, P. F., 2004. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *The New England Journal of Medicine*, 23 Dezember, 351(26), pp. 2715-2729.
26. Hansen, R., Seifeldin, R. & Noe, L., 2007. Medication Adherence in Chronic Disease: Issues in Posttransplant Immunosuppression. *Transplantation Proceedings*, 39(5), pp. 1287-1300.
27. Harrison, J. J. et al., 2012. Generic Immunosuppression in Solid Organ Transplantation: A Canadian Perspective. *Transplantation*, 15 April, 93(7), pp. 657-665.
28. Hasait, N., 2017. *Tacrolimus Generika mit Zulassung nach Herztransplantation und Preisen (Ataxx Liste Stand 07.03.2017)*, Hamburg: s.n.
29. Haufe Verlag, 2012. *Krankenversicherung 2012 - Zahlen, Daten, Fakten - Gesetzlich und privat, Versicherungspflicht, Entscheidungshilfen*. s.l.:Haufe Verlag.
30. Hexal AG, 2015a. *Gebrauchsinformation Crilomus®*, s.l.: s.n.
31. Hexal AG, 2015b. *www.hexal.de*. [Online] Available at:https://www.hexal.de/praeparate/otc/index_hxmod_id_814_ws_tacrolimus_med_crilomus.php?id=814&ws=tacrolimus&med=crilomus&id=814&ws=tacrolimus&med=crilomus [Zugriff am 10 Mai 2017].
32. Hoffmeier, A. et al., 2002. Tumorerkrankungen nach Herztransplantation. *Zeitschrift für Kardiologie*, 91(12), pp. 1013-1023.
33. Hofmann, H. & Schöffski, O., 2008. Generika und Biosimilars. In: *Pharmabetriebslehre*. Berlin Heidelberg: Springer, pp. 397-412.
34. Hummel, M. et al., 1991. Therapie der terminalen Herzinsuffizienz durch Herztransplantation. *Klinische Wochenschrift*, August, 69(12), pp. 495-505.

35. ISHLT, 2012. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: 29th Official Adult Heart Transplant Report - 2012. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Oktober, 31(10), pp. 1052-1064.
36. ISHLT, 2013. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirtieth Official Adult Heart Transplant Report - 2013; Focus Theme: Age. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Oktober, 32(10), pp. 951-964.
37. ISHLT, 2016. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-third Adult Heart Transplantation Report - 2016; Focus Theme: Primary Diagnostic Indications for Transplant. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Oktober, 35(10), pp. 1158-1169.
38. ISHLT, 2017. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-fourth Adult Heart Transplantation Report - 2017; Focus Theme: Allograft ischemic time. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, Oktober, 36(10), pp. 1037-1046.
39. Jackson, K. C. et al., 2008. Adherence with Multiple-Combination Antihypertensive Pharmacotherapies in a US Managed Care Database. *Clinical Therapeutics*, August, 30(8), pp. 1558-1563.
40. Jin, J., Sklar, G. E., Oh, V. M. S. & Li, S. C., 2008. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Journal of Therapeutics and Clinical Risk Management*, Februar, 4(1), pp. 269-286.
41. Kugler, C., 2011. Medikamentenbezogene Non-Adherence und Symptombelastung nach Herztransplantation. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, Band 25, pp. 20-25.
42. Kugler, C. et al., 2007. Compliance nach Organtransplantation - Einfluss von Lebensqualität und Arzt-Patienten-Beziehung. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, pp. 40-44.
43. Lüllmann, H., Mohr, K., Wehling, M. & Hein, L., 2016. *Pharmakologie und Toxikologie - Arzneimittelwirkungen verstehen- Medikamente gezielt einsetzen*. 18. Auflage Hrsg. Stuttgart New York: Georg Thieme Verlag.

