

**Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im
ambulanten Sektor bei Patienten mit chronischer
Niereninsuffizienz (AMTS-CKD-Studie)**

Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

dem

Fachbereich Pharmazie der
Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Alexander Schütze

aus Würselen

Marburg, 2021

Gutachter/in: 1. PD Dr. Carina Hohmann

2. Prof. Dr. Carsten Culmsee

Datum der Einreichung: 13.07.2021

Datum der mündlichen Prüfung: 31.08.2021

Hochschulkennziffer: 1180

Für mich

„Es ist nicht das Ziel der Wissenschaft, der unendlichen Weisheit eine Tür zu öffnen, sondern eine Grenze zu setzen dem unendlichen Irrtum.“

- Leben des Galilei, Bertolt Brecht

Eidesstattliche Erklärung

Ich versichere, dass ich meine Dissertation

„Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (AMTS-CKD-Studie)“

selbständig ohne unerlaubte Hilfe angefertigt und mich dabei keiner anderen als der von mir ausdrücklich bezeichneten Quellen bedient habe. Alle vollständig oder sinngemäß übernommenen Zitate sind als solche gekennzeichnet. Die Dissertation wurde in der jetzigen oder einer ähnlichen Form noch bei keiner anderen Hochschule eingereicht und hat noch keinen sonstigen Prüfungszwecken gedient.

Marburg, den 13.07.2021

Alexander Schütze

Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Erklärung	VII
Abkürzungsverzeichnis	XIII
1 Einführung	1
1.1 Chronische Nierenerkrankungen.....	4
1.1.1 Ursachen.....	8
1.1.2 Folgeerkrankungen.....	14
1.2 Prävalenz.....	21
1.2.1 USA.....	21
1.2.2 Europa.....	21
1.2.3 Deutschland.....	22
1.3 Medikamentöse Therapie.....	23
1.4 Interdisziplinäre Versorgung und Schnittstellenmanagement	24
1.4.1 Stationäre Schnittstellen	26
1.4.2 Ambulante Schnittstellen	26
1.5 Arzneimitteltherapiesicherheit	27
1.5.1 Rolle des Apothekers.....	28
1.5.2 Rolle des Hausarztes.....	29
1.5.3 Rolle des Nephrologen	30
2 Zielsetzung	31
2.1 Primäre Endpunkte	31
2.2 Sekundäre Endpunkte.....	31
3 Material und Methoden	32
3.1 Studiendesign	32
3.2 Untersuchungszeitpunkte und Messparameter	35
3.3 Kontrollphase	37
3.4 Entwicklung der AMTS-Liste	38
3.4.1 Erhebung und Auswertung der Daten.....	39
3.5 Schulungen.....	43
3.6 Interventionsphase.....	44
3.7 Adhärenz des Hausarztes zur empfohlenen Medikation.....	45
3.8 Arzneimittelbezogene Probleme.....	49
3.9 Adhärenz des Patienten.....	52
3.10 Zufriedenheit des Patienten	53
3.11 Wissen des Patienten über seine Medikation	54
3.12 Progression der chronischen Niereninsuffizienz.....	54
3.13 Einstellung des Blutdrucks	55

3.14	Einstellung des Diabetes mellitus	56
3.15	Einstellung der Elektrolyte	56
3.16	Einstellung des sekundären Hyperparathyreoidismus	56
3.17	Einstellung des Säure-Base-Haushaltes	57
3.18	Einstellung der Proteinurie	57
3.19	Zufriedenheit des Hausarztes.....	58
3.20	Statistik	59
3.20.1	Fallzahl	59
3.20.2	Statistische Analyse.....	62
3.21	Ethikvotum	62
4	Ergebnisse.....	63
4.1	Patientencharakteristika	63
4.2	AMTS-Liste	67
4.3	Adhärenz des Hausarztes zur empfohlenen Medikation.....	76
4.3.1	Adhärenz des Hausarztes zu spezifischen Empfehlungsarten	78
4.3.2	Nicht bewertbare Adhärenzen des Hausarztes	81
4.4	Arzneimittelbezogene Probleme.....	83
4.4.1	Klassifikation nach ABDA	86
4.4.2	Klassifikation nach DokuPIK	95
4.5	Adhärenz des Patienten	104
4.6	Zufriedenheit des Patienten	107
4.7	Wissen des Patienten über seine Medikation	108
4.8	Progression der chronischen Niereninsuffizienz	109
4.9	Einstellung des Blutdruckes	109
4.10	Einstellung des Diabetes mellitus	111
4.11	Einstellung der Elektrolyte	112
4.12	Einstellung des sekundären Hyperparathyreoidismus	113
4.13	Einstellung des Säure-Base-Haushaltes	114
4.14	Einstellung der Proteinurie	115
4.15	Zufriedenheit des Hausarztes.....	116
5	Diskussion.....	117
5.1	Patientencharakteristika	117
5.2	AMTS-Liste	119
5.3	Adhärenz des Hausarztes zur empfohlenen Medikation.....	126
5.3.1	Adhärenz des Hausarztes zu spezifischen Empfehlungsarten	132
5.3.2	Nicht bewertbare Adhärenzen des Hausarztes	134
5.4	Arzneimittelbezogene Probleme	136
5.4.1	Klassifikation nach ABDA und DokuPIK.....	139

5.5	Adhärenz des Patienten.....	146
5.6	Zufriedenheit des Patienten	149
5.7	Wissen des Patienten über seine Medikation	151
5.8	Progression der chronischen Niereninsuffizienz.....	153
5.9	Einstellung des Blutdruckes	155
5.10	Einstellung des Diabetes mellitus.....	157
5.11	Einstellung der Elektrolyte.....	158
5.12	Einstellung des sekundären Hyperparathyreoidismus	158
5.13	Einstellung des Säure-Base-Haushaltes	160
5.14	Einstellung der Proteinurie	160
5.15	Zufriedenheit des Hausarztes	161
6	Limitationen.....	162
7	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	164
8	Abstract	166
9	Zusammenfassung.....	168
10	Literaturverzeichnis	170
11	Abbildungsverzeichnis	195
12	Tabellenverzeichnis	196
13	Anhang.....	198
14	Veröffentlichungen.....	239
15	Curriculum Vitae	241
16	Danksagungen	243

Abkürzungsverzeichnis

AZM	Arzneimittel
ANV	Akutes Nierenversagen
AUD	Australischer Dollar
CDSS	Clinical Decision Support Systems
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CKD	chronische Nierenerkrankung
CVD	Kardiovaskuläre Erkrankung
DEGAM	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin
DTPA	Diethylentriaminpentaessigsäure
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
eGFR	Estimated (geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate
EPO	Erythropoetin
ESA	Erythropoiese stimulierende Agenzien
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HA	Hausarzt
Hb	Hämoglobin
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcomes
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NE	Nephrologe
PMK	Patient-Medication-Knowledge Score
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
USD	United States Dollar

1 Einführung

Chronische Nierenerkrankungen (CKD) sind weltweit verbreitet und stellen ein erhebliches Problem für das Gesundheitssystem dar [1-3]. Mehrere Studien zeigen, dass CKD zu den teuersten chronischen Erkrankungen im Gesundheitswesen gehören und die ökonomische Belastung mit anderen hochpreisigen Erkrankungen wie Krebs oder Schlaganfall vergleichbar ist [4-13]. In den USA wurden 2017 von der bundesstaatlichen Krankenversicherung Medicare mehr als 120 Milliarden USD für die Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz, die älter als 65 Jahre waren, ausgegeben, was 34% der Medicare-Gesamtausgaben entsprach. Abzüglich der Ausgaben für terminale Niereninsuffizienz mit Dialyse wurden über 84 Milliarden USD für die Behandlung chronischer Niereninsuffizienz (CKD) aufgewendet. Die durchschnittlichen Behandlungskosten pro Patient und Jahr betragen bei CKD-Patienten im Alter von über 65 Jahren ohne Dialyse 22.431 USD, unabhängig vom CKD-Stadium und weiteren Begleiterkrankungen. Bei multimorbiden Patienten, die zusätzlich an Diabetes und Herzinsuffizienz erkrankt waren, erhöhten sich die Kosten auf 40.516 USD pro Patient und Jahr [14]. In Anbetracht der Tatsache, dass 2017 nur 17,2% aller US-Bürger über Medicare versichert waren, kann von wesentlich höheren tatsächlichen Kosten in der Gesamtbevölkerung ausgegangen werden [15]. Je nach Schweregrad der CKD und dem Alter des Patienten variierten die jährlichen Kosten in Australien in den Jahren 2004 und 2005 zwischen 2.719 AUD für Patienten mit leichter CKD und bis zu 14.545 AUD für Patienten mit schwerer CKD ohne Dialyse [7]. Der Blick nach Europa zeigt ähnliche Zahlen für die jährlichen Kosten pro Patient mit schwerer CKD ohne Dialyse. In Schweden entstanden 2009 Kosten von 9.600 Euro [16], in Italien wurden 2016 im Durchschnitt 8.078 Euro aufgewendet [4], Spanien schätzte die Ausgaben 2011 auf zwischen 7.846 und 13.300 Euro [10]. In Deutschland betragen die Kosten 2014 für gesetzlich Krankenversicherte pro Patient im Durchschnitt zwischen 8.030 und 9.760 Euro für moderate bis schwere CKD ohne Dialyse und 44.374 Euro für Dialysepatienten. Die Hauptkosten bei CKD-Patienten ohne Dialyse entstanden durch Krankenhausaufenthalte und machten mehr als 50% der individuellen Ausgaben aus [17]. Mit dem Fortschreiten der CKD und der Verschlechterung von Grund- und Begleiterkrankungen, wie z. B. Diabetes mellitus oder Hypertonie, sowie mit der Notwendigkeit, die Dialyse einzuleiten, steigen die direkten Kosten für die Aufrechterhaltung der Gesundheit deutlich an [18, 19].

Insgesamt bestehen trotz unterschiedlicher Gesundheitssysteme beim Vergleich von Ländern mit hohem Einkommen im Durchschnitt ähnlich hohe finanzielle Belastungen pro Patient und Jahr, die für die Behandlung einer CKD aufgewendet werden. Einer frühzeitigen suffizienten Behandlung der CKD kommt somit auch ökonomische Wichtigkeit zu.

Über ihre wirtschaftliche Bedeutung hinaus stellt die CKD auch einen erheblichen Risikofaktor für die Gesundheit des Patienten dar. Zunehmende Alters- und Wohlstandskrankheiten wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, Adipositas und andere kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD) erhöhen das Risiko, an CKD zu erkranken [20-25]. Eine unzureichende frühzeitige Kontrolle und Behandlung bestehender Grunderkrankungen kann bereits in früheren, asymptomatischen Stadien der CKD zu einer Zunahme weiterer Komorbiditäten führen und die Progression der CKD erhöhen [26]. In fortgeschrittenen Stadien der CKD entwickeln sich häufig weitere Komplikationen durch die verminderte Nierenfunktion und den Verlust der metabolischen und endokrinen Funktion [23, 27, 25]. Das Auftreten von renaler Anämie, metabolischer Azidose und Knochen- und Mineralstoffstörungen erfordert den Einsatz weiterer Arzneimittel. Infolge der Multimorbidität erhöhen Polymedikation und unzureichende pharmakologische Behandlung von Grunderkrankungen und CKD-assoziierten Erkrankungen das Risiko für arzneimittelbezogene Probleme (ABPs) und lassen die Lebensqualität des Patienten nachweislich sinken [28, 29, 26, 30-32]. Neben einer durch CKD eingeschränkten Lebensqualität steigt infolge einer Zunahme an Komorbiditäten auch die Mortalität. Weltweit nahm die Mortalitätsrate durch CKD zwischen 1990 und 2017 um 41,5% zu, in Deutschland sogar um 45% [33].

Die negativen Folgen der CKD zeigen, wie wichtig eine Früherkennung und eine suffiziente Therapie sind, um eine CKD-Progression zu verlangsamen, die Auswirkungen von Folgeerkrankungen zu minimieren, die Lebensqualität zu verbessern und letztlich auch die Mortalität zu senken. Die Erstdiagnose und kontinuierliche Betreuung von Patienten mit CKD erfolgt meist im ambulanten Setting durch Hausärzte (HAs). Folglich muss in der ambulanten Versorgung ein hinreichendes Medikationsmanagement erfolgen, um einen positiven Effekt auf die CKD-Progression zu gewährleisten und negative Auswirkungen weiterer Komorbiditäten zu reduzieren [14, 34-43].

Aufgrund der Komplexität der CKD-Behandlung sollte das ambulante Management aus einer permanenten multidisziplinären sowie interprofessionellen Betreuung und einer engen Zusammenarbeit von Hausärzten, Nephrologen und Apothekern bestehen [43-46]. Diese notwendige Kooperation setzt eine geeignete schnittstellenübergreifende Kommunikation voraus. Die Realität zeigt jedoch, dass wichtige Informationen nicht immer lückenlos übertragen werden und die Zusammenarbeit verschiedener Gesundheitsberufe verbessert werden kann, insbesondere an unterschiedlichen Schnittstellen [45, 47, 48]. Studien zur Umsetzung von Medikationsempfehlungen nach einem Krankenhausaufenthalt haben gezeigt, dass nur etwa 40-60% aller von Krankenhausärzten empfohlenen Medikamentenänderungen von Hausärzten umgesetzt werden [49, 50]. Mehrere Studien deuten darauf hin, dass ein klinischer Pharmazeut in einem interprofessionellen Team Sicherheitslücken im Bereich von Versorgungsschnittstellen schließen und die Informationsübertragung zwischen verschiedenen Settings durch klinisches Medikamentenmanagement einschließlich ABP-Erkennung, -Lösung und -Prävention verbessern kann [38-42, 51]. Auf der Grundlage dieser Daten ergibt sich die Frage, ob ein klinischer Pharmazeut an der ambulanten Schnittstelle zwischen Nephrologe und Hausarzt mit geeigneten Interventionstools die Adhärenz des Hausarztes zu nephrologischen Arzneimittelempfehlungen erhöhen kann, um eine sichere CKD-Therapie im ambulanten Setting zu etablieren und die AMTS von CKD-Patienten zu verbessern.

1.1 Chronische Nierenerkrankungen

Die Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), eine globale gemeinnützige Organisation, die evidenzbasierte Richtlinien für die klinische Praxis bei Nierenerkrankungen entwickelt, definiert Nierenerkrankungen als Anomalien der Nierenstruktur oder -funktion mit Auswirkungen auf die Gesundheit eines Individuums. Nierenerkrankungen können abrupt auftreten, im akuten Zustand teilweise geheilt werden oder auch einen chronischen Verlauf annehmen. Der Begriff der chronischen Nierenerkrankung steht für eine Vielzahl an heterogenen Störungen der Nierenstruktur und -funktion mit unterschiedlichen klinischen Erscheinungsbildern, die im Zusammenhang mit der Ursache, dem Schweregrad und der Progressionsrate stehen und mit einer Abnahme der Filtrationsleistung (Niereninsuffizienz) einhergehen. Die Niereninsuffizienz wird als chronisch bezeichnet, wenn die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) der Niere unter 60 ml/min/1,73m² fällt und mehr als 3 Monate andauert [23]. Die Grundlage zur Beurteilung der Nierenfunktion bildet in den meisten Fällen die Bestimmung des Serumkreatinins [52-56]. Kreatinin wird als Abbauprodukt des Muskels unverändert, größtenteils glomerulär, über die Niere, ausgeschieden, sodass bei gleichbleibenden Ernährungsgewohnheiten und Muskelmasse der Anteil des produzierten Kreatinins im Verhältnis zum eliminierten Anteil im steady state nahezu konstant ist [57]. Das Serumkreatinin hängt von GFR-unabhängigen Parametern wie Geschlecht, Alter, Muskelmasse, physischer Aktivität und Ernährung des Patienten ab [23, 58-61]. Insbesondere die Abhängigkeit von der Ernährung und der Muskelmasse ergibt für ähnliche Serumkreatininwerte verschiedene glomeruläre Filtrationsraten bei Patienten mit unterschiedlichem Alter und Geschlecht [62]. Darüber hinaus stammen etwa 10 bis 40% des Kreatinins im Urin aus tubulärer Sekretion [63]. Dieser Anteil steigt kompensatorisch mit zunehmendem Serumkreatinin und abnehmender GFR, so dass die wahre glomeruläre Filtrationsrate anhand der Kreatinin-Clearance überschätzt wird [64, 65, 62]. Daher können in frühen Stadien einer Niereninsuffizienz die Serumkreatininwerte durch den zusätzlichen Kompensationsmechanismus noch im Normbereich liegen, obwohl die Filtrationsleistung schon eingeschränkt ist. Pathologisch erhöhte Serumkonzentrationen lassen sich erst dann nachweisen, wenn die Nierenfunktion bereits um mehr als 50% verringert ist [66]. Deshalb ist das Serumkreatinin als alleiniger Marker zur Beurteilung der Nierenfiltrationsleistung und für die Früherkennung einer Nierenerkrankung ungeeignet [62]. Die genauesten

Ergebnisse der GFR-Bestimmung liefern Eliminationsmessungen exogener Substanzen wie Inulin, Iohexol, Iothalamat, DTPA oder EDTA, die für den täglichen Gebrauch in der klinischen Praxis jedoch zu teuer und außerdem aufwendig zu handhaben sind [67-69]. Daher haben sich in den letzten Jahrzehnten verschiedene Näherungsverfahren zur GFR-Bestimmung durchgesetzt, die variable Einflussfaktoren ausgleichen und die tatsächliche GFR als eGFR abschätzen können. Die verschiedenen Näherungsformeln zeigen in frühen Stadien der CKD deutliche Unterschiede in der Detektionssensitivität, so dass gerade am Übergang von geringgradigen zu mittelgradigen Funktionseinschränkungen eine GFR-Schätzung nach CKD-EPI, Cystatin C oder endogener Kreatininclearance am besten geeignet sind. In fortgeschrittenen, prädialytischen Stadien sind die Unterschiede zwischen den Formeln als gering einzuschätzen, da sie ähnliche Ergebnisse liefern. Aufgrund der einfachen Bestimmungsmöglichkeit eignet sich in diesen Stadien die Modification of Diet in Renal Disease (MDRD)-Formel [70, 71]. Obwohl bei den Näherungsformeln Abweichungen von bis zu 30% zur wahren GFR möglich sind, sind sie für die klinische Einschätzung der Schwere der Nierenfunktionseinschränkung häufig ausreichend, da die eGFR immer im diagnostischen Kontext mit weiteren Faktoren, wie z.B. Blutdruckeinstellung und Proteinausscheidung beurteilt wird [72]. Daher stellen Näherungsformeln auch im ambulanten Bereich eine einfache Möglichkeit für Hausärzte dar, die Nierenfunktion einzuschätzen und den Verlauf zu beurteilen [71].

Der Vorteil der endogenen Kreatininclearance liegt in der Genauigkeit der Ergebnisse und in der Unabhängigkeit der Bestimmung vom Alter, da zur Bestimmung sowohl das Serumkreatinin als auch das Kreatinin im Urin aus einem 24h Sammelvolumen ermittelt wird. Gleichzeitig können über den Sammelurin auch weitere diagnostische Informationen über die Elektrolyt- und Proteinausscheidung gewonnen werden. Nachteilig ist die aufwendige Sammelmethode, die zugleich die größte Fehlerquelle der Messung darstellt [56, 70].

Je nach Schweregrad der Nierenfunktionseinschränkung kann die CKD in verschiedene Stadien eingeteilt werden (Tabelle 1).

Tabelle 1: Prognose der CKD nach GFR und Proteinurie Kategorie, Häufigkeit des Monitorings pro Jahr und Empfehlung zur Überweisung an den Nephrologen nach KDIGO¹⁾

				Stadien der Proteinurie ²⁾		
				P1	P2	P3
				Normal bis geringgradig erhöht	Mittelgradig erhöht	Hochgradig erhöht
				<150	150-500	>500
GFR Stadieneinteilung (ml/min/ 1.73m ²)	G1	Keine	≥90	1, wenn CKD	1 Monitoring	2 Überweisung ³⁾
	G2	geringgradig	60-89	1, wenn CKD	1 Monitoring	2 Überweisung ³⁾
	G3a	gering- bis mittelgradig	45-59	1 Monitoring	2 Monitoring	3 Überweisung
	G3b	mittel- bis hochgradig	30-44	2 Monitoring	3 Monitoring	3 Überweisung
	G4	hochgradig	15-29	3 Überweisung ³⁾	3 Überweisung ³⁾	4+ Überweisung
	G5	Nierenversagen	<15	4+ Überweisung	4+ Überweisung	4+ Überweisung

¹⁾ KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

²⁾ gemessen als PCR (Protein-Kreatinin-Ratio in mg/g Kreatinin) oder PER (Protein-Exkretionsrate, in mg/24 h Sammelurin)

³⁾ Monitoring durch den Hausarzt oder Überweisung zum Nephrologen nach individueller Rücksprache mit dem Nephrologen

GFR- und Proteinurie-Raster zur Darstellung des Progressionsrisikos nach Intensität der Färbung (grün: geringes Risiko; wenn keine anderen Marker einer Nierenerkrankung vorliegen, besteht keine CKD); gelb: mäßig erhöhtes Risiko; orange: hohes Risiko; rot: sehr hohes Risiko). Die Zahlen in den Kästchen sind ein Leitfaden für die Häufigkeit des Monitorings (Anzahl/Jahr). Empfehlungen zur Überweisung an den Nephrologen oder Monitoring durch den Hausarzt sind entsprechend gekennzeichnet.

Das Risiko einer Verschlechterung und einer Progression der CKD kann gemäß KDIGO auf der Grundlage der CKD-Ursache, der GFR-Kategorie und des Ausmaßes der Eiweißausscheidung, als zusätzlicher Indikator für die Schwere der Nierenschädigung, klassifiziert werden. Je nach Progressionsrisiko werden unterschiedliche Intervalle im Monitoring und GFR-Grenzen zur Vorstellung beim Nephrologen empfohlen (Tabelle 1).

Ein gewisser Schwankungsbereich der GFR ist normal und nicht notwendigerweise Ausdruck einer Progression. Je häufiger eGFR-Schätzungen vorliegen und je länger der Beobachtungszeitraum ist, desto zuverlässiger kann die Progression eingeschätzt werden. Die KDIGO definiert die Progression auf der Grundlage eines oder mehrerer der folgenden Kriterien [23]:

- Übergang in ein höheres GFR-Stadium mit einer Abnahme der GFR um 25% vom Ausgangswert (in Anlehnung an Daten vom Alberta Kidney Disease Network wird von einer Abnahme innerhalb eines Zeitraumes von 2,4 Jahren ausgegangen [73])
- Eine anhaltende Abnahme der GFR von $> 5 \text{ ml/min/1,73m}^2$ pro Jahr gilt als schnelle Progression

Studien deuten darauf hin, dass die Einstellung von Grunderkrankungen wie Hypertonie oder Diabetes, die eine CKD-Progression fördern, durch einen klinischen Pharmazeuten im therapeutischen Team verbessert werden können [38-40, 42, 74-77].

1.1.1 Ursachen

Die Entwicklung einer chronischen Niereninsuffizienz erfolgt häufig schleichend über mehrere Jahre und ist ein Zusammenspiel unterschiedlicher Risikofaktoren mit soziodemographischem und -ökonomischem, genetischem und pathophysiologischem Ursprung.

Soziodemographische und -ökonomische Risikofaktoren beinhalten ein fortgeschrittenes Alter von über 60 Jahren, weibliches Geschlecht, Übergewicht, ethnische Zugehörigkeit, niedriges Bildungsniveau und geringeres Einkommen [22, 78-83]. **Genetische Dispositionen** wie Mutationen in Proteinen des Lipidstoffwechsels (APOL1) oder des Renin – Angiotensin – Aldosteron – Systems (RAAS), Autoimmunerkrankungen wie Vaskulitiden sowie eine positive Familienanamnese für Zystennieren oder andere chronische Nierenerkrankungen steigern das Risiko, eine eingeschränkte Nierenfunktion zu entwickeln [25, 83, 84].

Die Hauptrisikofaktoren in der Gesamtbevölkerung haben einen **pathophysiologischen Ursprung** und stellen vor allem Grunderkrankungen wie Hypertonie und Diabetes dar, insbesondere wenn die Erkrankungen zu spät erkannt oder therapeutisch unzureichend kontrolliert sind [14, 23, 25, 33, 85]. Daher empfehlen die Leitlinien weltweit ein regelmäßiges Screening auf eine eingeschränkte Nierenfunktion bei allen Patienten, die an mindestens einer dieser Grunderkrankungen leiden [86].

Hypertonie: Der United States Renal Data Report beschreibt Hypertonie als die zweithäufigste Ursache für die Entwicklung einer CKD [22]. Laut dem American College of Cardiology und der American Heart Association ist eine Hypertonie bei 67-97% aller CKD-Patienten vorhanden [87]. Hanratty et al. fanden heraus, dass bereits ein Anstieg des Blutdrucks in hypertensiven Patienten um 10mmHg das Risiko eines Auftretens einer CKD um 6% erhöhen kann und das Risiko einer CKD-Inzidenz oberhalb eines systolischen Blutdrucks von 120 mmHg stetig zunimmt [88]. Der Mechanismus der kontinuierlichen, progredienten Nierenschädigung durch eine Hypertonie kann auf das reziproke Verhältnis von Blutdruck und Filtrationsleistung zurückgeführt werden. Eine chronische Hypertonie sowie damit einhergehende arteriosklerotische Prozesse an Nierenarterien führen zu Schäden an Autoregulationsmechanismen, mit denen eine gesunde Niere

Blutdruckschwankungen selbstständig ausgleichen kann, um die Filtrationsleistung konstant zu halten. Die verringerte Kompensationsleistung sorgt für einen anhaltenden Druck im Nephron und einen langsamen Nephronuntergang mit Einschränkung der Filtrationsleistung. Gleichzeitig bedingen stenosierende Veränderungen an den Nierenarterien mit eingeschränkter Filtrationsleistung eine sinkende Nierendurchblutung, wodurch es zur Aktivierung des RAAS kommt, welches wiederum eine renale Hypertonie verursacht. Dieser Teufelskreis endet unbehandelt in irreversiblen Schädigungen des Filtrationsapparates mit Proteinurie und weiterer Progression der CKD [66, 89, 90].

Diabetes: Die häufigste Ursache für die Entwicklung einer CKD ist ein Diabetes mellitus [19, 22, 25, 85, 86, 91-93]. Ein Diabetes steigert in Kombination mit einer CKD nicht nur die Mortalität und erhöht das kardiovaskuläre Risiko, sondern fördert auch die CKD-Progression [25, 19, 93]. Diabetes ist für 30-50% aller CKDs verantwortlich und betrifft 285 Millionen (ca. 6%) Erwachsene weltweit. Schätzungen zufolge wird diese Zahl bis 2030 in Ländern mit hohem Einkommen um 69% und in Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen um 20% steigen [85]. In Deutschland ist die Wahrscheinlichkeit, eine terminale Niereninsuffizienz (end-stage-renal disease = ESRD) zu entwickeln, bei Patienten mit Diabetes mellitus im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes um das 6- bis 8-Fache erhöht [94]. Pathophysiologisch liegt der Nierenschädigung eine diabetische Nephropathie zugrunde. Die Entwicklung ist in Abbildung 1 dargestellt.

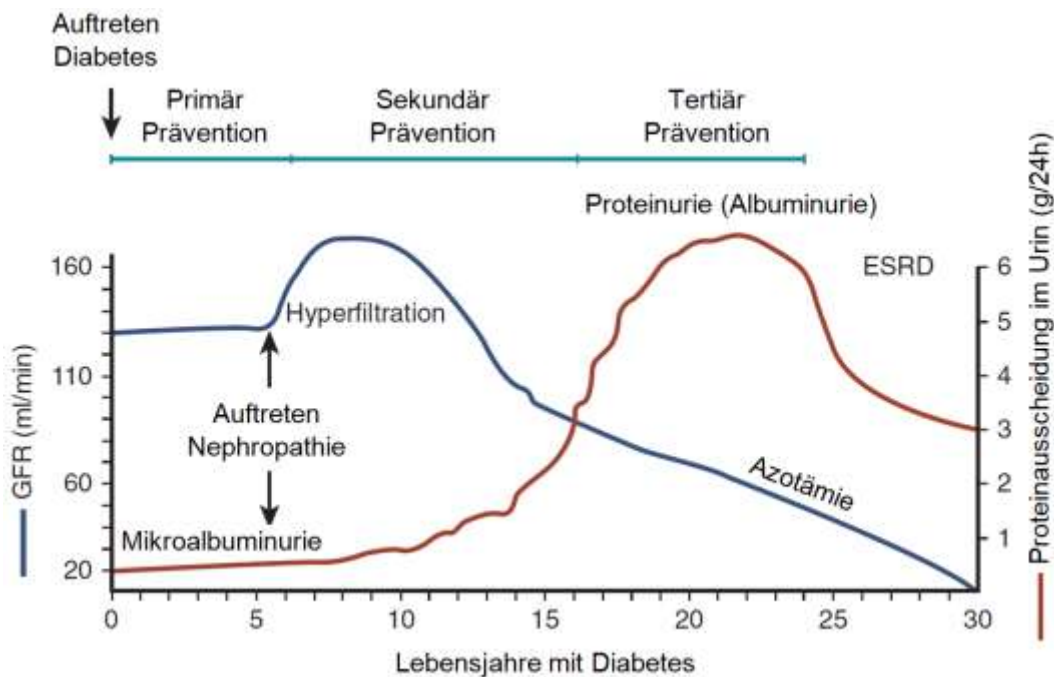


Abbildung 1: Entwicklung der diabetischen Nephropathie mit Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate und Proteinurie nach Comprehensive Clinical Nephrology[95]; GFR glomeruläre Filtrationsrate, ESRD endstage renal disease (terminale Niereninsuffizienz)

Analog zur Hypertonie werden auch bei Diabetes mellitus glucoseabhängige vasoaktive Mediatoren wie z. B. der Insulin-like growth factor gebildet, die hämodynamische Veränderungen im Glomerulus verursachen. Afferente arterioläre Dilatation bewirkt eine Steigerung der Filtrationsrate, die mit einer Hyperfiltration einhergeht. Anhaltende Hyperfiltration schädigt die Filtrationsbarriere und bewirkt einen Nephronuntergang. Kompensatorisch kommt es zu renaler Hypertrophie, um den Verlust funktionstüchtiger Nephronen auszugleichen. Morphologisch verdicken sich glomeruläre und tubuläre Basalmembranen durch die blutzuckerbedingte nichtenzymatische Glykosylierung von Proteinen, wobei die Dicke mit der Einstellung des Diabetes und dem Ausmaß der Hyperfiltration korreliert. Diese Mikroangiopathien begünstigen weitere inflammatorische sowie sklerosierende Prozesse und fördern bei Manifestation eine progrediente Proteinausscheidung. Eine gestiegene glomeruläre Permeabilität für größere Proteine, wie Albumin, stellt den größten Progressionsfaktor für die Verschlechterung der diabetischen Nephropathie, des Bluthochdrucks und der Filtrationsleistung dar. Mikroalbuminämien (Albuminausscheidung 30-300 mg/Tag), können sich im weiteren Verlauf über

Makroalbuminämie (Albuminausscheidung >300 mg/Tag) bis zum nephrotischen Syndrom (>3 g/Tag) mit ESRD entwickeln [95, 96].

Neben den Grunderkrankungen können auch andere Faktoren wie Arzneimittel, Rauchen oder der Konsum von Alkohol die Nierenfunktion beeinflussen.

Arzneimittel: Arzneimittelinduzierte Nephrotoxizität wird durch das Vorliegen einer direkt oder indirekt durch Arzneimittel verursachten Nierenschädigung definiert, die mit einer akuten oder chronischen Reduktion der GFR einhergeht [97]. Akute arzneimittelinduzierte Nierenschädigungen sind zum Teil reversibel, können aber bei zu später Diagnostik und unvollständiger Genesung in einer CKD enden [98]. Das Auftreten von arzneimittelinduzierten Nierenerkrankungen rangierte in verschiedenen Studien bei kritisch kranken Patienten zwischen 14 und 28% [98]. Arzneimittelinduzierte Nierenerkrankungen spiegeln ein Spektrum von Schäden an verschiedenen Segmenten des Nephrons wider, die als hämodynamisch, intrinsisch und postrenal kategorisiert werden können [99].

Hämodynamische Toxizität

Arzneimittel, die in den Autoregulationsmechanismus der Niere eingreifen und den Tonus afferenter und efferenter Arterien verändern, können einen akuten Druckabfall im Glomerulus bewirken, so dass die Filtrationsleistung abrupt sinkt [100-102]. Hierzu zählen z. B. NSARs und RAAS-Inhibitoren. NSARs erhöhen, zum Teil in Abhängigkeit vom Wirkstoff, das Risiko, ein akutes Nierenversagen (ANV) zu entwickeln, um das 1,4- bis 6-Fache [103-105]. Die Therapie mit RAAS-Inhibitoren führt in der Regel bei ausreichender Nierenperfusion nicht zur Auslösung eines ANV. Aufgrund der Nephroprotektivität sind sie das Mittel der ersten Wahl zur Therapie eines Hypertonus bei gleichzeitig vorliegender CKD. Ein ANV mit der Beteiligung von RAAS-Inhibitoren tritt hauptsächlich bei gleichzeitiger Einnahme von NSARs und/oder in Kombination mit einem Volumenmangel, z. B. durch Diuretika, auf [101]. Ein akutes Nierenversagen hat in 60% der Fälle eine prärenale Genese [106]. Auslöser sind z. B. Hypovolämie durch unzureichende Flüssigkeitszufuhr oder erhöhte Verluste, z. B. durch Blutungen, Erbrechen/Durchfall, Gabe von Diuretika oder auch ein Abfall des Blutvolumens durch Schock oder Sepsis [106-108]. Laut einer Studie von Pierson-Marchandise et al. waren in 20% aller gemeldeten Fälle eines ANVs in einer französischen Pharmakovigilanzdatenbank Diuretika signifikant involviert [105]. Laut Hinson et

al. ist eine Therapie mit Diuretika bei hospitalisierten Patienten im Durchschnitt mit einem 1,6-fach größeren Risiko für ein ANV assoziiert [109].

Ursächlich für den Funktionsverlust der Niere ist eine Hypoperfusion durch Abnahme des Blutvolumens, z. B. durch eine gesteigerte Diurese. Tubuläre und glomeruläre Strukturen sind meist noch intakt. Auslöser können vor allem Schleifendiuretika sein, wenn die Dosierung nicht an die klinische Situation und den Volumenstatus des Patienten angepasst ist. Eine deutliche Abnahme der Nierenperfusion kann die Autoregulation überfordern und einen akuten Abfall der GFR auslösen. Das prärenale ANV ist schnell reversibel, wenn Schleifendiuretika pausiert werden. [106-108].

Intrinsische Toxizität

Renale tubuläre Zellen sind anfällig für die toxische Wirkung von Arzneimitteln, da sie durch Resorptions- und Konzentrierungseffekte des glomerulären Filtrats hohen Konzentrationen zirkulierender, nephrotoxischer Arzneimittel ausgesetzt sind [101]. Arzneimittel, die direkte Zellschäden verursachen, wie z. B. Aminoglykoside, Kontrastmittel oder Amphotericin B, können so zum Nephronuntergang beitragen und die Funktion herabsetzen [100, 102].

Tubuläre, glomeruläre und interstitielle Nephritiden entstehen durch Entzündungsprozesse und gehen mit Fibrose und Narbenbildung in den Nierenkompartimenten einher. Die Entzündung basiert meistens auf allergischen oder immunologischen Reaktionen [100, 102]. Auslösende Arzneimittel können Antibiotika wie β -Lactame oder Gyrasehemmer, Allopurinol, PPIs oder Schleifen- und Thiaziddiuretika sein [100, 102]. Intratubuläre Obstruktion durch das Ausfallen von Gewebeabbauprodukten oder Arzneimittel und deren Metaboliten, behindert mechanisch den Urinabfluss und lässt die Filtrationsrate akut bedrohlich sinken. Die Hauptursache stellt die akute Harnsäurenephropathie nach Abbau von Tumorgewebe infolge von Chemotherapie (Tumorlyse-Syndrom) dar. Arzneimittelinduziert können z. B. CSE-Hemmer durch Rhabdomyolyse das Ausfallen von Myoglobin bewirken. Aciclovir, Sulfonamide oder Methotrexat bilden vor allem Präzipitate in dehydrierten Patienten in Abhängigkeit vom pH-Wert des Urins [102].

Postrenale Toxizität

Arzneimittelinduzierte Nierensteine verursachen keine klassische Nephrotoxizität, da die Filtrationsleistung in der Regel nicht verringert ist. Ein Harnstau geht allerdings mit Schmerzen, Hämaturie, Infektionen oder Harnwegsobstruktion einher, was weitere Nierenschäden verursacht. Sie können das Resultat abnormaler kristalliner Präzipitation im gesamten Harnsammelsystem sein und werden häufig von intratubulären, kristallinen Ausfällungsreaktionen begleitet. Verursachende Arzneimittel sind z.B. Triamteren, Sulfonamide oder Ciprofloxacin [102].

Zahlreiche Arzneimittel (Mitomycin C, orale Kontrazeptiva, Immunsuppressiva, antineoplastische Mittel, Clopidogrel und Chinin) können eine thrombotische Mikroangiopathie verursachen, die sich durch endotheliale Proliferation und Thrombusbildung im Gefäßsystem der Nieren und des Zentralnervensystems manifestiert und immunologisch vermittelt oder direkt endothelial toxische Nierenschädigungen bewirken [100, 102].

Rauchen: Laut einer Metaanalyse von Xia et al. besteht bei Rauchern ein um 50% erhöhtes relatives Risiko für die Progression einer CKD [110, 111]. Zusätzlich zeigen CKD-Patienten, die Raucher sind, eine höhere Gesamtmortalität durch ein gesteigertes kardiovaskuläres Risiko [112, 113].

Alkohol: Die Auswirkungen von Alkoholkonsum auf die Entstehung und Progression von CKD liefern in der Literatur kein einheitliches Bild [112, 114-116]. Einige Studien zeigen, dass der moderate Konsum von Alkohol mit einem geringeren Risiko für das Auftreten von CKD sowie einer niedrigeren Gesamtmortalitätsrate bei CKD-Patienten verbunden ist [114, 112]. Andere Studien haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von CKD für Patienten mit einer Alkoholabhängigkeit oder Alkoholmissbrauch bewiesen [115]. Fan et al. kommen in ihrem Review zu dem Schluss, dass es keine ausreichende Evidenz für den Einfluss von Alkoholkonsum auf eine Verschlechterung der CKD-Progression, erhöhte Gesamtmortalität und CKD-protectiven Effekt gibt. Gelegentlicher Alkoholkonsum scheint keine unerwünschten Wirkungen auf die Nierenfunktion zu haben. Da Langzeiteffekte eines regelmäßigen Konsums, wie z. B. Hypertonie und erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, sekundär die Niere

schädigen, sollten Nicht-Trinker nicht mit dem Konsum von Alkohol beginnen [116].

Die Ursachen für die Entstehung von CKD zeigen, dass eine effiziente Therapie der Grunderkrankungen und ein adäquates Arzneimittelmanagement die Basis für eine Reduktion der CKD-Progression darstellen.

1.1.2 Folgeerkrankungen

Nierenerkrankungen verursachen in früheren Stadien meist keine typischen Symptome oder Schmerzen. Daher können Sie ohne entsprechende Diagnose über einen langen Zeitraum latent vorhanden sein, ohne dem Betroffenen Probleme oder Einschränkungen im Alltag zu verursachen. Auswirkungen einer langfristigen Nierenschädigung und weitere klinische Komplikationen zeigen sich meistens ab einer GFR < 30 ml/min [23, 85, 117-120].

Grunderkrankungen, wie Hypertonie und Diabetes, sind nicht nur für die Entstehung von CKD verantwortlich, sondern können sich auch als Folge der CKD bei unzureichender Therapiekontrolle verschlechtern und die CKD-Progression weiter fördern [23, 71, 85, 25].

Die Kombination aus Grunderkrankungen und sich verschlechternder Nierenfunktion erhöht das Risiko für die Entstehung **kardiovaskulärer Erkrankungen** (CVD) mit erhöhter kardiovaskulärer Mortalitätsrate [91, 121-123, 22, 85]. Die Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen bei CKD-Patienten ist komplexer als bei Nicht-CKD-Patienten, da neben den grundsätzlichen Risikofaktoren wie fortgeschrittenes Alter, Hypertonie, Diabetes mellitus und Dyslipidämie auch CKD-spezifische Faktoren wie Anämie, Volumenüberlastung, urämiebedingte Arteriosklerose, Kardiomyopathie, Störungen des Mineralstoffwechsels, Proteinurie, oxidativer Stress und Entzündungen zum Tragen kommen. Der Zusammenhang von CVD und CKD wird in Abbildung 2 dargestellt [122, 121, 124].