44. Möbes, J., 2003. Compliance: Neue Positionen am Beispiel des Diabetes mellitus. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, 79(5), pp. 238-243.
45. Marsen, T. A., 2012. How Safe Is Conversion from Tacrolimus to Its Generic Drug? - A Single Center Experience. *Open Journal of Nephrology*, Dezember, 2(4), pp. 72-77.
46. Matthes, J. & Albus, C., 2014. Verbesserung und Auswirkungen medikamentöser Therapietreue - Selektive Literaturübersicht am Beispiel der antihypertensiven Therapie. *Deutsches Ärzteblatt*, 111(4), pp. 41-47.
47. Mehra, M. R., 2006. Contemporary Concepts in Prevention and Treatment of Cardiac Allograft Vasculopathy. *American Journal of Transplantation*, Juni, 6(6), pp. 1248-1256.
48. Melilli, E. et al., 2015. Is The Use of Adoport Generic Tacrolimus In The Renal Transplant Safe?. *Nephrology Dialysis Transplantation*, Band 30, pp. iii634-iii661.
49. Momper, J. D. et al., 2011. The Impact of Conversion From Prograf to Generic Tacrolimus in Liver and Kidney Transplant Recipients With Stable Graft Function. *American Journal of Transplantation*, September, 11(9), pp. 1861-1867.
50. Neubauer, K., 2012. Mit Soarian zum digitalen Krankenhaus. *inside: health IT SPECIAL*, April, pp. 68-71.
51. Novartis Pharma GmbH, 2015. *Fachinformation Sandimmun Optoral Weichkapseln*, s.l.: s.n.
52. Novartis Pharma GmbH, 2016. *Fachinformation Certican Tabletten*, s.l.: s.n.
53. Pasina, L. et al., 2014. Medication Non-Adherence Among Elderly Patients Newly Discharged and Receiving Polypharmacy. *Drugs & Aging*, April, 31(4), pp. 283-289.
54. Perez, A. B. M. et al., 2013. Medication Adherence in Patients Who Undergo Cardiac Transplantation. *Transplantation Proceedings*, Dezember, 45(10), pp. 3662-3664.
55. Perger, L. & Fattinger, K., 2012. Generika und Arzneimittelverschreibung. *Schweizerisches Medizin Forum*, 12(11), pp. 237-240.

56. Pethig, K. et al., 2000. Langzeitbetreuung nach Herztransplantation - eine Bestandsaufnahme. *Zeitschrift für Kardiologie*, Februar, 89(2), pp. 93-99.
57. Reichart, D., Reichenspurner, H. & Barten, M. J., 2017. Renal Protection Strategies after Heart Transplantation. *Clinical Transplantation*, 19 November.
58. Rosenborg, S. et al., 2014. Systematic conversion to generic tacrolimus in stable kidney transplant recipients. *Clinical Kidney Journal*, April, 7(2), pp. 151-155.
59. Rottlaender, D., Scherner, M., Schneider, T. & Erdmann, E., 2007. Multimedikation, Compliance und Zusatzmedikation bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 132(4), pp. 139-144.
60. Schmauss, D. & Meiser, B., 2010. Immunsuppression nach Herz- und Lungentransplantation. *Der Nephrologe*, 21 März, 5(2), pp. 126-132.
61. Schmid, C., Hirt, S. & Scheld, H. H., 2009. *Leitfaden Herztransplantation*. 3 Hrsg. s.l.:Steinkopff Verlag.
62. Schmid, C., Schmitto, J. D. & Scheld, H. H., 2003. *Herztransplantation in Deutschland - Ein geschichtlicher Überblick*. 1 Hrsg. Berlin Heidelberg: Springer.
63. Scholze, J., 2014. Therapie der Hypertonie zwischen Erfolgen und Misserfolgen, Leitlinien und ärztlicher Therapiefreiheit. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 139(48), p. 2440.
64. Schrem, H. et al., 2009. Nachsorge bei Organtransplantierten. *Deutsches Ärzteblatt*, 27 Februar, 106(9), pp. 148-156.
65. Simmenroth-Nayda, A. et al., 2002. Empfehlungen zur Umstellung von Originalpräparaten auf Generika. *Zeitschrift für Allgemeinmedizin*, Band 78, pp. 284-286.
66. Spence, M. M., Nguyen, L. M., Hui, R. L. & Chan, J., 2012. Evaluation of Clinical and Safety Outcomes Associated with Conversion from Brand-Name to Generic Tacrolimus in Transplant Recipients Enrolled in an Integrated Health Care System. *Pharmacotherapy*, November, 32(11), pp. 981-987.

67. Taube, D. et al., 2014. Generic tacrolimus in solid organ transplantation. *Clinical Transplantation*, Mai, 28(5), pp. 623-632.
68. Tilea, B. et al., 2014. Infectious complications in heart transplant patients. *BMC Infectious Diseases*, Oktober, 14(7).
69. Vollmar, A. & Dingermann, T., 2005. *Immunologie Grundlagen und Wirkstoffe*. 1. Auflage Hrsg. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
70. Vollmar, J. et al., 2015. Efficacy and safety of a conversion from the original tacrolimus and mycophenolate mofetil to the generics Tacpan ans Mowel after liver transplantation. *Drug Design, Development and Therapy*, Band 9, pp. 6139-6149.
71. Vonend, O., 2014. Schwer einstellbare Hypertonie - Vorgehen und Evidenzen. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 139(48), pp. 2463-2465.
72. Wohlrab, J., 2014. Stellenwert der Therapieplanung. *Der Hautarzt*, März, 65(3), pp. 218-220.

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stufentherapie der Herzinsuffizienz modifiziert nach (ESC, 2016).	9
Abbildung 2: Anzahl der durchgeführten Herztransplantationen in Deutschland von 1981-2017 modifiziert nach (DSO, 2016, 2017, 2018).	11
Abbildung 3: Indikationen zur Herztransplantation in Europa zwischen Januar 2009 und Juni 2015 nach (ISHLT, 2016).	12
Abbildung 4: Schematische Darstellung der Angriffspunkte der Immunsuppressiva modifiziert nach (Halloran, 2004).	14
Abbildung 5: Nebenwirkungen der in Deutschland zugelassenen Immunsuppressiva nach HTx.	15
Abbildung 6: Plasmakonzentration-Zeit-Kurve aus (Czejka, 2016).	17
Abbildung 7: Beeinflussung der Adhärenz nach Organtransplantation modifiziert nach (Barten, 2015).	21
Abbildung 8: Derivation des Patientenkollektivs.	33
Abbildung 9: Indikationen zur Herztransplantation am UHZ vom 01.01.2009 bis 31.12.2014.	34
Abbildung 10: Patientenanteil (%) nach Herztransplantation im zeitlichen Verlauf.	35
Abbildung 11: Tablettenanzahl der Immunsuppressiva und Begleitmedikation der Jahre eins bis sieben nach Herztransplantation am UHZ.	36
Abbildung 12: Initiale Erhaltungstherapie nach Herztransplantation im Untersuchungszeitraum.	38
Abbildung 13: Prozentualer Patientenanteil mit Verordnung von CNI (Sandimmun optoral [®] und Prograf [®]) im zeitlichen Verlauf nach Herztransplantation.	40
Abbildung 14: Reduktion der Tablettenanzahl durch ein Modell am Beispiel von CsA.	49
Abbildung 15: Tacrolimus-Kosten: Prograf [®] vs. Crilomus [®] (= teuerstes Tacrolimus-Generikum) und Tacpan [®] (= preisgünstigstes Tacrolimus-Generikum).	53
Abbildung 16: Anteil der Dosisänderungen (%) in Abhängigkeit vom Visitenabstand in Monaten.	54
Abbildung 17: Anteil der Verschreibungen mit Dosisänderungen der einzelnen Immunsuppressiva (%) in Abhängigkeit der Subgruppen: Subgruppe A (Visitenabstand <8Monate), Subgruppe B (Visitenabstand ≥8Monate).	55
Abbildung 18: Zielspiegel der Gesamtheit aller Immunsuppressiva (%) in Abhängigkeit der Subgruppen: Subgruppe A (Visitenabstand <8 Monate), Subgruppe B (Visitenabstand ≥8Monate).	56