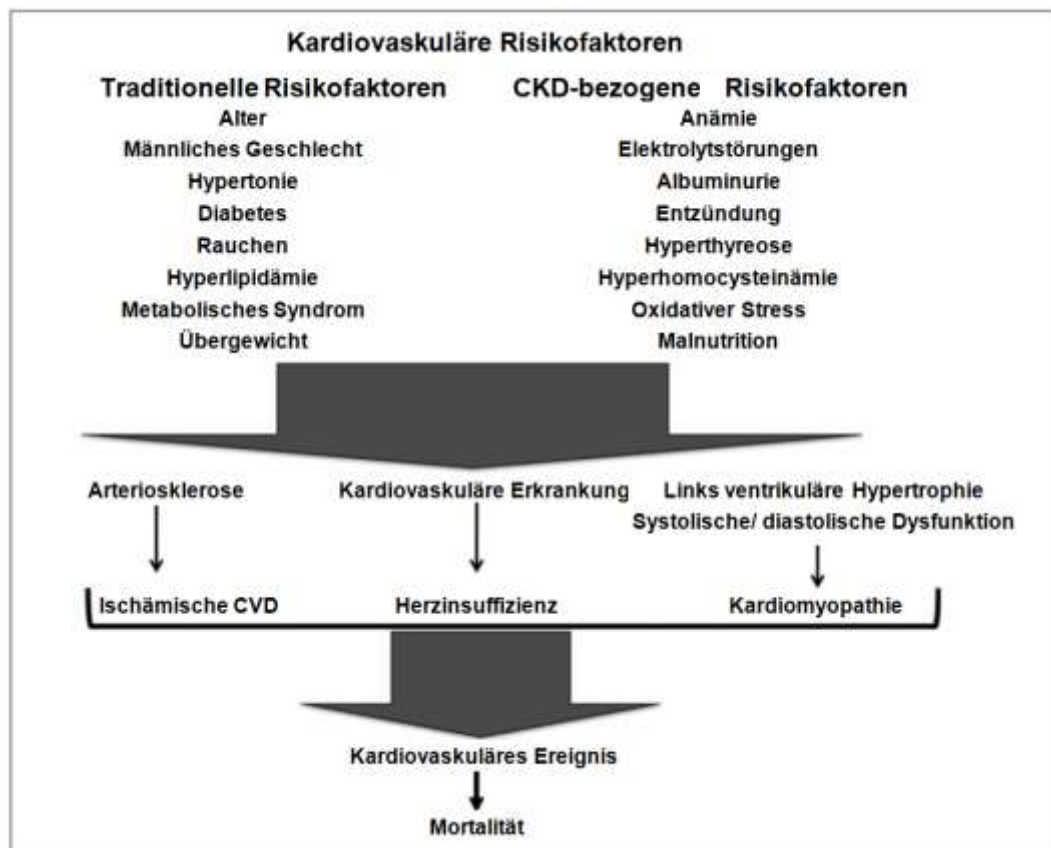


Abbildung 2: Zusammenhang zwischen traditionellen und CKD-spezifischen, kardiovaskulären Risikofaktoren nach Liu et al.[121]; CVD kardiovaskuläre Erkrankung

Insbesondere bei Diabetikern steigt die kardiovaskuläre Mortalität bei reduzierter GFR signifikant an. Eine Abnahme der GFR um 10% erhöhte in einer Longitudinalstudie aus dem United Kingdom von Nag et al. das Mortalitätsrisiko um 31%. Erkrankungen des Kreislaufsystems (ICD-10 Codes I00-I99) waren für 60% der Mortalität verantwortlich. Im CKD-Stadium 3 war die Mortalität durch Erkrankungen des Kreislaufsystems um das 3-fache, im kombinierten CKD-Stadium 4 und 5 sogar um das 8-fache erhöht [91].

In den USA berichtete der jährliche Report des United States Renal Data Systems eine doppelt so hohe CVD-Prävalenz bei CKD-Patienten ab einem Alter von 66 Jahren im Vergleich zu Patienten ohne CKD (64,5% zu 32,4%) [22]. In Japan konnte bei Patienten mit CKD ein um ein Drittel erhöhtes CVD-Risiko im Vergleich zu Nicht-CKD-Patienten nachgewiesen werden. CKD-Patienten mit fehlender oder insuffizienter Hypertoniebehandlung zeigten eine 3-fach höhere Mortalitätsrate als normotensive CKD-Patienten [123].

Fortgeschrittene Stadien der CKD sind oft mit weiteren Komplikationen verbunden, die durch die verminderte Nierenfunktion und den Verlust der metabolischen und endokrinen Funktion verursacht werden [23, 27, 25]. Das Auftreten von Folgeerkrankungen wie renaler Anämie, metabolischer Azidose und Knochen- und Mineralstoffstörungen erfordert meist den Einsatz weiterer Arzneimittel.

Renale Anämie: Patienten mit CKD zeigen mit Zunahme der Nierenfunktionseinschränkung eine sukzessive Abnahme des Serum-Hämoglobins (Hb). Eine Anämie ist definiert als Abfall des Serum-Hämoglobins (Hb) unter 13 g/dl bei Männern und unter 12 g/dl bei Frauen [125]. Die Prävalenz von Hb-Werten unterhalb der Diagnosegrenze steigt bei Männern und Frauen signifikant ab CKD-Stadium 3 [126]. Die Häufigkeit des Hb-Monitorings sollte laut KDIGO anhand des Hb-Status, des Umfangs der Hb-Abnahme und der klinischen Symptomatik erfolgen. Für Patienten ab CKD-Stadium 3 wird mindestens eine jährliche Überprüfung des Hb-Status empfohlen [125]. Eine renale Anämie präsentiert sich in der Regel als normochrome, normozytäre Anämie. Ursächlich ist eine verminderte Produktion sowie eine verkürzte Lebenszeit der Erythrozyten durch nachlassende renal-endokrine Leistungsfähigkeit mit einem Defizit an Erythropoetin (EPO) [126, 127]. Das Ausmaß der Anämie in Korrelation zur abnehmenden Nierenfunktion kann sehr unterschiedlich sein. Um zusätzliche oder andere Ursachen der Anämie auszuschließen, sollte daher nach der Diagnosestellung eine umfangreichere Diagnostik mit Bestimmung von Differentialblutbild, Ferritin-Konzentration, Transferrinsättigung, Vitamin B12 und Folsäure sowie des Anteils an Retikulozyten durchgeführt werden [125, 126]. Die Entscheidung zur Behandlung einer Anämie sollte nicht nur auf den laborchemischen Parametern beruhen, sondern auch die klinische Symptomatik mit einbeziehen [125]. Unbehandelt führt die Anämie bei CKD-Patienten nicht nur zur Abnahme der Lebensqualität durch verringerte Leistungsfähigkeit, sondern auch pathologisch zur Erhöhung des kardiovaskulären Risikos, z. B. durch gesteigertes Herzzeitvolumen, Entwicklung links-ventrikulärer Hypertrophie und einer erhöhten thromboembolischen Gefahr [126].

Therapeutisch werden vorzugsweise Erythropoese-stimulierende Agenzien (ESA) und Eisenpräparate eingesetzt. Vor einer Therapie mit ESA sollten andere Ursachen der Anämie ausgeschlossen oder korrigiert werden, wie z. B. Eisen- und Vitamin B12-Mangel. Die Entscheidung zur Therapie mit ESA muss besonders bei Patienten mit CKD-Stadium 3-5 ohne Dialyse individuell nach sorgfältiger Nutzen-

Risiko-Abwägung erfolgen, da die Mortalität und das Schlaganfallrisiko steigen können. Ein Therapiebeginn wird erst ab einem Hb-Wert von $\leq 9-10$ g/dl empfohlen. Die Zielwerte für Hb bei einer ESA-Therapie sollten sich nach der individuellen Verbesserung der Anämie-Symptomatik richten [125-127].

Eine Eisensubstitution wird bei erniedrigtem Eisenspeicher (Transferrinsättigung $\leq 30\%$ und Ferritin ≤ 500 $\mu\text{g/l}$) oder fehlendem Hb-Anstieg trotz der Verabreichung von ESA empfohlen. Für die Substitution stehen intravenöse (IV) sowie orale Eisenformulierungen zur Verfügung. Die aktuelle Evidenzlage zeigt laut KDIGO keinen klar definierten Vorteil für IV im Vergleich zu oralen Formulierungen bei CKD-Patienten ohne Dialyse, so dass beide Applikationsformen unter Berücksichtigung individueller Verträglichkeit eingesetzt werden können. Falls bei empfohlener oraler Eisensubstitution von 200mg Eisen täglich innerhalb von 1-3 Monaten keine ausreichenden Effekte erzielt werden können oder die Therapie aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht toleriert wird, kann eine IV Gabe in Betracht gezogen werden [125]. Die IV Gabe von Eisenpräparaten kann pseudoallergische Infusionsreaktionen hervorrufen, die z. B. zu Urticaria, Tachykardie oder bei schwerer Reaktion bis zum Herzstillstand führen können [128]. Daher sollte eine maximale Einzeldosis von 1000 mg IV Eisen nicht überschritten werden, vorzugsweise sollten des Weiteren neuere komplexierte Eisenformulierungen eingesetzt werden und der Patient sollte bis zu 30 min nach Verabreichung auf Reaktionen überwacht werden [125, 129, 130].

Metabolische Azidose: Eine metabolische Azidose ist definiert als Abfall des Serum-Bicarbonats unter 22 mmol/l [23]. Regulationsmechanismen zur Aufrechterhaltung eines physiologischen Blut-pH-Wertes von 7,35 bis 7,45 stellen Puffersysteme im Blut sowie die Steuerung der Elimination von Säuren- und Basenäquivalenten über die Lunge und Niere dar. Aufgrund von Kompensationsleistungen kann eine metabolische Azidose bis zu einem bestimmten Grad respiratorisch kompensiert werden. Daher kann sich der arterielle Blut-pH- Wert trotz Vorliegen einer Azidose unter pH 7,35 manifestiert haben oder sich durch eine Kompensation noch im Normbereich befinden. Laborchemisch zeigen sich bei einer manifesten metabolischen Azidose erniedrigte Blut-pH- und pCO_2 -Werte sowie ein negativer Basenexzess (BE) [131]. Zur Evaluation einer metabolischen Azidose kann neben der arteriellen Blutgasanalyse auch eine peripher-venöse Bestimmung der laborchemischen Azidoseparameter durchgeführt werden. Unter Beachtung verschiedener

Konversionswerte kann der Azidosestatus im ambulanten Bereich einfach bestimmt werden. Im Vergleich zum arteriellen pH-Wert ist der peripher-venöse Wert etwa 0,03 - 0,04 pH-Einheiten niedriger, die Bicarbonatkonzentration ca. 2 - 3 meq/L höher und der pCO₂ etwa 3 - 8 mmHg höher [132]. Laut KDIGO entwickeln ca. 20% aller Patienten mit einem CKD-Stadium 3b und über 30% mit einem CKD-Stadium 4 eine metabolische Azidose [23]. Gründe für die Entwicklung einer metabolischen Azidose auf Basis einer CKD sind die verringerte tubuläre Rückresorption und eine erhöhte renale Elimination von Bicarbonat sowie eine reduzierte renale Ausscheidung von Säureäquivalenten. Unbehandelt trägt eine Azidose zu Knochendemineralisierung, Muskelkatabolismus, CKD-Progression, kardiovaskulären Ereignissen, einer erhöhten Mortalität und Hyperkaliämie bei. Ursächlich für die Hyperkaliämie ist der Austausch von extrazellulären Protonen mit intrazellulären Kaliumionen zur Pufferung von Säureäquivalenten [23, 131, 133]. Therapeutisch werden vorzugsweise Antiazidotika mit Bicarbonaten oder Citraten zur Säurepufferung in individueller Dosierung eingesetzt [23, 131, 134].

Sekundärer Hyperparathyreoidismus (sHPT): Eine nachlassende Nierenfunktion kann zur Manifestation von Störungen im Mineral- und Knochenstoffwechsel führen und in einem sekundären Hyperparathyreoidismus enden. Ursächlich sind Veränderungen im Calcium- und Phosphathaushalt sowie bei den zirkulierenden Hormonen wie Parathormon, Vitamin D Derivate und Wachstumsfaktoren. Unbehandelt steigt das Risiko von Osteopathien und vaskulären Calcifikationen, die maßgeblich zur Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen beitragen [135, 136]. Laut KDIGO steigt die Prävalenz eines sHPT ab CKD-Stadium 3 deutlich an (CKD 3a: 23%, CKD 3b: 44%, ab CKD 4: 72,5%) [23]. Mit sinkender GFR nimmt die Phosphatausscheidung ab. Das Serumphosphat steigt und bedingt über verschiedene direkte und indirekte Mechanismen eine erhöhte Ausschüttung von PTH (Abbildung 3) [137, 136].

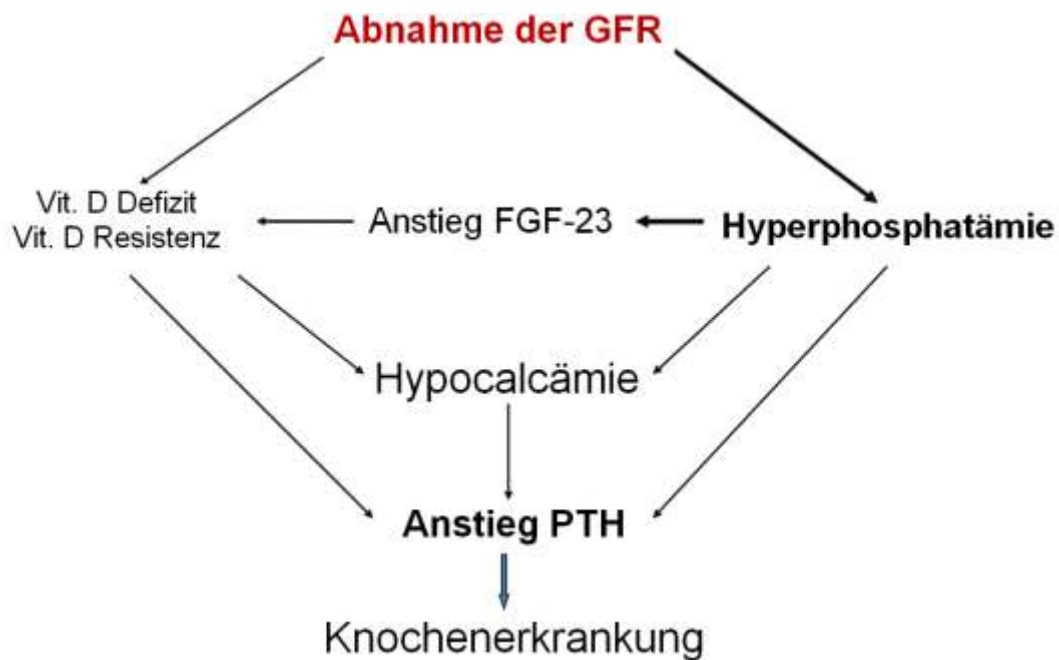


Abbildung 3: Calcium Phosphatmetabolismus in CKD nach Saliba und El-Haddad[137]; *GFR* glomeruläre Filtrationsrate, *FGF-23* fibroblast growth factor 23, *PTH* Parathormon

Ab einer GFR von < 30 ml/min kann die verringerte Phosphatexkretion nicht mehr durch eine Senkung der tubulären Reabsorption kompensiert werden. Es entsteht ein Teufelskreis mit Hyperphosphat- und Hypocalcämie sowie Vitamin D-Mangel [137, 136].

Der optimale PTH-Wert-Bereich ist bei nicht dialysepflichtigen Patienten nicht bekannt. Aufgrund einer hohen Variabilität zwischen unterschiedlichen Laborassays, der grundsätzlichen Zunahme des serumintakten PTHs mit fortschreitender CKD und der gesteigerten Knochenresistenz gegenüber der PTH-Wirkung in höheren CKD-Stadien ist es schwierig, pathologische Serumkonzentrationen abzugrenzen. Daher sollten im Rahmen der Diagnostik eines Patienten mit progressiv steigenden oder persistierenden PTH-Werten oberhalb des Normalbereichs des jeweiligen Assays die Werte dieses Patienten zusätzlich im Hinblick auf eine Hyperphosphatämie, eine Hypocalcämie oder einen Vitamin-D-Mangel evaluiert werden [138]. Die Therapie konzentriert sich im Allgemeinen darauf, biochemische und hormonelle Anomalien zu korrigieren, um ihre Folgen zu begrenzen. Je nach Labor constellation und klinischer Symptomatik sollten Patienten mit CKD-Stadium 3-5 ohne Dialyse vorwiegend mit Phosphatbindern, Calciumpräparaten und nativem Vitamin D behandelt werden.

Eine Therapie mit Vitamin D-Analoga oder Calcitriol wird aufgrund schlechter Datenlage nur bei progressiv steigenden PTH-Werten empfohlen (Abbildung 4) [138, 139].

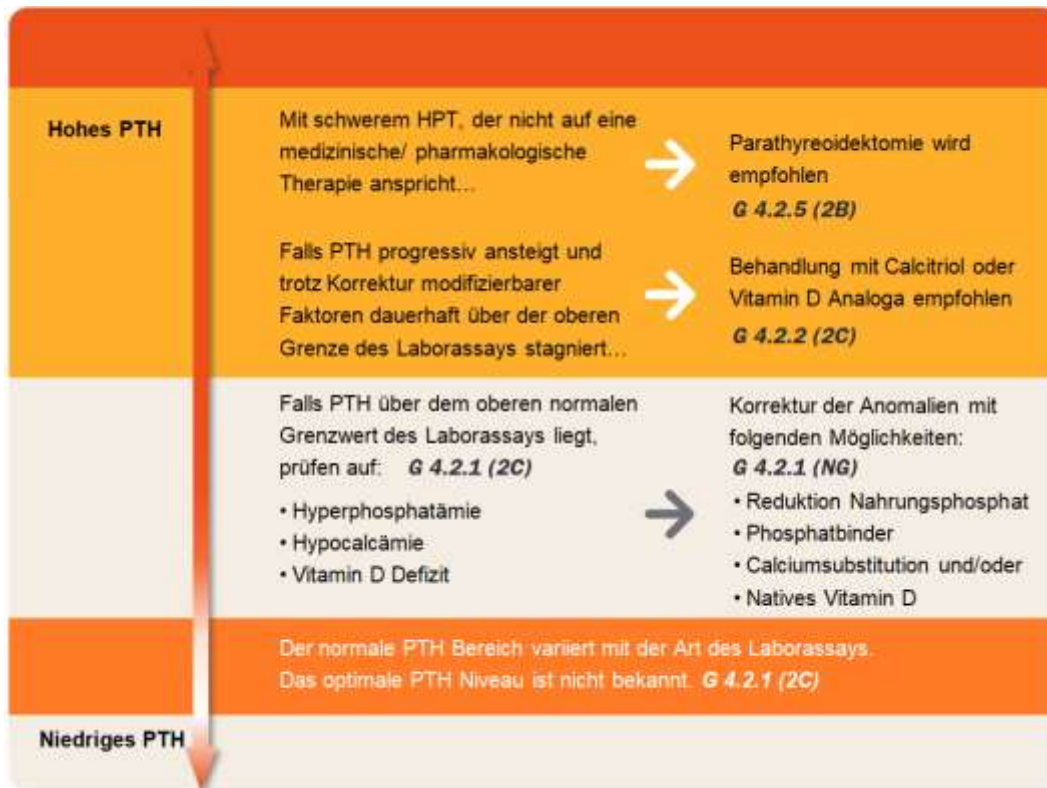


Abbildung 4: Behandlungsempfehlung für abnorme PTH-Spiegel bei Patienten mit CKD-Stadium 3-5 ohne Dialyse nach KDIGO[139]; *HPT* Hyperparathyreoidismus, *PTH* Parathormon

Hyperkaliämie: Der Haupteliminationsweg für Kalium erfolgt über die Niere. Mit abnehmender Nierenfunktion verändert sich das physiologische Gleichgewicht zwischen Kaliumaufnahme aus der Nahrung, Kaliumaustausch zwischen intra- und extrazellulärem Raum und renaler Kaliumexkretion, so dass die Serumkaliumkonzentrationen ansteigen. Das Risiko eine Hyperkaliämie ist ab CKD-Stadium 3 erhöht, insbesondere wenn der Patient zusätzlich an Diabetes mellitus leidet. Infolge erhöhter Blutzuckerspiegel und einem Anstieg der Blutosmolarität tritt Wasser inklusive Kaliumionen vom intrazellulären Raum in den Extrazellulärraum. Darüber hinaus haben viele Arzneimittel, die zur Behandlung von Patienten mit CKD eingesetzt werden, einen ansteigenden Effekt auf den Kaliumspiegel. Hierzu zählen u. a. Arzneimittel mit Wirkung auf das RAAS und kaliumsparende Diuretika. Patienten mit CKD können eine Serumkonzentration von bis zu 6,0 mmol/l ohne

negative Effekte tolerieren und zeigen eine geringere Mortalitätsrate verglichen mit hypokaliämischen Serumkonzentrationen [140, 141].

1.2 Prävalenz

Das Auftreten früherer Stadien der CKD ohne Dialyse wird im Gegensatz zur Durchführung von Nierenersatzverfahren weltweit nicht flächendeckend dokumentiert. Daher können nur Schätzungen zur Prävalenz vorgenommen werden. Die weltweite Prävalenz für CKD wurde in verschiedenen Übersichtsarbeiten auf zwischen 3-18% geschätzt, mit einer großen Variabilität zwischen den Ländern [21]. Diese Ergebnisse wurden in einer aktuell veröffentlichten *Global Burden of Disease* Studie bestätigt und die Prävalenz 2017 im Durchschnitt auf 9,1% geschätzt, wobei die CKD-Stadien 1-2 mit 5,0% und das CKD-Stadium 3 mit 3,9% den Hauptanteil ausmachten [33].

1.2.1 USA

Das US Renal Data System sammelt Daten über die Inzidenz und Prävalenz aller CKD-Stadien in Abhängigkeit von demographischen Parametern wie Alter, Geschlecht, Ethnie sowie von Grunderkrankungen als Risikofaktor in der US-Bevölkerung innerhalb der letzten Jahrzehnte. Die Gesamtprävalenz für CKD ohne Dialyse liegt in der Gesamtbevölkerung bei ca. 13,5-14,8% innerhalb der vier untersuchten Perioden von 2001 bis 2016 [22]. Die größte Prävalenz besteht innerhalb des CKD-Stadiums 3 [142, 22, 14]. Zwischen 1999 und 2014 konnte ein Anstieg von 5,4% auf 6,6% beobachtet werden [142]. Patienten im Alter von über 60 Jahren zeigen eine bis zu 10-mal höhere Prävalenz von über 20% für eine eGFR < 60ml/min als Patienten unter 60 Jahren [22]. Diabetes, Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigsten Risikofaktoren [22, 14, 33, 21, 78, 143].

1.2.2 Europa

In Europa gibt es kein aktualisiertes Datensystem, das neu aufgetretene Fälle von CKD ohne Nierenersatztherapie systematisch pro Jahr erfasst. Daher kann die Prävalenz nur durch mehrere Studien mit einer großen Bandbreite zwischen den Ländern geschätzt werden [143-145, 78]. Die durchschnittliche Prävalenz von

CKD-Stadium 3-5 bei altersbedingten Risikopatienten von 65-74 Jahren liegt Schätzungen zufolge in Gesamteuropa zwischen 4,1% in der Schweiz und 24,7% in Portugal. Die in der Literatur angegebenen Gründe für diese große Bandbreite sind vielschichtig. Eine Heterogenität bezüglich Stichprobengröße, Alter und Beobachtungszeitraum in den zugrunde gelegten Studien erschwert ebenso die Vergleichbarkeit wie unterschiedliche Prävalenzen von CKD-Risikofaktoren zwischen den Ländern oder verschiedenartige Gesundheitssysteme [143].

Obwohl die länderspezifischen Unterschiede innerhalb Europas hoch sind, scheinen die Durchschnittswerte bezogen auf größere europäische Regionen dennoch stabil zu bleiben. Im Rahmen des Konzeptes der Burden of Disease wird die Epidemiologie der CKD auf Basis der aktuellen Studienlage vom Institute of Health Metrics and Evaluation der University of Washington geschätzt und im Rahmen eines Online-Tools zur Verfügung gestellt. Für Europa ergeben sich von 2014 bis 2017 jährlich stabile Prävalenzwerte für das Auftreten von CKD ohne Dialyse – unabhängig vom Stadium – von ca. 12-13% für Zentraleuropa, 18-19% für Osteuropa und 10% für Westeuropa [146].

1.2.3 Deutschland

Es gibt in Deutschland kein Register, in dem die Prävalenzen oder Inzidenzen von CKD mit oder ohne Nierenersatztherapie erfasst werden. Ein Ansatz zum Aufbau eines zentralen Dialyseregisters in Deutschland zur Erhebung epidemiologischer Daten von Nierenersatztherapien wurde mit dem Projekt QuaSi-Niere (Qualitätssicherung in der Nierenersatztherapie) 1994 ins Leben gerufen, allerdings bereits 2007 wieder eingestellt, da die Krankenkassen die Förderung auslaufen ließen [147]. Die Prävalenz kann – analog zu Europa – nur aufgrund von einzelnen Studien im Bereich der Versorgungsforschung geschätzt werden. Laut der Global Burden of Disease Studie wird die Prävalenz für die Gesamt-CKD ohne Dialyse unabhängig vom Stadium auf zwischen 10-13% geschätzt und deckt sich mit den Zahlen für Westeuropa [33, 146]. Bezogen auf einzelne Stadien und Altersgruppen kann die Prävalenz höher geschätzt werden. Bruck et al. zeigen auf Basis der SHIP, ActiFE und ESTHER Studie eine Prävalenz von durchschnittlich 19,9-25,5% für CKD-Stadium 3-5 in der Altersgruppe der 65- bis 75-jährigen und von 43,2-44,8% in der Altersgruppe der 75- bis 84-jährigen [144]. Die Daten von Bruck et al. werden unter der Annahme gestützt, dass Prävalenzdaten aus Ländern mit hohem Einkommen, darunter Deutschland und die USA, zu

Vergleichszwecken herangezogen werden können [85]. Daher kann auch für Deutschland von einer durchschnittlichen Prävalenz von ca. 20% für eine GFR < 60ml/min bei den über 60-jährigen ausgegangen werden.

1.3 Medikamentöse Therapie

Die Behandlungsziele bei CKD stellen, ebenso wie bei anderen chronischen Erkrankungen, eine Kombination aus Reduktion der Progression und Symptomkontrolle dar. Die Wiederherstellung einer normalen Nierenfunktion ist in den meisten Fällen nicht möglich. In früheren CKD-Stadien steht überwiegend eine Verlangsamung der Progression durch Risikoreduktion im Vordergrund, wie z. B. die Kontrolle der Hypertonie oder des Diabetes durch eine adäquate Therapie. In späteren Stadien gewinnt die CKD-bezogene Symptomkontrolle bzw. die Behandlung von Folgeerkrankungen mehr an Bedeutung [23, 26]. CKD beeinflusst die Pharmakokinetik und -dynamik vieler Arzneistoffe, was bei der Auswahl der Arzneimittel und der Dosis berücksichtigt werden muss [148]. Insbesondere Arzneimittel, die eine renale Elimination zeigen, können durch Akkumulation bei Patienten mit mäßiger bis schwerer Niereninsuffizienz zu erhöhten erwünschten oder unerwünschten systemischen Effekten oder Nephrotoxizität führen und den komplexen Medikationsprozess erschweren [23, 149, 150].

Die Therapie der Grunderkrankungen wie Hypertonie und Diabetes sowie der Folgeerkrankungen, wie z. B. des sHPT oder der metabolischen Azidose, sollte gemäß den aktuellen Leitlinien der KDIGO erfolgen [151]. Die Berücksichtigung möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Nichtbeachtung von Dosisanpassungen und Kontraindikationen, die Auswahl geeigneter Alternativen bei Kontraindikation und die Berücksichtigung individueller Probleme des Patienten mit seinen Arzneimitteln sind dabei unerlässlich [23, 25, 148, 150]. Aufgrund der Multimorbidität mit einhergehender Polymedikation können unerwünschte Arzneimittelwirkungen nicht immer vermieden werden. Daher ist eine Risiko-Nutzen-Abwägung nach Beurteilung der klinischen Relevanz wichtig. RAAS-Inhibitoren sind z. B. die Mittel der ersten Wahl zur Hypertoniebehandlung bei CKD-Patienten, obwohl sie in der Eindosierungsphase oder bei Dosiserhöhung die Filtrationsleistung herabsetzen können. Zugunsten einer besseren Langzeitprogression kann dieser Effekt unter Kontrolle der Retentionsparameter allerdings in Kauf genommen werden.

1.4 Interdisziplinäre Versorgung und Schnittstellenmanagement

Eine multidisziplinäre und interprofessionelle Zusammenarbeit verschiedener Gesundheitsberufe in der Betreuung von CKD-Patienten erweist sich als vorteilhaft, um Lücken in der Arzneimitteltherapiesicherheit zu schließen, Hospitalisierungen zu vermeiden, die CKD-Progression zu verlangsamen und sogar die Mortalität zu senken [46, 43, 38-42, 152].

Gründe für entstehende Sicherheitslücken in der AMTS bei der Therapie von CKD-Patienten und den Einsatz von Apothekern, um diese Lücken zu schließen, wurden von St Peter et al. zusammengefasst und diskutiert [41]. Einer der Hauptgründe besteht in dem unzulänglichen Informationsaustausch und in der unzureichenden Kommunikation zwischen verschiedenen Fachärzten. Die Kommunikation sollte zur Verbesserung der CKD-Therapie Informationen über die Auswahl geeigneter Medikamente, erforderliche Dosisanpassungen und Kontraindikationen sowie individuelle Probleme des Patienten mit dem Medikament enthalten. Häufig sind Patienten für den Informationsfluss eigenständig verantwortlich. Viele CKD-Patienten verfügen jedoch nicht über die notwendigen medizinischen und pharmazeutischen Kenntnisse, um eine zufriedenstellende Kommunikation mit ihren betreuenden Ärzten zu gewährleisten. Neben einer inadäquaten Kommunikation wird die AMTS durch unzureichendes Monitoring von Grund- und Begleiterkrankungen mit fehlender Anpassung der Medikation, ausbleibender Aktualisierung von Medikationslisten, der Zunahme von ABPs und einer nachlassenden Arzneimitteladhärenz des Patienten gefährdet [44, 38, 41, 51].

Mehrere Studien haben gezeigt, dass der klinische Pharmazeut ein entscheidendes Mitglied im interprofessionellen Team darstellt, um diese Sicherheitslücken zu schließen. Aufgrund seiner Expertise im Arzneimitteltherapiemanagement kann er einen wesentlichen Beitrag zur AMTS leisten, um das therapeutische Management von Patienten mit CKD zu verbessern [43, 38-41]. Joy et al. zeigten bereits 2005 einen positiven Einfluss pharmazeutischer Interventionen bei CKD-Patienten auf die Polymedikation und die damit verbundenen Risikofaktoren für ABPs, wie Non-Adhärenz, adäquate Arzneimittelauswahl und -dosisanpassungen sowie auf die Überwachung laborchemischer Parameter [38]. Dieser Einfluss ist in den folgenden 15 Jahren immer wieder von anderen Autoren bestätigt worden [39, 40, 42]. Eine

Verbesserung der Einstellung von Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie, Anämie und sekundärem Hyperparathyreoidismus durch eine effizientere Erreichung therapeutischer Ziele konnte durch die im Review von Joy et al., Stemmer et al., Saldago et al. und Al Raiisi et al. angeführten Studien bewiesen werden [38-40, 42]. Joy et al., Stemmer et al. und Al Raiisi et al. zeigten zusätzlich den Erfolg klinisch-pharmazeutischer Interventionen im Hinblick auf die Reduktion von arzneimittelbezogenen Problemen, auf ein verbessertes Wissen des Patienten zu seinen Arzneimitteln sowie in vereinzelt Studien sogar auf eine Reduktion der Hospitalisierungsrate und eine Gesamtverbesserung der Lebensqualität [38, 39, 42].

In den vorliegenden Studien erfolgten die Interventionen des klinischen Pharmazeuten überwiegend im klinischen Setting auf Stationen unterschiedlicher Fachbereiche oder in ambulanten oder klinischen Dialyse-Einheiten. Der Anteil der Studien im ausschließlich ambulanten Bereich bei CKD-Patienten ohne Dialyse ist wesentlich geringer. Die angeführten Studien von Stemmer et al. betrafen nur in ca. 20% der Fälle ambulante CKD-Patienten ohne Dialyse [39]. Salgado et al. schrieben in ihrem Review, dass die Mehrheit ihrer inkludierten Studien den ambulanten Sektor betreffen (32 Studien; 82,1%). Innerhalb dieser Studien beziehen sich allerdings nur 20% auf CKD-Patienten ohne Dialyse. Die restlichen Studien beschreiben pharmazeutische Interventionen bei Dialyse oder transplantierten Patienten [40]. Al Raiisi et al. schlossen für ihren Review insgesamt einen Anteil von ca. 30% (13 Studien) ambulanter Studien bei CKD-Patienten ohne Dialyse ein [42]. Die Betreuung von CKD-Patienten im ambulanten Bereich ist jedoch von besonderer Bedeutung, da sowohl die Ersterkennung der CKD als auch die Hauptbetreuung meist durch Hausärzte erfolgt. Für ein optimales Arzneimittelmanagement ist es daher wichtig, dass Hausärzte über ausreichendes Wissen über die Arzneimitteltherapie bei CKD verfügen, Therapieempfehlungen anderer Fachärzte zusammenfassen und in der Regelversorgung umsetzen. In einem multidisziplinären Team kann der Hausarzt im Arzneimittelmanagement von den Interventionen und dem Wissen eines klinischen Pharmazeuten profitieren. Die Akzeptanzrate klinisch-pharmazeutischer Interventionen auf Basis von erhobenen ABPs wurde in einigen Studien im klinischen und ambulanten Bereich untersucht [39, 42, 153-157].

1.4.1 Stationäre Schnittstellen

Der Einsatz von klinischen Pharmazeuten an stationären Schnittstellen (Aufnahme, Entlassung, Verlegung) mit besonderer Betrachtung von CKD-Patienten ohne Dialyse ist bisher kaum untersucht worden. In den Reviews von Stemmer et. al., Salgado et al. und Al Raiisi et al. wurde nur eine Schnittstellenstudie nach Krankenhausentlassung bei Patienten mit CKD ohne Dialyse aufgeführt. Die Studie von Tuttle et al. untersuchte 2018 den Einfluss eines häuslichen Medikationsmanagements durch einen Apotheker innerhalb von 7 Tagen nach einem Krankenhausaufenthalt auf CKD-bezogene Grund- und Begleiterkrankungen und auf die Notwendigkeit der Inanspruchnahme einer Akutversorgung wie Vorstellung in einer Notfallaufnahme oder Rehospitalisierung. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass innerhalb eines Zeitraums von 90 Tagen keine signifikanten Unterschiede in der Inanspruchnahme einer Akutversorgung oder in der Erreichung therapeutischer Ziele für Blutdruck, Hämoglobin, Phosphat und Parathormon nachgewiesen werden konnten [158].

Der Hauptteil der in der Literatur beschriebenen klinisch-pharmazeutischen Dienstleistungen erfolgte während des stationären Aufenthaltes zur Erhebung von ABPs und im Rahmen des Aussprechens von Empfehlungen zur Optimierung der Arzneimitteltherapie, um die Einstellung von Grund- und Begleiterkrankungen zu verbessern [38-42].

1.4.2 Ambulante Schnittstellen

In der Literatur werden ambulante Schnittstellenstudien bei Patienten mit CKD ohne Dialyse im Vergleich zum klinischen Bereich häufiger beschrieben [39, 40, 42]. Der Großteil der Studien wird in Ambulanzen oder Medical Centers durchgeführt. Ambulante Medical Center vereinen meistens verschiedene Gesundheitsberufe wie Hausärzte, Fachärzte, klinische Pharmazeuten und Fachpflegepersonal, die interprofessionell und multidisziplinär zusammenarbeiten. Klinische Pharmazeuten erfassen die aktuelle Medikation und geben Empfehlungen zur Anpassung auf Basis einer Medikationsanalyse an die behandelnden Ärzte weiter, bevor der Patient beim jeweiligen Arzt vorstellig wird. Neben generellen Aktualisierungen der Medikationsliste und Empfehlungen zur Medikationsoptimierung wurde in der Zusammenarbeit die Verbesserung der Einstellung von Blutdruck, Anämie, sekundärem Hyperparathyreoidismus und

Proteinurie untersucht [39, 40, 42]. Ein vergleichbares Modell existiert in der regulären Versorgung in Deutschland noch nicht.

Der Anteil der Studien, die die Zusammenarbeit von Apothekern aus öffentlichen Apotheken mit Hausärzten oder Nephrologen beschreiben, ist geringer [159, 155-157]. Diese Studien entsprechen in ihrem Setting der Versorgungssituation in Deutschland. Inadäquate Verschreibungen des Hausarztes können bereits längere Zeit bestehen, ohne Intervention eines Nephrologen oder Apothekers. Die Gründe dafür sind vielfältig. Die Untersuchungstermine beim Nephrologen liegen häufig mehrere Monate auseinander, Apotheker analysieren nicht bei jedem Besuch des Patienten die gesamte Medikation und es erfolgt häufig kein regelmäßiger Informationsaustausch zwischen Apothekern und Hausärzten. In den vorliegenden Studien analysierten niedergelassene Apotheker die Medikation von CKD-Patienten und erstellten auf Basis detektierter ABPs schriftliche Empfehlungen zur Medikationsanpassung an den Nephrologen [159] bzw. den Hausarzt [155-157].

Die Studien zeigen, dass die ärztlichen Akzeptanzraten klinisch relevanter Arzneimittelempfehlungen im ambulanten Bereich, also außerhalb einer Klinik bzw. eines Medical Centers, deutlich niedriger liegen (30-50% vs. 65-100%) [39, 153-157, 160]. Die Ergebnisse des rein ambulanten Settings belegen die Notwendigkeit eines verbesserten Schnittstellenmanagements, um die Akzeptanzrate des Hausarztes gegenüber Medikationsempfehlungen anderer Professionen wie Apothekern oder Nephrologen zu erhöhen und somit die AMTS bei CKD-Patienten zu verbessern.

1.5 Arzneimitteltherapiesicherheit

Die Arzneimitteltherapiesicherheit ist definiert als die Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung eines optimalen Medikationsprozesses mit dem Ziel, Medikationsfehler und damit vermeidbare Risiken für den Patienten bei der Arzneimitteltherapie zu verringern [161]. Die Aktionspläne zur AMTS des Bundesgesundheitsministeriums betonen die Notwendigkeit der Verbesserung einer schnittstellenübergreifenden Kooperation in einem interprofessionellen und multidisziplinären Team zur Sicherstellung der AMTS [162]. In der Betreuung von Patienten mit CKD kann jede Berufsgruppe im therapeutischen Team durch die Übernahme professionsspezifischer Aufgaben optimal zur Behandlung beitragen.