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: <i>Verwendete Immunsuppressiva und ihre mittlere Verschreibungsrate (%) im gesamten Untersuchungszeitraum.</i>	37
Tabelle 2: <i>Übersicht über die mittleren Zeitintervalle der Visiten 1-6 in Abhängigkeit vom Transplantationszeitpunkt in Monaten. Visite 1 entspricht dem Entlassungszeitpunkt nach HTx.</i>	41
Tabelle 3: <i>Übersicht der am häufigsten verschriebenen Begleitmedikamente im Studienzeitraum.</i>	43
Tabelle 4: <i>Aktuelle CsA-Dosierungen im Studienzeitraum.</i>	45
Tabelle 5: <i>Reduktion der Tablettenanzahl durch ein Modell am Beispiel von CsA.</i>	46
Tabelle 6: <i>Reduktion der Tablettenanzahl durch Umstellung von Prograf® (Originalpräparat) auf Crilomus® (Tacrolimus-Generikum) bei gleicher Gesamttagesdosis und Dosisverteilung über den Tag.</i>	50
Tabelle 7: <i>Kosten von Sandimmun optoral® (Ciclosporin A) zwischen 2009 und 2015.</i>	51
Tabelle 8: <i>Kosten pro Tablette (N3-Packung = 100 Stück) der verfügbaren Dosierungen von Prograf®, Crilomus® und Tacpan® modifiziert nach (Hasait, 2017). TBL = Tablettenanzahl.</i>	52
Tabelle 9: <i>Tägliche, monatliche und jährliche Kosten der Präparate Prograf®, Crilomus® und Tacpan® für alle Prograf®-Verschreibungen (n=341) im Untersuchungszeitraum.</i>	52

10. Anhang

Anhang 1: Zielspiegel der Immunsuppressiva am UHZ

	EVL	TAC	CsA	MMF
EVL	-	3-8µg/l	3-8µg/l	5-10µg/l
TAC	<6M: 8-10ng/ml 6-24M: 6-8ng/ml >24M: 4-6ng/ml	-	-	<6M: 8-10ng/ml 6-24M: 6-8ng/ml >24M: 4-6ng/ml
CsA	<6M: 150-200ng/ml 6-24M: 100-150ng/ml >24M: 75-100ng/ml	-	-	<6M: 150-200ng/ml 6-24M: 100-150ng/ml >24M: 75-100ng/ml
MMF	2000mg/d	2000mg/d	2000mg/d	-
Cortison	Ziel: nach 3 Monaten Erhaltungsdosis von 5mg/Tag: Beginn: nach Erreichen von therapeutischen Spiegeln alle 3 Tage um 5mg reduzieren Schema: <ul style="list-style-type: none"> • Woche 1. nach HTx: Tagesdosis 35mg (17,5mg – 0mg – 17,5mg) • Woche 5. nach HTx: Tagesdosis 25mg (12,5mg – 0mg – 12,5mg) • Woche 9. nach HTx: Tagesdosis 15mg (7,5mg – 0mg – 7,5mg) • Woche 13. nach HTx: Tagesdosis 5mg (5mg – 0mg – 0mg) 			

Anhang 2: Überblick über die in Deutschland zugelassenen TAC-Generika



Klinikapotheke

Leitung: Dr. M. Baehr
Erstellt: Nina Hasait

Tacrolimus Generika	10.06.2016
----------------------------	-------------------

Tacrolimus Generika mit Zulassung nach Herztransplantation und Preisen (Ataxx Liste
Stand 7.3.17)

Firma	Stärken [mg]	Apotheken Verkaufspreis für 100 Tbl N3
Hexal		
Crilomus®	0,5	300,53€
	0,75	383,32€
	1,0	393,16€
	2,0	775,33€
	5,0	1725,35€
Tacrolimus HEXAL®	0,5	300,53€
	1,0	393,16€
	5,0	1725,35€
Heumann		
Tacrolimus Heumann®	0,5	263,57€
	1,0	391,18€
	5,0	1725,32€
Aliud		
Tacrolimus AL®	0,5	263,57€
	1,0	391,18€
	5,0	1721,35€
Cell Pharma GmbH		
Tacro cell®	0,5	265,11€
	1,0	393,16€
	5,0	1725,35€
Panacea Biotec Germany		
Tacpan®	0,5	201,10€
	1,0	391,00€
	5,0	1725,00€
TEVA GmbH		
Tacni®	0,5	265,11€
	1,0	393,16€
	5,0	1725,35
Astellas Pharma GmbH		
Prograf®	0,5	353,26€€
	1,0	499,68€
	5,0	2036,98€

Anhang 3: Überblick über die verschriebenen Begleitmedikamente

	Medikamentenklasse	Wirkstoff
Antihypertensiva	ACE-Hemmer	Ramipril
	AT1-Antagonisten	Candesartan
	Calciumkanalantagonisten	Amlodipin, Diltiazem, Nifedipin
	Diuretika	HCT, Xipamind, Furosemid, Torasemid, Spironolacton, Eplerenon
	β-Blocker	Metoprolol, Bisoprolol, Carvedilol
	Kombipräparate	Ramipril HCT Sandoz 2,5mg/12,5mg, Ramipril HCT Sandoz 5mg/25mg
Osteoporoseprophylaxe	Calcium	Calcium, Calciumcarbonat, Calciumgluconat
	Vitamin D	Calcitriol, Cholecalciferol
	Bisphosphonate	Alendronsäure
	Kombipräparate	Calcimagon D3, Calcium Sandoz Forte, Calcivit D, Calcivit Forte, Calcivit Kautablette
PPI	Esomeprazol, Omeprazol, Pantoprazol	
Antithrombotika	ASS, ASS protect, Clopidogrel, Enoxaparin, Fondapixurin, Heparin, Marcumar	
Sonstige	Acetylcystein (ACC), Amiodaron, Carbimazol, Citalopram, Clemastin (Tavegil), Clonidin, Digitoxin, Duloxetine, Faktor IX, Filgrastim, Gabapentin, Ivabradin, L-Thyroxin, Lathan (III), Levetiracetam, Lororadin, Maaloxan, MCP, Mirtazapin, Monoxidin, Nephrotrans, Nicotin, Pregabalin, Propycil, Quetiapin, Resonium, Risperidon, Simeticon, Tamsolusin, Temazeoam, Tetrazeoam, Theophyllin, Thiamazol, Urapidil, Ursodsoxycholsäure, Venlafaxin, Zopiclon	
Infektionsprophylaxe	Antibiotika	Cotrimoxazol
	Antimykotika	Amphotericin B, Posaconazol
	Virostatika	Valganciclovir
Therapeutika der Hyperlipidämie	Statine	Atorvastatin, Fluvastatin, Pravastatin, Simvastatin
	Ezetimib	
	Kombipräparate	Inegy 10mg/40mg
Elektrolytsubstitution	Calcium	Calcium, Calciumcarbonat, Calciumgluconat

	Kalium	Kaliumchlorid, Kalinor Brause 40mmol, Kalinor Retard 8mmol
	Magnesium	Magnesiumbis(hydrogenaspartat), Magnesiumoxid, Magnesiumoxid (schwer)
	Natrium	Natriumhydrogencarbonat
	Kombipräparate	Calcium Sandoz Forte 500mg/400IE
Vitaminpräparate		Calcitriol, Cholecalciferol, Folsäure (B9), Omega-3-Säureethylester, Vitamin B12

Anhang 4: Einsparung der Tablettenanzahl durch Umstellung von Prograf® auf Crilomus® (TAC-Generikum)