1.5.1 Rolle des Apothekers

Bereits 2005 stellten Joy et al. fest, dass Apotheker im interprofessionellen, therapeutischen Team zur Betreuung von Patienten mit CKD einen Beitrag leisten können, der über die traditionelle Rolle der Dosisanpassung renal ausgeschiedener Arzneimittel hinausgeht [38]. Die positiven Auswirkungen klinisch-pharmazeutischer Interventionen wurden in den folgenden Jahren durch weitere Autoren bestätigt und die Aufgabengebiete weiter konkretisiert. Hierzu gehört die Bewertung medikamentöser Therapieschemata auf Basis aktueller Therapieleitlinien, die Auswahl geeigneter Arzneimittel zur Erreichung individueller Behandlungsziele inklusive erforderlicher Modifikationen sowie spezifischer Dosierungen und die Überwachung der Wirksamkeit und eventueller Toxizität [38-42]. In einem systematischen Review identifizierten und kategorisierten Ensing et al. 2015 pharmazeutische Interventionen, mit denen Apotheker die AMTS an Behandlungsschnittstellen verbessern können. Die beste Evidenzlage besteht für Kombinationen aus umfassender Arzneimittelanamnese und Medikationsanalyse inklusive der Auswertung manifester und potentieller ABPs sowie die Entwicklung möglicher Lösungen zusammen mit dem Patienten und den behandelnden Ärzten [163]. Eine **umfassende Arzneimittelanamnese** beinhaltet die Erstellung einer möglichst genauen Liste aller Arzneimittel, die ein Patient einnimmt, unter Einbeziehung vorhandener Arzneimittelallergien, individueller Non-Adhärenz des Patienten und Abweichungen von den Verordnungen des Verschreibers. Eine stetige Aktualisierung der Medikationsliste ist die Voraussetzung für adäquate Therapieentscheidungen und Arzneimittelanpassungen an allen Schnittstellen innerhalb des Gesundheitssystems [164]. Eine **Medikationsanalyse** ist eine strukturierte Analyse der aktuellen Gesamtmedikation und besteht aus der Auswertung und Dokumentation manifester und potenzieller ABPs und der Entwicklung möglicher Lösungen gemeinsam mit dem Patienten und dem behandelnden Arzt [161]. Der langfristige Prozess der Beurteilung der Medikation von Patienten zur Identifizierung von ABPs, die Entwicklung eines Versorgungsplans zur Erreichung patientenspezifischer, therapeutischer Ziele und die Durchführung der Nachevaluation werden als **Medikationsmanagement** definiert [41, 165].

Das Erkennen von ABPs basierend auf der Bewertung der Arzneimitteltherapie bildet die Grundlage für Arzneimittelempfehlungen an Haus- oder Fachärzte. Medikationsempfehlungen können vor allem das Management von CKD-Grund-

und Begleiterkrankungen verbessern. Zu den therapeutischen Bereichen, in denen Pharmazeuten ihre Rolle in der multidisziplinären Betreuung bereits gezeigt haben, gehören Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Anämie, Lipidmanagement, renale Osteodystrophie sowie andere kardiovaskuläre Risikofaktoren. Die Studienlage belegt weiterhin, dass der Apotheker die Informationsübertragung zwischen verschiedenen Schnittstellenebenen verbessern kann [38-42, 163]. Der Apotheker kann nicht nur andere therapeutische Fachkräfte unterstützen, sondern auch direkt im Gespräch mit dem Patienten individuelle die Medikation betreffende Probleme lösen. Schulung und Beratung des Patienten zur Arzneimitteltherapie und zu Indikationen sowie Auswirkungen von Non-Adhärenz, Einnahmehinweisen, zur Auswahl geeigneter Präparate in der Selbstmedikation sowie zu Möglichkeiten der Selbstüberwachung erhöhen nicht nur das Patientenwissen über angewendete Arzneimittel, sondern auch die Lebensqualität des Patienten durch Vermeidung von ABPs [38-42, 163].

1.5.2 Rolle des Hausarztes

Der Hausarzt sollte in der ambulanten Versorgung eine Niereninsuffizienz erkennen, bewerten und überwachen, die medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapie von Grunderkrankungen, die zur Verschlechterung der CKD beitragen, optimieren und Risikopatienten an einen Nephrologen überweisen [71, 86, 166-168]. Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) empfiehlt ein Screening auf CKD bei Risikopatienten mit einem Alter > 60 Jahren, Hypertonie und Diabetes als Grunderkrankung und regelmäßiger Einnahme von Arzneimitteln, die mit erhöhter Nephrotoxizität assoziiert sind [71]. Die meisten Leitlinien empfehlen die Überweisung an einen Nephrologen ab CKD-Stadium 4 [86]. In Deutschland empfiehlt die DEGAM eine Überweisung ab CKD-Stadium 3 bei gleichzeitig persistierender Hämaturie, Proteinurie oder refraktärer Hypertonie [71]. In früheren Stadien der CKD sollten Hausärzte die medikamentöse Therapie eigenständig anpassen, was ausreichende Kenntnisse über das klinische Konzept der CKD-Behandlung voraussetzt [71, 167, 169]. Um langfristig positive Effekte auf die Reduktion der CKD-Progression und auf die Einstellung der Grund- und Folgeerkrankungen zu gewährleisten, sollten Arzneimittelempfehlungen des Nephrologen und anderer Fachärzte zusammengefasst in die Medikationsliste des Patienten übernommen werden.

1.5.3 Rolle des Nephrologen

Der Nephrologe stellt in der Sprechstunde die Diagnose der CKD, führt bei CKD-Risikopatienten eine weiterführende Diagnostik zu nephrologisch relevanten Erkrankungen wie Anämie, sHPT oder Komplikationen wie Proteinurie durch und empfiehlt Medikationsanpassungen zur Optimierung von Grunderkrankungen und CKD-bedingten Erkrankungen [23, 86, 170]. Der Patient wird individuell über seine CKD-Erkrankung beraten. Beratungsinhalte umfassen eine geeignete Lebensführung, Gründe für die Entwicklung der CKD sowie mögliche Folgeerkrankungen. Im Falle des ESRD plant der Nephrologe zusammen mit dem Patienten mögliche Nierenersatzverfahren [23, 25].

Im Anschluss an die Facharztkonsultation ist eine adäquate Kommunikation mit dem Hausarzt über die durchgeführte Diagnostik, die Auswahl geeigneter Medikamente einschließlich erforderlicher Dosisanpassungen an die Nierenfunktion und Kontraindikationen sowie individuelle Probleme des Patienten mit der Medikation notwendig [170]. Die Übergabe der Informationen inklusive vorgesehenem Therapieplan erfolgt meist als Brief an den Hausarzt. Da der Wechsel von Behandlungsebenen zwischen verschiedenen ambulanten Settings häufig zu Lücken in der Arzneimitteltherapiesicherheit mit Zunahme der ABPs führt, ist eine hinreichende Kommunikation wichtig [44, 38, 41, 86, 171-173].

2 Zielsetzung

Ziel der Studie war es, die AMTS bei Patienten mit CKD im ambulanten Sektor durch Einbindung eines klinischen Pharmazeuten in das therapeutische Team einer nephrologischen Ambulanz an der Schnittstelle zwischen Ambulanz und Hausarztpraxis zu verbessern. Es wurden die Effekte verschiedener klinisch-pharmazeutischer Interventionen auf die Adhärenz des Hausarztes, bezogen auf die Weiterverordnungsrate der in der nephrologischen Ambulanz empfohlenen Arzneimitteloptimierungen und auf arzneimittelbezogene Probleme in der Medikation des Patienten untersucht.

Weiterhin wurden Einflüsse auf die Adhärenz des Patienten, die Zufriedenheit von Patient und Hausarzt sowie das Wissen des Patienten zu seinen Arzneimitteln analysiert. Auswirkungen auf eine Verbesserung der CKD-Progression und der Einstellung von Grund- und Begleiterkrankungen wurden ebenfalls ausgewertet.

2.1 Primäre Endpunkte

Die primären Endpunkte waren die Erhöhung der **Adhärenz des weiterbehandelnden Arztes** (Hausarzt) im Sinne der Weiterverordnung der empfohlenen Medikation des Nephrologen und die **Reduktion der Anzahl von arzneimittelbezogenen Problemen** (ABPs) durch klinisches Medikationsmanagement.

2.2 Sekundäre Endpunkte

Die Erhöhung der Adhärenz und des Wissens des Patienten bezüglich seiner Medikation, die Verbesserung der Zufriedenheit des Patienten und des Hausarztes sowie die Reduktion der Progression der chronischen Niereninsuffizienz, die Verbesserung der Einstellung von Blutdruck, Diabetes mellitus, Elektrolytstatus, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Säure-Base-Haushalt und Proteinurie wurden als sekundäre Endpunkte festgelegt.

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign

Die prospektive, kontrollierte Interventionsstudie wurde in der nephrologischen Ambulanz der Medizinischen Klinik III (Nephrologie) der Klinikum Fulda gAG durchgeführt. Die Datenerhebung erfolgte von Juni 2015 bis Mai 2019.

Die nephrologische Ambulanz ist von vier Nephrologen besetzt. Die Ambulanzsprechstunde findet montags bis donnerstags (Wochentage A-D) statt. Jeweils zwei Nephrologen führen parallel die Sprechstunde durch (Tabelle 2).

Tabelle 2: Rekrutierung nach Wochentag und Nephrologe

Wochentag der Sprechstunde	Nephrologe			
	Kontrollphase		Interventionsphase	
	1	2	3	4
A Montag	X		X	
B Dienstag		X		X
C Mittwoch	X		X	
D Donnerstag		X		X

Die Patienten wurden konsekutiv in eine Kontrollgruppe (KG) und eine Interventionsgruppe (IG) rekrutiert. Die Kontroll- und die Interventionsphase fanden nacheinander statt. Die Zuteilung der Wochentage und Oberärzte für die Kontroll- und Interventionsphase wurde nach dem Losverfahren ermittelt, um zu gewährleisten, dass alle möglichen Studienpatienten vom Apotheker in der Ambulanzsprechstunde gesehen werden konnten. Pro Projektphase wurde ein Patientenkollektiv mit 156 Patienten geplant (siehe Seite 59, Kapitel 3.20.1 Fallzahl). In jeder Gruppe wurden die Patienten zusätzlich in drei Untergruppen unterteilt: **naive Patienten** ohne vorherigen Kontakt mit einem Nephrologen (Ziel: 40% je Gruppe), Patienten mit nur **einem vorherigen Kontakt** (Ziel: 40% je

3 Material und Methoden

Gruppe) und Patienten mit **zwei oder mehr vorherigen Kontakten** (Ziel: 20% je Gruppe). Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Einschluss- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Alter \geq 18 Jahre

CKD-Stadium 3-5¹⁾ ohne Dialyse

Mindestens eine der folgenden Begleiterkrankungen:

Arterielle Hypertonie

Typ-2-Diabetes

Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Metabolische Azidose

Proteinurie

Patienten der nephrologischen Ambulanz zugewiesen vom Hausarzt

Fähigkeit zum Ausfüllen der Fragebögen

Ausschlusskriterien

Alter $<$ 18 Jahre

CKD-Stadium 5¹⁾ mit Dialyse

Patienten nach Nierentransplantation

¹⁾ Definition der Stadien gemäß KDIGO

Von Montag bis Donnerstag wurden die einbestellten Patienten der nephrologischen Ambulanz anhand eines wöchentlichen Terminplaners bezüglich der Einschlusskriterien geprüft. Waren alle Kriterien erfüllt, wurde der Patient vor dem Behandlungsgespräch mit dem Nephrologen von dem Apotheker über die Studie aufgeklärt. Der Patient erhielt eine schriftliche Patientenaufklärung und unterschrieb eine Patienteneinwilligung (vgl. Anhang 1 – 3). Zur Information des Hausarztes über die Teilnahme des Patienten an der Studie wurde ein Informationsschreiben zusammen mit dem Ambulanzbrief des Nephrologen an den Hausarzt gesendet (vgl. Anhang 4). In der KG und IG analysierte der klinische Pharmazeut die Medikation jedes Patienten nach vollständiger Arzneimittelanamnese unter besonderer Berücksichtigung aller Arten von direkt oder indirekt nephrologisch relevanten Arzneimitteln. Die Arzneimittelanamnese in der KG erfolgte durch den Nephrologen und in der IG durch den Nephrologen und Apotheker.

Alle detektierten ABPs zum Zeitpunkt der Rekrutierung (T0), nach 3 Monaten telefonisch (T1) und nach 6 Monaten (T2) beim Follow-up in der nephrologischen Ambulanz wurden dokumentiert. Die Erhebung und Dokumentation erfolgte nach ADKA DokuPIK und dem ABDA-Grundsatzpapier zu Medikationsanalyse und –management [174, 165]. Um den Zeitpunkt der ABP-Detektion zu spezifizieren, wurde T0 unterteilt in den Zeitpunkt der Vorstellung in der nephrologischen Ambulanz (T0_{HA}) und der Entlassung vom Nephrologen (T0_{NE}) zum Hausarzt. In der KG und IG kontaktierte der klinische Pharmazeut an T1 alle Patienten telefonisch, um die aktuellen Arzneimittel und die Änderungen der Medikation seit T0 sowie gelöste, persistierende und neu aufgetretene ABPs zu erfassen. In der IG hatten die Patienten zusätzlich die Möglichkeit, Fragen zur Medikation zu stellen und wurden erneut zu einzelnen Medikationsthemen wie Anwendungsproblemen, unerwünschten Arzneimittelwirkungen und Indikationen ihrer Arzneimittel vom Apotheker beraten. Bei T2 wurde die Adhärenz des Hausarztes zu den arzneimittelbezogenen Empfehlungen des Nephrologen sowie die Häufigkeit und Art der ABPs in beiden Gruppen bewertet. Das Studiendesign ist in Abbildung 5 dargestellt. Die Dokumentationsbögen sind in Anhang 5 –12 dargestellt.

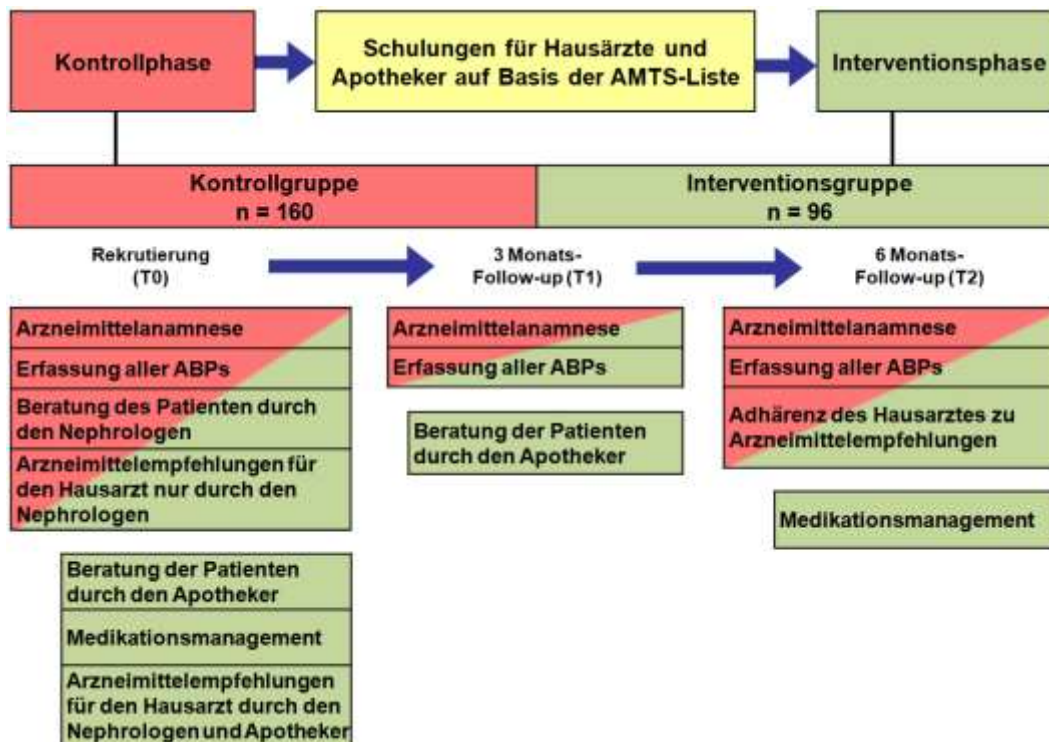


Abbildung 5: Studiendesign; AMTS Arzneimitteltherapiesicherheit, ABPs arzneimittelbezogene Probleme

3.2 Untersuchungszeitpunkte und Messparameter

In der vorliegenden Studie erfolgt die Beurteilung der eGFR mittels MDRD-Formel, da dies die Standardbestimmungsmethode des Labors im Klinikum Fulda gAG ist, sowie mittels endogener Kreatinin-Clearance-Bestimmung, falls ein 24h Sammelurin angeordnet wurde. Die Messparameter für die Kontroll- und Interventionsgruppe nach Untersuchungszeitpunkten sind in Tabelle 4 zusammengefasst.

Tabelle 4: Messparameter in der Kontroll- und Interventionsgruppe nach Untersuchungszeitpunkt

Messparameter	KG	IG
Zeitpunkt T0		
Demographische Daten (Alter [Jahren], Geschlecht, Größe [cm], Gewicht [kg], BMI [kg/m ²])	✓	✓
Hauptdiagnose /relevante Nebendiagnosen	✓	✓
Kardiovaskuläre Risikofaktoren		
<ul style="list-style-type: none"> • Arterielle Hypertonie • Diabetes mellitus • Hyperlipidämie • Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern • Positive Familienanamnese • Nikotinkonsum • Alkoholkonsum 	✓	✓
Vorstellung in der nephrologischen Ambulanz		
<ul style="list-style-type: none"> • Naive Patienten (erster Kontakt mit Nephrologen) • Ein bisheriger Kontakt mit dem Nephrologen • Zwei oder mehr bisherige Kontakte mit dem Nephrologen 	✓	✓
Arzneimittelallergie	✓	✓
Laborparameter		
<ul style="list-style-type: none"> • Serum-Kreatinin [mg/dl] • eGFR (MDRD) [ml/Min/1,73m²] • Harnstoff [mg/dl] • Natrium [mmol/l] • Kalium [mmol/l] • Phosphat [mmol/l] • Calcium [mmol/l] • Parathormon [ng/l] • HbA1C [%] • pH-Wert (BGA venös) [mmHg] 	✓	✓

3.2 Untersuchungszeitpunkte und Messparameter

Fortsetzung Tabelle 4

Messparameter	KG	IG
Zeitpunkt T0 (Fortsetzung)		
Laborparameter		
• pCO ₂ (BGA venös) [mmHg]		
• Bicarbonat (BGA venös) [mmol/l]		
• Basenexzess (BGA venös) [mmol/l]		
• Proteinurie (Protein/Kreatinin Ratio) [mg/g Krea] Proteinurie (mg/d) [24 h-Sammelurin]	✓	✓
• Kreatinin im Urin [mg/dl]		
• Blutdruck [mmHg]		
• Blutdruck [mmHg] (24 h-Messung)		
T_{0HA} Medikation bei Vorstellung in der Ambulanz	✓	✓
Erfassung ABPs durch Medikationsanalyse bei Vorstellung	✓	✓
T_{0NE} Medikation bei Entlassung aus der Ambulanz	✓	✓
Erfassung ABPs durch Medikationsanalyse bei Entlassung	✓	✓
Beratungsgespräch durch den Nephrologen	✓	✓
Erfassung der Arzneimittelempfehlungen des Nephrologen	✓	✓
Medikationsmanagement durch den Apotheker		✓
Beratungsgespräch durch den Apotheker		✓
Erfassung der Arzneimittelempfehlungen des Apothekers		✓
Fragebogen zur Erfassung der Adhärenz des Patienten (MARS-D)	✓	✓
Zeitpunkt T1		
Aktuelle Medikation	✓	✓
Erfassung APBs durch Medikationsanalyse	✓	✓
Beratungsgespräch durch den Apotheker		✓
Zeitpunkt T2		
Aktuelle Medikation	✓	✓
Laborparameter (vgl. T0)	✓	✓
Erfassung APBs durch Medikationsanalyse	✓	✓
Medikationsmanagement		✓
Adhärenz des Hausarztes zu Arzneimittelempfehlungen	✓	✓
Wissen des Patienten über seine Arzneimittel	✓	✓
Fragebogen zur Erfassung der Adhärenz des Patienten (MARS-D)	✓	✓
Fragebogen zur Erfassung der Zufriedenheit des Patienten (SIMS-D)	✓	✓
Fragebogen zur Erfassung der Zufriedenheit des Hausarztes	✓	✓

3.3 Kontrollphase

In der KG wurden Patienten rekrutiert, die sich in der nephrologischen Ambulanz bei Nephrologe 1 und 2 vorstellten. An T0 beriet der Nephrologe die Patienten im Rahmen der regulären Behandlung über ihre Medikation und erstellte im Ambulanzbrief Medikations- und Therapieempfehlungen für den Hausarzt. Der klinische Pharmazeut erfasste und analysierte systematisch alle Empfehlungen des Nephrologen im Ambulanzbrief an den Hausarzt, die Gesamtmedikation des Patienten sowie alle ABPs bei Vorstellung (T_{0HA}) und bei Entlassung aus der Ambulanz (T_{0NE}). Auf der Grundlage der ausgewerteten Ergebnisse wurde eine AMTS-Liste mit nephrologisch relevanten Arzneimitteln erstellt.

An T1 wurde der Patient telefonisch vom klinischen Pharmazeuten kontaktiert, die aktuelle Medikation wurde erfragt und weiterhin bestehende oder gelöste ABPs erfasst. Bei Feststellung schwerwiegender Medikationsfehler hatte der klinische Pharmazeut die Möglichkeit unverzüglich mit dem behandelnden Nephrologen Rücksprache zu halten. In diesem Fall konnte der Nephrologe den Patienten erneut kontaktieren und das Problem lösen. An T2 erfasste der klinische Pharmazeut die Adhärenz des Hausarztes zu allen Arzneimittel- und Therapieempfehlungen des Nephrologen anhand eines persönlichen Patientengespräches und der aktuellen Medikation des Patienten.

3.4 Entwicklung der AMTS-Liste

Aus den Daten der Kontrollphase wurde eine AMTS-Liste mit nephrologisch relevanten Arzneimitteln zur Therapie von Grund- und CKD-assoziierten Erkrankungen vom klinischen Pharmazeuten erstellt. Die AMTS-Liste dient als Basis für die Schulung der Hausärzte und Offizinapotheker im Anschluss an die Kontrollphase und vor Beginn der Interventionsphase sowie für das Medikationsmanagement und das individuelle Beratungsgespräch des Patienten durch den klinischen Pharmazeuten in der Interventionsphase.

Arzneimittel wurden als nephrologisch relevant definiert, wenn sie

- a) vom Nephrologen in der täglichen Praxis häufig eingesetzt werden, um die Nierenfunktion zu erhalten und das Fortschreiten der CKD zu verlangsamen. Diese Arzneimittel können einen erwünschten oder unerwünschten **Effekt auf die Nierenfunktion** haben (z. B. RAAS-Inhibitoren oder Diuretika).
- b) eine **Dosisanpassung** an die Nierenfunktion erfordern, weil sie bei Wirkstoffkumulation zu systemischen Risiken führen können (z. B. Antidiabetika).
- c) in bestimmten Stadien der CKD **kontraindiziert** sind, aufgrund von Ineffektivität, Nephrotoxizität, weiterer Verschlechterung der Nierenfunktion oder Akkumulation mit Zunahme von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (z. B. Analgetika).
- d) zur Therapie von **CKD-assoziierten Folgeerkrankungen** eingesetzt werden, die durch eine unzureichende Therapie oder ein langfristiges Fortschreiten der Niereninsuffizienz verursacht wurden (z. B. Vitamin D-Derivate, Antiazidotika).

Zusätzlich wurden Arzneimittelgruppen zur Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen für die Erstellung der AMTS-Liste berücksichtigt. Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen keine spezifische Folgeerkrankung einer CKD dar. Dennoch ist das Risiko für CKD-Patienten deutlich erhöht. Darüber hinaus können kardiovaskulärer Erkrankungen bei dauerhafter insuffizienter Therapie die CKD langfristig verschlechtern.

Als praktische Ergänzung zu den Fachinformationen der Hersteller und Arzneimittelhandbüchern wurden grundlegende arzneimittelspezifische Informationen, wie z. B. Dosierungen und Dosisanpassungen, um detaillierte

Empfehlungen zur Anwendung bei Patienten mit CKD erweitert. Auf der Grundlage einer Kombination von nephrologischen Expertenmeinungen, gängigen Therapieleitlinien, Angaben in den Fachinformationen und Arzneimittelhandbüchern, der aktuellen Studienevidenz und pharmakokinetischen Überlegungen wurde die Liste um spezifische Behandlungsempfehlungen, praktische Beratungshinweise und mögliche therapeutische Alternativen erweitert [19, 23, 28, 44, 99-103, 108, 125, 129, 130, 135, 137, 140, 175-202]. Die vom Studienapotheker erarbeiteten Zusatzinformationen und Handlungsempfehlungen wurden in Rücksprache mit den Oberärzten in die Liste aufgenommen. Die Liste wurde in der Interventionsphase zusammen mit dem Ambulanzbrief allen Hausärzten zur Verfügung gestellt, um als Entscheidungshilfe zur adäquaten Arzneimitteltherapie in der täglichen Arbeit zu dienen.

3.4.1 Erhebung und Auswertung der Daten

Zur Entwicklung der AMTS-Liste wurden die gesammelten Medikationsdaten über nephrologisch relevante Arzneimittel bei Vorstellung in der Ambulanz im Hinblick auf definierte Parameter analysiert, die im Folgenden beschrieben werden:

A) Nephrologisch relevante Arzneimittelgruppen und Häufigkeit des Auftretens

Der klinische Pharmazeut analysierte die Gesamtmedikation des Patienten hinsichtlich des Vorhandenseins nephrologisch relevanter Arzneimittel.

B) Art und Häufigkeit arzneimittelbezogener Probleme

Die Anzahl, Häufigkeit und Art aller aufgetretenen ABPs und involvierte, nephrologisch relevante Arzneimittel wurden mit ADKA-DokuPIK, einem validierten Online-Tool zur Erfassung von ABPs durch klinische Pharmazeuten in Deutschland, analysiert und klassifiziert [203]. Die Kategorien der Klassifikation nach ADKA DokuPIK sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Klassifikation der ABPs nach ADKA-DokuPIK

Kategorie	Arzneimittelbezogenes Problem	
Arzneimittel		
AM	1	(Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben (M)
AM	2	(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet (M)
AM	3	Arzneimittelallergie oder anamnestische Faktoren nicht berücksichtigt (M)
AM	4	Doppelverordnung (M)
AM	5	Stellfehler (M)
AM	6	Substitution aut idem/aut simile
AM	7	Übertragungsfehler (M)
AM	8	Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation (M)
AM	9	Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel bezüglich Kosten (M)
AM	10	Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation (M)
AM	11	Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft (M)
Anwendung		
ANW	1	Anfrage zur Administration/Kompatibilität
ANW	2	Applikation (Art) (M)
ANW	3	Applikation (Dauer) (M)
ANW	4	Inkompatibilität oder falsche Zubereitung (M)
Dosierung		
D	1	(Fehlende) Dosisanpassung (Organfunktion) (M)
D	2	(Fehlerhafte) Dosis (M)
D	3	(Fehlerhaftes) Dosierintervall (M)
D	4	Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt oder nicht beachtet (M)

Fortsetzung Tabelle 5

Kategorie		Arzneimittelbezogenes Problem
Kontraindikation		
KI		Kontraindikation (M)
Nebenwirkung		
NW		Nebenwirkungen
Sonstiges		
S	1	Beratung/Auswahl eines Arzneistoffs
S	2	Beratung/Auswahl zur Dosierung eines Arzneistoffs
S	3	Beschaffung/Kosten
S	4	Schulung/Beratung eines Patienten
S	5	Keine Pause von AM, die prä-OP pausiert werden müssen (M)
Wechselwirkung		
WW		Interaktion (M)

ABP arzneimittelbezogenes Problem, *M* Medikationsfehler, *TDM* Therapeutisches Drug Monitoring

C) Arzneimittelspezifische Empfehlungen des Nephrologen

Die Anzahl und Art aller konkreten Arzneimittelempfehlungen des Nephrologen wurden analysiert und klassifiziert. Die Kategorien aller evaluierten Typen von Empfehlungen des Nephrologen sind in Tabelle 6 dargestellt. Der klinische Pharmazeut identifizierte alle nephrologisch relevanten Arzneimittel, die an einer arzneimittelbezogenen Empfehlung des Nephrologen beteiligt waren.

Tabelle 6: Arten von Empfehlungen des Nephrologen in der Kontroll- und Interventionsphase und des Apothekers in der Interventionsphase

Art der Empfehlung

Wechsel eines Arzneimittels
 Absetzen eines Arzneimittels
 Ansetzen eines neuen Arzneimittels
 Dosisanpassung an die Nierenfunktion
 Dosisreduktion
 Dosiserhöhung
 Änderung des Einnahmezeitpunktes
 Änderung des Dosierungsintervalls
 Indikation prüfen
 Keine Einnahme
 Keine Dosisänderung
 Pausieren der Einnahme
 Einsatz mit Vorsicht unter Monitoring

Alle in den genannten Abschnitten A-C detektierten nephrologisch relevanten Arzneimittel wurden in Anlehnung an das ATC-Klassifikationssystem nach Wirkstoffen klassifiziert, in verschiedene Arzneimittelgruppen und -klassen kategorisiert und nach der Häufigkeit des Auftretens sortiert. Die 10 häufigsten Arzneimittelgruppen und -klassen in jedem analysierten Abschnitt wurden zur Erstellung der AMTS-Liste verwendet.

3.5 Schulungen

Im Anschluss an die Kontrollphase und vor der Patientenrekrutierung in die Interventionsphase erfolgten freiwillige Fortbildungsveranstaltungen (Dauer: 2 Stunden) in Fulda und den angrenzenden Landkreisen für niedergelassene Hausärzte über das GNO (Gesundheitsnetz Osthessen) und den Hausärztezirkel im Vogelsbergkreis sowie für Apotheker über die LAK (Landesapothekerkammer) Hessen.

In der Fortbildung für Ärzte wurde nach einer Einführung in die wichtigsten pathophysiologischen Mechanismen, die zur Entstehung und Progression einer chronischen Niereninsuffizienz führen, Folgeerkrankungen sowie nephrologisch relevante Arzneimittel und Arzneimittelgruppen anhand der AMTS-Liste vorgestellt und hinsichtlich ihres Nutzen-Risiko-Potentials beleuchtet. Der klinische Pharmazeut und ein an der Studie beteiligte Nephrologe zeigten anhand von Patientenfällen aus der Kontrollphase, welche Schwierigkeiten die Arzneimitteltherapie von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz birgt und wie sie sicher bewältigt werden kann. Die Diskussion der Patientenfälle beinhaltete die Vorstellung aktueller Therapieleitlinien, Empfehlungen zum Therapiemonitoring durch den Hausarzt und therapeutische Alternativen bei definierten Grund- und Begleiterkrankungen, um eine sichere CKD-Therapie zu ermöglichen.

Die Fortbildung für niedergelassene Apotheker legte den Schwerpunkt auf das Medikationsmanagement. Anhand von Patientenfällen wurden Beispiele für die Durchführung einer einfachen, erweiterten und umfassenden Medikationsanalyse diskutiert [165]. Es wurden Beratungsinhalte und -hinweise zu nephrologisch relevanten Arzneimitteln besprochen und anhand von Beispielen aus der Praxis gezeigt, welche Möglichkeiten der Apotheker hat, durch Beratung und Medikationsanalyse die Arzneimitteltherapiesicherheit eines CKD-Patienten zu erhöhen.

3.6 Interventionsphase

In der Interventionsphase wurden die Patienten, die sich in der nephrologischen Ambulanz bei Nephrologe 3 und 4 vorstellten, rekrutiert. Im Anschluss an die nephrologische Behandlung folgte eine Beratung des Patienten durch den klinischen Pharmazeuten. Im Rahmen dieser Beratung wurde eine umfangreiche Arzneimittelanamnese durchgeführt und ein aktualisierter Medikationsplan erstellt. Die Beratung umfasste grundlegende Informationen zum Krankheitsbild der CKD mit Beschreibung der Grund- und Folgeerkrankungen sowie zu den Indikationen der eingenommenen Arzneimittel und möglichen Gefahren einer non-adhärenten Arzneimitteltherapie. Der Patient wurde sowohl zu neu eingeführten Arzneimitteln, die sich aus dem nephrologischen Behandlungsgespräch ergeben hatten, beraten als auch gezielt nach Anwendungsproblemen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen in seiner bestehenden Medikation gefragt. Der Patient erhielt die Möglichkeit, bei Medikationsfragen im Studienzeitraum jederzeit den Apotheker telefonisch, per E-Mail oder per Post zu kontaktieren, auch außerhalb der Untersuchungszeitpunkte.

Nach Eingang der Ergebnisse abgenommener Laborwerte erfolgte am selben Tag eine umfassende Medikationsanalyse (Typ 3) durch den Apotheker, in dem die gesamte Medikation hinsichtlich Indikation, Dosierung, Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz, Kontraindikationen, unerwünschten Arzneimittelereignissen, klinisch-relevanten Interaktionen und Möglichkeiten der Therapieoptimierung überprüft wurde. Detektierte ABPs wurden vom Apotheker auf klinische Relevanz geprüft, dokumentiert und klinisch-pharmazeutische Empfehlungen in schriftlicher Form für den Nephrologen erstellt. Den aktualisierten Medikationsplan sowie die Empfehlungen des Apothekers erhielt der Nephrologe am selben Tag der Rekrutierung in schriftlicher Form (vgl. Anhang 16 und 17). Stimmt der Nephrologe der klinischen Relevanz des ABPs zu, wurde die Empfehlung detailliert in den Ambulanzbrief aufgenommen und mit anderen spezifisch nephrologischen Empfehlungen für die Hausärzte zusammengefasst. In der Interventionsphase erhielt jeder Hausarzt zusammen mit dem Ambulanzbrief eine Kopie der erstellten AMTS-Liste.

Im Rahmen des telefonischen 3-Monats-Follow-ups durch den klinischen Pharmazeuten wurde die Medikation des Patienten aktualisiert und weiterhin bestehende oder gelöste ABPs erfasst. Der Patient erhielt erneut eine individuelle Beratung über Arzneimittelindikationen und Anwendungshinweise. Darüber hinaus hatte der Patient die Möglichkeit, gezielte Fragen zu seinen Arzneimitteln zu

stellen. Falls ABPs detektiert wurden, die ein sofortiges, ärztliches Eingreifen erforderten, wurde der Nephrologe unverzüglich informiert, um direkt geeignete Interventionen einzuleiten.

An T2 erfasste der klinische Pharmazeut die aktuelle Medikation sowie alle ABPs. Die Adhärenz des Hausarztes wurde zu allen Arzneimittel- und Therapieempfehlungen des Nephrologen im Vergleich zu $T0_{HA}$ ermittelt.

3.7 Adhärenz des Hausarztes zur empfohlenen Medikation

Die Adhärenz des Hausarztes wurde definiert als die Implementierung nephrologischer Arzneimittel- und Therapieempfehlungen in die dauerhafte ambulante Versorgung des Patienten durch den Hausarzt. Deckt sich die Verordnung der Arzneimittel im ambulanten Sektor mit der empfohlenen Medikation des Nephrologen, so ist der Hausarzt adhärent. Umgekehrt beinhaltet Non-Adhärenz jedes Abweichen von der empfohlenen Therapie.

Die Adhärenz wird für jedes einzelne Arzneimittel wie folgt berechnet:

Adhärenz: Ja → Adhärenz: 100%

Adhärenz: Nein → Adhärenz: 0%

Die Gesamt-Adhärenz der Medikation ist das arithmetische Mittel der Adhärenzen der einzelnen Arzneimittel. Die Adhärenz von Kombinationspräparaten, deren Arzneistoffe auch als Monopräparate im Handel sind, wurde pro enthaltenen Arzneistoff einzeln bewertet. Ausnahmen bildeten fixe Arzneistoffkombinationen wie z. B. Tilidin/Naloxon oder Triamteren/HCT. Die Adhärenzbewertung ist in Tabelle 7 dargestellt.

3.7 Adhärenz des Hausarztes zur empfohlenen Medikation

Tabelle 7: Adhärenzbewertungen an T2

Empfehlungen des Nephrologen an T0	Reaktion des Hausarztes an T2	Adhärenz
Empfehlungen zu Dosis- und/oder Dosierungsmodifikationen		
Arzneimittel oder Arzneimittelklasse wegen ABPs abgesetzt, pausiert oder Einnahmeverbot	implementiert	Ja
	nicht implementiert	Nein
Neues Arzneimittel ansetzen		
	Keine Substitution	Nein
Substitution erwünscht aut-idem	aut-idem Substitution	Ja
	aut-simile Substitution	Nein
	Keine Substitution	Nein
Substitution erwünscht aut-simile	aut-idem Substitution	Nein
	aut-simile Substitution	Ja
	Keine Substitution	Ja
Keine Substitution erwünscht	aut-idem Substitution	Nein
	aut-simile Substitution	Nein
	Keine Substitution	Ja
aut-idem-Substitution möglich	aut-idem Substitution	Ja
	aut-simile Substitution	Nein
	Keine Substitution	Ja
aut-simile-Substitution möglich	aut-idem Substitution	Ja
	aut-simile Substitution	Ja

ABPs arzneimittelbezogene Probleme

Der klinische Zustand des Patienten und die Symptomatik von Grund- und Begleiterkrankungen konnten sich zwischen den Vorstellungszeitpunkten in der nephrologischen Ambulanz ändern und ein Eingreifen des Hausarztes erfordern, z. B. die Dosiserhöhung eines Antihypertensivums bei erhöhten Blutdruckwerten. Für den Fall, dass der Nephrologe

- das Arzneimittel grundsätzlich empfohlen hat,
- keine konkrete Empfehlung über spezifische Dosen oder Dosierungen ausgesprochen hat,

werden Dosisanpassungen von Antihypertensiva, Antidiabetika, Lipidsenkern oder Schilddrüsenpräparaten als adhärent bewertet.

Beispiel: Der Nephrologe empfiehlt Enalapril 5mg in einer Dosierung von 1-0-1, ohne weitere Angaben. Zwischen T0 und T2 stellt der Hausarzt fest, dass sich beim Patienten nach dem Aufstehen erhöhte morgendliche Blutdruckwerte ergeben. Daher erhöht er die abendliche Dosis auf Enalapril 5mg 1-0-2.

Adhärenzen wurden als „nicht bewertbar“ definiert und nicht in die Beurteilung der Gesamtadhärenz aufgenommen, wenn:

- 1) der Hausarzt aufgrund einer neuen Indikation ein neues Arzneimittel verordnete;
- 2) nachvollziehbare Gründe für eine Non-Adhärenz zu nephrologischen Arzneimittelempfehlungen existierten;
- 3) die Arzneimittelaufnahme vom Patienten bei T0 unvollständig/fehlerhaft angegeben wurde;
- 4) fehlerhafte Arzneimittelinformationen im Ambulanzbrief des Nephrologen an den Hausarzt übermittelt wurden.

Beispiel 1: Der Hausarzt dosiert kurzfristig ein Sedativum aufgrund von neu aufgetretenen Schlafstörungen ein.

Beispiel 2: Der Hausarzt ist adhärent zu Arzneimittelempfehlungen anderer Fachärzte, wie z. B. nach kardiologischer Vorstellung oder nach einem Krankenhausaufenthalt des Patienten, die sich nicht mit den Empfehlungen des Nephrologen decken.

Beispiel 3: Der Patient berichtet über eine Einnahme von Allopurinol. Da sich die Harnsäurewerte im Normbereich befinden und der Patient nach eigenen Aussagen bislang noch keinen Gichtanfall erlitten hatte, empfiehlt der Nephrologe, die Therapie mit Allopurinol zu beenden. Bei T2 gibt der Patient an, dass er an T0 versehentlich die Einnahme von Allopurinol berichtet hat, obwohl er es seit mehreren Jahren nicht mehr einnimmt.

Beispiel 4: Der Nephrologe übernimmt im Ambulanzbrief versehentlich Pantoprazol 40mg in die Hausmedikation des Patienten, obwohl der Patient Pantoprazol 20mg einnimmt. Der Hausarzt verordnet weiterhin Pantoprazol 20mg zur Refluxprophylaxe.

Die Auswertung der Adhärenz erfolgte nach Adhärenz zur Gesamtmedikation sowie aufgeteilt nach nephrologisch relevanten und nicht nephrologisch relevanten Arzneimitteln wie in Kapitel 3.4 definiert. Zusätzlich wurde die Adhärenz zu den verschiedenen Empfehlungsarten des Nephrologen ausgewertet.

3.8 Arzneimittelbezogene Probleme

Arzneimittelbezogene Probleme (ABPs) sind definiert als die medikamentöse Therapie betreffende Ereignisse oder Umstände, die tatsächlich oder potenziell das Erreichen angestrebter Therapieziele des Patienten verhindern, wie z. B. fehlende Dosisanpassung an die Nierenfunktion, Wechselwirkungen verschiedener Arzneimittel, Überdosierung oder subtherapeutische Dosierung, Arzneimittelanwendung ohne vorliegende Indikation, ungeeignete Arzneimittelauswahl oder Nichtbeachtung von Kontraindikationen [174, 204, 205]. Alle klinisch relevanten ABPs wurden auf Basis einer umfassenden Medikationsanalyse zum Zeitpunkt der Vorstellung (T_{0HA}), zum Zeitpunkt der Entlassung (T_{0NE}) sowie nach 6 Monaten an T2 erfasst und bewertet. Ein ABP galt als klinisch relevant, wenn negative Auswirkungen auf eine sichere Arzneimitteltherapie, die Gesundheit oder Lebensqualität des Patienten bestanden. Die Erfassung und Klassifikation der ABPs erfolgte anhand der Einteilung nach AKDA-DokuPIK (Dokumentationssystem für pharmazeutische Interventionen im Krankenhaus) sowie nach dem ABDA-Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse [165]. Die ABP-Kategorien nach DokuPIK sind in Tabelle 5 dargestellt. Zur besseren Vergleichbarkeit der ABPs zwischen den beiden Dokumentationssystemen wurden die Kategorien der ABDA in Kategorien analog zu DokuPIK eingeteilt und sortiert. Die Einteilung der ABDA-Kategorien nach Umformatierung zeigt Tabelle 8.

Tabelle 8: Klassifikation der ABPs nach ABDA-Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement

Kategorie	Arzneimittelbezogenes Problem	
Arzneimittel		
AM	1	Arzneimittel ohne Indikation
AM	2	Indikation ohne Arzneimittel
AM	3	Ungeeignete bzw. unzureichende Therapiedauer
AM	4	(Pseudo-)Doppelmedikation
AM	5	Ungeeignete bzw. unzureichende Darreichungsformen

Fortsetzung Tabelle 8

Kategorie		Arzneimittelbezogenes Problem
AM	6	Ungeeignete bzw. unzureichende Arzneimittelauswahl (Evidenz)
AM	7	Non-Adhärenz
Anwendung		
ANW		Anwendungsprobleme
Dosierung		
D	1	Fehlende Dosisanpassung an die Nierenfunktion
D	2	Ungeeignete bzw. unzureichende Dosierung
D	3	Ungeeignetes bzw. unzureichendes Dosierungsintervall
D	4	Ungeeigneter bzw. unzureichender Einnahmezeitpunkt
Kontraindikation		
KI	1	Kontraindikationen aufgrund von Erkrankungen und Allergien
KI	2	Kontraindikationen aufgrund von Alter und Geschlecht
Unerwünschte Arzneimittelwirkung		
UAW		Unerwünschte Arzneimittelwirkung
Wechselwirkung		
WW	1	Arzneimittelinteraktion
WW	2	Arznei- und Nahrungsmittelinteraktionen

ABP arzneimittelbezogenes Problem, ABDA Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände

Basis für eine Bewertung der patientenindividuellen klinischen Relevanz waren die Krankheitsgeschichte, die im Krankenhausinformationssystem und in Ambulanzbriefen oder Hausarztüberweisungen dokumentiert oder im Gespräch mit dem Patienten ermittelt wurde, sowie die Ergebnisse aktueller Behandlungsbefunde und laborchemischer Konstellationen. Die Erfassung und Bewertung der Interaktionen erfolgte mittels Lexicomp® und der ABDA-Interaktionsdatenbank. Interaktionen der Stufe D und X in Lexicomp® Drug Interactions sowie Interaktionen mit roten Warnmeldungen in der ABDA-Interaktionsdatenbank wurden auf klinische Relevanz geprüft (Abbildung 6). Bei Diskrepanzen zwischen den Datenbanken galt die Bewertung der Interaktionsschwere in der 9. Auflage des Stockley's Drug Interaction als ausschlaggebend [206].

Lexicomp® Drug Interactions		
Schweregrade		Warmmeldungen
X	Kombination vermeiden	Die Wirkstoffe können in einer klinisch signifikanten Weise miteinander interagieren. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Wirkstoffe überwiegen in der Regel die Risiken die Vorteile. Die Kombination gilt im Allgemeinen als kontraindiziert.
D	Therapieanpassungen erwägen	Die Wirkstoffe können in einer klinisch signifikanten Weise miteinander interagieren. Eine patientenspezifische Beurteilung ist notwendig der Nutzen eine Kombinationstherapie die Risiken überwiegt. Es müssen spezifische Maßnahmen ergriffen werden, um Risiken zu minimieren. Diese Maßnahmen können ein aggressives Monitoring, empirische Dosisänderungen und die Wahl alternativer Wirkstoffe umfassen.
C	Therapie überwachen	Die Wirkstoffe können in einer klinisch signifikanten Weise miteinander interagieren. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Wirkstoffe überwiegen in der Regel die Vorteile die Risiken. Eine Therapieüberwachung ist nötig, um mögliche negative Auswirkungen zu erkennen.
B	Keine Maßnahmen erforderlich	Die Wirkstoffe können miteinander interagieren, aber es gibt wenig bis keine Hinweise auf klinische Bedenken bei gleichzeitiger Anwendung.
A	Keine bekannte Interaktion	Die Wirkstoffe zeigen weder pharmakodynamische noch -kinetische Wechselwirkungen.

ABDA – Interaktionsdatenbank		
Schweregrade		Warmmeldungen
●	Schwerwiegende Folgen wahrscheinlich – kontraindiziert	Die Interaktionspartner dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden, weil schwerwiegende Folgen (z.B. Agranulozytose, hypertensive Krise) dokumentiert sind.
●	Schwerwiegende Folgen wahrscheinlich – in bestimmten Fällen kontraindiziert	Die Interaktionspartner dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden, wenn Risikofaktoren (z.B. Niereninsuffizienz, Diabetes) vorliegen.
●	Schwerwiegende Folgen möglich – vorsichtshalber kontraindiziert	Die Interaktionspartner dürfen nicht gleichzeitig angewendet werden, weil schwerwiegende Folgen (z.B. Torsades de pointes, Nephrotoxizität) erwartet werden.
●	Gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen	Die gleichzeitige Anwendung ist möglichst zu vermeiden (z.B. wegen unkalkulierbarer unerwünschter Wirkungen, fehlender Überwachungsparameter).
●	Überwachung beziehungsweise Anpassung nötig	Maßnahmen (z.B. Blutbildkontrolle, Dosisanpassung) sind in jedem Fall erforderlich.
●	In bestimmten Fällen Überwachung beziehungsweise Anpassung nötig	Maßnahmen (z.B. Blutbildkontrolle, Dosisanpassung) sind erforderlich, wenn Risikofaktoren (z.B. Niereninsuffizienz, Diabetes) vorliegen.
●	Vorsichtshalber überwachen	Die Überwachung bestimmter Parameter (z.B. Blutglucose, Plasmaspiegel) wird empfohlen.
●	In der Regel keine Maßnahmen erforderlich	In der Regel sind keine Maßnahmen erforderlich; eine sorgfältige Therapieüberwachung kann ratsam sein.

Abbildung 6: Klassifikationen der Interaktionen nach Lexicomp®- und ABDA-Interaktionsdatenbank [207, 208]

In der Kontrollphase erfolgte die Arzneimittelanamnese und Beratung des Patienten nur durch den Nephrologen. Falls aus der ärztlichen Dokumentation und dem Patientengespräch mit dem Nephrologen nicht alle Informationen zur Einschätzung der klinischen Relevanz eines ABP ersichtlich sind, wurde das jeweilige ABP als „nicht bewertbar“ definiert.

3.9 Adhärenz des Patienten

Die Adhärenz des Patienten zur verordneten Arzneimitteltherapie ist definiert als das Ausmaß, in dem die Arzneimittelaufnahme des Patienten mit den Empfehlungen des Verordners übereinstimmt [209, 210].

Die Erfassung erfolgte mittels MARS-D (Medication Adherence Report Scale) in der Kontroll- und Interventionsphase an T0 und T2. MARS-D ist ein Selbsterhebungsinstrument aus fünf unterschiedlichen Aussagen zur Medikamenteneinnahme, die sowohl unabsichtliche als auch bewusste Non-Adhärenz widerspiegeln. Das Thema Adhärenz wird in einer nicht-beurteilenden Weise adressiert, so dass die Patienten ermutigt werden, wahrheitsgemäß zu antworten und das Problem der Beantwortung nach sozialer Erwünschtheit vermieden wird (vgl. Anhang 14). Die Häufigkeit von nichtadhärentem Verhalten wird vom Patienten auf einer 5-Item Likert Skala beurteilt (immer, oft, manchmal, selten, nie). Jedes Item wird mit 1 ("immer") bis 5 Punkten ("nie") bewertet, was zu einer Gesamtpunktzahl zwischen 5 und 25 führt, wobei eine höhere Punktzahl eine höhere Adhärenz zur verordneten Therapieempfehlung bedeutet. Eine Punktzahl von 5 bedeutet 0% Adhärenz und eine Punktzahl von 25 beschreibt 100% adhärentes Verhalten. Unabsichtliche Non-Adhärenz wird durch Item 1 (Ich vergesse, sie einzunehmen) abgefragt. Bewusste Non-Adhärenz wird durch die Summe der Items 2 bis 5 erfasst (Ich verändere die Dosis; Ich setze sie eine Weile lang aus; Ich lasse bewusst eine Dosis aus; Ich nehme weniger als verordnet ein) und kann eine Punktzahl von 4 bis 20 ergeben [211]. Die Auswertung des MARS erfolgt in der Kontroll- und Interventionsgruppe durch den Mittelwert des MARS Score absolut und nach prozentualem Anteil der non-adhärennten Patienten. Alle Patienten werden als unvollständig adhären kategorisiert, wenn sie einen MARS Gesamtscore unter 25, einen MARS Summenscore für Item 2-5 unter 20 oder einen Score für Item 1 unter 5 erreichen. Die Adhärenz wird in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt pro Item, nach bewusster Non-Adhärenz sowie nach

gesamter Non-Adhärenz beurteilt; signifikante Unterschiede werden mittels Mann-Whitney U Test ermittelt.

3.10 Zufriedenheit des Patienten

Die Zufriedenheit des Patienten wurde mittels SIMS (Satisfaction with Information about Medicines Scale) in der Kontroll- und Interventionsphase an T2 erfasst. SIMS-D ist ein Fragebogen, der die Zufriedenheit der Patienten mit den erhaltenen Informationen zu ihrer Medikation erfasst. Er wurde entwickelt, um zu erfassen, inwieweit die Patienten das Gefühl haben, dass sie genügend Informationen zu ihren Medikamenten erhalten haben. Die Skala besteht aus 17 Items, die die Art von Informationen spezifizieren, die Patienten für ein sicheres Selbstmanagement ihrer Medikation benötigen. Jede Information kann vom Patienten auf einer 5-Punkte-Skala beurteilt werden: zu viel, etwa richtig, zu wenig, keine Informationen dazu erhalten, keine Informationen dazu notwendig (vgl. Anhang 15). Die Antworten auf die Items werden wie folgt kodiert:

- Score 0: zu viel, zu wenig, keine Informationen dazu erhalten
- Score 1: etwa richtig, keine Informationen dazu notwendig

Die Gesamtpunktzahl aller Items für die Gesamtzufriedenheit der Patienten mit den erhaltenen Informationen reicht von 0-17 Punkten, wobei eine höhere Punktzahl eine höhere Zufriedenheit bedeutet. Die Summe der Items 1 bis 9 ergibt die Zufriedenheit mit den Informationen über „Wirkung und Anwendung der Medikation“ und liefert einen Punktebereich von 0 bis 9 Punkten. Die Summe der Items 10 bis 17 spiegelt die Zufriedenheit der Patienten mit den Informationen über „potenzielle Probleme mit der Medikation“ wider. Die Gesamtpunktzahl kann zwischen 0 bis 8 Punkten liegen [212]. Die Auswertung des SIMS erfolgt in der Kontroll- und Interventionsgruppe durch den Mittelwert des SIMS Score absolut und prozentual zur jeweiligen Gesamtpunktzahl. Die Zufriedenheit wird in den Kategorien „Wirkung und Anwendung der Medikation“ und „potenzielle Probleme mit der Medikation“ sowie nach der Gesamtzufriedenheit beurteilt; signifikante Unterschiede werden mittels Mann-Whitney U Test ermittelt.

3.11 Wissen des Patienten über seine Medikation

Das Wissen des Patienten über seine Arzneimittel wird von dem Apotheker an T2 durch das Benennen von vier definierten Eigenschaften für jedes eingenommene Arzneimittel ermittelt: die Bezeichnung, die Stärke, die Dosierung und die Indikation des Arzneimittels (vgl. Anhang 11). Für jede Antwort wird ein Patient-Medication-Knowledge Score (PMK), adaptiert nach Rubio et al., erfasst [213].

- PMK = 0 → kein Wissen
- PMK = 1 → korrektes Wissen

Die PMKs aller Eigenschaften werden pro Arzneimittel addiert.

- Gesamt PMK = 0 → 0% Wissen über das Arzneimittel
- Gesamt PMK = 3 → 75% Wissen über das Arzneimittel, d. h., 3 von 4 Eigenschaften wurden zu dem Arzneimittel richtig benannt
- Gesamt PMK = 4 → 100% Wissen über das Arzneimittel

Das Gesamtwissen des Patienten über seine komplette Medikation ist das arithmetische Mittel des Wissens über die einzelnen Arzneimittel. Die Auswertung erfolgt insgesamt und pro Eigenschaft.

Zusätzlich wird der bestehende Informationsbedarf des Patienten ermittelt. Informationsbedarf besteht, falls in mindestens einer Eigenschaft ein PMK kleiner 4 erreicht wird. Der gesamte Informationsbedarf entspricht dem prozentualen Anteil der Arzneimittel mit Informationsbedarf im Verhältnis zur Gesamtzahl der Arzneimittel.

3.12 Progression der chronischen Niereninsuffizienz

Ziel in der Behandlung von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist es, das Fortschreiten der Niereninsuffizienz zu minimieren. Zur Bewertung klinisch-pharmazeutischer Interventionen auf die Progression wurde das Ausmaß der Niereninsuffizienz an T0 und T2 in der Kontroll- und Interventionsgruppe nach eGFR gemäß der MDRD-Formel ermittelt und ausgewertet.

3.13 Einstellung des Blutdrucks

Der behandelnde Nephrologe ermittelte an T0 den aktuellen Blutdruck des Patienten per Oberarm-Messung und empfahl ggf. eine 24h-Blutdruckmessung. Zur Beurteilung der Blutdruckeinstellung des Patienten in der Kontrollphase – verglichen mit der Interventionsphase – wurden die in der Ambulanz gemessenen Blutdruckwerte an T0 und T2 in beiden Phasen ausgewertet. Für den Fall, dass der Nephrologe eine Empfehlung für eine 24h-Blutdruckmessung ausgesprochen hat, wird die Adhärenz des Hausarztes zur Empfehlung erhoben. Die Ergebnisse einer zwischen T0 und T2 durchgeführten 24h-Blutdruckmessung wurden entweder vom Patienten bei Wiedervorstellung an T2 mitgebracht oder direkt vom Hausarzt übermittelt.

Die Auswertung der Blutdruckeinstellung erfolgte in Kategorien nach ESC Pocket Leitlinie für das Management der arteriellen Hypertonie 2013 (Abbildung 7).

Kategorie	Systolisch		Diastolisch
Optimal	< 120	und	< 80
Normal	120-129	und/oder	80-84
Hochnormal	130-139	und/oder	85-89
Hypertonie Grad 1	140-159	und/oder	90-99
Hypertonie Grad 2	160-179	und/oder	100-109
Hypertonie Grad 3	≥ 180	und/oder	≥ 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	und	< 90

Abbildung 7: Definition und Klassifikation der Hypertonie nach ESC Pocket Leitlinie für das Management der arteriellen Hypertonie 2013 [214] Die Blutdruckkategorie nach Praxisblutdruck [mmHg] ist definiert durch den jeweilig höheren systolischen oder diastolischen Blutdruck. Der isolierte systolische Hypertonus wird in Grad 1, 2 oder 3 eingeteilt, je nachdem, wie hoch die systolischen Blutdruckwerte sind.

Die Blutdruckziele nicht dialysepflichtiger Patienten in Abhängigkeit von der Proteinurie sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Blutdruckziele bei CKD-Patienten in Abhängigkeit von der Proteinurie nach KDIGO-Blutdruckleitlinie [186]

Stadien der Proteinurie ¹⁾		Blutdruckziele [mmHg]	
P1	Normal bis geringgradig erhöht	<150	≤ 140/90
P2	Mittelgradig erhöht	150-500	≤ 130/80
P3	Hochgradig erhöht	>500	≤ 130/80

¹⁾gemessen als PCR (Protein-Kreatinin-Ratio in mg/g Kreatinin) oder PER (Protein-Exkretionsrate, in mg/24 h Sammelurin)

3.14 Einstellung des Diabetes mellitus

Zur Bewertung des Einflusses klinisch-pharmazeutischer Interventionen auf die Verbesserung der Einstellung des Diabetes mellitus wurde der HbA1c-Wert gemäß der Nationalen Versorgungsleitlinie an T0 und T2 in der Kontroll- und Interventionsgruppe beurteilt [215].

3.15 Einstellung der Elektrolyte

Zur Bewertung der Auswirkungen klinisch-pharmazeutischer Interventionen auf die Verbesserung der Elektrolyteinstellung wurden die Konzentrationen von Natrium und Kalium im venösen Blut des Patienten an T0 und T2 in der Kontroll- und Interventionsgruppe bewertet.

3.16 Einstellung des sekundären Hyperparathyreoidismus

Zur Bewertung des Einflusses klinisch-pharmazeutischer Interventionen auf die Verbesserung der Einstellung des sekundären Hyperparathyreoidismus wurden die Konzentrationen von Parathormon, Calcium und Phosphat im venösen Blut des Patienten an T0 und T2 in der Kontroll- und Interventionsgruppe bewertet.

3.17 Einstellung des Säure-Base-Haushaltes

Zur Bewertung der Auswirkungen klinisch-pharmazeutischer Interventionen auf die Verbesserung der Einstellung des Säure-Base-Haushaltes wurde eine venöse Blutgasanalyse durchgeführt und unter Berücksichtigung der Konversionsfaktoren zu arteriellem Blut hinsichtlich pH-Wert, Bicarbonat und Basenexzess an T0 und T2 in der Kontroll- und Interventionsgruppe beurteilt.

3.18 Einstellung der Proteinurie

Ziel der CKD-Behandlung ist es, die Proteinurie als Progressionsfaktor einer CKD zu minimieren. Die Proteinurie wurde aus dem Spontanurin als Protein/Kreatinin-Quotient in mg/g Kreatinin oder, falls ein 24-h Sammelurin angeordnet wurde, als Gesamtprotein in mg pro Tag an T0 und T2 in der Kontroll- und Interventionsgruppe bestimmt und nach den KDIGO-Schweregraden für Proteinurie ausgewertet [23].

Das Verhältnis von Protein zu Kreatinin im Spontanurin schätzt die Proteinausscheidung innerhalb von 24 Stunden unter der Annahme, dass jeder Patient täglich eine konstante Menge von ca. 1g Kreatinin mit dem Harn ausscheidet. Die Korrelation des Protein/Kreatinin-Quotienten mit der täglichen Proteinausscheidung eines 24h-Sammelurins ist auf Bevölkerungsebene für die Verwendung als Schätzformel zufriedenstellend [216]. Der Protein/Kreatinin-Quotient bietet auch für den Hausarzt eine einfache und schnelle Möglichkeit der Ersteinschätzung und Überwachung einer Proteinurie. Die Ergebnisse der Schätzungen werden ungenau, wenn Patienten deutlich mehr oder weniger Kreatinin ausscheiden, so z. B. bei muskulösen, jüngeren Männern oder kachektischen Patienten. Die Bestimmung der Proteinurie aus dem 24h-Sammelurin stellt den Goldstandard dar. Diese Methode ist genauer, allerdings auch fehleranfälliger.

3.19 Zufriedenheit des Hausarztes

Ziel der dargestellten Interventionen ist es auch, die Zufriedenheit der niedergelassenen Hausärzte mit den pharmazeutischen Interventionen zu erfassen und die Kooperationen zu verbessern. Um den Einfluss dieses Projektes auf die Zufriedenheit der Hausärzte zu beurteilen, erhalten alle Hausärzte, deren Patienten in die Interventionsgruppe rekrutiert wurden, nach Abschluss der Interventionsphase einen selbst erstellten Fragebogen (vgl. Anhang 13). Der Fragebogen bot den Hausärzten die Möglichkeit, verschiedene Aspekte der Studie anhand einer 6 Punkte Likert-Skala nach dem Schulnotensystem von 1 (sehr gut) bis 6 (ungenügend) zu bewerten. Es wurde die Meinung der Hausärzte über den Nutzen von Schulungen zum Thema Arzneimitteltherapie bei CKD erfragt und die Zufriedenheit mit der entwickelten AMTS-Liste, den Medikationsempfehlungen im Arztbrief des Nephrologen sowie mit der Beratung durch den Apotheker und der interprofessionellen Zusammenarbeit erfasst.

3.20 Statistik

3.20.1 Fallzahl

Die Fallzahlabeschätzung erfolgte mit dem Fallzahlberechner „Fallzahl /Power-Schätzung für unverbundene Stichproben und stetige Zielgrößen“ (http://www.clinicaltrials.de/de/Werkzeuge/Online_Hilfsmittel/online_hilfsmittel.html) (Zugriff am 23.10.2014).

Zum Zeitpunkt der Erstellung des Studienprotokolls lagen in der Literatur keine Daten zur Adhärenz des weiterbehandelnden Arztes (Hausarzt) zur Weiterverordnung der empfohlenen Medikation eines Facharztes vor. Da sich diese Fragestellung ähnlich verhält wie die Frage nach Adhärenz und Veränderung der Medikation nach der Entlassung aus dem Krankenhaus, wurden diese Daten zur Orientierung herangezogen. Studien zeigen, dass die Adhärenz und Veränderungen der Medikation nach Entlassung aus dem Krankenhaus zwischen 34 und 82% schwankt, abhängig von dem jeweiligen Land und dem damit verbundenen unterschiedlichen Gesundheitssystem und der Versorgung von Patienten mit Arzneimitteln im ambulanten Sektor [217-220]. Zusätzlich wurden am 23. Oktober 2014 die behandelnden Nephrologen unabhängig voneinander zur Adhärenzrate der empfohlenen Medikation im ambulanten Sektor (Hausarzt) befragt. Hierbei ergab sich ein Mittelwert von 64%. Daher wurde für die Fallzahlschätzung ein Mittelwert der Adhärenz für die Medikation bei der Weiterverordnung von 65% angenommen.

Das Hypothesenpaar besteht aus der Nullhypothese H_0 und der Alternativhypothese H_1 :

H_0 : Die AMTS-Liste, das Medikationsmanagement, die Schulung der Hausärzte/Offizinapotheker und die Beratung des Patienten durch einen Apotheker führen **nicht** zu einer Erhöhung der Adhärenz des weiterbehandelnden Arztes (Hausarzt) im Sinne der Weiterverordnung der empfohlenen Medikation des Nephrologen (gemessen in Prozent).

H_1 : Die AMTS-Liste, das Medikationsmanagement, die Schulung der Hausärzte/Offizinapotheker und die Beratung des Patienten durch einen Apotheker führen zu einer **signifikanten Erhöhung** der Adhärenz des weiterbehandelnden Arztes (Hausarzt) im Sinne der Weiterverordnung der empfohlenen Medikation des Nephrologen (gemessen in Prozent).

Für die Alternativhypothese gilt: $H_1 = \mu_1 > \mu_2$

μ_1 = Mittelwert (in Prozent) der Adhärenz des weiterbehandelnden Arztes (Hausarzt) im Sinne der Weiterverordnung der empfohlenen Medikation des Nephrologen **mit** AMTS-Liste, Medikationsmanagement, Schulung der Hausärzte/Offizinapotheker und Beratung des Patienten durch einen Apotheker

μ_2 = Mittelwert (in Prozent) der Adhärenz des weiterbehandelnden Arztes (Hausarzt) im Sinne der Weiterverordnung der empfohlenen Medikation des Nephrologen **ohne** AMTS-Liste, Medikationsmanagement, Schulung der Hausärzte/Offizinapotheker und Beratung des Patienten durch einen Apotheker

Die Alternativhypothese besagt, dass der Mittelwert der Adhärenz (in Prozent) der Medikation im ambulanten Bereich mit AMTS-Liste, Medikationsmanagement, Schulung der Hausärzte/Offizinapotheker und Beratung des Patienten durch einen Apotheker signifikant größer ist als der Mittelwert der Adhärenz ohne AMTS-Liste, Medikationsmanagement, Schulung der Hausärzte/Offizinapotheker und Beratung des Patienten durch einen Apotheker.

Für die Nullhypothese gilt: $H_0 = \mu_1 < \mu_2$

Es besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der Adhärenz der Medikation durch AMTS-Liste, Medikationsmanagement, Schulung der Hausärzte/Offizinapotheker und Beratung des Patienten durch einen Apotheker.

Da die Nullhypothese abgelehnt werden soll, ist die Alternativhypothese nur akzeptabel, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit klein ist. Der Fehler 1. Art = α -Fehler wird auf eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,05 angesetzt. Eine falsch-negative Schlussfolgerung = β -Fehler wird mit 0,2 angesetzt.

Aus dem Fehler 2. Art errechnet sich die statistische Trennschärfe der Studie nach folgender Formel: Statistische Trennschärfe = $1 - \beta$, bei einem β -Fehler von 0,2 ergibt sich eine statistische Trennschärfe von 0,8; die Power des Testes beträgt 80%. Es wird ein zweiseitiger Test durchgeführt, da Abweichungen von der Nullhypothese in beide Richtungen auftreten können.

Berechnung der Fallzahl

Führen AMTS-Liste, Medikationsmanagement, Schulung der Hausärzte/ Offizinapotheker und Beratung des Patienten durch einen Apotheker zu einer Erhöhung der Adhärenz des weiterbehandelnden Arztes (Hausarzt) im Sinne der Weiterverordnung der empfohlenen Medikation des Nephrologen um 5%, ergibt sich folgender Stichprobenumfang nach Tabelle 10:

Tabelle 10: Fallzahlberechnung

μ_2	Mittelwert (%): Adhärenz zur Medikation im ambulanten Sektor ohne AMTS-Liste, Medikationsmanagement, Schulung der Hausärzte / Offizinapotheker und Beratung des Patienten durch einen Apotheker	65
μ_1	Mittelwert (%): Adhärenz zur Medikation im ambulanten Sektor mit AMTS-Liste, Medikationsmanagement, Schulung der Hausärzte / Offizinapotheker und Beratung des Patienten durch einen Apotheker	70
σ	Standardabweichung [%]	15
α	Fehler 1. Art [%]	5
Power	[%]	80
n	Fallzahl	142

Die Fallzahlabschätzung wurde mit einer Erhöhung der Adhärenz von 5% durchgeführt, weil diese Erhöhung der Adhärenz mit hoher Wahrscheinlichkeit erreicht wird. Mit Berechnung einer Drop-out-Rate von 10% ergibt sich eine Fallzahl von insgesamt **156 Patienten** je Projektphase.

3.20.2 Statistische Analyse

Die statistischen Berechnungen wurden mit IBM SPSS® Statistics Version 24 und Version 25 durchgeführt. Alle Zielparameter wurden zunächst explorativ untersucht und deskriptiv ausgewertet zur Darstellung von Mittelwert, Häufigkeitsverteilung, Standardabweichungen und Signifikanzen. Es erfolgte eine „intention-to-treat“-Analyse unter Angabe der Fallzahl.

Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov-Test.

Die Prüfung auf Unabhängigkeit nicht-metrischer Variablen erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) nach Pearson. Die Unabhängigkeit unverbundener, nicht-normalverteilter metrischer Daten wurde mittels Mann-Whitney U-Test bestimmt, die Unabhängigkeit unverbundener, normalverteilter metrischer Daten hingegen mittels T-Test. Die Unabhängigkeit verbundener, nicht-normalverteilter metrischer Daten wurden mittels Wilcoxon-Test bestimmt.

3.21 Ethikvotum

Es lag ein positives Ethikkommissionsvotum des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg vom 09.06.2015 vor. Alle Patienten erhielten eine schriftliche Patientenaufklärung und unterschrieben eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie (vgl. Anhang 1 – 3).

4 Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Im Studienzeitraum von Juni 2015 bis Mai 2019 wurden insgesamt 256 Patienten in die Studie rekrutiert. An T0 wurden in die Kontrollgruppe 160 Patienten und in die Interventionsgruppe 96 Patienten eingeschlossen. Die Drop-out-Rate in der Kontrollgruppe beträgt 7,5% und in der Interventionsgruppe 3,1%. Gründe für den Drop-out stellten das Widerrufen der Studieneinwilligung, der Beginn der Dialyse, der Tod des Patienten sowie ein Lost-to-Follow-up dar. An T2 standen in der Kontrollphase 148 Patienten und in der Interventionsphase 93 Patienten für das 6-Monats-Follow-up zur Verfügung. Die Verteilung der Patienten ist in Abbildung 8 dargestellt.

T0 Rekrutierung	Kontrollgruppe N = 160	Interventionsgruppe N = 96
Naive Patienten	N = 63	N = 32
1 Kontakt mit dem Nephrologen	N = 63	N = 31
≥ 2 Kontakte mit dem Nephrologen	N = 34	N = 33
Drop out	N = 12	N = 3
Einwilligung widerrufen	N = 3	N = 1
Dialyse	N = 3	N = 2
Verstorben	N = 2	N = 0
Lost to follow up	N = 4	N = 0
T2 6 Monats-Follow up	N = 148	N = 93
Naive Patienten	N = 58	N = 32
1 Kontakt mit dem Nephrologen	N = 57	N = 31
≥ 2 Kontakte mit dem Nephrologen	N = 33	N = 30

Abbildung 8: Patientenrekrutierung

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Patientencharakteristika der Studienpopulation

Variable	Gesamt				p-Wert ³⁾
	Kontrollgruppe		Interventionsgruppe		
	N = 160	%	N = 96	%	
Alter (Jahren) (M+SD)	74±8		76±8		0,082
Geschlecht					
Männer	101	(63)	58	(60)	0,665
Frauen	59	(37)	38	(40)	0,665
Subgruppe					
Naiv	64	(40)	32	(33)	0,286
1 Kontakt	62	(39)	31	(32)	0,298
≥ 2 Kontakte	34	(21)	33	(35)	0,021
CKD-Stadien nach KDIGO¹⁾					
3a	27	(16,9)	21	(21,9)	0,321
3b	78	(48,7)	47	(49,0)	0,974
4	51	(31,9)	27	(28,1)	0,528
5, ohne Dialyse	4	(2,5)	1	(1,0)	0,414
Begleiterkrankungen²⁾					
Arterielle Hypertonie	160	(100)	96	(100)	N/A ⁴⁾
Typ-2-Diabetes	76	(47,5)	38	(39,6)	0,217
Metabolische Azidose	44	(27,5)	20	(20,8)	0,233
Proteinurie	106	(58,1)	55	(57,3)	0,151
Sekundärer Hyperparathyreoidismus	77	(48,1)	55	(57,3)	0,155

4 Ergebnisse

Fortsetzung Tabelle 11

Variable	Gesamt				p-Wert ³⁾
	Kontrollgruppe		Interventionsgruppe		
	N = 160	%	N = 160	%	
Risikofaktoren²⁾					
Arterielle Hypertonie	160	(100)	96	(100)	N/A ⁴⁾
Typ-2-Diabetes	76	(47,5)	38	(39,6)	0,217
Hyperlipidämie	98	(61,3)	55	(57,3)	0,532
Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern	34	(21,3)	25	(26,0)	0,378
Positive Familienanamnese	39	(24,4)	46	(47,9)	<0,001
Nikotinkonsum	20	(12,5)	6	(6,3)	0,109
Alkoholkonsum	4	(2,5)	12	(12,5)	0,001

M Mittelwert, SD Standardabweichung

KDIGO CKD-Stadien definiert als $eGFR_{[ml/min/1,73m^2]}$: 3a = $\geq 45 \leq 59$, 3b = $\geq 30 < 45$, 4 = $\geq 15 < 30$, 5 = < 15

¹⁾ Mehrfachauswahl ist möglich.

²⁾ p-Wert für Alter bestimmt mit Mann-Whitney U Test; p-Werte für alle anderen Variablen bestimmt mit Chi-Quadrat Test; Signifikanz für beide Tests bei $p \leq 0,05$.

³⁾ Chi-Quadrat Test wird nicht berechnet, da der Wert für arterielle Hypertonie konstant ist.

Die Kontroll- und die Interventionsgruppe unterscheiden sich hinsichtlich Alter, Geschlecht, CKD-Stadien, der vorliegenden Begleiterkrankungen und der meisten kardiovaskulären Risikofaktoren sowie bezüglich der Subgruppe naiver Patienten und Patienten mit einem bisherigen Kontakt mit dem Nephrologen nicht statistisch signifikant. Die Subgruppe der Patienten mit zwei oder mehr bisherigen Kontakten mit dem Nephrologen zeigt signifikante Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Interventionsgruppe. Dieser signifikante Unterschied besteht ebenfalls hinsichtlich der Risikofaktoren einer positiven Familienanamnese und eines Alkoholkonsums.

Das Alter der Patienten beträgt im Durchschnitt 74 Jahre in der Kontrollgruppe und 76 Jahre in der Interventionsgruppe. In beiden Gruppen wurden ca. 1,5-mal mehr Männer als Frauen aufgenommen. Gemäß Studienprotokoll zeigt die Verteilung der Subgruppen in der Kontrollgruppe, dass der Anteil der naiven Patienten und der Patienten mit einem vorherigen Kontakt mit dem Nephrologen jeweils doppelt so hoch ist wie der Anteil der Patienten mit zwei oder mehr vorherigen Kontakten mit dem Nephrologen. In der Interventionsgruppe wurden ungefähr gleiche Anteile an Patienten aus jeder Subgruppe rekrutiert.

Fast die Hälfte aller Patienten in beiden Gruppen leidet an CKD-Stadium 3b. Ein Drittel der Patienten befindet sich im CKD-Stadium 4 und ca. ein Fünftel im CKD-Stadium 3a. Bei weniger als 3% aller Patienten wurde ein CKD-Stadium 5 ohne Dialysepflicht diagnostiziert.

Eine Hypertonie lag als Begleiterkrankung bei allen Patienten der Kontroll- und Interventionsgruppe vor. Ein Typ-2-Diabetes konnte bei der Hälfte aller Patienten der Kontrollgruppe sowie bei fast 40% der Patienten der Interventionsgruppe festgestellt werden. In beiden Gruppen litten beinahe 60% aller Patienten an einer Proteinurie. Bei der Hälfte der Patienten der Kontrollgruppe und bei 60% der Patienten der Interventionsgruppe wurde ein sekundärer Hyperparathyreoidismus diagnostiziert.

Im Bereich kardiovaskulärer Risikofaktoren nimmt, neben der arteriellen Hypertonie und eines Typ-2-Diabetes, die Hyperlipidämie den größten Anteil von ca. 60% in beiden Gruppen ein. In der Interventionsgruppe ist der Anteil der Patienten mit einer positiven CKD-Familienanamnese doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe.

4.2 AMTS-Liste

Die Medikationscharakteristika der Patienten der Kontrollgruppe sind in Tabelle 12 dargestellt. Die Gesamtmedikation aller Patienten besteht aus 1376 Arzneimitteln mit durchschnittlich $8,6 \pm 3,5$ Arzneimitteln pro Patient. Es konnten 831 nephrologisch relevante Arzneimittel identifiziert werden. Diese Arzneimittel wurden in 35 nephrologisch relevante Arzneimittelklassen und 17 Arzneimittelgruppen kategorisiert.

Tabelle 12: Medikationscharakteristika der Kontrollgruppe

Variable	Gesamt
	N = 160
Anzahl der Arzneimittel	
Gesamt	1376
Nephrologisch relevante AZM	831
Nephrologisch relevante AZM-Klassen	35
Nephrologisch relevante AZM-Gruppen	17

AZM Arzneimittel

Nephrologisch relevante Arzneimittelgruppen und Häufigkeit des Auftretens (Kategorie 1)

Außerhalb der unter Abschnitt 3.4 (Entwicklung der AMTS-Liste) definierten nephrologisch relevanten Arzneimittel wurden zusätzlich Lipidsenker, orale Antikoagulantien, sowie Gichttherapeutika in die AMTS-Liste aufgenommen. Diese Arzneimittelgruppen zeigen keine direkte Auswirkung auf eine Progressionsverlangsamung der CKD und gehören nicht zu den Therapieschemata CKD-spezifischer Folgeerkrankungen. Dennoch werden sie häufig bei anderen Begleiterkrankungen eingesetzt, um das kardiovaskuläre Risiko, das durch eine CKD negativ beeinflusst wird, zu senken. Daher werden diese Arzneimittelgruppen im Folgenden in die Betrachtung nephrologisch relevanter Arzneimittelgruppen zur Erstellung der AMTS-Liste einbezogen.

Die Ergebnisse aller identifizierten nephrologisch relevanten Arzneimittelgruppen und -klassen sind in Tabelle 13 dargestellt. Die zehn am häufigsten vorkommenden Arzneimittelgruppen nephrologisch relevanter Arzneimittel sind Diuretika, RAAS-Inhibitoren, Lipidsenker, Antihypertensiva mit vorwiegender Gefäßwirkung, Gichttherapeutika, Antidiabetika (parenteral), Antidiabetika (oral), sHPT-Therapeutika, Antikoagulantien (oral) und Analgetika (nicht-opioid).

Tabelle 13: Identifizierte nephrologisch relevante Arzneimittelgruppen und -klassen in den Patientenmedikationen der Kontrollgruppe

Arzneimittelgruppe	Arzneimittel- klasse	Gesamt Arzneimittel nach Arzneimittelgruppe		Gesamt Arzneimittel nach Arzneimittelklasse	
		N = 831	%	N = 831	%
Analgetika (nicht-opioid)	NSAR	32	(3,9)	4	(0,5)
	Non-NSAR			28	(3,4)
Analgetika (opioid)	Opioide	18	(2,2)	18	(2,2)
Antianämika	EPO	6	(0,8)	3	(0,4)
	Eisen			3	(0,4)
Antiazidotika	Antazida	7	(0,8)	7	(0,8)
Antidiabetika (oral)	Biguanide	41	(4,9)	9	(1,1)
	DPP-4- Inhibitoren			22	(2,6)
	Glinide			5	(0,6)
	Sulfonyl- harnstoffe			4	(0,5)
	Glucosidase- Inhibitoren			1	(0,1)
Antidiabetika (parenteral)	Insulin	46	(5,5)	44	(5,3)
	Inkretinmimetika			2	(0,2)
Antihypertensiva mit vorwiegender Gefäßwirkung	Calciumkanal- blocker	76	(9,1)	76	(9,1)
Antikoagulantien (oral)	Vitamin K- Antagonisten	36	(4,3)	23	(2,8)
	Faktor X- Inhibitoren			11	(1,3)
	Thrombin- Inhibitoren			2	(0,2)

4 Ergebnisse

Fortsetzung Tabelle 13

Arzneimittelgruppe	Arzneimittel- klasse	Gesamt Arzneimittel nach Arzneimittelgruppe		Gesamt Arzneimittel nach Arzneimittelklasse	
		N = 831	%	N = 831	%
Antikoagulantien (oral)	Vitamin K- Antagonisten			23	(2,8)
	Faktor X- Inhibitoren	36	(4,3)	11	(1,3)
	Thrombin- Inhibitoren			2	(0,2)
Antisymphotonika	Alpha 2- Agonisten	11	(1,3)	11	(1,3)
Arzneimittel bei Knochenerkrankungen	Bisphosphonate	1	(0,1)	1	(0,1)
Diuretika	Thiazide and Analoga			58	(7,0)
	Schleifen- diuretika	174	(20,9)	102	(12,3)
	Kaliumsparende Diuretika			14	(1,7)
Arzneimittel zur Behandlung von Elektrolytstörungen	Kalium			11	(1,3)
	Kalium- binder	17	(2,0)	6	(0,7)
Arzneimittel bei Gicht	Urikostatika	76	(9,1)	76	(9,1)
Immunmodulierende Arzneimittel	Immun- suppressiva	7	(0,7)	7	(0,7)
Lipidsenker	Statine			95	(11,4)
	Andere Lipidsenker	103	(12,4)	8	(1,0)
RAAS-Inhibitoren	ACE-Inhibitoren			73	(8,8)
	AT-II Rezeptor- antagonisten	142	(17,1)	67	(8,1)
	Renininhibitoren			2	(0,2)
Arzneimittel bei sHPT	Natives Vitamin D3			31	(3,7)
	Aktive Vitamin D3 Derivate und Analoga	38	(4,5)	2	(0,2)
	Calcium			4	(0,5)
	Antiphosphat			1	(0,1)

DPP-4 Dipetidyl peptidase-4, *EPO* Erythropoietin, *NSAR* Nicht-steroidale Antirheumatika *RAAS* Renin-Angiotensin-Aldosteron System, *sHPT* sekundärer Hyperparathyreoidismus

Art und Häufigkeit arzneimittelbezogener Probleme (Kategorie 2)

Insgesamt sind 543 nephrologisch relevante Arzneimittel an ABPs beteiligt. Die Art und Häufigkeit der entsprechenden Arzneimittelklassen sind in Tabelle 14 dargestellt. Die zehn am häufigsten vorkommenden Arzneimittelklassen aller nephrologisch relevanter Arzneimittel sind Schleifendiuretika, Insulin, Urikostatika, Thiazide und Analoga, Opioide, Calciumkanalblocker, DPP4-Hemmer, ACE-Hemmer, kaliumsparende Diuretika und Antisymphotonika.