Tagesdosis (mg)	Prograf®		Crilomus®		TBL.- Diff.	Ver.	Pot.	Pot. (%)
	Schema (mg)	TBL	Schema (mg)	TBL				
0,5	(0,5*0,5)+(0,5*0,5)	1	(0,5*0,5)+(0,5*0,5)	1	0	2	0	0,0
1	0,5+0,5	2	0,5+0,5	2	0	11	0	0,0
1,25	1+(0,5*0,5)	2	1+(0,5*0,5)	2	0	4	0	0,0
1,5	0,5+(0,5*0,5)+0,5+(0,5*0,5)	3	0,75+0,75	2	-1	21	-21	33,3
1,75	1+0,5+(0,5*0,5)	3	1+0,75	2	-1	1	-1	33,3
2	1+1	2	1+1	2	0	36	0	0,0
2,25	1+1+(0,5*0,5)	3	1+1+(0,5*0,5)	3	0	1	0	0,0
2,5	1+1+0,5	3	1+1+0,5	3	0	40	0	0,0
2,75	1+1+0,5+(0,5*0,5)	4	1+1+0,75	3	-1	3	-3	25,0
3	1+0,5+1+0,5	4	1+0,5+1+0,5	4	0	48	0	0,0
3,25	1+1+1+(0,5*0,5)	4	1+1+1+(0,5*0,5)	4	0	1	0	0,0
3,5	1+1+1+0,5	4	1+1+1+0,5	4	0	28	0	0,0
4	1+1+1+1	4	2+2	2	-2	32	-64	50,0
4,5	1+1+1+1+0,5	5	2+2+0,5	3	-2	13	-26	40,0
4,75	1+1+1+1+0,5+(0,5*0,5)	6	2+2+0,75	3	-3	1	-3	50,0
5	1+1+0,5+1+1+0,5	6	2+0,5+2+0,5	4	-2	12	-24	33,3
5,5	1+1+1+1+1+0,5	6	2+0,75+2+0,75	4	-2	12	-24	33,3
6	1+1+1+1+1+1	6	2+1+2+1	4	-2	16	-32	33,3
6,5	1+1+1+1+1+1+0,5	7	2+1+0,5+2+1	5	-2	7	-14	28,6
7	1+1+1+1+1+1+1	7	2+2+2+1	4	-3	9	-27	42,9
7,5	1+1+1+1+1+1+1+0,5	8	2+2+2+0,75+0,75	5	-3	1	-3	37,5
8	1+1+1+1+1+1+1+1	8	2+2+2+2	4	-4	5	-20	50,0
8,5	1+1+1+1+1+1+1+1+0,5	9	2+2+2+2+0,5	5	-4	2	-8	44,4
9	1+1+1+1+0,5+1+1+1+1+0,5	10	2+2+0,5+2+2+0,5	6	-4	3	-12	40,0
9,5	5+1+1+1+1+0,5	6	5+2+2+0,5	4	-2	1	-2	33,3
10	5+5	2	5+5	2	0	2	0	0,0
10,5	5+5+0,5	3	5+5+0,5	3	0	5	0	0,0
11	5+0,5+5+0,5	4	5+0,5+5+0,5	4	0	1	0	0,0
11,5	5+1+5+0,5	4	5+0,75+5+0,75	4	0	3	0	0,0
12	5+1+5+1	4	5+1+5+1	4	0	8	0	0,0
12,5	5+1+0,5+5+1	5	5+1+0,5+5+1	5	0	4	0	0,0
13	5+1+0,5+5+1+0,5	6	5+1+0,5+5+1+0,5	6	0	2	0	0,0
14	5+1+1+5+1+1	6	5+2+5+2	4	-2	1	-2	33,3
15	5+1+1+0,5+5+1+1+0,5	8	5+2+0,5+5+2+0,5	6	-2	0	0	25,0
15,5	5+1+1+1+5+1+1+0,5	8	5+2+0,75+5+2+0,75	6	-2	1	-2	25,0
16	5+1+1+1+5+1+1+1	8	5+2+1+5+2+1	6	-2	1	-2	25,0
17	5+1+1+1+0,5+5+1+1+1+0,5	10	5+2+1+0,5+5+2+1+0,5	8	-2	1	-2	20,0
18	5+1+1+1+1+5+1+1+1+1	10	5+2+2+5+2+2	6	-4	0	0	40,0
19	5+1+1+1+1+0,5+5+1+1+1+1+0,5	12	5+2+2+1+5+2+2	7	-5	0	0	41,7
20	5+5+5+5	4	5+5+5+5	4	0	0	0	0,0
21	5+5+0,5+5+5+0,5	6	5+5+0,5+5+5+0,5	6	0	0	0	0,0
22	5+5+1+5+5+1	6	5+5+1+5+5+1	6	0	1	0	0,0
23	5+5+1+0,5+5+5+1+0,5	8	5+5+2+5+5+1	6	-2	0	0	25,0
24	5+5+1+1+5+5+1+1	8	5+5+2+5+5+2	6	-2	1	-2	25,0
							-294	
							-20,8%	