Tabelle 14: In ABPs involvierte nephrologisch relevante Arzneimittelklassen

Arzneimittelklasse	Arzneimittel gesamt	
	N = 543	%
Schleifendiuretika	62	(11,4)
Insulin	59	(10,9)
Urikostatika	49	(9,0)
Thiazide and Analoga	44	(8,1)
Opioide	36	(6,6)
Calciumkanalblocker	32	(5,9)
DPP-4-Inhibitoren	31	(5,7)
ACE-Inhibitoren	25	(4,6)
Kaliumsparende Diuretika	23	(4,2)
Antisymphotonika	21	(3,9)
Statine	18	(3,3)
NSAR	15	(2,8)
AT-II Rezeptor-Antagonisten	14	(2,6)
Biguanide	14	(2,6)
Faktor X-Inhibitoren	13	(2,4)
Non-NSAR	13	(2,4)
Sulfonylharnstoffe	13	(2,4)
Inkretinmimetika	12	(2,2)
Antianämika	6	(1,1)
Immunsuppressiva	6	(1,1)

4 Ergebnisse

Fortsetzung Tabelle 14

Arzneimittelklasse	Arzneimittel gesamt	
	N = 543	%
Vitamin D3 und Analoga	6	(1,1)
Vitamin K-Antagonisten	5	(0,9)
Antiazidotika	4	(0,7)
Glinide	4	(0,7)
Kalium	4	(0,7)
Kaliumbinder	4	(0,7)
Andere orale Antidiabetika	3	(0,6)
Calcium	2	(0,4)
Andere Lipidsenker	2	(0,4)
Reninhibitoren	2	(0,4)
Thrombin-Inhibitoren	1	(0,2)

ABP arzneimittelbezogenes Problem, *DPP-4* Dipetidyl peptidase-4, *NSAR* nicht-steroidale Antirheumatika

Alle 543 nephrologisch relevanten Arzneimittel verursachen insgesamt 664 ABPs. Die Klassifizierung nach ADKA-DokuPIK ist in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: ABP-Kategorien nephrologisch relevanter Arzneimittel der KG nach ADKA-DokuPIK

ABP-Kategorie		Gesamt	
		N = 664	%
(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet	(AM 2)	170	(25,6)
Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft	(AM 11)	77	(11,6)
Kontraindikation	(KI)	74	(11,1)
(Fehlerhafte) Dosis	(D 2)	72	(10,8)
(Fehlerhaftes) Dosierintervall	(D 3)	50	(7,5)
(Fehlende) Dosisanpassung (Organfunktion)	(D 1)	46	(6,9)
Interaktion	(WW)	45	(6,8)
Schulung/Beratung eines Patienten	(S 4)	42	(6,3)
Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation	(AM 10)	24	(3,6)
Nebenwirkungen	(NW)	21	(3,2)
Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt oder nicht beachtet	(D 4)	18	(2,7)
Doppelverordnung	(AM 4)	13	(2,0)
(Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben	(AM 1)	12	(1,8)

ABP arzneimittelbezogenes Problem, *AM* Arzneimittel, *D* Dosierung, *I* Wechselwirkung, *KI* Kontraindikation, *NW* Nebenwirkung, *S* Sonstige, *TDM* Therapeutisches Drug Monitoring

Die fünf häufigsten ABP-Kategorien sind die folgenden: Indikation, aber kein Medikament angeordnet (25,6%), Verschreibung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft (11,6%), Kontraindikation (11,1%), fehlerhafte Dosis (10,8%) und fehlerhaftes Dosierintervall (7,5%). Die ABP-Kategorie Verschreibung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft umfasst alle Anwendungsprobleme, wie z. B. das Teilen einer Tablette ohne Bruchkerbe, eine ungeeignete Darreichungsform wie z. B. Retardtabletten zur akuten Schmerzbehandlung, eine ungeeignete Therapiedauer und ein ungeeigneter Einnahmezeitpunkt.

Arzneimittelspezifische Empfehlungen des Nephrologen (Kategorie 3)

Insgesamt wurden von den Nephrologen 292 Empfehlungen zu nephrologisch relevanten Arzneimitteln in 28 Arzneimittelklassen abgegeben. Die Ergebnisse sind im Anhang 18 *Art und Häufigkeit nephrologisch relevanter Arzneimittelempfehlungen des Nephrologen in der Kontrollgruppe* dargestellt. Die zehn häufigsten Empfehlungen betreffen die folgenden Arzneimittelklassen: NSAR, Schleifendiuretika, Thiazide und Analoga, ACE-Hemmer, Urikostatika, Calciumkanalblocker, Vitamin D3 und Analoga, Antianämika, Statine und Antiazidotika.

Die häufigste Art der Empfehlung war das *Ansetzen eines neuen Arzneimittels* (n=72), der größte Anteil entfiel hierbei auf Vitamin D3 und Analoga (18,1%), gefolgt von Antiazidotika (13,9%), ACE-Hemmern (9,7%), Kalziumkanalblockern (9,7%), Antianämika (8,3%) und CSE-Hemmern (6,9%). Die zweithäufigste Art der Empfehlung war *Keine Einnahme* erlaubt (n=46), diese bezog sich hauptsächlich auf NSAR (89,1%). In puncto Häufigkeit folgten danach die Empfehlungen *Dosiserhöhung* (n=41), bei der Schleifendiuretika den größten Anteil (48,8%) ausmachten, und *Absetzen eines Arzneimittels* (n=37), wobei sich letztere hauptsächlich auf Thiazide und Analoga (29,7%) bezog.

Es wurden 14 von 17 nephrologisch relevante Arzneimittelgruppen identifiziert, die in mindestens einer der untersuchten Kategorien 1-3 zu den zehn am häufigsten vorkommenden Gruppen zählen. Insgesamt bestehen die 14 Gruppen aus 35 verschiedenen Arzneimittelklassen. Die pharmakotherapeutische Behandlung mit parenteralen Antidiabetika wie Insulin oder Inkretinmimetika erfordert individuelle Dosierungen, die auf die speziellen Bedürfnisse jedes Patienten zugeschnitten sind. Daher kann keine standardisierte Dosierempfehlung bezüglich des CKD-Stadiums gegeben werden. Folglich wurden parenterale Antidiabetika nicht in die AMTS-Liste aufgenommen und stattdessen 13 Arzneimittelgruppen mit 33 Arzneimittelklassen für die Erstellung der AMTS-Liste genutzt.

Aufgrund der klinischen Komplexität der pharmakotherapeutischen Behandlung von Erkrankungen, die die Calciumhomöostase betreffen, konnten nicht alle therapeutischen Optionen in die Gruppe *Arzneimittel für sHPT* eingeordnet werden. Daher wurden 3 zusätzliche Arzneimittelgruppen mit 3 Arzneimittelklassen hinzugefügt: Arzneimittel für Hypercalcämie, Arzneimittel für Hyperphosphatämie und Arzneimittel für Knochenerkrankungen.

Insgesamt wurden 16 nephrologisch relevante Arzneimittelgruppen mit 36 Arzneimittelklassen in die AMTS-Liste aufgenommen.

Die hohe Anzahl von ABPs in der Kategorie *Verschreibung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft* deutet darauf hin, dass neben dem Wissen über die richtige Dosis und das richtige Dosierintervall in den verschiedenen CKD-Stadien weitere Informationen wie spezielle Anwendungshinweise, Behandlungsempfehlungen und Therapieoptionen notwendig sind, um einen ausreichenden und sicheren Medikationsprozess zu ermöglichen. Dies wird durch den erhöhten Prozentsatz der Empfehlungen vom Nephrologen zum *Ansetzen eines neuen Arzneimittels*, zu *Keine Einnahme erlaubt* und zum *Absetzen eines Arzneimittels* bestätigt. Spezielle Informationen wie die Vermeidung von NSARs, die korrekte Einnahme von Antiazidotika zur Verringerung der Nebenwirkungen oder die Überwachung der Elektrolyte und der glomerulären Filtrationsrate des Patienten bei erhöhter diuretischer Dosierung könnten hilfreich sein, um eine erfolgreiche CKD-Behandlung zu ermöglichen.

Ein Auszug aus der AMTS-Liste ist in Abbildung 9 dargestellt. Die gesamte Liste befindet sich im Anhang 21.

4 Ergebnisse

Arzneimittelgruppe	Stoffklasse	Arzneistoffe	Standarddosierung pro Tag [mg]		Kontraindiziert / Dosisanpassung bei CKD Stadium:				DANI		Grund			Handlungsempfehlung (H) und mögliche Alternativen (A)	Beratung / Hinweise
			von	bis	3a	3b	4	5	eGFR [ml/min]	Dosierung [mg]	NT	SR	Beschreibung		
Orale Antidiabetika	Biguanide	Metformin	2 x 500	2 (-3) x 1000	DANI		KI	45-60	Initial TD _{max} : 1 x 1000; TD _{max} : 2 x 1000	x		Laktatazidose	A: DPP-4-Inhibitoren; Insulin	Einnahme zum Essen reduziert UAWs auf den GIT	
					30-45	Initial TD _{max} : 1 x 500; TD _{max} : 2 x 500									
	DPP-4-Inhibitoren	Saxagliptin	1 x 5	1 x 5		DANI	KI	15-45	1 x 2,5	x		Hautreaktionen Pankreatitis Hypoglykämien**	A: Sitagliptin	Handelsformen NICHT teilbar Einnahme unabhängig vom Essen	
		Sitagliptin	1 x 100	1 x 100		DANI		30-50 <30	1 x 50 1 x 25				A: Insulin		
	Glinide	Repaglinid	1 x 0,5	8 x 2		DANI	KI	20-40	nach strenger Nutzen-Risiko-Abwägung	x		Hypoglykämie (Risiko geringer als unter SHs)	H: Einsatz bei GFR<40 ml/min nur bei Patienten mit stabilen Glucose- und HbA1c-Werten; KI bei GFR<10 ml/min aufgrund mangelnder Evidenz	Einnahme direkt vor der Mahlzeit (one meal – one dose). Einnahme bei Ausfall einer Mahlzeit → Hypoglykämie-Risiko! ; CAVE: Gewichtszunahme; A: DPP-4-Inhibitoren; Insulin	ab GFR<25 ml/min zu Lasten der GKV verordnungsfähig
	SGLT-2-Inhibitoren	Dapagliflozin	1 x 10	1 x 10	KI			—	—	x	x	ANV Ketoazidose Hypoglykämien**	A: DPP-4-Inhibitoren; Insulin	CAVE: Handelsformen NICHT teilbar	
		Empagliflozin	1 x 25	1 x 25	DA NI	KI		45-60	1 x 10	x		Ketoazidose Hypovolämie Hypoglykämien**	H: Bei GFR<60 ml/min kein Therapiebeginn, engmaschige Kontrolle der Retentionswerte A: DPP-4-Inhibitoren; Insulin	Einnahme unabhängig vom Essen	
	Sulfonylharnstoffe	Glibenclamid	1 x 1,75	3 x 3,5%	DANI		KI	30-60	Vorsichtig, nach Hypoglykämierisiko	x		Hypoglykämie	H: Kein Therapiebeginn bei GFR<60 ml/min A: DPP-4-Inhibitoren; Insulin	Einnahme 15-30min vor der Mahlzeit, Anwendung bei Einmalgabe am Morgen; bei Mehrfachgabe ¹⁾ die höhere Dosierung am Morgen und die Niedrigere am Abend;	
		Glimepirid	1 x 1	1 x 6											
Gliquidon		1 x 15	4 x 30				—						—		

**nur in Kombination mit anderen oralen Antidiabetika

Abbildung 9: Auszug aus der AMTS-Liste am Beispiel oraler Antidiabetika

4.3 Adhärenz des Hausarztes zur empfohlenen Medikation

Jeder Patient der Kontroll- und Interventionsgruppe war zwischen T0 und T2 mindestens einmal beim Hausarzt vorstellig. Die Ergebnisse der Adhärenz der Hausärzte in der Kontroll- und Interventionsgruppe, unterteilt nach Subgruppen und nephrologischer Relevanz der Arzneimittelempfehlungen, sind in Abbildung 10 dargestellt.

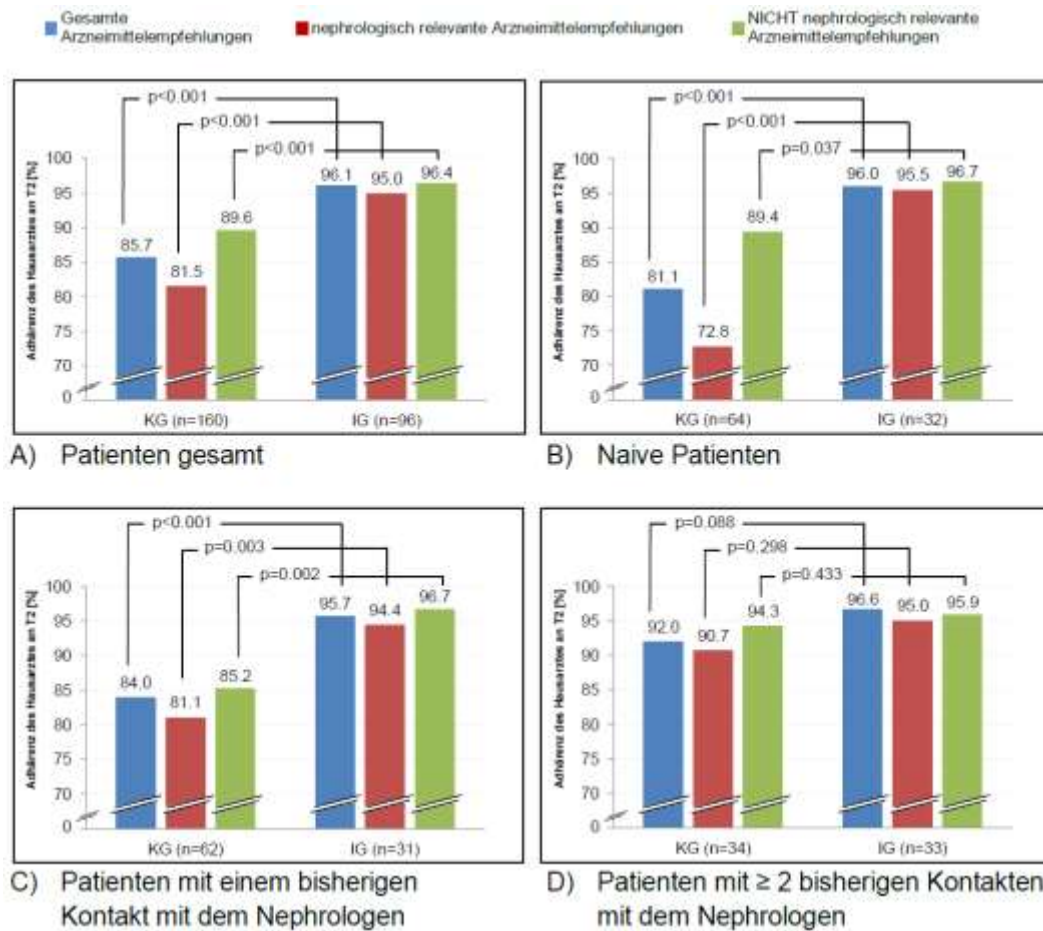


Abbildung 10: Adhärenz des Hausarztes an T2 nach Subgruppe; KG Kontrollgruppe, IG Interventionsgruppe

Die Adhärenz der Hausärzte zu nephrologisch relevanten, nicht nephrologisch relevanten und zu den gesamten Arzneimittelempfehlungen nahm in der Interventionsgruppe in der Subgruppe der naiven Patienten (Abb. B) und bei Patienten mit einem vorherigen Kontakt mit dem Nephrologen (Abb. C) sowie in der gesamten Studienpopulation (Abb. A) im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant zu.

In der Subgruppe der Patienten mit ≥ 2 vorherigen Kontakten mit dem Nephrologen (Abb. D) wurde insgesamt sowie bei den nephrologisch relevanten und nephrologisch nicht relevanten Arzneimittelempfehlungen keine signifikante Zunahme der Adhärenz der Hausärzte erreicht.

Die größte Erhöhung der Adhärenz konnte in der Subgruppe der naiven Patienten bei den nephrologisch relevanten Arzneimitteln gezeigt werden. Hier stieg die Adhärenz des Hausarztes von 72,8% auf 95,5% an. In der gesamten Studienpopulation sowie in der Subgruppe der Patienten mit einem bisherigen Kontakt mit dem Nephrologen stieg die Adhärenz des Hausarztes um 10-15% bezogen auf die gesamten Arzneimittelempfehlungen sowie im Bereich nephrologisch relevanter und nicht nephrologisch relevanter Arzneimittelempfehlungen.

4.3.1 Adhärenz des Hausarztes zu spezifischen Empfehlungsarten

Die Anzahl der Empfehlungen des Nephrologen in der Kontrollgruppe und die der Empfehlungen des Nephrologen und des Apothekers in der Interventionsgruppe sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Anzahl der Arzneimittelempfehlungen

Empfehlung	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe
Nicht bewertbare Empfehlungen an T2	233	169
Bewertbare Empfehlungen an T2	1251	816
Empfehlung zur Optimierung der Medikation	396	276
Empfehlung zum Fortführen der bestehenden Arzneimitteltherapie	855	540
Gesamte Arzneimittelempfehlungen an T0	1484	985

In der Kontrollgruppe konnte an T2 die Adhärenz des Hausarztes bei 233 und in der Interventionsgruppe bei 169 Empfehlungen nicht bewertet werden. Insgesamt konnte an T2 die Adhärenz des Hausarztes zu 1251 Empfehlungen in der Kontrollgruppe und zu 816 Empfehlungen in der Interventionsgruppe analysiert werden. Es besteht kein signifikanter Unterschied zwischen der Anzahl der bewertbaren Empfehlungen in der Kontroll- und Interventionsgruppe ($p=0.527$).

Die verschiedenen Empfehlungsarten der Nephrologen in der Kontrollgruppe und die der Nephrologen und des Apothekers in der Interventionsgruppe sind in Tabelle 6 auf Seite 42 aufgelistet. Die Adhärenz des Hausarztes bezogen auf die spezifischen Empfehlungsarten bei allen Patienten zeigt Abbildung 11.

4 Ergebnisse

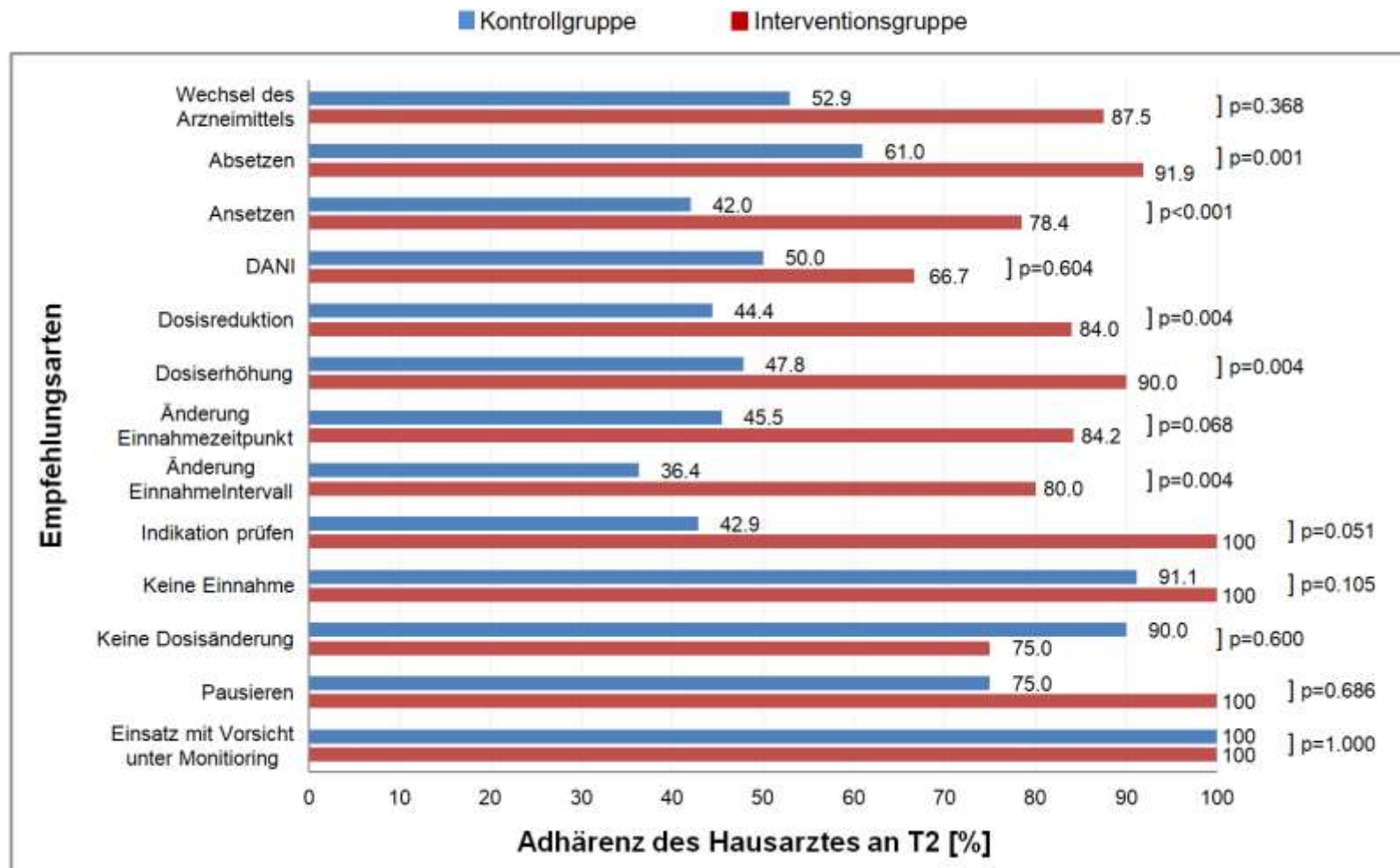


Abbildung 11: Adhärenz des Hausarztes an T2 zu spezifischen Empfehlungsarten; *DANI* Dosisanpassung an die Nierenfunktion; p-Wert bestimmt mit Mann-Whitney U Test; Signifikanz bei $p \leq 0,05$

4.3 Adhärenz des Hausarztes zur empfohlenen Medikation

Bei 11 von 13 verschiedenen Empfehlungsarten (84,6%) konnte in der Interventionsgruppe eine höhere Adhärenz als in der Kontrollgruppe erzielt werden. Die Erhöhung der Adhärenz ist in 5 von 11 Empfehlungsarten (45,5%) in der Kategorie *Absetzen, Ansetzen, Dosisreduktion, Dosiserhöhung* und *Änderung des Einnahmeintervalls* signifikant. In den übrigen 6 Kategorien konnte kein signifikanter Zusammenhang gezeigt werden. Die Adhärenz zur Empfehlungsart *Keine Dosisänderung* ist in der Kontrollgruppe nicht signifikant höher als in der Interventionsgruppe. Die Adhärenz zu Empfehlungen, die einen *vorsichtigen Einsatz unter Monitoring* betreffen, beträgt in beiden Gruppen 100%.

Die Art und Häufigkeit spezifischer Empfehlungsarten bezogen auf Arzneimittelgruppen sind in Anhang 19 und Anhang 20 dargestellt.

4.3.2 Nicht bewertbare Adhärenzen des Hausarztes

Die Gründe und Häufigkeiten nicht bewertbarer Adhärenzen sind in Tabelle 17 dargestellt. In der Kontrollgruppe konnten im Durchschnitt 1,57 Adhärenzen ($\pm 1,6$) nicht bewertet werden. In der Interventionsgruppe betrug der Mittelwert nicht bewertbarer Adhärenzen 1,82 ($\pm 1,9$). In der Gesamtheit bestehen keine signifikanten Unterschiede ($p=0,565$) in der Häufigkeit nicht bewertbarer Adhärenzen zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe.

Tabelle 17: Anzahl und Gründe nicht bewertbarer Adhärenzen an T2

Grund	Gesamtanzahl nicht bewertbarer Adhärenzen						p-Wert ¹⁾
	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			
	N = 148	M	SD	N = 93	M	SD	
Nephrologische Ambulanz							
AZM nicht in den Ambulanzbrief übernommen	40	0,27	0,60	53	0,57	1,30	0,221
AZM unvollständig in den Ambulanzbrief übernommen	9	0,06	0,24	8	0,09	0,351	0,876
AZM in den Ambulanzbrief übernommen, obwohl keine Einnahme durch Patient	1	0,01	0,08	3	0,03	0,18	0,132
Stärke oder Dosierung fehlerhaft in den Ambulanzbrief übernommen	10	0,07	0,278	9	0,10	0,42	0,885
Patient							
AZM-Einnahme an T0 fehlerhaft berichtet	32	0,22	0,59	4	0,04	0,20	0,009
Hausarzt							
AZM vom Hausarzt neu angesetzt	71	0,48	0,77	49	0,53	0,82	0,749
AZM vom Hausarzt begründet abgesetzt	20	0,14	0,40	10	0,11	0,35	0,648

4.3 Adhärenz des Hausarztes zur empfohlenen Medikation

Fortsetzung Tabelle 17

Grund	Gesamtanzahl nicht bewertbarer Adhärenzen						p-Wert ¹⁾
	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			
	N = 148	M	SD	N = 93	M	SD	
Krankenhausaufenthalt							
AZM bei Krankenhausaufenthalt zwischen T0 und T2 angesetzt	22	0,15	0,53	11	0,12	0,41	0,999
AZM bei Krankenhausaufenthalt zwischen T0 und T2 abgesetzt	6	0,04	0,42	3	0,03	0,18	0,327
Fachfremde Empfehlungen							
Fachfremde AZM-Empfehlung widerspricht der nephrologischen	21	0,14	0,62	19	0,20	0,77	0,486
Summe	233	1,57	1,6	169	1,82	1,9	0,565

¹⁾ p-Wert bestimmt mit Mann-Whitney U Test; Signifikanz bei $p \leq 0,05$

AZM Arzneimittel, M Mittelwert der Anzahl nicht bewertbarer Adhärenzen pro Patient, SD Standardabweichung

Mit Ausnahme der Kategorie *Arzneimittleinnahme an T0 vom Patienten fehlerhaft berichtet* ($p=0,009$) ergibt sich ebenfalls für jeden einzelnen Grund kein signifikanter Unterschied für nicht bewertbare Adhärenzen zwischen der Kontroll- und der Interventionsgruppe.

4.4 Arzneimittelbezogene Probleme

Im Rahmen der Medikationsanalyse wurden nur klinisch relevante ABPs aufgenommen, die tatsächliche oder potenzielle negative Auswirkungen auf die individuelle Therapie oder den Gesundheitszustand des Patienten aufwiesen. Insgesamt wurden 410 ABPs bei T_{0HA}, 220 bei T_{0NE} und 335 bei T₂ in der Kontrollgruppe festgestellt, in der Interventionsgruppe waren es 195 ABPs bei T_{0HA}, 32 bei T_{0NE} und 71 bei T₂. Die Anzahl detektierter ABPs nach Subgruppe und Zeitpunkt der Detektion ist in Tabelle 18 dargestellt. Die Anzahl der ABPs pro Patient zeigt Abbildung 12.

Tabelle 18: Anzahl arzneimittelbezogener Probleme in der Kontroll- und Interventionsgruppe

Zeitpunkt der Detektion	Anzahl ABPs						p-Wert ¹⁾
	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			
	Gesamt	M	SD	Gesamt	M	SD	
T₀	N= 160			N=96			
T_{0HA} Gesamt	410	2,6	(±1,9)	195	2,0	(±1,8)	0,019
Naiv	179	2,8	(±1,9)	70	2,2	(±1,5)	0,221
1 Kontakt	134	2,2	(±1,5)	57	1,8	(±1,6)	0,195
≥ 2 Kontakte	97	2,9	(±2,5)	68	2,1	(±2,2)	0,173
T_{0NE} Gesamt	220	1,4	(±1,4)	32	0,3	(±0,6)	<0,001
Naiv	73	1,1	(±1,2)	9	0,3	(±0,6)	
1 Kontakt	77	1,2	(±1,0)	8	0,3	(±0,5)	<0,001
≥ 2 Kontakte	70	2,1	(±2,1)	15	0,5	(±0,8)	
T₂	N=148			N= 93			
T₂ Gesamt	335	2,3	(±1,8)	71	0,8	(±1,1)	<0,001
Naiv	142	2,5	(±2,0)	30	0,9	(±1,2)	
1 Kontakt	105	1,8	(±1,3)	16	0,5	(±1,2)	<0,001
≥ 2 Kontakte	88	2,7	(±2,2)	25	0,8	(±1,0)	

¹⁾ p-Wert bestimmt mit Mann-Whitney U Test; Signifikanz bei p≤0,05

M Mittelwert der ABP-Anzahl pro Patient, SD Standardabweichung

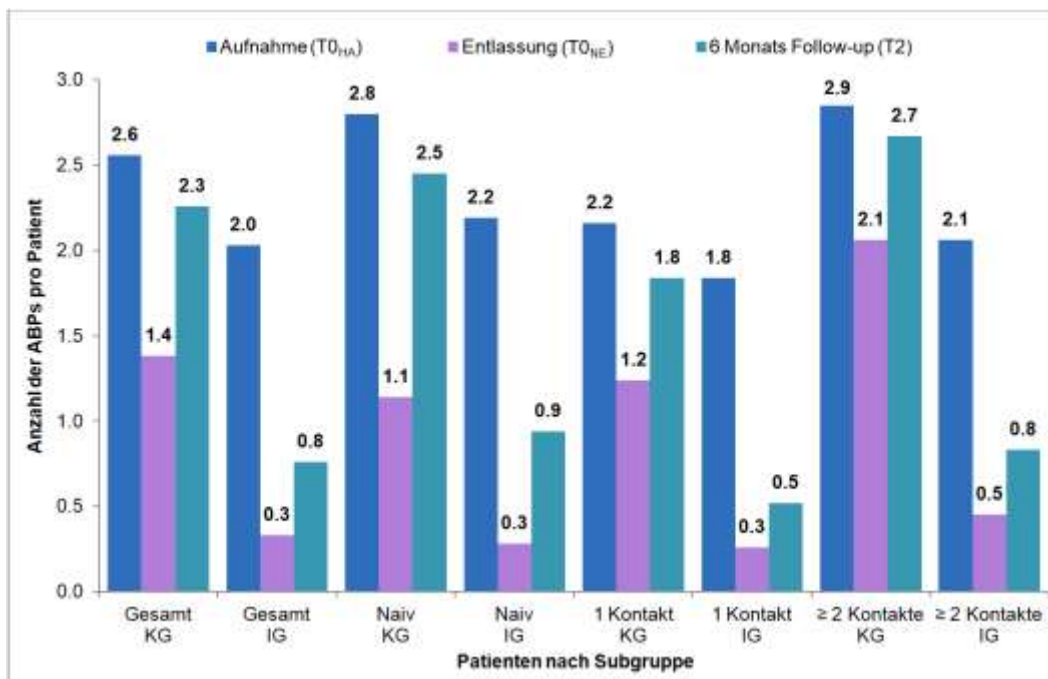


Abbildung 12: Anzahl der ABPs pro Patient; KG Kontrollgruppe, IG Interventionsgruppe

Die Anzahl der ABPs pro Patient nahm in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe bei T0_{NE} und T2 insgesamt, bei naiven Patienten und bei Patienten mit einem und ≥ 2 vorherigen Kontakt zum Nephrologen signifikant ab ($p < 0,001$ für alle Subgruppen bei T0_{NE} und T2). Die größte Reduktion der ABPs zeigte sich bei Patienten mit ≥ 2 Kontakten mit dem Nephrologen. Pro Patient konnte hier die Anzahl der ABPs an T0_{NE} um 1,6 (2,1 versus 0,5) und an T2 um 1,9 (2,7 versus 0,8) reduziert werden. Die Anzahl der ABPs bei T0_{HA} ist bezogen auf die gesamte Studienpopulation ebenfalls signifikant gesunken ($p = 0,019$). In der Interventionsgruppe wurde an T0_{HA} keine signifikante Reduktion der ABPs nach Subgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erzielt.

An T2 stieg die Anzahl der ABPs in der Kontroll- und Interventionsgruppe insgesamt sowie nach Subgruppe im Vergleich zu T0_{NE} wieder an. In der Interventionsgruppe wurde durch die pharmazeutischen Interventionen der absolute Anstieg der Anzahl der ABPs pro Patient an T2 insgesamt sowie in jeder Subgruppe reduziert. Innerhalb der Kontrollgruppe ist der Anstieg der ABPs zwischen T0_{NE} und T2 insgesamt sowie in jeder Subgruppe signifikant. Innerhalb der Interventionsgruppe bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Anzahl der ABPs an T0_{NE} und T2 in der Subgruppe der Patienten mit 1 oder ≥ 2 Kontakten mit dem Nephrologen (Tabelle 19).

4 Ergebnisse

Tabelle 19: Signifikanz des Anstiegs der ABP-Anzahl pro Patient innerhalb der Randomisierungsgruppen zwischen T_{0NE} und T₂

Studienpopulation	Rekrutierungsgruppe			
	Kontrollgruppe		Interventionsgruppe	
	Differenz N ABP pro PatientT ₂ -T _{0NE}	p-Werte ¹⁾	Differenz N ABP pro PatientT ₂ - T _{0NE}	p-Werte ¹⁾
Gesamt	0,9	<0,001	0,5	<0,001
Naiv	1,4	<0,001	0,6	0,010
1 bisheriger Kontakt mit dem Nephrologen	0,6	<0,001	0,2	0,084
≥ 2 bisherige Kontakte mit dem Nephrologen	0,6	0,017	0,3	0,071

¹⁾ p-Wert bestimmt mit Wilcoxon Test; Signifikanz bei p≤0,05

4.4.1 Klassifikation nach ABDA

Tabelle 8 zeigt die Klassifikation der ABPs nach dem ABDA-Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse. Die Ergebnisse der Verteilung der ABP-Kategorien nach Untersuchungszeitpunkt und Randomisierungsgruppe sind in Abbildung 13 dargestellt.

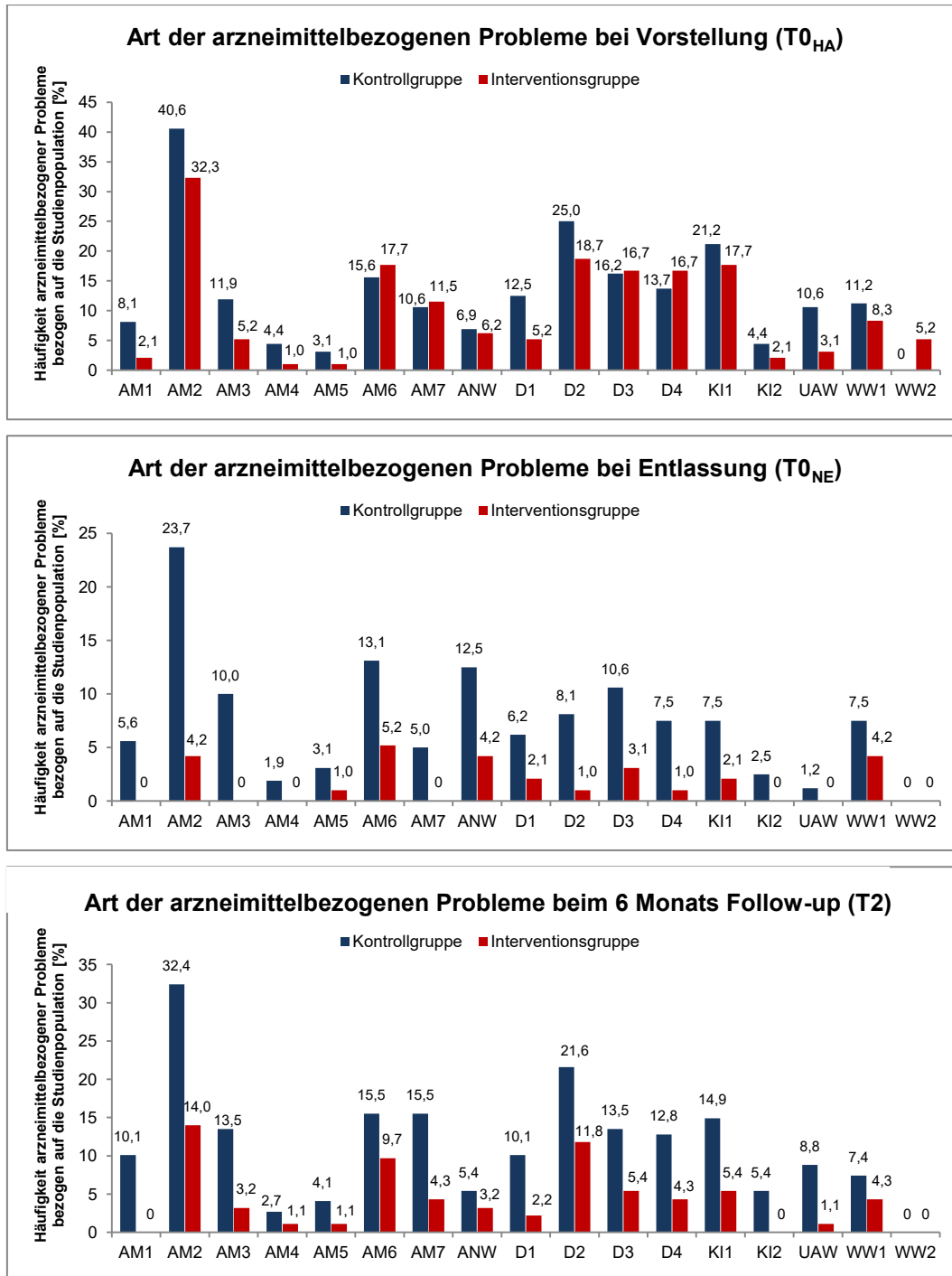


Abbildung 13: Prozentuale Häufigkeiten analysierter ABP-Kategorien zum Zeitpunkt der Vorstellung beim Nephrologen ($T_{0_{HA}}$), bei Entlassung vom Nephrologen zum Hausarzt ($T_{0_{NE}}$) und beim 6-Monats-Follow-up (T_2) bezogen auf die Studienpopulation nach ABDA

4 Ergebnisse

AM1 Arzneimittel ohne Indikation, *AM2* Indikation ohne Arzneimittel, *AM3* Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Therapiedauer, *AM4* (Pseudo-) Doppelmedikation, *AM5* Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Darreichungsformen, *AM6* Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Arzneimittelauswahl (Evidenz), *AM7* Non-Adhärenz, *ANW* Anwendungsprobleme, *D1* Fehlende Dosisanpassung an die Nierenfunktion, *D2* Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Dosierung, *D3* Ungeeignetes bzw. unzweckmäßiges Dosierungsintervall, *D4* Ungeeigneter bzw. unzweckmäßiger Einnahmezeitpunkt, *K11* Kontraindikationen aufgrund von Erkrankungen und Allergien, *K12* Kontraindikationen aufgrund von Alter und Geschlecht, *UAW* Unerwünschte Arzneimittelwirkung, *WW1* Arzneimittelinteraktion, *WW2* Arznei- und Nahrungsmittelinteraktionen

Die Verteilung der einzelnen ABP-Kategorien nach dem ABDA-Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt ist in Tabelle 20 dargestellt. Die Tabelle listet die absolute Häufigkeit der ABP-Kategorie, den Mittelwert der ABP-Anzahl pro Patient inklusive Standardabweichung, den prozentualen Anteil der Patienten mit mindestens einem ABP der jeweiligen Kategorie sowie die Signifikanz zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe auf. Signifikante Werte sind hervorgehoben.

Tabelle 20: Verteilung der ABP-Kategorien nach ABDA zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe

ABP Kategorien zum Zeitpunkt der Detektion		Verteilung der ABP Kategorien								p- Wert ¹⁾
		Kontrollgruppe				Interventionsgruppe				
		n	%	M	SD	n	%	M	SD	
T_{0HA}		N=160				N=96				
AM1	Arzneimittel ohne Indikation	17	8,1	0,11	(±0,40)	2	2,1	0,02	(±0,14)	0,045
AM2	Indikation ohne Arzneimittel	91	40,6	0,57	(±0,80)	39	32,3	0,41	(±0,66)	0,126
AM3	Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Therapiedauer	19	11,9	0,12	(±0,32)	5	5,2	0,05	(±0,22)	0,077
AM4	(Pseudo-) Doppelmedikation	8	4,4	0,05	(±0,25)	1	1,0	0,01	(±0,10)	0,138
AM5	Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Darreichungsformen	5	3,1	0,03	(±0,17)	1	1,0	0,01	(±0,10)	0,287

Fortsetzung Tabelle 20

ABP Kategorien zum Zeitpunkt der Detektion	Verteilung der ABP Kategorien								p- Wert ¹
	Kontrollgruppe				Interventionsgruppe				
	n	%	M	SD	n	%	M	SD	
T0_{HA}	N=160				N=96				
AM6	Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Arzneimittelauswahl (Evidenz)								0,656
AM7	Non-Adhärenz								0,805
ANW	Anwendungsprobleme								0,891
D1	Fehlende Dosisanpassung an die Nierenfunktion								0,060
D2	Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Dosierung								0,228
D3	Ungeeignetes bzw. unzweckmäßiges Dosierungsintervall								0,948
D4	Ungeeigneter bzw. unzweckmäßiger Einnahmezeitpunkt								0,486
KI1	Kontraindikationen aufgrund von Erkrankungen & Allergien								0,529
KI2	Kontraindikationen aufgrund von Alter & Geschlecht								0,336
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung								0,030
WW1	Arzneimittelinteraktion								0,432
WW2	Arznei- und Nahrungsmittelinteraktionen								0,004
T0_{NE}	N=160				N=96				
AM1	Arzneimittel ohne Indikation								0,018
AM2	Indikation ohne Arzneimittel								<0,001
AM3	Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Therapiedauer								0,001

4 Ergebnisse

Fortsetzung Tabelle 20

ABP Kategorien zum Zeitpunkt der Detektion		Verteilung der ABP Kategorien								p- Wert ¹
		Kontrollgruppe				Interventionsgruppe				
		n	%	M	SD	n	%	M	SD	
T0_{NE}		N=160				N=96				
AM4	(Pseudo-) Doppelmedikation	3	1,9	0,02	(±0,14)	0	0	0	(±0)	0,178
AM5	Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Darreichungsformen	5	3,1	0,03	(±0,17)	1	1,0	0,01	(±0,10)	0,287
AM6	Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Arzneimittelauswahl (Evidenz)	22	13,1	0,14	(±0,36)	6	5,2	0,06	(±0,28)	0,046
AM7	Non-Adhärenz	8	5,0	0,05	(±0,22)	0	0	0	(±0)	0,026
ANW	Anwendungsprobleme	21	12,5	0,13	(±0,36)	5	4,2	0,05	(±0,27)	0,029
D1	Fehlende Dosisanpassung an die Nierenfunktion	11	6,2	0,07	(±0,28)	2	2,1	0,02	(±0,14)	0,126
D2	Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Dosierung	15	8,1	0,09	(±0,33)	2	1,0	0,02	(±0,20)	0,017
D3	Ungeeignetes bzw. unzweckmäßiges Dosierungsintervall	20	10,6	0,13	(±0,40)	3	3,1	0,03	(±0,17)	0,030
D4	Ungeeigneter bzw. unzweckmäßiger Einnahmezeitpunkt	12	7,5	0,08	(±0,26)	1	1,0	0,01	(±0,10)	0,023
KI1	Kontraindikationen aufgrund von Erkrankungen & Allergien	15	7,5	0,09	(±0,37)	3	2,1	0,03	(±0,23)	0,068
KI2	Kontraindikationen aufgrund von Alter & Geschlecht	4	2,5	0,03	(±0,16)	0	0	0	(±0)	0,119
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung	2	1,2	0,01	(±0,11)	0	0	0	(±0)	0,272
WW1	Arzneimittelinteraktion	14	7,5	0,09	(±0,32)	5	4,2	0,05	(±0,27)	0,291
WW2	Arznei- und Nahrungsmittelinteraktionen	0	0	0	(±0)	0	0	0	(±0)	1,000

Fortsetzung Tabelle 20

ABP Kategorien zum Zeitpunkt der Detektion		Verteilung der ABP Kategorien								p-Wert ¹⁾
		Kontrollgruppe				Interventionsgruppe				
		n	%	M	SD	n	%	M	SD	
T2		N=148				N=93				
AM1	Arzneimittel ohne Indikation	20	10,1	0,14	(±0,45)	0	0	0	(±0)	0,002
AM2	Indikation ohne Arzneimittel	57	32,4	0,39	(±0,60)	14	14,0	0,15	(±0,39)	0,001
AM3	Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Therapiedauer	22	13,5	0,15	(±0,39)	3	3,2	0,03	(±0,18)	0,008
AM4	(Pseudo-) Doppelmedikation	5	2,7	0,03	(±0,22)	1	1,1	0,01	(±0,10)	0,387
AM5	Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Darreichungsformen	6	4,1	0,04	(±0,20)	1	1,1	0,01	(±0,10)	0,181
AM6	Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Arzneimittelauswahl (Evidenz)	24	15,5	0,16	(±0,39)	9	9,7	0,10	(±0,30)	0,188
AM7	Non-Adhärenz	29	15,5	0,20	(±0,53)	7	4,3	0,08	(±0,40)	0,009
ANW	Anwendungsprobleme	8	5,4	0,05	(±0,23)	3	3,2	0,03	(±0,18)	0,431
D1	Fehlende Dosisanpassung an die Nierenfunktion	16	10,1	0,11	(±0,33)	2	2,2	0,02	(±0,15)	0,018
D2	Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Dosierung	39	21,6	0,26	(±0,54)	12	11,8	0,13	(±0,37)	0,047
D3	Ungeeignetes bzw. unzweckmäßiges Dosierungsintervall	30	13,5	0,20	(±0,63)	5	5,4	0,05	(±0,23)	0,039
D4	Ungeeigneter bzw. unzweckmäßiger Einnahmezeitpunkt	19	12,8	0,13	(±0,34)	4	4,3	0,04	(±0,20)	0,028
KI1	Kontraindikationen aufgrund von Erkrankungen & Allergien	24	14,9	0,16	(±0,40)	5	5,4	0,05	(±0,23)	0,022
KI2	Kontraindikationen aufgrund von Alter & Geschlecht	8	5,4	0,05	(±0,23)	0	0	0	(±0)	0,023
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung	14	8,8	0,09	(±0,32)	1	1,1	0,01	(±0,10)	0,013

Fortsetzung Tabelle 20

ABP Kategorien zum Zeitpunkt der Detektion	Verteilung der ABP Kategorien								
	Kontrollgruppe				Interventionsgruppe				p-Wert ¹⁾
	n	%	M	SD	n	%	M	SD	
T2	N=148				N=93				
WW1 Arzneimittelinteraktion	14	7,4	0,09	(±0,36)	4	4,3	0,04	(±0,20)	0,315
WW2 Arznei- und Nahrungsmittelinteraktionen	0	0	0	(±0)	0	0	0	(±0)	1,000

¹⁾ p-Wert bestimmt mit Mann-Whitney U Test; Signifikanz bei $p \leq 0,05$

M Mittelwert der ABP-Anzahl pro Patient, *n* absolute Häufigkeit der ABP Kategorie, % Anteil der Patienten mit mindestens einem ABP der jeweiligen Kategorie, *SD* Standardabweichung

Untersuchungszeitpunkt T_{0HA}: Vorstellung in der nephrologischen Ambulanz

In der Interventionsgruppe lagen in 12 der 17 Kategorien im Vergleich zur Kontrollgruppe weniger ABPs vor. Der Anteil detektierter ABPs der Kategorien *Ungeeigneter bzw. unzuweckmäßiger Einnahmezeitpunkt (D4)*, *Ungeeignetes bzw. unzuweckmäßiges Dosierungsintervall (D3)*, *Ungeeignete bzw. unzuweckmäßige Arzneimittelauswahl (Evidenz) (AM6)*, *Non-Adhärenz (AM7)*, *Arznei- und Nahrungsmittelinteraktionen (WW2)* und *Anwendungsprobleme (ANW)* war in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Die fünf am häufigsten detektierten ABP-Kategorien in der Kontroll- und Interventionsgruppe sind *Indikation ohne Arzneimittel (AM2)*, *Kontraindikationen aufgrund von Erkrankungen & Allergien (KI1)*, *Ungeeignete bzw. unzuweckmäßige Dosierung (D2)*, *Ungeeignetes bzw. unzuweckmäßiges Dosierungsintervall (D3)* und *Ungeeignete bzw. unzuweckmäßige Arzneimittelauswahl (Evidenz) (AM6)*. Die Kategorien *Arzneimittel ohne Indikation (AM1)*, *Nebenwirkungen (UAW)* und *Arznei- und Nahrungsmittelinteraktionen (WW2)* wurden in der Interventionsgruppe signifikant reduziert. Alle anderen Kategorien wiesen keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens auf.

Untersuchungszeitpunkt T_{0NE}: Entlassung aus der nephrologischen Ambulanz

In der Interventionsgruppe waren die ABPs in 16 von 17 ABP-Kategorien im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert. Die Kategorie *Arznei- und Nahrungsmittelinteraktionen (WW2)* trat an T_{0NE} weder in der Kontroll- noch in der Interventionsgruppe auf. In 9 dieser 16 Kategorien konnten in der Interventionsgruppe – verglichen mit der Kontrollgruppe – signifikante Reduktionen gezeigt werden, und zwar bei *Arzneimittel ohne Indikation (AM1)*, *Indikation ohne Arzneimittel (AM2)*, *Ungeeignete bzw. unzuweckmäßige Therapiedauer (AM3)*, *Ungeeignete bzw. unzuweckmäßige Arzneimittelauswahl (Evidenz) (AM6)*, *Non-Adhärenz (AM7)*, *Anwendungsprobleme (ANW)*, *Ungeeignete bzw. unzuweckmäßige Dosierung (D2)*, *Ungeeignetes bzw. unzuweckmäßiges Dosierungsintervall (D3)* und *Ungeeigneter bzw. unzuweckmäßiger Einnahmezeitpunkt (D4)*. Die fünf im Vergleich mit der Kontrollgruppe am stärksten gesenkten ABP-Kategorien in der Interventionsgruppe sind die folgenden: *Indikation ohne Arzneimittel (AM2)* (-19,5%), *Ungeeignete bzw. unzuweckmäßige Therapiedauer (AM3)* (-10%), *Anwendungsprobleme (ANW)* (-8,3%), *Ungeeignete bzw. unzuweckmäßige Arzneimittelauswahl (Evidenz) (AM6)* (-7,9%) und *Ungeeignetes bzw. unzuweckmäßiges Dosierungsintervall (D3)* (-7,5%).

Untersuchungszeitpunkt T2: 6-Monats-Follow-up

In der Interventionsgruppe waren die ABPs in 16 von 17 ABP-Kategorien im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert. Die Kategorie *Arznei- und Nahrungsmittelinteraktionen (WW2)* trat an T2 weder in der Kontroll- noch in der Interventionsgruppe auf. In 11 von 16 Kategorien konnten in der Interventionsgruppe – verglichen mit der Kontrollgruppe – signifikante Reduktionen nachgewiesen werden, und zwar bei *Arzneimittel ohne Indikation (AM1)*, *Indikation ohne Arzneimittel (AM2)*, *Ungeeignete bzw. unzuweckmäßige Therapiedauer (AM3)*, *Non-Adhärenz (AM7)*, *Fehlende Dosisanpassung an die Nierenfunktion (D1)*, *Ungeeignete bzw. unzuweckmäßige Dosierung (D2)*, *Ungeeignetes bzw. unzuweckmäßiges Dosierungsintervall (D3)* sowie bei *Ungeeigneter bzw. unzuweckmäßiger Einnahmezeitpunkt (D4)*, *Kontraindikationen aufgrund von Erkrankungen & Allergien (K11)*, *Kontraindikationen aufgrund von Alter & Geschlecht (K12)* und *Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)*.

Die fünf im Vergleich zur Kontrollgruppe am stärksten gesenkten ABP-Kategorien in der Interventionsgruppe waren: *Indikation ohne Arzneimittel* (AM2) (-18,4%), *Non-Adhärenz* (AM7) (-11,2%), *Ungeeignete bzw. unzuweckmäßige Therapiedauer* (AM3) (-10,3%), *Arzneimittel ohne Indikation* (AM1) (-10,1%) und *Ungeeignete bzw. unzuweckmäßige Dosierung* (D2) (-9,8%).

In der Kontrollgruppe stieg die Anzahl der ABPs an T2 in 14 von 17 (82%) ausgewerteten ABP-Kategorien im Vergleich zu T0_{NE} wieder an. Die Kategorie *Anwendungsprobleme* (ANW) ist im Vergleich zu T0_{NE} signifikant gesunken. In 9 der 14 angestiegenen ABP-Kategorien (64%) – *Arzneimittel ohne Indikation* (AM1), *Indikation ohne Arzneimittel* (AM2), *Non-Adhärenz* (AM7), *Ungeeignete bzw. unzuweckmäßige Dosierung* (D2), *Ungeeignetes bzw. unzuweckmäßiges Dosierungsintervall* (D3), *Ungeeigneter bzw. unzuweckmäßiger Einnahmezeitpunkt* (D4), *Kontraindikationen aufgrund von Erkrankungen & Allergien* (KI1), *Kontraindikationen aufgrund von Alter & Geschlecht* (KI2) und *Unerwünschte Arzneimittelwirkung* (UAW) – ist der Anstieg der ABPs signifikant und in 5 von 14 Kategorien (36%) nicht signifikant, siehe Tabelle 21.

In der Interventionsgruppe stieg die Anzahl der ABPs an T2 in 10 von 17 (59%) ausgewerteten ABP-Kategorien wieder an. ABPs der Kategorien *Arzneimittel ohne Indikation* (AM1), *Kontraindikationen aufgrund von Alter & Geschlecht* (KI2) und *Arznei- und Nahrungsmittelinteraktionen* (WW2) konnten in der Interventionsgruppe weder an T0_{NE} noch an T2 detektiert werden. Die Kategorien *Arzneimittelinteraktion* (WW1) (T0_{NE} 4,2%; T2 4,3%), *Fehlende Dosisanpassung an die Nierenfunktion* (D1) (T0_{NE} 2,1%; T2 2,2%) und *Ungeeignete bzw. unzuweckmäßige Darreichungsformen* (AM5) (T0_{NE} 1,0%; T2 1,1%) blieben nahezu konstant. Die Kategorie *Anwendungsprobleme* (ANW) ist im Vergleich zu T0_{NE} nicht signifikant gesunken. In 2 der 10 angestiegenen ABP-Kategorien (20%) – *Indikation ohne Arzneimittel* (AM2) und *Ungeeignete bzw. unzuweckmäßige Dosierung* (D2) – ist der Anstieg der ABPs signifikant und in 8 von 10 (80%) nicht signifikant, siehe Tabelle 21.

Tabelle 21: Anstieg der ABP-Kategorien nach ABDA innerhalb der Randomisierungsgruppe zwischen T_{0NE} und T2

ABP-Kategorien		Differenz der Anzahl der ABP-Kategorien pro Patient zwischen T2 und T _{0NE}					
		Kontrollgruppe N=148			Interventionsgruppe N=93		
		M	SD	p-Wert ¹⁾	M	SD	p-Wert ¹⁾
AM1	Arzneimittel ohne Indikation	0,09	(±0,32)	0,012	0	(±0)	1,000
AM2	Indikation ohne Arzneimittel	0,24	(±0,46)	0,001	0,11	(±0,31)	0,002
AM3	Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Therapiedauer	0,07	(±0,29)	0,052	0,03	(±0,18)	0,083
AM4	(Pseudo-) Doppelmedikation	0,04	(±0,23)	0,480	0,01	(±0,10)	0,317
AM5	Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Darreichungsformen	0,02	(±0,14)	0,564	0	(±0)	1,000
AM6	Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Arzneimittelauswahl (Evidenz)	0,07	(±0,26)	0,366	0,08	(±0,27)	0,257
AM7	Non-Adhärenz	0,15	(±0,49)	<0,001	0,08	(±0,40)	0,066
ANW	Anwendungsprobleme	0,07	(±0,26)	0,007	0,04	(±0,20)	1,000
D1	Fehlende Dosisanpassung an die Nierenfunktion	0,05	(±0,21)	0,059	0,02	(±0,15)	1,000
D2	Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Dosierung	0,22	(±0,49)	<0,001	0,15	(±0,42)	0,021
D3	Ungeeignetes bzw. unzweck- mäßiges Dosierungsintervall	0,11	(±0,41)	0,017	0,06	(±0,25)	0,414
D4	Ungeeigneter bzw. unzweckmäßiger Einnahmezeitpunkt	0,07	(±0,26)	0,035	0,05	(±0,23)	0,180
KI1	Kontraindikationen aufgrund von Erkrankungen & Allergien	0,12	(±0,39)	0,012	0,04	(±0,20)	0,317
KI2	Kontraindikationen aufgrund von Alter & Geschlecht	0,03	(±0,16)	0,046	0	(±0)	1,000
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung	0,09	(±0,28)	<0,001	0,01	(±0,10)	0,317
WW1	Arzneimittelinteraktion	0,06	(±0,27)	0,763	0,05	(±0,23)	0,655
WW2	Arznei- und Nahrungsmittel- interaktionen	0	(±0)	1,000	0	(±0)	1,000

¹⁾ p-Wert bestimmt mit Wilcoxon Test; Signifikanz bei p≤0,05

4.4.2 Klassifikation nach DokuPIK

Tabelle 5 zeigt die Klassifikation der ABPs nach ADKA DokuPIK. Die Ergebnisse der Verteilung der ABP-Kategorien nach Untersuchungszeitpunkt und Randomisierungsgruppe sind in Abbildung 14 dargestellt.

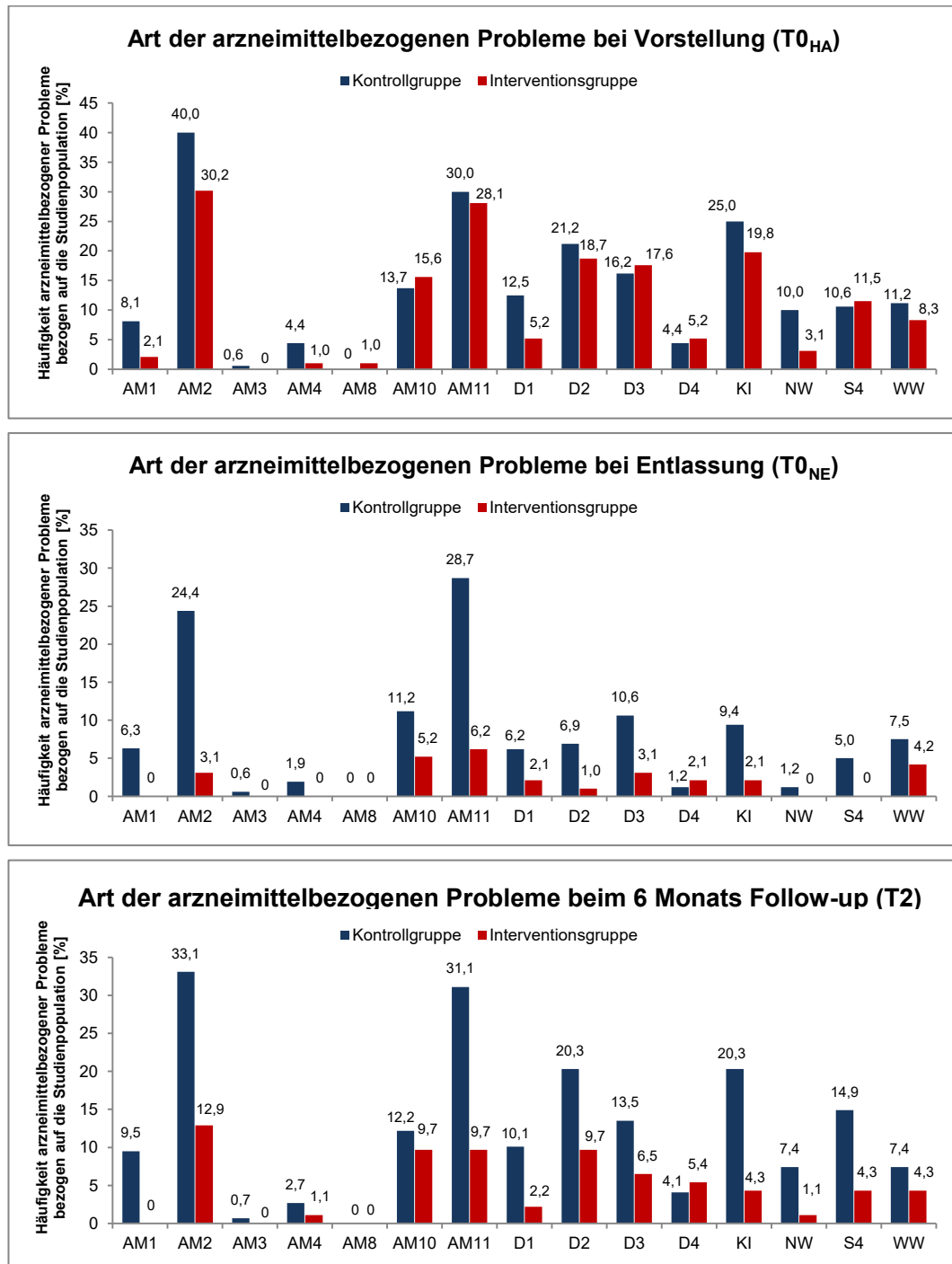


Abbildung 14: Prozentuale Häufigkeiten analysierter ABP-Kategorien zum Zeitpunkt der Vorstellung beim Nephrologen (T_{0HA}), bei der Entlassung vom Nephrologen zum Hausarzt (T_{0NE}) und beim 6-Monats-Follow-up (T₂) bezogen auf die Studienpopulation nach ADKA DokuPIK

AM1 (Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben, *AM2* (Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet, *AM3* Arzneimittelallergie oder anamnestische Faktoren nicht berücksichtigt, *AM4* Doppelverordnung, *AM8* Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation, *AM10* Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation, *AM11* Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft, *D1* (Fehlende) Dosisanpassung (Organfunktion), *D2* (Fehlerhafte) Dosis, *D3* (Fehlerhaftes) Dosierintervall, *D4* Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt oder nicht beachtet, *KI* Kontraindikation, *NW* Nebenwirkungen, *S4* Schulung/Beratung eines Patienten, *WW* Interaktion

Die Verteilung der einzelnen ABP-Kategorien nach ADKA DokuPIK zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt ist in Tabelle 22 dargestellt. Die Tabelle listet die absolute Häufigkeit der ABP-Kategorie, den Mittelwert der ABP-Anzahl pro Patient inklusive Standardabweichung, den prozentualen Anteil der Patienten mit mindestens einem ABP der jeweiligen Kategorie sowie die Signifikanz zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe auf. Signifikante Werte sind hervorgehoben.

Tabelle 22: Verteilung der ABP-Kategorien nach ADKA-DokuPIK zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe

ABP Kategorien zum Zeitpunkt der Detektion	Verteilung der ABP Kategorien								
	Kontrollgruppe				Interventionsgruppe				p- Wert ¹⁾
	n	%	M	SD	n	%	M	SD	
T0_{HA}	N=160				N=96				
<i>AM1</i> (Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben	17	8,1	0,11	(±0,40)	2	2,1	0,02	(±0,14)	0,045
<i>AM2</i> (Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet	90	40,0	0,56	(±0,80)	36	30,2	0,38	(±0,62)	0,079
<i>AM3</i> Arzneimittelallergie oder anamnestische Faktoren nicht berücksichtigt	1	0,6	0,01	(±0,08)	0	0	0	(±0)	0,439
<i>AM4</i> Doppelverordnung	8	4,4	0,05	(±0,25)	1	1,0	0,01	(±0,10)	0,138
<i>AM8</i> Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation	0	0	0	(±0)	1	1,0	0,01	(±0,10)	0,197

4 Ergebnisse

Fortsetzung Tabelle 22

ABP Kategorien zum Zeitpunkt der Detektion	Verteilung der ABP Kategorien								
	Kontrollgruppe				Interventionsgruppe				p- Wert ¹⁾
	n	%	M	SD	n	%	M	SD	
T0_{HA}	N=160				N=96				
AM10	23	13,7	0,14	(±0,37)	16	15,6	0,17	(±0,40)	0,673
AM11	61	30,0	0,38	(±0,67)	39	28,1	0,41	(±0,78)	0,834
D1	23	12,5	0,14	(±0,42)	6	5,2	0,06	(±0,28)	0,060
D2	39	21,2	0,24	(±0,50)	20	18,7	0,21	(±0,46)	0,613
D3	33	16,2	0,21	(±0,55)	18	17,6	0,19	(±0,44)	0,948
D4	10	4,4	0,06	(±0,33)	5	5,2	0,05	(±0,22)	0,779
KI	47	25,0	0,29	(±0,56)	25	19,8	0,26	(±0,64)	0,351
NW	19	10,0	0,12	(±0,38)	3	3,1	0,03	(±0,17)	0,041
S4	18	10,6	0,11	(±0,34)	15	11,5	0,16	(±0,51)	0,805
WW	21	11,2	0,13	(±0,39)	8	8,3	0,08	(±0,28)	0,432
T0_{NE}	N=160				N=96				
AM1	11	6,3	0,07	(±0,28)	0	0	0	(±0)	0,013
AM2	43	24,4	0,27	(±0,50)	3	3,1	0,03	(±0,17)	<0,001
AM3	1	0,6	0,01	(±0,08)	0	0	0	(±0)	0,439
AM4	3	1,9	0,02	(±0,14)	0	0	0	(±0)	0,178

Fortsetzung Tabelle 22

ABP Kategorien zum Zeitpunkt der Detektion	Verteilung der ABP Kategorien								
	Kontrollgruppe				Interventionsgruppe				p-Wert ¹⁾
	n	%	M	SD	n	%	M	SD	
T0_{NE}	N=160				N=96				
AM8	Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation								
	0	0	0	(±0)	0	0	0	(±0)	1,000
AM10	Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation								
	19	11,2	0,12	(±0,34)	6	5,2	0,06	(±0,28)	0,107
AM11	Verordnung/ Dokumentation unvollständig/fehlerhaft								
	55	28,7	0,34	(±0,60)	7	6,2	0,07	(±0,30)	<0,001
D1	(Fehlende) Dosisanpassung (Organfunktion)								
	11	6,2	0,07	(±0,28)	2	2,1	0,02	(±0,14)	0,126
D2	(Fehlerhafte) Dosis								
	13	6,9	0,08	(±0,32)	2	1,0	0,02	(±0,20)	0,035
D3	(Fehlerhaftes) Dosierintervall								
	20	10,6	0,13	(±0,40)	3	3,1	0,03	(±0,17)	0,030
D4	Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt oder nicht beachtet								
	2	1,2	0,01	(±0,11)	2	2,1	0,02	(±0,14)	0,603
KI	Kontraindikation								
	18	9,4	0,11	(±0,39)	2	2,1	0,02	(±0,14)	0,023
NW	Nebenwirkungen								
	2	1,2	0,01	(±0,11)	0	0	0	(±0)	0,272
S4	Schulung/Beratung eines Patienten								
	8	5,0	0,05	(±0,22)	0	0	0	(±0)	0,026
WW	Interaktion								
	14	7,5	0,09	(±0,32)	5	4,2	0,05	(±0,27)	0,291
T2	N=148				N=93				
AM1	(Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben								
	18	9,5	0,12	(±0,42)	0	0	0	(±0)	0,002
AM2	(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet								
	61	33,1	0,41	(±0,64)	13	12,9	0,14	(±0,38)	<0,001
AM3	Arzneimittelallergie oder anamnestische Faktoren nicht berücksichtigt								
	1	0,7	0,01	(±0,08)	0	0	0	(±0)	0,428

4 Ergebnisse

Fortsetzung Tabelle 22

ABP Kategorien zum Zeitpunkt der Detektion		Verteilung der ABP Kategorien								p- Wert ¹⁾
		Kontrollgruppe				Interventionsgruppe				
		n	%	M	SD	n	%	M	SD	
T2		N=148				N=93				
AM4	Doppelverordnung	5	2,7	0,03	(±0,22)	1	1,1	0,01	(±0,10)	0,387
AM8	Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation	0	0	0	(±0)	0	0	0	(±0)	1,000
AM10	Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation	19	12,2	0,13	(±0,36)	9	9,7	0,10	(±0,30)	0,542
AM11	Verordnung/ Dokumentation unvollständig/fehlerhaft (Fehlende)	57	31,1	0,39	(±0,65)	10	9,7	0,11	(±0,34)	<0,001
D1	Dosisanpassung (Organfunktion)	16	10,1	0,11	(±0,33)	2	2,2	0,02	(±0,15)	0,018
D2	(Fehlerhafte) Dosis	36	20,3	0,24	(±0,52)	9	9,7	0,10	(±0,30)	0,025
D3	(Fehlerhaftes) Dosierintervall	30	13,5	0,20	(±0,63)	6	6,5	0,06	(±0,25)	0,075
D4	Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt oder nicht beachtet	6	4,1	0,04	(±0,20)	5	5,4	0,05	(±0,23)	0,633
KI	Kontraindikation	32	20,3	0,22	(±0,44)	4	4,3	0,04	(±0,20)	0,001
NW	Nebenwirkungen	12	7,4	0,08	(±0,30)	1	1,1	0,01	(±0,10)	0,027
S4	Schulung/Beratung eines Patienten	28	14,9	0,19	(±0,53)	7	4,3	0,08	(±0,40)	0,012
WW	Interaktion	14	7,4	0,09	(±0,36)	4	4,3	0,04	(±0,20)	0,315

¹⁾ p-Wert bestimmt mit Mann-Whitney U Test; Signifikanz bei $p \leq 0,05$

M Mittelwert der ABP-Anzahl pro Patient, *n* absolute Häufigkeit der ABP Kategorie, % Anteil der Patienten mit mindestens einem ABP der jeweiligen Kategorie, *SD* Standardabweichung

Untersuchungszeitpunkt T_{0HA}: Vorstellung in der nephrologischen Ambulanz

In der Interventionsgruppe lagen in 10 von 15 Kategorien weniger ABPs im Vergleich zur Kontrollgruppe vor. Der Anteil detektierter ABPs der Kategorien *Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation* (AM8), *Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation* (AM10), *(Fehlerhaftes) Dosierintervall* (D3), *Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt oder nicht beachtet* (D4) und *Schulung/Beratung eines Patienten* (S4) war in der Interventionsgruppe höher als in der Kontrollgruppe. Die Kategorie *Schulung/Beratung eines Patienten* (S4) beinhaltet die tatsächliche Non-Adhärenz des Patienten zur Arzneimittelverordnung, wie z. B. Veränderungen der Dosis oder das Ignorieren von Arzneimittelempfehlungen zur Selbstmedikation. Die fünf am häufigsten detektierten ABP-Kategorien in der Kontroll- und Interventionsgruppe sind die folgenden: *(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet* (AM2), *Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft* (AM11), *Kontraindikation* (KI), *(Fehlerhafte) Dosis* (D2) und *(Fehlerhaftes) Dosierintervall* (D3). Die Kategorie *Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft* (AM11) schließt alle Probleme bei der Anwendung eines Arzneimittels mit ein, wie z. B. das Teilen einer Tablette ohne Bruchkerbe, der Einsatz ungeeigneter Darreichungsformen wie z. B. Retardtabletten zur akuten Schmerzbehandlung, eine ungeeignete Therapiedauer und einen ungeeigneten Einnahmezeitpunkt. Die Kategorien *(Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben* (AM1) und *Nebenwirkungen* (NW) wurden in der Interventionsgruppe signifikant reduziert. Alle anderen Kategorien zeigten keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeit ihres Auftretens.

Untersuchungszeitpunkt T_{0NE}: Entlassung aus der nephrologischen Ambulanz

In der Interventionsgruppe waren die ABPs in 13 von 15 ABP-Kategorien im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert. In sieben Kategorien konnten in der Interventionsgruppe – verglichen mit der Kontrollgruppe – signifikante Reduktionen nachgewiesen werden, und zwar bei *(Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben* (AM1), *(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet* (AM2), *Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft* (AM11), *(Fehlerhafte) Dosis* (D2), *(Fehlerhaftes) Dosierintervall* (D3), *Kontraindikation* (KI), *Schulung/Beratung eines Patienten* (S4).

Die fünf am stärksten gesenkten ABP-Kategorien in der Interventionsgruppe – verglichen mit der Kontrollgruppe – lauten wie folgt: *Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft* (AM11) (-22,5%), *(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet* (AM2) (-21,3%), *(Fehlerhaftes) Dosierintervall* (D3) (-7,5%), *Kontraindikation* (KI) (-7,3%) und *(Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben* (AM1) (-6,3%). Die Kategorie *Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation* (AM8) trat an T_{0NE} weder in der Kontroll- noch in der Interventionsgruppe auf. In der Interventionsgruppe ist der Anteil der Kategorie *Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt oder nicht beachtet* (D4) um 0,9% höher als in der Kontrollgruppe.

Untersuchungszeitpunkt T2: 6-Monats-Follow-up

In der Interventionsgruppe waren die ABPs in 13 von 15 ABP-Kategorien im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert. In den acht im Folgenden genannten Kategorien konnten in der Interventionsgruppe – verglichen mit der Kontrollgruppe – signifikante Reduktionen nachgewiesen werden: *(Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben* (AM1), *(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet* (AM2), *Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft* (AM11), *(Fehlende) Dosisanpassung (Organfunktion)* (D1), *(Fehlerhafte) Dosis* (D2), *Kontraindikation* (KI), *Nebenwirkungen* (NW), *Schulung/Beratung eines Patienten* (S4). Die fünf im Vergleich zur Kontrollgruppe am stärksten gesenkten ABP-Kategorien in der Interventionsgruppe lauten wie folgt: *(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet* (AM2) (-20,2%), *Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft* (AM11) (-21,4%), *Kontraindikation* (KI) (-16,0%), *(Fehlerhafte) Dosis* (D2) (-10,6%) und *Schulung/Beratung eines Patienten* (S4) (-10,6%). In der Interventionsgruppe ist der Anteil der Kategorie *Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt oder nicht beachtet* (D4) um 1,3% höher als in der Kontrollgruppe.

In der Kontrollgruppe stieg die Anzahl der ABPs an T2 in 12 von 15 (80%) ausgewerteten ABP-Kategorien im Vergleich zu T_{0NE} wieder an. ABPs der Kategorie *Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation* (AM8) konnten in der Kontrollgruppe weder an T_{0NE} noch an T2 detektiert werden. Die Kategorien *Arzneimittelallergie oder anamnestische Faktoren nicht berücksichtigt* (AM3) (T_{0NE} 0,6%; T2 0,7%) und *Interaktion* (WW) (T_{0NE} 7,5%; T2 7,4%) blieben nahezu konstant. In 6 der 12 angestiegenen ABP-

Kategorien (50%) (*Klare*) *Indikation, aber kein Medikament angeordnet* (AM2), (*Fehlerhafte*) *Dosis* (D2), (*Fehlerhaftes*) *Dosierintervall* (D3), *Kontraindikation* (KI), *Nebenwirkungen* (NW) und *Schulung/Beratung eines Patienten* (S4) ist der Anstieg der ABPs signifikant und in 6 von 12 Kategorien (50%) nicht signifikant, siehe Tabelle 23.

In der Interventionsgruppe stieg die Anzahl der ABPs an T2 in 10 von 15 (67%) ausgewerteten ABP-Kategorien wieder an. ABPs der Kategorien (*Klare*) *Indikation nicht (mehr) gegeben* (AM1), *Arzneimittelallergie oder anamnestische Faktoren nicht berücksichtigt* (AM3) und *Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation* (AM8) konnten in der Interventionsgruppe weder an T0_{NE} noch an T2 detektiert werden. Die Kategorien (*Fehlende*) *Dosisanpassung (Organfunktion)* (D1) (T0_{NE} 2,1%; T2 2,2%) und *Interaktion* (WW) (T0_{NE} 4,2%; T2 4,3%) blieben nahezu konstant. In 1 der 10 angestiegenen ABP-Kategorien (10%) (*Klare*) *Indikation, aber kein Medikament angeordnet* (AM2) ist der Anstieg der ABPs signifikant und in 9 von 10 (90%) nicht signifikant, siehe Tabelle 23.

4 Ergebnisse

Tabelle 23: Anstieg der ABP-Kategorien nach ADKA-DokuPIK innerhalb der Randomisierungsgruppe zwischen T_{0NE} und T2

ABP-Kategorien		Differenz der Anzahl der ABP-Kategorien pro Patient zwischen T2 und T _{0NE}					
		Kontrollgruppe N=148			Interventionsgruppe N=93		
		M	SD	p-Wert ¹⁾	M	SD	p-Wert ¹⁾
AM1	(Klare) Indikation nicht (mehr) gegeben	0,09	(±0,28)	0,052	0	(±0)	1,000
AM2	(Klare) Indikation, aber kein Medikament angeordnet	0,24	(±0,48)	<0,001	0,13	(±0,37)	0,008
AM3	Arzneimittelallergie oder anamnestische Faktoren nicht berücksichtigt	0	(±0)	1,000	0	(±0)	1,000
AM4	Doppelverordnung	0,04	(±0,23)	0,480	0,01	(±0,10)	0,317
AM8	Ungeeignete/nicht am besten geeignete Arzneimittelform für die Indikation	0	(±0)	1,000	0	(±0)	1,000
AM10	Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation	0,05	(±0,21)	0,705	0,08	(±0,27)	0,257
AM11	Verordnung/ Dokumentation unvollständig/fehlerhaft	0,24	(±0,44)	0,250	0,12	(±0,36)	0,166
D1	(Fehlende) Dosisanpassung (Organfunktion)	0,05	(±0,21)	0,059	0,02	(±0,15)	1,000
D2	(Fehlerhafte) Dosis	0,21	(±0,47)	<0,001	0,12	(±0,36)	0,052
D3	(Fehlerhaftes) Dosierintervall	0,11	(±0,41)	0,017	0,08	(±0,27)	0,257
D4	Kein TDM oder Laborkontrolle durchgeführt oder nicht beachtet	0,04	(±0,20)	0,102	0,05	(±0,23)	0,180
KI	Kontraindikation	0,16	(±0,42)	0,001	0,04	(±0,20)	0,317
NW	Nebenwirkungen	0,07	(±0,26)	0,001	0,01	(±0,10)	0,317
S4	Schulung/Beratung eines Patienten	0,14	(±0,48)	<0,001	0,08	(±0,40)	0,066
WW	Interaktion	0,06	(±0,27)	0,763	0,05	(±0,23)	0,655

¹⁾ p-Wert bestimmt mit Wilcoxon Test; Signifikanz bei p≤0,05

4.5 Adhärenz des Patienten

In der Kontroll- und in der Interventionsgruppe wurde der MARS-D-Fragebogen an T0 von allen eingeschlossenen Patienten vollständig bearbeitet (KG N=160, IG N=96; 100% in jeder Gruppe). An T2 füllten in der Kontrollgruppe 145 von 148 Patienten (98%), die T2 erreichten, den Fragebogen aus und in der Interventionsgruppe 93 von 93 Patienten (100%). Die mittels MARS-D-Fragebogen erfasste Adhärenz des Patienten ist in Tabelle 24 dargestellt.