Anhang 5: Mittlere Kosten der Immunsuppressiva zwischen 2009 und 2015 ausgehend von der Packungsgröße N3

Präparat	Dosis (mg)	Mittlere Tablettenkosten (€)	Kosten (€)/mg	Mittlere Kosten (€)/mg
Sandimmun optoral® (Ciclosporin A)	10	0,58±0,06	0,06	0,05±0,003
	25	1,32±0,16	0,05	
	50	2,57±0,33	0,05	
	100	5,12±0,67	0,05	
Prograf® (Tacrolimus)	0,5	3,56±0,04	7,12	5,42±1,55
	1	5,04±0,06	5,04	
	5	20,52±0,20	4,10	
CellCept® (Mycophenolmofetil)	250	1,87±0,04	0,01	0,01±0,00
	500	3,74±0,08	0,01	
Certican® (Everolimus)	0,25	4,08±0,18	16,31	16,10±0,16
	0,5	8,05±0,37	16,10	
	0,75	12,02±0,58	16,02	
	1	15,95±0,78	15,95	
Decortin H® (Prednisolon)	1	0,12±0,01	0,12	0,04±0,05
	5	0,15±0,00	0,03	
	10	0,17±0,00	0,02	
	20	0,21±0,00	0,01	
	50	0,53±0,15	0,01	

Anhang 6: Kosteneinsparung durch Umstellung von Prograf® auf TAC-Generika

Tagesdosis (mg)	Ver.	Originalpräparat		Generika					
		Prograf®		Crilomus®			Tacpan®		
		Kosten (€)/Tag	Kosten (€)*Ver.	Kosten (€)/Tag	Red. (%)	Kosten (€)*Ver.	Kosten (€)/Tag	Red. (%)	Kosten (€)*Ver.
0,5	2	3,53	7,07	3,01	14,9	6,01	2,01	43,1	4,02
1,0	11	7,07	77,72	6,01	14,9	66,12	4,02	43,1	44,24
1,25	4	6,76	27,05	5,43	19,6	21,74	4,92	27,3	19,66
1,5	21	10,60	222,55	9,02	14,9	189,33	6,03	43,1	126,69
1,75	1	10,30	10,30	8,44	18,0	8,44	6,93	32,7	6,93
2,0	36	9,99	359,77	7,86	21,3	283,08	7,82	21,7	281,52
2,25	1	11,76	11,76	9,37	20,4	9,37	8,83	25,0	8,83
2,5	40	13,53	541,05	10,87	19,6	434,74	9,83	27,3	393,24
2,75	3	15,29	45,88	12,37	19,1	37,11	10,84	29,1	32,51
3,0	48	17,06	818,82	13,87	18,7	665,94	11,84	30,6	568,42
3,25	1	16,76	16,76	13,30	20,6	13,30	12,74	24,0	12,74
3,5	28	18,52	518,64	14,80	20,1	414,40	13,74	25,8	384,75
4,0	32	19,99	639,59	15,73	21,3	503,24	15,64	21,7	500,48
4,5	13	23,52	305,76	18,73	20,4	243,51	17,65	25,0	229,46
4,75	1	25,29	25,29	20,23	20,0	20,23	18,66	26,2	18,66
5,0	12	27,05	324,63	21,74	19,6	260,84	19,66	27,3	235,94
5,5	12	28,52	342,20	22,66	20,5	271,96	21,56	24,4	258,73
6,0	16	29,98	479,69	23,59	21,3	377,43	23,46	21,7	375,36
6,5	7	33,51	234,59	26,59	20,6	186,16	25,47	24,0	178,30
7,0	9	34,98	314,80	27,52	21,3	247,69	27,37	21,7	246,33
7,5	1	38,51	38,51	30,53	20,7	30,53	29,38	23,7	29,38
8,0	5	39,97	199,87	31,45	21,3	157,26	31,28	21,7	156,40
8,5	2	43,51	87,01	34,46	20,8	68,92	33,29	23,5	66,58
9,0	3	47,04	141,12	37,46	20,4	112,39	35,30	25,0	105,91
9,5	1	43,89	43,89	35,99	18,0	35,99	34,90	20,5	34,90
10,0	2	40,74	81,48	34,51	15,3	69,01	34,50	15,3	69,00
10,5	5	44,27	221,36	37,51	15,3	187,56	36,51	17,5	182,56
11,0	1	47,80	47,80	40,52	15,2	40,52	38,52	19,4	38,52
11,5	3	49,27	147,81	41,44	15,9	124,33	40,42	18,0	121,26
12,0	8	50,73	405,87	42,37	16,5	338,96	42,32	16,6	338,56
12,5	4	54,27	217,06	45,38	16,4	181,50	44,33	18,3	177,32
13,0	2	57,80	115,60	48,38	16,3	96,76	46,34	19,8	92,68
14,0	1	60,73	60,73	50,23	17,3	50,23	50,14	17,4	50,14
15,0	0	67,79	0,00	56,24	17,0	0,00	54,16	20,1	0,00
15,5	1	69,26	69,26	57,17	17,5	57,17	56,06	19,1	56,06
16,0	1	70,72	70,72	58,10	17,9	58,10	57,96	18,0	57,96
17,0	1	77,79	77,79	64,11	17,6	64,11	61,98	20,3	61,98
18,0	0	80,71	0,00	65,96	18,3	0,00	65,78	18,5	0,00
19,0	0	87,78	0,00	71,97	18,0	0,00	69,80	20,5	0,00
20,0	0	81,48	0,00	69,01	15,3	0,00	69,00	15,3	0,00
21,0	0	88,54	0,00	75,02	15,3	0,00	73,02	17,5	0,00
22,0	1	91,47	91,47	76,88	16,0	76,88	76,82	16,0	76,82
23,0	0	98,54	0,00	82,89	15,9	0,00	80,84	18,0	0,00
24,0	1	101,47	101,47	84,74	16,5	84,74	84,64	16,6	84,64