Tabelle 24: Adhärenz des Patienten nach MARS-D

MARS Item	MARS Score									
	Kontrollgruppe				Interventionsgruppe				p-Wert ¹⁾	
	T0		T2		T0		T2			
	N=160		N=145		N=96		N=93		T0	T2
M	SD	M	SD	M	SD	M	SD	T0	T2	
Ich vergesse sie einzunehmen	4,5	0,8	4,5	0,7	4,4	0,7	4,6	0,6	0,458	0,157
Ich verändere die Dosis	4,8	0,6	4,8	0,7	4,9	0,5	5,0	0,2	0,107	0,005
Ich setze sie eine Weile lang aus	4,9	0,4	4,9	0,6	4,9	0,6	4,9	0,4	0,741	0,408
Ich lasse bewusst eine Dosis aus	4,8	0,8	4,6	1,0	4,9	0,6	4,9	0,5	0,237	<0,001
Ich nehme weniger als verordnet ein	4,8	0,8	4,7	0,9	4,8	0,7	4,9	0,5	0,980	0,025
Summenscore – Non-Adhärenz, bewusst	19,4	2,0	19,0	2,2	19,5	1,9	19,8	1,5	0,192	<0,001
Summenscore – MARS Gesamt	23,8	2,2	23,5	2,4	23,9	2,1	24,4	1,5	0,968	<0,001

¹⁾ p-Wert bezogen bestimmt mit Mann-Whitney U Test; Signifikanz bei $p \leq 0,05$ M Mittelwert, SD Standardabweichung

4 Ergebnisse

Der Anteil aller Patienten mit einem MARS-Gesamtscore unter 25, einem MARS-Summscore von Item 2-5 für die bewusste Non-Adhärenz unter 20 und einem MARS-Score von Item 1 für die unbeabsichtigte Non-Adhärenz unter 5 ist in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25: Anteil non-adhärenter Patienten nach Rekrutierungsgruppe und Untersuchungszeitpunkt

Untersuchungszeitpunkt	Anteil non-adhärenter Patienten	
	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe
	%	%
T0	N= 160	N=96
Non-Adhärenz unbeabsichtigt ¹⁾	38,8	45,8
Non-Adhärenz bewusst ²⁾	19,4	26,2
Non-Adhärenz gesamt ³⁾	49,4	53,8
T2	N=145	N= 93
Non-Adhärenz unbeabsichtigt ¹⁾	40,0	32,3
Non-Adhärenz bewusst ²⁾	12,5	4,3
Non-Adhärenz gesamt ³⁾	52,1	36,6

¹⁾ Summscore MARS Item 1 < 5

²⁾ Summscore MARS Item 2-5 < 20

³⁾ Summscore MARS Item 1-5 < 25

Die unbeabsichtigte Non-Adhärenz zur Medikation des Patienten spiegelt MARS Item 1 *Ich vergesse sie einzunehmen* wider. In der Kontroll- und in der Interventionsgruppe wurden sowohl an T0 bei Vorstellung als auch an T2 beim 6-Monats-Follow-up nahezu konstante MARS-Scores ohne signifikante Unterschiede von 4,4 bis 4,6 erreicht. In der Kontrollgruppe sind sowohl an T0 als auch an T2 ca. 40% der Patienten unbeabsichtigt non-adhärenz. In der Interventionsgruppe zeigen an T0 46% aller Patienten eine unbeabsichtigte Non-Adhärenz. Dieser Anteil reduziert sich an T2 auf 32%.

Die MARS Items 2-5 bilden die bewusste Non-Adhärenz ab. Bezogen auf die einzelnen Items wurden bei *Ich verändere die Dosis*, *Ich lasse bewusst eine Dosis aus* und *Ich nehme weniger als verordnet ein* an T2 signifikante Verbesserungen der Adhärenz in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe erreicht. Kein Item zeigt bei T0 einen signifikanten Unterschied zwischen Kontroll- und

Interventionsgruppe. Der durchschnittliche MARS-Summenscore für die bewusste Non-Adhärenz nimmt an T0 einen nahezu konstanten Wert von 19,4 ($\pm 2,0$) in der Kontroll- und 19,5 ($\pm 1,9$) in der Interventionsgruppe an. An T2 verbesserte sich der Summenscore für die bewusste Non-Adhärenz in der Interventionsgruppe signifikant ($p < 0,001$) um 0,8 Punkte verglichen mit der Kontrollgruppe. Die Adhärenz stieg hier von 19,0 ($\pm 2,2$) in der Kontroll- auf 19,8 ($\pm 1,5$) in der Interventionsgruppe.

Die Gesamtadhärenz, ermittelt als Summenscore aller MARS Items, wies an T0 nahezu konstante Werte von 23,8 ($\pm 2,2$) in der Kontroll- und 23,9 ($\pm 2,1$) in der Interventionsgruppe auf. Der Summenscore zur Gesamtadhärenz stieg an T2 in der Interventionsgruppe signifikant ($p < 0,001$) um 0,9 Punkte verglichen mit der Kontrollgruppe an. Die Gesamtadhärenz verbesserte sich von 23,5 ($\pm 2,4$) in der Kontrollgruppe auf 24,4 ($\pm 1,5$) in der Interventionsgruppe.

An T0 sind in der Kontrollgruppe ca. ein Fünftel und in der Interventionsgruppe ca. ein Viertel aller Patienten bewusst non-adhärenz mit einem Summenscore für MARS Items 2-5 von unter 20 Punkten. Die Hälfte aller Patienten in beiden Rekrutierungsgruppen erreicht eine unvollständige Gesamtadhärenz mit einem Summenscore für alle MARS Items unter 25 Punkten.

In der Kontrollgruppe reduziert sich an T2 der Anteil der bewusst non-adhärenz Patienten geringfügig um sieben Prozent verglichen mit T0. Der Anteil der Patienten mit einer unvollständigen Gesamtadhärenz verbleibt bei ca. 50%. Im Vergleich mit T0 sank in der Interventionsgruppe an T2 der Anteil der bewusst non-adhärenz Patienten sowie der Anteil der Patienten mit einer unvollständigen Gesamtadhärenz um ca. 20%.

4.6 Zufriedenheit des Patienten

In der Kontrollgruppe füllten an T2 145 von 148 Patienten (98%) und in der Interventionsgruppe 92 von 93 Patienten (99%) den SIMS-D-Fragebogen vollständig aus. Die Zufriedenheit des Patienten mit den erhaltenen Informationen über seine Medikation nach SIMS-Score zeigt Tabelle 26.

Tabelle 26: Zufriedenheit des Patienten mit seiner Medikation nach SIMS-D

Zufriedenheit des Patienten mit Informationen über ...	SIMS Score				p-Wert ¹⁾
	Kontrollgruppe		Interventionsgruppe		
	T2 N=145		T2 N=92		
	M	SD	M	SD	
	(%)	(%)	(%)	(%)	
... Wirkung und Anwendung der Medikation	5,2 (57,8)	2,5 (27,8)	7,8 (86,7)	2,0 (22,2)	<0,001
... potenzielle Probleme mit der Medikation	2,4 (30,0)	2,6 (32,5)	5,2 (65,0)	3,0 (37,5)	<0,001
... den gesamten, erhaltenen Informationen über die Medikation	7,6 (44,7)	4,7 (27,6)	13,0 (76,5)	4,4 (25,9)	<0,001

¹⁾ p-Wert bestimmt mit Mann-Whitney U Test; Signifikanz bei $p \leq 0,05$

M Mittelwert, SD Standardabweichung

Die Zufriedenheit des Patienten konnte insgesamt sowie in den Kategorien *Wirkung und Anwendung der Medikation* und *Potenzielle Probleme mit der Medikation* in der Interventionsgruppe signifikant ($p < 0,001$) erhöht werden, verglichen mit der Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe stieg die Zufriedenheit des Patienten mit der *Wirkung und Anwendung der Medikation* um 28,9% und mit *potenziellen Problemen mit der Medikation* um 35%. Die Gesamtzufriedenheit mit allen erhaltenen Informationen zur Medikation verbesserte sich um 31,8%.

4.7 Wissen des Patienten über seine Medikation

Das Wissen des Patienten über seine Medikation ist in Abbildung 15 dargestellt. In der Interventionsgruppe wurde in der gesamten Studienpopulation (A) das Wissen insgesamt, je Kategorie sowie bezogen auf den bestehenden Informationsbedarf des Patienten signifikant verbessert.

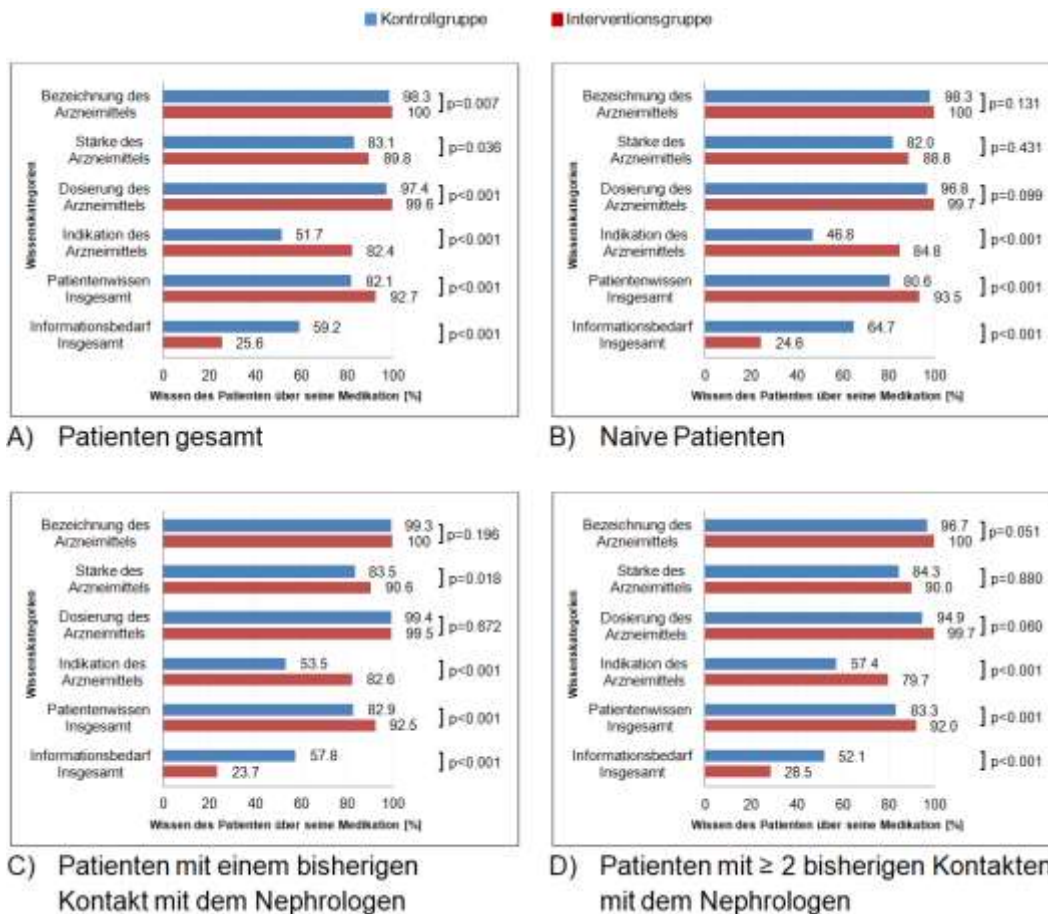


Abbildung 15: Wissen des Patienten über seine Medikation; p-Wert bestimmt mit Mann-Whitney U Test; Signifikanz bei $p \leq 0,05$

In der Subgruppe der naiven Patienten (B), bei Patienten mit einem vorherigen Kontakt mit dem Nephrologen (C) sowie bei Patienten mit ≥ 2 bisherigen Kontakten mit dem Nephrologen (D) wurde das Wissen des Patienten zu seiner Medikation insgesamt und in der Kategorie *Indikation des Arzneimittels* signifikant erhöht. Der Informationsbedarf des Patienten zu seiner Medikation konnte in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe in jeder Subgruppe signifikant reduziert werden.

4.8 Progression der chronischen Niereninsuffizienz

Die eGFR-Werte in der Studienpopulation sind normalverteilt. Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen sind in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27: Nierenfunktion nach eGFR an T0 und T2

Untersuchungszeitpunkt	eGFR (MDRD) [ml/Min/1,73m ²]						p-Wert ¹⁾
	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			
	N	M	SD	N	M	SD	
T0	160	34	10	96	35	10	0,588
T2	147	35	11	91	37	11	0,125

¹⁾ p-Wert bestimmt mit T-Test für unabhängige Stichproben; Signifikanz bei $p \leq 0,05$
M Mittelwert, *SD* Standardabweichung

Die mittels eGFR (MDRD) gemessene Nierenfunktion zeigt an T0 und T2 keine signifikanten Veränderungen in der Interventionsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe.

4.9 Einstellung des Blutdruckes

In der Kontrollgruppe lagen an T0 bei 14 von 160 Patienten (9%) Ergebnisse einer aktuellen 24-h-Blutdruckmessung mit einem durchschnittlichen Blutdruck von $129/70 \pm 14/9$ mmHg vor. An T0 wurde bei 36 von 160 Patienten (23%) eine Empfehlung zur 24-h-Blutdruckmessung gegeben. 3 Patienten schieden zu T2 als Drop-out aus und bei 3 Patienten war die Durchführung der Messung nicht bekannt, so dass für die Auswertung an T2 insgesamt 30 Patienten zur Verfügung standen. Bei 4 der 30 Patienten (13%) wurde die Messung zwischen T0 und T2 vom Hausarzt durchgeführt.

In der Interventionsgruppe lagen an T0 bei 6 von 96 Patienten (6%) Ergebnisse einer aktuellen 24-h-Blutdruckmessung mit einem durchschnittlichen Blutdruck von $131/73 \pm 10/8$ mmHg vor. An T0 wurde bei 30 von 96 Patienten (31%) eine Empfehlung zur 24-h-Blutdruckmessung gegeben. Bei 9 von 30 Patienten (30%) wurde die Messung zwischen T0 und T2 vom Hausarzt durchgeführt.

Die Adhärenz des Hausarztes zur Empfehlung einer 24-h-Blutdruckmessung ist in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant gestiegen ($p=0,120$). Die Häufigkeiten detektierter Blutdruckkategorien in Abhängigkeit von der Randomisierungsgruppe und dem Untersuchungszeitpunkt sind in Tabelle 28 dargestellt.

Tabelle 28: Blutdruckkategorien nach Untersuchungszeitpunkt und Randomisierungsgruppe

Blutdruckkategorie [mmHg]		Häufigkeit								p-Wert ¹⁾	
		Kontrollgruppe				Interventionsgruppe					
		T0		T2		T0		T2		T0	T2
		N=158	%	N=142	%	N=96	%	N=90	%		
Optimal	$\leq 120/80$	38	(24)	35	(25)	28	(29)	31	(34)	0,367	0,107
Normal	$> 120/80 \leq 130/85$	21	(13)	38	(27)	23	(24)	18	(20)	0,029	0,241
Hochnormal	$> 130/85 \leq 140/90$	41	(26)	25	(18)	18	(19)	18	(20)	0,188	0,647
Hypertonie Grad 1	$> 140/90 \leq 160/100$	39	(25)	31	(22)	18	(19)	16	(18)	0,272	0,454
Hypertonie Grad 1	$> 160/100 \leq 180/110$	16	(10)	11	(8)	7	(7)	6	(7)	0,445	0,758
Hypertonie Grad 1	$> 180/110$	3	(2)	2	(1)	2	(2)	1	(1)	0,918	0,845

¹⁾ p-Wert bestimmt mit Chi-Quadrat Test; Signifikanz bei $p \leq 0,05$

Die Häufigkeiten auftretender Blutdruckkategorien zeigen an T0 und T2, mit Ausnahme der Kategorie *Normal* ($120/80 < \text{Blutdruck [mmHg]} \leq 130/85$) an T0, keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe.

4.10 Einstellung des Diabetes mellitus

Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen der HbA1c-Werte der Studienpopulation in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt und der Randomisierungsgruppe sind in Tabelle 29 dargestellt.

Tabelle 29: Einstellung des Typ-2-Diabetes nach HbA1c an T0 und T2

Untersuchungs- zeitpunkt	HbA1c [%]						p-Wert ¹⁾
	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			
	N	M	SD	N	M	SD	
T0	147	6,2	1,0	90	6,0	0,8	0,185
T2	135	6,2	1,0	81	6,2	0,9	0,433

¹⁾ p-Wert bestimmt mit Mann-Whitney U Test; Signifikanz bei $p \leq 0,05$

M Mittelwert, *SD* Standardabweichung

Die Einstellung des Typ-2-Diabetes – gemessen mittels HbA1c – zeigt an T0 und T2 keine signifikanten Veränderungen in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe.

4.11 Einstellung der Elektrolyte

Die Werte der Natrium-Serumspiegel an T0 und T2 sowie der Kalium-Serumspiegel an T2 in der Studienpopulation sind nicht normalverteilt. Die Kalium-Serumspiegel zeigen annähernd Normalverteilung. Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen der Natrium- und Kalium-Werte der Studienpopulation in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt und der Randomisierungsgruppe sind in Tabelle 30 dargestellt.

Tabelle 30: Einstellung der Elektrolyte an T0 und T2

Untersuchungs- zeitpunkt	Elektrolyt Serumspiegel [mmol/l]						p-Wert ¹⁾
	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			
	N	M	SD	N	M	SD	
Natrium							
T0	160	140	3	96	140	4	0,927
T2	146	141	3	96	140	3	0,006
Kalium							
T0	160	4.4	0.6	91	4.5	0.6	0,182
T2	147	4.4	0.6	91	4.6	0.5	0,010

¹⁾ p-Wert für Kalium an T0 bestimmt mit T-Test für unverbundene Stichproben, alle anderen p-Werte bestimmt mit Mann-Whitney U Test; Signifikanz für beide Tests bei $p \leq 0,05$

M Mittelwert, SD Standardabweichung

Die Elektrolyteinstellungen – gemessen mittels Natrium- und Kalium-Serumspiegel – zeigen an T2 signifikante Veränderungen in der Interventionsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe. Der Serum-Natriumspiegel ist in der Interventionsgruppe an T2 signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Der Serum-Kaliumspiegel zeigt in der Interventionsgruppe an T2 einen durchschnittlich höheren Wert als in der Kontrollgruppe.

4.12 Einstellung des sekundären Hyperparathyreoidismus

Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen der Serumspiegel an T0 und T2 von Phosphat, Calcium und Parathormon sind in Tabelle 31 dargestellt.

Tabelle 31: Einstellung des sekundären Hyperparathyreoidismus an T0 und T2

Untersuchungszeitpunkt	Serumspiegel						p-Wert ¹⁾
	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			
	N	M	SD	N	M	SD	
Phosphat [mmol/l]							
T0	158	1,0	0,2	95	1,0	0,2	0,382
T2	144	1,0	0,2	90	1,0	0,2	0,523
Calcium [mmol/l]							
T0	158	2,3	0,1	96	2,3	0,1	0,260
T2	146	2,3	0,2	91	2,4	0,1	0,002
Parathormon [ng/l]							
T0	149	91	72	96	89	54	0,687
T2	137	100	79	78	81	59	0,032

¹⁾p-Wert bestimmt mit Mann-Whitney U Test; Signifikanz bei $p \leq 0,05$

M Mittelwert, SD Standardabweichung

An T0 zeigen sich in der Interventionsgruppe keine signifikanten Unterschiede in den Phosphat-, Calcium- und Parathormon-Serumspiegeln im Vergleich zur Kontrollgruppe. An T2 wurden in der Interventionsgruppe im Durchschnitt signifikant höhere Calcium- und signifikant niedrigere Parathormon-Serumspiegel gemessen als in der Kontrollgruppe.

4.13 Einstellung des Säure-Base-Haushaltes

Die Mittelwerte, Standardabweichungen und Signifikanzen der gemessenen Werte der venösen Blutgasanalyse (BGA) der Studienpopulation in Abhängigkeit vom Untersuchungszeitpunkt und der Randomisierungsgruppe sind in Tabelle 32 dargestellt.

Tabelle 32: Einstellung des Säure-Base-Haushaltes an T0 und T2

Untersuchungs- zeitpunkt	Werte für venöse BGA						p-Wert ¹⁾
	Kontrollgruppe			Interventionsgruppe			
	N	M	SD	N	M	SD	
pH-Wert							
T0	152	7,34	0,05	95	7,34	0,04	0,836
T2	139	7,34	0,05	87	7,33	0,04	0,315
Bicarbonat [mmol/l]							
T0	152	25	4	95	25	3	0,377
T2	138	26	4	85	26	3	0,854
Basenexzess [mmol/l]							
T0	151	-1,0	3,6	95	-1,2	3,1	0,391
T2	139	-0,5	3,8	87	-0,7	2,7	0,757

¹⁾ p-Wert für Kalium an T0 bestimmt mit T-Test für unverbundene Stichproben, alle anderen p-Werte bestimmt mit Mann-Whitney U Test; Signifikanz für beide Tests bei $p \leq 0,05$

M Mittelwert, SD Standardabweichung

Der gemessene pH-Wert, das Serumbicarbonat sowie der Basenexzess zeigen in der Interventionsgruppe sowohl an T0 als auch an T2 keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe.

4.14 Einstellung der Proteinurie

Die Häufigkeiten detektierter Proteinurie-Schweregrade in Abhängigkeit von der Randomisierungsgruppe und dem Untersuchungszeitpunkt sind in Tabelle 33 dargestellt.

Tabelle 33: Einstellung der Proteinurie nach KDIGO¹⁾ Schweregrade an T0 und T2

Schweregrad der Proteinurie ²⁾			Häufigkeit											
			Kontrollgruppe					Interventionsgruppe					p-Wert ³⁾	
			T0		T2		T0		T2		T0	T2		
			N=157	%	N=135	%	N=94	%	N=82	%				
P1	Normal bis gering	< 150	78 (50)	68 (50)	52 (55)	46 (56)	0,387	0,413						
P2	Mittel	150-500	44 (28)	41 (30)	23 (24)	22 (27)	0,537	0,577						
P3	Hoch	> 500	36 (23)	26 (19)	19 (20)	13 (16)	0,614	0,526						

¹⁾KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

²⁾gemessen als PCR (Protein-Kreatinin-Ratio in mg/g Kreatinin) oder PER (Protein-Exkretionsrate, in mg/24 h Sammelurin)

³⁾p-Wert bestimmt mit Chi-Quadrat Test; Signifikanz bei $p \leq 0,05$

In der Interventionsgruppe zeigen sich im Vergleich zur Kontrollgruppe weder an T0 noch an T2 signifikante Unterschiede in der Häufigkeit des Auftretens der Schweregrade P1, P2 und P3.

4.15 Zufriedenheit des Hausarztes

Die Patienten der Interventionsgruppe wurden insgesamt von 66 verschiedenen Hausärzten betreut. Alle Hausärzte, deren Patienten in der Interventionsgruppe an der Studie teilgenommen haben, erhielten nach Abschluss der Studie den Fragebogen (vgl. Anhang 13).

Es wurden Fragebögen an 66 Hausärzte per Post verschickt. Der Rücklauf betrug 12% (n = 8). Alle acht Hausärzte gaben an, nicht an der Schulung zwischen der Kontroll- und der Interventionsphase teilgenommen zu haben. Zwei Hausärzte kannten die AMTS-Liste. Die Anzahl der zurückerhaltenen Fragebögen mit einem Eintrag zur Bewertung der jeweiligen Frage sowie die verteilte Durchschnittsnote sind in Tabelle 34 dargestellt.

Tabelle 34: Erfassung der Zufriedenheit des Hausarztes

Fragen zur Zufriedenheit des Hausarztes	Durchschnittsnote ¹⁾	
	Interventionsgruppe	
	N	M
Die Schulung durch den Apotheker und Nephrologen zur Medikation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist für die tägliche Praxis hilfreich.	1	1,0
Die AMTS-Liste ist für die tägliche Praxis, vor allem bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz hilfreich.	2	1,0
Die Empfehlungen zur Medikation/Medikationsänderung im Arztbrief waren eindeutig und verständlich.	2	1,5
Der Apotheker (Klinikum Fulda gAG) hat meinen Patienten zu seinen Arzneimitteln umfangreich aufgeklärt.	1	2,0
Ich bin mit der Aufklärung durch den Apotheker zufrieden und wurde in der Medikationsberatung entlastet.	1	2,0
Durch das Projekt konnte die Zusammenarbeit zwischen Hausarzt, Nephrologe und Apotheker verbessert werden.	2	2,5

¹⁾nach dem Schulnotensystem von 1 (sehr gut) bis 6 (ungenügend)

N Anzahl der Fragebögen mit beantworteter Frage, M Mittelwert

5 Diskussion

In Deutschland ist die vorliegende Studie das erste Projekt, in dem ein kombiniertes Medikationsmanagement eines Nephrologen und eines klinischen Pharmazeuten, Fortbildungsveranstaltungen für Hausärzte sowie eine zusätzliche individuelle Beratung des Patienten durch einen Apotheker die AMTS bei Patienten mit CKD ausschließlich im ambulanten Setting verbessert haben.

5.1 Patientencharakteristika

Die Patientenkollektive weisen in 19 von 22 erhobenen Charakteristika keine signifikanten Unterschiede zwischen der Kontroll- und der Interventionsgruppe auf. Signifikante Unterschiede bestehen im Anteil der rekrutierten Patienten mit ≥ 2 bisherigen Kontakten mit dem Nephrologen, im Anteil einer detektierten, positiven Familienanamnese für CKD sowie im Anteil eines Alkoholkonsums. Die Drop-out-Rate liegt in beiden Gruppen unter der definierten Grenze von 10%.

Das geplante Verhältnis der Subgruppen von 40% naiven Patienten, 40% Patienten mit 1 bisherigem Kontakt mit dem Nephrologen und 20% Patienten mit ≥ 2 bisherigen Kontakten mit dem Nephrologen wurde in der Kontrollgruppe erreicht. In der Interventionsphase kam es zu einem abweichenden Verhältnis der Subgruppen. Gemäß einer konsekutiven Rekrutierung wurden alle Patienten eingeschlossen, die den Einschlusskriterien entsprachen und in der nephrologischen Ambulanz vorstellig wurden. In der Kontroll- und der Interventionsgruppe wurde die Subgruppe der Patienten mit ≥ 2 bisherigen Kontakten mit dem Nephrologen in Anbetracht der hohen Anzahl der zur Verfügung stehenden Patienten als erste Subgruppe mit der geplanten Anzahl vollständig rekrutiert. Aufgrund von Umstrukturierungen in der Abteilung für Nephrologie zu Beginn der Interventionsphase wurden nach Abschluss der Rekrutierung der Patienten mit ≥ 2 bisherigen Kontakten mit dem Nephrologen deutlich weniger naive Patienten und Patienten mit 1 bisherigem Kontakt mit dem Nephrologen in der Ambulanz vorstellig. Daher konnten in der Interventionsphase bis zum Abschluss der Studie weniger Patienten in die übrigen Subgruppen rekrutiert werden. Die Rekrutierung der Interventionsphase wurde mit einem Verhältnis der Subgruppen von jeweils ein Drittel aus zeitlichen Gründen beendet. Daher ist der Anteil der naiven Patienten und der Patienten mit einem vorherigen

Kontakt mit einem Nephrologen in der Kontrollgruppe doppelt so hoch wie in der Interventionsgruppe.

Die Unterschiede im detektierten Anteil der Patienten mit einer positiven CKD-Familienanamnese und eines Alkoholkonsums in der Interventionsgruppe erklären sich mit den Studienbedingungen der Kontroll- und der Interventionsphase. In der Interventionsphase wurde im Rahmen der persönlichen Beratung des Apothekers explizit das Vorhandensein definierter Risikofaktoren erfragt. In der Kontrollphase standen nur die in den Ambulanzakten dokumentierten Informationen zu Risikofaktoren zur Verfügung.

Man kann davon ausgehen, dass die signifikanten Unterschiede dieser drei Parameter die Vergleichbarkeit der Kontroll- und Interventionsgruppe nicht einschränken, da alle übrigen Patientencharakteristika keine signifikanten Abweichungen aufweisen.

Die Patienten der AMTS-CKD-Studie leiden in der Kontrollgruppe zu 66% und in der Interventionsgruppe zu 71% an CKD-Stadium 3. Die meisten Leitlinien empfehlen eine Überweisung an den Nephrologen, wenn die Patienten CKD-Stadium 4 erreicht haben [86]. Die Ausnahme bildet die S3-Leitlinie zur Versorgung von Patienten mit nicht-dialysepflichtiger Niereninsuffizienz in der Hausarztpraxis der DEGAM, die eine Überweisung ab CKD-Stadium 3 empfiehlt, und zwar bei gleichzeitig persistierender Hämaturie, Proteinurie oder refraktärer Hypertonie [71]. Die DEGAM-Leitlinie wurde im Juni 2019 publiziert. Zu diesem Zeitpunkt war die Rekrutierung der Patienten in die AMTS-CKD-Studie bereits beendet. Der hohe Anteil der Patienten im CKD-Stadium 3 beweist, dass die Hausärzte in der AMTS-CKD-Studie Patienten früher an den Nephrologen überwiesen, als es die meisten Leitlinien empfehlen. Diese Ergebnisse stützen die Schlussfolgerung von van Dipten et al., dass es für Hausärzte aufgrund der Komplexität oft schwierig ist, eine adäquate CKD-Behandlung eigenständig zu implementieren [167]. Das verdeutlicht die Notwendigkeit einer besseren interdisziplinären Zusammenarbeit im CKD-Management auch in früheren CKD-Stadien, um den Hausarzt zu unterstützen und die AMTS zu erhöhen.

Die Wahrscheinlichkeit, Begleiterkrankungen zu entwickeln, steigt mit der Verschlechterung der CKD. In der AMTS-CKD-Studie machen sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsgruppe die Patienten mit CKD-Stadium 3b

(~50%) und CKD-Stadium 4 (~30%) den größten Anteil aus. Die KDIGO gibt in diesen CKD-Stadien eine Prävalenz von 20-30% für eine metabolische Azidose und von 40-75% für einen sekundären Hyperparathyreoidismus an [23]. Die detektierten Häufigkeiten für das Auftreten einer metabolischen Azidose und eines sHPT decken sich mit den Daten der KDIGO. Der Anteil der Patienten mit Proteinurie von annähernd 60% in beiden Gruppen ist auf den hohen Anteil an arterieller Hypertonie, Typ-2-Diabetes und Hyperlipidämie als Risikofaktoren für renale Angiopathien zurückzuführen.

5.2 AMTS-Liste

Die entwickelte AMTS-Liste mit praktischen und klinisch relevanten Aspekten veranschaulicht mit realistischem Bezug zur nephrologischen Praxis die häufigsten Arzneimittelgruppen, die bei Patienten mit CKD zur Behandlung von Grund- und Folgeerkrankungen eingesetzt werden. Die Liste gibt einen Überblick über die Standarddosierungen, Kontraindikationen und Dosisanpassungen bei verminderter Nierenfunktion einschließlich der Ursache sowie therapeutischer Alternativen und spezieller Empfehlungen zur Anwendung. Derzeit gibt es bundesweit keine vergleichbare Liste.

Elkhadragy et al. beschreiben den Entscheidungsprozess von Ärzten, Apothekern und Pflegepersonal aus dem stationären und ambulanten Bereich zum Erkennen und Lösen von Problemen mit nephrologisch relevanten Arzneimitteln. Dieser Prozess stellt eine Kombination aus dem Erkennen eines ABPs, dem Sammeln von Informationen über die Auswirkung auf die Nierenfunktion und dem Finden geeigneter Lösungen dar, die sich z. B. auf das Absetzen, eine Dosisanpassung oder den Wechsel auf sicherere therapeutische Alternativen beziehen können. Probleme der Nichterkennung von ABPs, falscher Dosisanpassungen oder der Auswahl ungeeigneter Alternativen beruhen oft auf einer großen Anzahl verschiedener Empfehlungen und auf der mangelnden Konsistenz in verschiedenen Quellen [221]. Die entwickelte AMTS-Liste kann in jedem Abschnitt des Entscheidungsfindungsprozesses einen positiven Beitrag leisten, insbesondere im ambulanten Bereich im Hinblick auf ihre praxisnahe Ausrichtung. Der Nutzen eines Deprescribing-Tools in der Versorgung von ambulanten Hämodialysepatienten zur Reduktion von Polypharmazie und unerwünschten

Arzneimittelwirkungen wurde von McIntyre et al. nachgewiesen [222]. Wenn solche Entscheidungshilfen Fachärzte bei der Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit unterstützen können, könnten sie auch für Allgemeinmediziner hilfreich sein, die weniger Erfahrung mit der Versorgung von CKD-Patienten haben.

In den meisten Studien, die sich mit der Arzneimittelverordnung bei Patienten mit CKD beschäftigen, lag der Fokus auf **unangemessenen Arzneimittelverordnungen**. Nephrologisch unangemessene Arzneimittelverordnungen wurden ausschließlich über eine fehlende Dosisanpassung an die Nierenfunktion oder die Nichtbeachtung von Kontraindikationen bei CKD definiert [44, 223-226]. Keine der gefundenen Studien betrachtet im Speziellen Arzneimittel, die zur Progressionshemmung der CKD oder zur Therapie von CKD-assoziierten Folgeerkrankungen eingesetzt werden und fasst diese in einer Liste zusammen. Der Vorteil der erstellten AMTS-Liste liegt darin, dass mit dem Begriff der nephrologischen Relevanz auch diese Arzneimittel enthalten sind. Die Ergebnisse der AMTS-CKD-Studie über Arzneimittelgruppen, die häufig Bestandteil von ABPs bei Patienten mit CKD sind, decken sich mit Ergebnissen zu nephrologisch unangemessenen Arzneimittelverordnungen anderer Autoren: Khanal et al. untersuchten in einer retrospektiven Studie das Ausmaß ungeeigneter Verordnungen von Arzneimitteln, die renal eliminiert werden, im ambulanten Bereich und in Altenpflegeeinrichtungen bei Patienten im Alter von 65 Jahren und älter. Es wurden 31 verschiedene Arzneimittel untersucht, die nach dem *Australian Government-Department of Veterans' Affairs* häufig im ambulanten Bereich verordnet werden. Arzneimittel wurden als ungeeignet definiert, wenn ihre Dosis nicht an die Nierenfunktion angepasst wurde oder der Einsatz kontraindiziert ist, basierend auf den Informationen des *Australian Medicines Handbook*. Mehr als ein Viertel aller ambulant versorgten Patienten und fast 40% der Patienten in Pflegeeinrichtungen zeigten unangemessene Verschreibungen hinsichtlich einer ungeeigneten Dosierung oder Kontraindikation mit mindestens einem der untersuchten Arzneimittel. Die am häufigsten betroffenen Arzneimittelklassen waren ACE-Hemmer und Sartane, Fibrate, orale Antidiabetika und Bisphosphonate [223].

Dorks et al. untersuchten in einem Review die Häufigkeit unangemessener Arzneimittelverordnungen bei nicht-hospitalisierten Patienten mit CKD. Sie fanden heraus, dass Arzneimittel, die auf das RAAS wirken, orale Antidiabetika und harnsäuresenkende Mittel die am häufigsten unangemessen verordneten Arzneimittelklassen sind. Im Durchschnitt wiesen 15% aller Patienten eine unangemessene Verordnung auf [44]. Laville et al. untersuchten die Prävalenz unangemessener Arzneimittelverordnungen im Hinblick auf die Nierenfunktion bei ambulanten Patienten mit CKD-Stadium 3 unter nephrologischer Betreuung. Unangemessene Verordnungen wurden definiert als Verschreibungen eines kontraindizierten Arzneimittels oder eines indizierten Arzneimittels in unangemessen hoher Dosierung bei gegebener Nierenfunktion. Die Hälfte der eingeschlossenen Patienten hatte mindestens eine unangemessene Arzneimittelverordnung. Antigichttherapeutika, kardiovaskuläre Arzneimittel und Antidiabetika machten den größten Teil der unangemessenen Verschreibungen aus. Basis für die Bewertung einer unangemessenen Verordnung war eine Kombination aus den Fachinformationen der einzelnen Arzneimittel und den Empfehlungen der KDIGO und der European Renal Best Practice zu oralen Antidiabetika [224]. Schmidt-Mende et al. analysierten retrospektiv die Prävalenz renal ungeeigneter Arzneimittel bei ambulanten Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber. Als renal ungeeignet wurden Arzneimittel mit fehlender DANI oder der Einsatz kontraindizierter Arzneimittel nach schwedischen CKD-Dosierungsleitlinien bewertet. Die Autoren stellten fest, dass nur eine begrenzte Anzahl von renal ungeeigneten Arzneimitteln den Großteil der Überdosierung ausmachte, wie z. B. Arzneimittel, die auf das RAAS wirken, Betablocker und Opiode. Häufig verordnete kontraindizierte Substanzen waren NSARs und Antidiabetika [225]. Mahner et al. werteten die Medikation von Patienten mit CKD-Stadium ≥ 3 in der Primärversorgung aus, um die Anzahl der unangemessen verordneten Arzneimittel hinsichtlich Kontraindikation und Überdosierung zu beurteilen. Sie beobachteten, dass 25% aller Patienten eine unangemessene Verschreibung hatten. Die meisten davon betrafen ACE-Hemmer, orale Antidiabetika und Diuretika [226].

Der Anteil unangemessener Verschreibungen sowie die betroffenen Arzneimittelgruppen der beschriebenen Studien decken sich mit den Ergebnissen der AMTS-CKD-Studie. In den beschriebenen Studien betrug der Anteil mindestens einer unangemessenen Verschreibung pro Patient durchschnittlich 15-50% bezogen auf eine Überdosierung oder Kontraindikation bei gegebener

Nierenfunktion. Es flossen die unangemessenen Verschreibungen aller Arzneimittelgruppen in der Medikation der Patienten in die Berechnung mit ein. In diesen prozentualen Bereich lassen sich auch die Ergebnisse der AMTS-CKD-Studie einordnen. Die Art und Häufigkeit arzneimittelbezogener Probleme betrug zusammen in den Kategorien Kontraindikationen und Fehlende Dosisanpassung an die Organfunktion 18%. Da zur Erstellung der AMTS-Liste nur die ABPs nephrologisch relevanter Arzneimittel betrachtet wurden, liegen die Ergebnisse im unteren Bereich der in der Literatur beschriebenen Anteile unangemessener Verschreibungen. Die genannten Autoren stellten fest, dass Arzneimittel zur Behandlung von CKD-Grunderkrankungen, wie z. B. RAAS-Inhibitoren, orale Antidiabetika und Diuretika, die am häufigsten von unangemessenen Verschreibungen betroffenen Arzneimittelgruppen waren. Arzneimittel zur Behandlung von CKD-assoziierten Erkrankungen wie Antianämika, Antiazidotika und sHPT-Therapeutika wurden bei der Betrachtung unangemessener Arzneimittelverordnungen nicht besonders betrachtet. Diese Arzneimittelgruppen sind nach den Ergebnissen der AMTS-CKD-Studie jedoch am häufigsten von Empfehlungen des Nephrologen betroffen. Sie wurden daher in die AMTS-Liste aufgenommen, um den Hausarzt in der Beratung von CKD-Patienten zu unterstützen und eine sichere Arzneimitteltherapie zu ermöglichen.

Bisher publizierte Arzneimittellisten basieren mit Ihren Empfehlungen zur Dosisanpassung oder zum Absetzen von Arzneimitteln meist **nur auf einer Quelle** wie z. B. der Fachinformation des Herstellers, Arzneimittelhandbüchern oder -leitlinien oder pharmakokinetischen Studien [28, 44, 223-226, 196]. Khanal et al. und Schmidt-Mende et al. verwendeten nationale Arzneimittelhandbücher für die Entscheidung, ob eine ungeeignete Verordnung vorliegt oder nicht [223, 225]. Die Bewertungen von Laville et al. und Mahner et al. basierten auf den Fachinformationen und Therapieleitlinien [224, 226]. Den von Dorks et al. angeführten Studien lagen entweder Online-Datenbanken, Arzneimittelhandbücher oder Leitlinien verschiedener Fachgesellschaften zu Grunde [44]. Holm et al. nutzten nationale Therapieleitlinien, Zusammenfassungen der Fachinformationen und krankenhausinterne Leitlinien sowie Arzneimittelhandbücher [196]. Holm et al. erwähnten, dass die Inkonsistenz aus verschiedenen Quellen den Prozess der Therapieentscheidung erschwert. Die Daten der AMTS-CKD-Studie zeigen, dass die Pharmakotherapie von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Hinblick auf Dosisanpassungen und

Kontraindikationen nicht nur auf die Arzneimittelinformationen der Hersteller bezogen werden kann. Die aktuelle Literatur muss ebenso berücksichtigt werden wie die klinische Relevanz und die pharmakokinetischen und -dynamischen Parameter der Medikamente. Zum Beispiel sollte Lercanidipin laut Herstellerinformation nicht bei Patienten mit CKD-Stadium 3 oder höher eingesetzt werden. Aktuelle Studien belegen jedoch, dass bei Patienten mit CKD-Stadium 3 und 4 keine erhöhten Nebenwirkungen im Vergleich zu Patienten ohne Nierenfunktionseinschränkung auftreten. Dies impliziert eine mögliche sichere Anwendung bei CKD-Stadium 3 oder höher [180]. Antihypertensiva mit überwiegendem Effekt auf die Gefäße sind wichtige Antihypertensiva und eine der am häufigsten vorkommenden Arzneimittelgruppe in der untersuchten Studienpopulation. Das Risiko, Ödeme als Nebenwirkung zu entwickeln, ist bei Anwendung von Lercanidipin im Vergleich zu anderen Calciumkanalblockern reduziert. Dies ist der Grund, warum Lercanidipin oft von Nephrologen als neues Medikament eingeführt wird, wenn der Blutdruck nicht ausreichend kontrolliert wurde. Mahner et al. weisen darauf hin, dass Patienten mit CKD-Stadium $\geq 3b$ und Polypharmazie besonders durch Fehlverordnungen gefährdet sind und für eine bessere Überwachung der Verordnungsqualität von Medikamenten bei CKD ein Konsens auf Basis von Herstellerangaben, Empfehlungen von Fachgesellschaften und klinischer Relevanz notwendig ist [226].