Kosten (€)/Tag	7542,72	6095,62	5727,48
Kosten (€)/Monat	229298,68	185306,71	174115,50
Kosten (€)/Jahr	2753092,69	2224899,68	2090531,48
Kosten (%)	100,0	80,8	75,9
Einsparung (%)	0,0	19,2	24,1

11. Danksagung

Die Erstellung dieser Arbeit wurde mir erst durch die Unterstützung und die Hilfe mehrerer Personen ermöglicht, denen ich an dieser Stelle herzlich danken möchte.

Prof. Dr. med. Markus Johannes Barten, Oberarzt und Chirurgischer Leiter der Herzinsuffizienz- und Transplantationsambulanz des UHZ, danke ich für die Überlassung des Themas, die hervorragende Betreuung und die vielen hilfreichen Gespräche bei Fragen und Problemen bezüglich der Dissertation.

Prof. Dr. med. Hermann Reichenspurner, Ph. D., Direktor der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des UHZ, möchte ich für die Möglichkeit zur Anfertigung dieser Arbeit danken.

Dr. med. Eva Harmel danke ich für die hilfreiche fachliche Unterstützung und die konstruktive Kritik, um diese Arbeit zu verwirklichen.

Nina Hasait ein herzlicher Dank für die wertvolle Hilfe bei allen pharmakologischen Fragen.

Meinen Freunden Lisa, Anna und Marco sowie meinem **Patenonkel** Dietmar möchte ich danken für das Korrekturlesen dieser Arbeit.

Meinen Eltern und Großeltern danke ich für Ihre liebevolle Unterstützung während der Dissertation und dafür, dass sie mir das Medizinstudium ermöglichten.

Meinem Freund Sebastian danke ich für seine unendliche Geduld und die bedingungslose Unterstützung während dieser ganzen Zeit.

12. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutztechnischen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: _____