Die Kombination verschiedener Quellen und die Verknüpfung mit praktischen Aspekten der nephrologischen Therapie standen bei der Erstellung der AMTS-Liste im Vordergrund.

Ein weiterer Vorteil der AMTS-Liste besteht darin, dass nur klinisch relevante Arzneimittelinformationen in die AMTS-Liste aufgenommen wurden. Blix et al. und andere Autoren verweisen auf die Einbeziehung der **klinischen Relevanz** in pharmakologische Therapieentscheidungen, um die Praktikabilität zu gewährleisten [28, 196, 227]. Viele Arzneimittelgruppen und -klassen, die bei Patienten mit CKD eingesetzt werden, werden für ABPs verantwortlich gemacht, sind aber aufgrund ihrer nephroprotektiven Wirkung oft unverzichtbar in der Therapie, wie z. B. RAAS-Inhibitoren. Daher sind die Ergebnisse der AMTS-CKD-Studie nicht überraschend, da die meisten nephrologischen Empfehlungen, die sich auf die Einführung eines neuen Medikaments beziehen, ACE-Hemmer betreffen. Ähnlich verhält es sich mit Diuretika. Bei Schleifendiuretika wurde oft eine Dosissteigerung empfohlen, um negative Folgen von Komorbiditäten zu

minimieren, Ödeme zu reduzieren oder die Niere vor hohem Perfusionsdruck zu schützen. Zu beachten ist, dass eine vorübergehend verminderte Nierenfunktion die Folge sein kann. Dies kann aber zugunsten einer insgesamt reduzierten Progression der CKD in Kauf genommen werden [28, 196, 227]. Um den Nutzen dieser Arzneimittel einschätzen zu können und Übervorsichtigkeit bei der Verschreibung zu vermeiden, müssen Hausärzte den Grund für eine ausreichende Therapieüberwachung sowie den richtigen Dosierungsbereich kennen, um eine sichere Anwendung zu ermöglichen. Diese Informationen sind in der AMTS-Liste dargestellt.

Eine in 2020 veröffentlichte kanadische Studie von Taji et al. entwickelte von 2014 bis 2017 parallel zur AMTS-Liste eine pragmatische Liste mit Arzneimitteln, die im ambulanten Bereich eingesetzt werden und bei Patienten mit CKD eine Dosisanpassung an die Nierenfunktion erfordern oder kontraindiziert sind [228]. Diese Liste lässt sich aufgrund ihrer Zusammensetzung am besten mit der AMTS-Liste vergleichen. Basis für die Erstellung der Liste von Taji et al. war eine Kombination aus Auswertung der relevanten Fachliteratur und Expertenbewertungen, so dass – analog zur AMTS-CKD – die klinische Relevanz verschiedener Therapieempfehlungen mit einbezogen wurde. Für die Verwendung durch Hausärzte in der alltäglichen Betreuung von CKD-Patienten liefert die AMTS-Liste einige Vorteile:

Die Liste von Taji et al. ist nicht speziell an der Schnittstelle Nephrologe-Hausarzt angesiedelt. Nephrologisch relevante Arzneimittel wurden ausschließlich über eine notwendige DANI oder KI definiert. Im Vergleich zur AMTS-Liste liegt der Fokus nicht auf Arzneimitteln, die Gegenstand nephrologischer Arzneimittelempfehlungen sind und zur Progressionshemmung und Therapie von CKD-Folgeerkrankungen eingesetzt werden. Zur Etablierung einer vom Nephrologen empfohlenen Arzneimitteltherapie im ambulanten Bereich sind allerdings Kenntnisse des Hausarztes über diese Arzneimittelgruppen einschließlich möglicher unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Nichteinhaltung von Dosisanpassungen und Missachtung von Kontraindikationen sowie die Auswahl geeigneter Alternativen bei Kontraindikation wichtig [229, 230]. Da die AMTS-Liste als praktische Entscheidungshilfe für die Hausärzte entwickelt wurde, enthält sie zusätzlich direkte Therapiealternativen und Handlungsempfehlungen, die den Hausarzt in der Betreuung von Patienten mit CKD unterstützen.

Aufgrund des Praxisbezuges, der Auswahl nephrologisch relevanter Arzneimittel sowie der zusätzlichen Behandlungsempfehlungen und Beratungshinweise ist die im Rahmen der AMTS-CKD-Studie erstellte AMTS-Liste eine praktische Ergänzung zu den Arzneimittelinformationen der Fachinformationen und Arzneimittelhandbüchern und stellt somit eine wesentliche Hilfe in der täglichen Versorgung von Patienten mit CKD dar.

5.3 Adhärenz des Hausarztes zur empfohlenen Medikation

Alle Hausärzte, deren Patienten an der Studie teilgenommen haben, hatten die Möglichkeit, die im Ambulanzbrief des Nephrologen empfohlene Medikation umzusetzen, da alle Patienten der Kontroll- und der Interventionsphase zwischen T0 und T2 mindestens einmal bei ihrem Hausarzt vorstellig waren. Daher war bei allen Patienten eine Adhärenzbewertung des Hausarztes möglich.

Obwohl die Überweisung zum Nephrologen im Vergleich zu den Leitlinienempfehlungen früher erfolgte, lag in der AMTS-CKD-Studie in der Kontrollgruppe die Adhärenz der Hausärzte zu nephrologisch relevanten Arzneimittelempfehlungen bei Patienten ohne vorherigen Kontakt zum Nephrologen nur bei etwa 70% und bei Patienten mit nur einem bisherigen Kontakt zum Nephrologen bei etwa 80%. In der Literatur stehen aktuell keine Studien zur Verfügung, die eine Adhärenz des Hausarztes zu den kombinierten Empfehlungen eines Nephrologen und eines klinischen Pharmazeuten untersuchen. Daher können als Vergleichsgrundlage nur Studien über die Akzeptanzrate von Ärzten zu klinisch-pharmazeutischen Empfehlungen eines Apothekers an einer Schnittstelle herangezogen werden. In Abhängigkeit von der Art diverser Schnittstellen finden sich unterschiedliche Akzeptanzraten.

Die ärztliche Akzeptanzrate klinisch-pharmazeutischer Empfehlungen im **stationären Setting** bei Patienten mit CKD liegt laut Al Raiisi et al. im Durchschnitt bei 95% [42]. Die im Review angeführten Studien wurden auf nephrologischen oder gemischt internistischen Stationen durchgeführt, so dass die Akzeptanzrate vorwiegend bei internistischen Fachärzten erhoben wurde.

Akzeptanzraten klinisch-pharmazeutischer Empfehlungen von 65-100% bei Hausärzten oder Internisten zeigen sich bei Studien, die im **ambulanten Bereich in Medical Centern**, Dialyse- oder Altenpflegeeinrichtungen durchgeführt wurden. Stemmer et al. kalkulierten in ihrem Review eine mittlere Akzeptanzrate auf Basis der jeweiligen Studiengröße von 78,7% [39]. Gums et al. untersuchten die Auswirkungen pharmazeutischer Interventionen auf eine verbesserte Blutdruckeinstellung. Die Akzeptanzrate pharmazeutischer Medikationsempfehlungen betrug im Durchschnitt 98% [153]. Gheewala et al. analysierten die Medikation von Patienten mit CKD in Altenpflegeeinrichtungen und empfahlen auf Basis detektierter ABPs Medikationsänderungen. Die Hausärzte nahmen 84% der Empfehlungen an [160]. Barnes et al. versuchten, die

Versorgung von Patienten mit CKD im Rahmen eines interdisziplinären Versorgungsmodells zu verbessern. Endpunkte waren unter anderem eine häufigere Dosisanpassung an die Nierenfunktion durch klinisch-pharmazeutische Empfehlungen. Die Akzeptanzrate der behandelnden Hausärzte zu empfohlenen DANIs betrug 65%. Die Ursachen für die geringere Akzeptanzrate als bei Stemmer et al., Gums. et al. und Gheewala et. al. lagen in einer unterschiedlichen klinischen Relevanzbewertung des Apothekers bei Erstellung der Empfehlung. Falls Empfehlungen zur DANI vom Hausarzt abgelehnt wurden, diskutierten Apotheker und Hausarzt gemeinsam über das Risiko einer höheren als der empfohlenen Dosis im Vergleich zum Nutzen. Der Anteil der so korrigierten klinischen Relevanzbewertungen wurde nicht erhoben, lässt aber insgesamt auf eine verbesserte Versorgung trotz niedrigerer, initialer Akzeptanzraten pharmazeutischer Dosierungsempfehlungen schließen [154].

Aufgrund der interprofessionellen und interdisziplinären Versorgungsstruktur der Einrichtungen und Versorgungsmodelle der genannten Studien sind sie mit dem stationären Setting vergleichbar. Als Hauptursache für die höhere Akzeptanzrate wird die direkte Zusammenarbeit von Ärzten und Apothekern in derselben Versorgungseinheit diskutiert.

Die Akzeptanzraten pharmazeutischer Empfehlungen durch Hausärzte im **ambulantem Bereich, außerhalb medizinischer Einrichtungen** oder Versorgungsmodellen, liefern ein anderes Bild. In der Studie von Geerts et al. informierten teilnehmende Hausärzte die Apotheker über die Nierenfunktion älterer Patienten mit Diabetes oder kardiovaskulären Erkrankungen, die nephrologisch relevante Arzneimittel einnahmen. Mit Hilfe eines computergestützten Medikationstools beurteilten die Apotheker die Medikation der Patienten. Einmal wöchentlich wurden die Therapievorschlüsse den Hausärzten in schriftlicher Form übermittelt. Die Hausärzte nahmen im Durchschnitt nur ca. 50% aller Empfehlungen direkt an. Gründe beinhalteten z. B., dass die Empfehlungen nicht immer den gesamten klinischen Kontext des Patienten mit einbezogen oder dass die Hausärzte vor der Durchführung von Änderungen zunächst Fachärzte konsultieren wollten [155]. Via-Sosa et al. untersuchten in Spanien die Umsetzungsrate von Empfehlungen öffentlicher Apotheker zur Arzneimitteldosierung bei Patienten mit CKD. Risikopatienten wurden in der Apotheke durch Messung des Serumkreatinins mit Ermittlung der Kreatinin-Clearance und der GFR identifiziert. Nach einer Medikationsanalyse und Ermittlung von ABPs wurden an die Hausärzte teilnehmender Patienten schriftliche Empfehlungen zu Medikationsanpassungen

übermittelt. Nur ca. 30% aller Interventionen wurden vom Hausarzt angenommen [156]. Pourrat et al. bewerteten in einer französischen Studie die Fähigkeit öffentlicher Apotheker, ABPs bei Patienten mit CKD zu identifizieren, und erfassten den Anteil der durch den Hausarzt umgesetzten Empfehlungen. Apotheker ließen Serumkreatininwerte von Risikopatienten für CKD mit einem Alter ≥ 65 Jahren und mindestens zwei Arzneimitteln gegen Diabetes oder Hypertonie ermitteln und schätzten die GFR. Bei einer eGFR < 60 ml/min analysierten die Apotheker die Medikation und erstellten Empfehlungen zu Optimierungen für den Hausarzt. Im Gegensatz zu Geerts et al. und Via-Sosa et al. wurde die klinische Relevanz der Intervention von einem Expertenteam aus Nephrologen und klinischen Pharmazeuten mit Erfahrung in der Arzneimitteltherapie von CKD-Patienten bewertet. Nur Empfehlungen auf Basis klinisch relevanter ABPs wurden an den Hausarzt weitergeleitet. Lediglich ein Drittel aller empfohlenen, klinisch relevanten Medikationsänderungen führten zu Anpassungen der Verschreibungen durch den Hausarzt. Als Ursachen wurden eine zu geringe Follow-up-Zeit und wie bei Via Sosa et al. eine geringere Akzeptanz des Apothekers als Fachmann in der Arzneimitteltherapie sowie eine grundsätzlich zu geringe Kooperation verschiedener Berufsgruppen im Gesundheitswesen angenommen [157].

Daten aus Untersuchungen, die sich mit der Umsetzung von Arzneimittelempfehlungen durch Hausärzte **nach dem Krankenhausaufenthalt** beschäftigen, zeigen unterschiedliche Ergebnisse [50, 231]. Larsen et al. fanden heraus, dass bei geriatrischen Patienten nach Entlassung aus dem Krankenhaus knapp 65% aller Arzneimitteländerungen im ambulanten Bereich fortgeführt wurden. Neu initiierte Arzneimitteltherapien wurden zu ca. 40% von Hausärzten umgesetzt [50]. Rouch et al. fanden eine Gesamtadhärenzrate der Hausärzte zu stationären Arzneimitteländerungen von 83%. Das Ergebnis relativiert sich, wenn man die Gründe für den Arzneimittelwechsel und die beteiligten Arzneimittelklassen betrachtet. Es wurden z. B. 75% aller oralen Antidiabetika, die während des Krankenhausaufenthaltes aufgrund fehlender Indikationen abgesetzt wurden, wieder verordnet [231].

Die Ergebnisse der **AMTS-CKD-Studie** lassen sich zwischen den Ergebnissen zu den Akzeptanzraten von Hausärzten zu Arzneimittelempfehlungen aus dem ambulanten Bereich in Medical Centern, Dialyse- oder Altenpflegeeinrichtungen und nach Krankenhausentlassungen einordnen.

Die Gründe für eine fehlende Umsetzung empfohlener Arzneimitteltherapien von Fachärzten nach Krankenhausaufenthalten oder von Apothekern im ambulanten Setting durch Hausärzte sind vielschichtig. Befragungen von Hausärzten in einer dänischen Studie zur Akzeptanz von Medikationsänderungen nach Krankenhausesentlassungen geriatrischer Patienten ergab, dass die Qualität der Entlassbriefe eine große Rolle spielt. Eine zu späte Zusendung und das Fehlen konkreter Anweisungen für den Hausarzt, z. B. bezüglich der Frage, welcher Blutwert in welchem zeitlichen Abstand überwacht werden soll oder warum bestimmte Arzneimittel angepasst wurden, erschweren die Umsetzung. Viele Hausärzte wünschten sich eine bessere direkte Zusammenarbeit und einen regelmäßigen Wissensaustausch über fachliche Themen. Weitere Gründe liegen in der Verantwortung der Patienten. Patienten werden häufig nicht direkt nach dem Krankenhausaufenthalt beim Hausarzt vorstellig, oder eine fehlende Adhärenz der Patienten zu Medikationsänderungen verhindert die Etablierung neuer Therapien [49]. Geringere Akzeptanzraten klinisch-pharmazeutischer Empfehlungen von Apothekern basieren auf anderen Gründen. Die meisten Autoren vermuten als Gründe für die geringe Umsetzungsrate, dass die interprofessionelle Zusammenarbeit zwischen Hausärzten und Apothekern in einigen Gesundheitssystemen noch nicht hinreichend etabliert und der Nutzen der Zusammenarbeit nicht bekannt ist [156, 213]. Ein häufig wiederkehrender Grund ist, dass die Empfehlungen nicht immer den gesamten klinischen Kontext des Patienten mit einbeziehen. Dadurch leidet das Vertrauen in die fachliche Kompetenz des Apothekers [155, 157, 213].

In der vorliegenden AMTS-CKD-Studie konnten die Ursachen geringerer Adhärenzen zu klinisch-pharmazeutischen Arzneimittelempfehlungen durch die gewählten Interventionstools beseitigt werden.

In der Kontroll- und in der Interventionsphase erfolgte die Erstellung der Empfehlungen im Ambulanzbrief überwiegend am selben Tag, an dem der Patient in der Ambulanz vorstellig wurde. Der Ambulanzbrief wurde durchschnittlich innerhalb von einer Woche an den Hausarzt versandt. Eine schnelle Übermittlung der Informationen wurde somit in beiden Phasen der Studie ermöglicht. Die klinisch-pharmazeutischen Empfehlungen des Apothekers zu Medikationsoptimierungen wurden in der Interventionsphase mit den Diagnosen und Therapieempfehlungen des Nephrologen im Ambulanzbrief kombiniert. Änderungen der Arzneimitteltherapie wurden detailliert unter Angabe der Begründung am Ende des Ambulanzbriefes zusammengefasst. Alle

Empfehlungen erfolgten unter Einbeziehung der klinischen Relevanz, da dem Apotheker die Krankheitsgeschichte, laborchemische Parameter, die aktuellen Diagnosen des Nephrologen und Informationen über patientenindividuelle Probleme mit der Medikation zur Verfügung standen. Mögliche Zweifel der Hausärzte an der Qualität pharmazeutischer Empfehlungen werden so umgangen. Die persönliche Beratung des Patienten zu seinen Arzneimitteln in der Interventionsphase reduziert den Faktor der Non-Adhärenz des Patienten als Fehlerursache in der Etablierung neuer Therapien.

Die Adhärenz der Hausärzte zu Entlassungsempfehlungen wird von den Hausärzten selbst höher eingeschätzt als von Fachärzten [47, 232]. Das zeigt, dass der Ambulanzbrief als einzige Maßnahme an der Schnittstelle zum Hausarzt nicht ausreicht, um die Adhärenz zu erhöhen und eine neue CKD-Therapie im ambulanten Setting zu etablieren. Diese Annahme wird durch die Studie von Pourrat et al. unterstützt [157]. Die Studie hat gezeigt, dass trotz klinischer Relevanz der erstellten Empfehlungen auch der persönliche Austausch eine wichtige Rolle spielt. Im Rahmen der interprofessionellen und interdisziplinären Schulung zwischen der Kontroll- und der Interventionsphase wurde ein persönlicher und fachlicher Austausch durch die Diskussion realer Patientenfälle ermöglicht sowie die Notwendigkeit einer engen Zusammenarbeit verdeutlicht. Die Bereitstellung der AMTS-Liste zusammen mit dem Ambulanzbrief konnte eine zusätzliche Unterstützung für die Hausärzte darstellen. Die Kombination der in der AMTS-CKD-Studie verwendeten Interventionstools erhöhte die Adhärenz der Hausärzte zu nephrologisch relevanten Arzneimittelempfehlungen in der Subgruppe der naiven Patienten und der Patienten mit einem bisherigen Kontakt mit dem Nephrologen auf 95%.

Unabhängig von den Interventionen der AMTS-CKD-Studie führte eine steigende Anzahl von Kontakten mit dem Nephrologen eigenständig zu einer erhöhten Adhärenz. Arzneimittelempfehlungen bei Patienten mit zwei oder mehr bisherigen Kontakten mit dem Nephrologen zeigten bereits in der Kontrollphase eine Adhärenz von mehr als 90%. Das impliziert, dass Hausärzte umso sensibler für spezialisierte Empfehlungen werden, je häufiger sie Empfehlungen erhalten und je länger sie mit dem Nephrologen zusammenarbeiten. Dies führt zu der Frage, ob häufigere Besuche als einzige Maßnahme ausreichen würden, um die Umsetzungsrate nephrologisch relevanter Arzneimittelempfehlungen durch den

Hausarzt zu erhöhen. In der Praxis finden Follow-up-Besuche in der nephrologischen Ambulanz in der Regel nach 3 bis 12 Monaten statt, abhängig vom Ausmaß der Niereninsuffizienz, den individuellen Versorgungsproblemen der Patienten und der Regelmäßigkeit weiterer Hausarztbesuche durch den Patienten. Daher würde der dritte Kontakt mit dem Nephrologen im Durchschnitt etwa 1,5 Jahre nach dem ersten Besuch stattfinden, in denen sich die CKD aufgrund einer inadäquaten Medikation deutlich verschlechtern kann. Die in dieser Zeit entstandenen Nierenschäden und Folgeerkrankungen sind möglicherweise nicht mehr reversibel. Unabhängig von den Kosten, die dem Gesundheitssystem durch häufigere Vorstellungen beim Nephrologen entstehen, ist es aus ethischer Sicht nicht vertretbar, diese längere Zeitspanne abzuwarten, bis eine ausreichende Adhärenz erreicht ist und nephrologisch relevante Arzneimittelempfehlungen im ambulanten Setting umgesetzt werden, wenn durch die Interventionen der AMTS-CKD-Studie und multidisziplinäre Zusammenarbeit bereits nach dem ersten Besuch eine verbesserte AMTS erreicht werden kann.

5.3.1 Adhärenz des Hausarztes zu spezifischen Empfehlungsarten

Insgesamt konnten in der Kontroll- und in der Interventionsphase über 80% (KG 84%, IG 83%) aller Arzneimittelempfehlungen an T2 in die Adhärenzbewertung mit einbezogen werden. Der nicht signifikante Unterschied zwischen der Anzahl der bewertbaren Empfehlungen in der Kontroll- und der Interventionsgruppe ($p=0.527$) zeigt, dass die Erhöhung der Adhärenz des Hausarztes in der Interventionsphase nicht auf eine höhere Anzahl an Empfehlungen zurückzuführen ist. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die Zusammenarbeit des Nephrologen und des Apothekers die Qualität der übermittelten Arzneimittelempfehlungen erhöht und die Adhärenz des Hausarztes positiv beeinflusst.

Die Adhärenz des Hausarztes ist signifikant höher in den Empfehlungskategorien, die auf den am häufigsten detektierten ABP-Kategorien beruhen (vgl. Kapitel 4.4.1 Klassifikation nach ABDA und Kapitel 4.4.2 Klassifikation nach DokuPIK). Die Empfehlung zum Absetzen eines Arzneimittels wurde getroffen bei Kontraindikationen, bei der Einnahme von Arzneimitteln ohne vorliegende Indikation oder bei ungeeigneter Therapiedauer. Falls Indikationen bestanden, die noch nicht therapiert wurden, empfahl der Nephrologe das Ansetzen eines neuen Arzneimittels. Unter- oder Überdosierungen sowie ungeeignete Dosierungsintervalle gingen mit Empfehlungen zur Dosisreduktion oder -steigerung oder zur Änderung des Dosierungsintervalls einher.

Gheewala et al. untersuchten die Art und Häufigkeit von ABPs in der Medikation von Patienten mit CKD in Altenpflegeeinrichtungen in Australien und die Akzeptanzrate des Hausarztes zu verschiedenen Arten klinisch-pharmazeutischer Empfehlungen eines Apothekers. Die Akzeptanzraten für Dosisänderungen und das Ansetzen oder Absetzen von Arzneimitteln lagen zwischen 70 und 80% [160]. Im Vergleich zur Studie von Gheewala et al. wurden die Empfehlungen der Nephrologen mit denen des Apothekers kombiniert, was die höhere Akzeptanzrate zu dieser Art der Empfehlungen von 80-90% in der AMTS-CKD-Studie erklären könnte. Die Ergebnisse der AMTS-CKD-Studie decken sich mit den Ergebnissen von Rouch et.al., welche die Akzeptanzrate von Hausärzten zu stationären Medikationsänderungen geriatrischer Patienten bis zu einem Monat nach Entlassung aus dem Krankenhaus untersuchten. Das Medikationsmanagement auf der Geriatrie wurde gemeinsam von Ärzten und Apothekern durchgeführt. Die

Apotheker teilten den Hausärzten in den Entlassungsbriefen zusätzlich alle Gründe für jede während des Krankenhausaufenthaltes vorgenommene Änderung der Medikation mit. Bezüglich der Empfehlungen zum Absetzen, Ansetzen und zu Dosisänderungen konnten Rouch et al. Akzeptanzraten des Hausarztes von 80-90% finden. Da die Empfehlungen an den Hausarzt aus der Zusammenarbeit von Ärzten und Apothekern entstanden sind und detaillierte Gründe für Medikationsänderungen angegeben wurden, lassen sich die Ergebnisse mit denen der AMTS-CKD-Studie vergleichen, obwohl das Patientenkollektiv von Rouch et al. sich auf geriatrische Patienten insgesamt und nicht ausschließlich auf CKD-Patienten bezieht [231].

Der Grund dafür, dass bei nur 5 von 11 Empfehlungsarten eine signifikante Steigerung der Adhärenz beobachtet werden konnte, könnte auf die geringe absolute Anzahl der übrigen, detektierten Empfehlungsarten zurückzuführen sein. Wie die Anhänge 19 und 20 (Art und Häufigkeit konkreter Arzneimittelempfehlungen in der Kontrollgruppe und in der Interventionsphase) zeigen, wurden die Empfehlungen *Wechsel eines Arzneimittels, DANI, Änderung des Einnahmezeitpunktes, Indikation prüfen, Keine Dosisänderung, Pausieren der Einnahme* und *Einsatz mit Vorsicht unter Monitoring* in einem wesentlich geringeren Umfang gegeben als die anderen Empfehlungsarten. Die Ausnahme bildet die Empfehlungsart *Keine Einnahme*, deren absolute Häufigkeit mit den signifikanten Kategorien zwar vergleichbar ist, die aber dennoch keine signifikante Steigerung der Adhärenz zeigt. Diese Kategorie betrifft sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Interventionsgruppe fast ausschließlich NSARs. Die hohe Adhärenz zu dieser Kategorie von über 90% in der Kontroll- und Interventionsphase zeigt, dass den Hausärzten die Kontraindikation von NSARs bei CKD-Patienten bereits bewusst ist.

5.3.2 Nicht bewertbare Adhärenzen des Hausarztes

Der Anteil nicht bewertbarer Adhärenzen unterscheidet sich bis auf die Kategorie *Arzneimittleinnahme an T0 vom Patienten fehlerhaft berichtet* nicht signifikant zwischen der Kontroll- und der Interventionsphase. Die Adhärenz des Hausarztes konnte in beiden Gruppen bei ca. 15% der Medikationsempfehlungen nicht bewertet werden. Die Gruppen sind bezüglich des Anteils nicht bewertbarer Adhärenzen vergleichbar. Die Rekrutierung der Patienten in die Interventionsgruppe wurde aus zeitlichen Gründen früher als geplant beendet, so dass weniger Patienten in die Interventionsgruppe als in die Kontrollgruppe rekrutiert wurden. Der vergleichbare Anteil nicht bewertbarer Adhärenzen in beiden Gruppen zeigt, dass die erreichte höhere Adhärenz in der Interventionsgruppe eine Konsequenz der Kombination gewählter Interventionstools ist und nicht auf eine signifikant höhere Anzahl nicht bewertbarer Adhärenzen in der Interventionsgruppe beruht. Der signifikante Unterschied zwischen Kontroll- und Interventionsphase in der Kategorie *Arzneimittleinnahme an T0 vom Patienten fehlerhaft berichtet* ist im Studiendesign begründet. In der Interventionsphase erfolgte zusätzlich zur Arzneimittelanamnese des Nephrologen eine ausführliche Arzneimittelanamnese durch den Apotheker. Die Basis der Anamnese bildete ein vom Patienten in der Ambulanz vorgelegter Medikationsplan oder die in der Ambulanzakte dokumentierte Medikation der letzten Vorstellung. Gemeinsam mit dem Patienten wurde im persönlichen Gespräch jedes einzelne Arzneimittel mit der vorliegenden Dokumentation abgeglichen. Es wurden gezielte Fragen zu bestehenden Indikationen sowie der Art der Einnahme jedes Arzneimittels gestellt. Dadurch konnten Arzneimitteldiskrepanzen zwischen der dokumentierten Medikation, der ärztlichen Verordnung und der tatsächlichen Einnahme durch den Patienten leichter aufgedeckt und die Dokumentation korrigiert werden.

In der Kontrollphase erfolgte die Arzneimittelanamnese nur durch den behandelnden Nephrologen. In der nephrologischen Ambulanz findet die Sprechstunde montags bis donnerstags zwischen 09:00 und 11:00 Uhr statt. Im Durchschnitt betreut der Nephrologe 8-10 Patienten pro Tag, so dass sich eine Behandlungszeit von 10 bis 15 Minuten pro Patient ergibt. Aufgrund dieser kurzen Zeitspanne ist der Nephrologe auf unmittelbar korrekte Angaben des Patienten zu seinen Arzneimitteln angewiesen. Daher kann es sein, dass Arzneimitteldiskrepanzen nicht sofort detektiert werden. Der Nutzen einer umfassenden Arzneimittelanamnese zur Verringerung von

Arzneimitteldiskrepanzen als Bestandteil eines verbesserten Schnittstellenmanagements konnte bereits in verschiedenen Studien gezeigt werden [163, 233-235]. Der signifikant niedrigere Anteil nicht bewertbarer Adhärenzen durch fehlerhafte Angaben des Patienten zu seiner Medikation in der Interventionsgruppe bestätigt den Vorteil der Zusammenarbeit von Nephrologe und Apotheker.

Die häufigsten Gründe für nicht bewertbare Adhärenzen stellen sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsgruppe die Ursachen *AZM nicht in den Ambulanzbrief übernommen* (KG 17%; IG 31%) und *AZM vom Hausarzt neu angesetzt* (KG 30%, IG 30%) dar. In der Interventionsgruppe ist der Anteil der Arzneimittel, die nicht in den Ambulanzbrief übernommen wurden, fast doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe wurden im Rahmen der Arzneimittelanamnese des Apothekers auch OTC-Präparate, die der Patient eigenständig einnimmt oder spezielle Arzneiformen wie Inhalatoren oder Augentropfen erfasst. Diese Gruppen sind häufig nicht auf den Medikationsplänen der Hausärzte zu finden. Zudem spielen diese Arzneimittel eine untergeordnete Rolle für den Nephrologen, da sie nicht nephrologisch relevant sind. Daher könnte ihnen bei der Erstellung des Ambulanzbriefes weniger Beachtung geschenkt worden sein.

Das Ansetzen neuer Arzneimittel durch den Hausarzt war für ein Drittel aller nicht bewertbaren Adhärenzen verantwortlich. Zwischen dem Zeitpunkt der Rekrutierung und dem 6-Monats-Follow-up änderte sich bei einigen Patienten die klinische Situation, auf die der Hausarzt reagieren musste. Eine Verschlechterung der Einstellung der Hypertonie oder die Zunahme von Ödemen machten das Ansetzen weiterer Antihypertensiva oder Diuretika notwendig. Das Auftreten von Schmerzen, Schlaflosigkeit oder Depressionen bedarf der Therapie mit weiteren Arzneimittelgruppen. Da diese neuen Therapien nicht auf einer Empfehlung des Nephrologen beruhten, konnten sie nicht bewertet werden.

5.4 Arzneimittelbezogene Probleme

Im Durchschnitt wurden die Patienten mit 2-3 ABPs pro Patient in der nephrologischen Ambulanz vorstellig. Diese Anzahl deckt sich mit den Ergebnissen anderer Studien über ABPs bei CKD-Patienten aus dem ambulanten Bereich [160, 171, 196, 236].

In der Interventionsgruppe nahm die Anzahl der ABPs bei Entlassung aus der Ambulanz (T_{0NE}) und beim 6-Monats-Follow-up (T2) insgesamt und in jeder Subgruppe signifikant ab. Die Anzahl der ABPs bei Vorstellung (T_{0HA}) konnte zwar in der Interventionsgruppe bezogen auf alle Patienten insgesamt signifikant reduziert werden, nicht jedoch nach Subgruppe. Das bedeutet, dass die naiven Patienten, Patienten mit einem und ≥ 2 bisherigen Kontakten mit dem Nephrologen in der Interventionsphase nicht mit signifikant weniger ABPs beim Nephrologen vorstellig wurden. Zwischen der Interventions- und der Kontrollphase erfolgten die Fortbildungsveranstaltungen für Hausärzte. In den Schulungen wurden zum einen die AMTS-Liste als unterstützende Entscheidungshilfe für eine adäquate Arzneimitteltherapie vorgestellt und zum anderen anhand realer Patientenfälle verschiedene Probleme und Lösungen in der Arzneimitteltherapie von Patienten mit CKD diskutiert. Die nicht signifikant unterschiedliche Anzahl an ABPs pro Patient in der Kontroll- und in der Interventionsgruppe zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Ambulanz nach Subgruppe zeigt, dass eine Schulung zwischen den Phasen ohne weitere Interventionen nicht ausreicht, um die Anzahl der ABPs in der ambulanten Versorgung kontinuierlich zu reduzieren (vgl. Tabelle 18). Erst die Kombination der Interventionen des Nephrologen und des Apothekers, bestehend aus einem Medikationsmanagement, detaillierten Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie im Ambulanzbrief, Bereitstellung der AMTS-Liste und Beratung des Patienten durch den Apotheker, erreichte bei Entlassung aus der Ambulanz (T_{0NE}) und beim 6-Monats-Follow-up (T2) eine signifikante Reduktion der ABPs.

In der Interventionsgruppe wurde zum Zeitpunkt T_{0NE} durch die enge Zusammenarbeit des Apothekers mit dem Nephrologen und die Kombination der klinisch-pharmazeutischen und nephrologischen Empfehlungen die geringste Anzahl an ABPs pro Patient mit 0,3-0,5 ABPs pro Patient erreicht. Verglichen mit der Kontrollgruppe wurde die Anzahl der ABPs insgesamt sowie nach Subgruppen durchschnittlich um 0,8-1,6 ABPs pro Patient signifikant gesenkt. Die fast vollständige Eliminierung der ABPs zum Zeitpunkt T_{0NE} beweist die erfolgreiche

Zusammenarbeit des Apothekers und des Nephrologen, um ABPs zu erkennen und zu lösen. Der Vorteil eines direkten Austausches zwischen Apothekern und Ärzten konnte auch durch andere Studien bestätigt werden. Tesfaye et al. verglichen in einem systematischen Review Studien, die sich mit der Prävalenz unangemessener Verschreibungen bei Patienten mit CKD und den Auswirkungen verschiedener Interventionen befassten [237]. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass der direkte Austausch von Ärzten und Apothekern klinisch relevante ABPs effektiver identifiziert und gemeinsame Therapieentscheidungen die Häufigkeit unangemessener Verschreibungen am stärksten reduzieren.

Die größte Reduktion der ABPs um 1,3-1,9 ABPs pro Patient in der Interventionsphase konnte insgesamt und in jeder Subgruppe an T2 beobachtet werden. Das zeigt, dass die gewählten Interventionen ABPs längerfristig reduzieren können. Die Subgruppe der Patienten mit ≥ 2 bisherigen Kontakten mit dem Nephrologen zeigt an allen Untersuchungszeitpunkten in der Kontrollgruppe die höchste Anzahl an ABPs pro Patient. An T_{0NE} und T2 konnten die ABPs in dieser Subgruppe in der Interventionsphase durchschnittlich um 1,6 und 1,9 ABPs pro Patient gesenkt werden. Patienten mit ≥ 2 bisherigen Kontakten mit dem Nephrologen profitierten somit am meisten von der ABP-Reduktion. Eine höhere Anzahl an ABPs kann in einem längerer Krankheitsverlauf und einer komplexeren Therapie begründet sein. Die Subgruppe der Patienten mit ≥ 2 bisherigen Kontakten mit dem Nephrologen schließt sowohl Patienten mit drei bisherigen Kontakten als auch Patienten, die bereits seit mehreren Jahren in nephrologischer Behandlung sind und bereits 10 oder mehr bisherige Kontakte mit dem Nephrologen hatten, ein. Patienten dieser Subgruppe leiden somit bereits länger an einer CKD als die Patienten der anderen Subgruppen. Je länger eine CKD besteht, desto höher ist die Gefahr, dass sich Grunderkrankungen verschlechtern und sich weitere Begleit- und Folgeerkrankungen entwickeln. Eine gesteigerte Multimorbidität erfordert die zusätzliche Konsultation verschiedener Fachärzte und den Einsatz weiterer Arzneimittel. Die Arzneimitteltherapien werden komplexer, so dass ABPs nicht immer auf den ersten Blick erkannt werden können. In der Interventionsphase konnte das umfassende Medikationsmanagement des Apothekers auch bei komplexeren Therapien ABPs detektieren und lösen. Bemerkenswert ist, dass auch die Subgruppe der naiven Patienten ähnliche Verhältnisse bezüglich der Anzahl der ABPs pro Patient zeigt.

Die Anzahl der ABPs steigt sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsgruppe zwischen T_{0NE} und T2 an. Mögliche Gründe für den Anstieg der ABPs sind das Nichterreichen einer absoluten Adhärenz durch den Hausarzt insgesamt, Medikationsänderungen durch andere Fachärzte oder zwischenzeitliche Aufenthalte im Krankenhaus. Darüber hinaus kann keine vollständige Compliance des Patienten zu den Empfehlungen des Apothekers, z. B. bezüglich der Einhaltung von Einnahmeabständen oder der Auswahl geeigneter Arzneimittel zur Selbstmedikation, erreicht werden. Zusätzlich konnten bereits zum Zeitpunkt der Rekrutierung unvermeidbare ABPs vorliegen, die nach Risikoabschätzung zugunsten des Therapieerfolges in Kauf genommen werden mussten. Positiv ist, dass die Zunahme der ABPs zwischen T_{0NE} und T2 in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe geringer war. Der Unterschied in der Anzahl der ABPs zwischen T_{0NE} und T2 insgesamt und in allen Subgruppen variiert in der Interventionsgruppe zwischen 0,2 und 0,5 ABPs pro Patient und in der Kontrollgruppe zwischen 0,6 und 1,4 ABPs. In der Kontrollgruppe ist der Anstieg der ABPs insgesamt sowie in allen Subgruppen signifikant, während die Anzahl der ABPs pro Patient in der Interventionsgruppe in der Subgruppe der Patienten mit 1 und ≥ 2 bisherigen Kontakten mit dem Nephrologen nicht signifikant steigt. Das zeigt, dass die kontinuierlichen Interventionsmaßnahmen der AMTS-CKD-Studie die ABPs längerfristig reduzieren können.

5.4.1 Klassifikation nach ABDA und DokuPIK

Die Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA) zeigte in ihrem Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement Möglichkeiten einer systematischen Prüfung auf ABPs in Abhängigkeit von unterschiedlichen Typen der Medikationsanalyse auf [165]. Das Grundsatzpapier basiert auf der Tatsache, dass die ABDA als Mitglied des Pharmaceutical Care Network Europe (PCNE) maßgeblich an der Entwicklung der Definitionen und Systematik des Begriffs der Medikationsanalyse beteiligt war. Im Grundsatzpapier werden internationale Begrifflichkeiten zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement vereinheitlicht, aber auch die nationale Gesetzeslage mit einbezogen, wie z. B. die Aufnahme des Medikationsmanagements als pharmazeutische Tätigkeit in die Apothekenbetriebsordnung in Deutschland [238]. Auf Basis des Grundsatzpapiers erarbeitete die ABDA weitere nationale Leitlinien und Arbeitshilfen und entwickelte so einen offiziellen Standard zur Durchführung der Medikationsanalyse in Deutschland. Daher wurden in der vorliegenden Studie die im Grundsatzpapier aufgeführten ABP-Kategorien der umfassenden Medikationsanalyse zur Einteilung der detektierten ABPs verwendet.

DokuPIK (Dokumentation Pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus) ist eine validierte Online-Datenbank des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA) zur Dokumentation von ABPs und pharmazeutischen Interventionen im Krankenhaus. Die Datenbank bietet allen Krankenhausapothekern die Möglichkeit, aufgetretene Medikationsfehler und zusätzlich daraus resultierende pharmazeutische Interventionen individuell zu dokumentieren und auszuwerten.

Der Vorteil der Dokumentation der ABPs nach ABDA besteht in der Möglichkeit, Probleme aus dem Bereich der Arzneimittelanwendung detaillierter zu erfassen. Es stehen eigene Kategorien für *Anwendungsprobleme*, wie z. B. das Teilen einer Tablette ohne Bruchkerbe, *ungeeignete Darreichungsformen*, wie z. B. der Einsatz von Retardtabletten zur akuten Schmerzbehandlung, *ungeeignete Therapiedauer*, *Arzneimittel- und Nahrungsmittel-Interaktionen* sowie *ungeeignete Einnahmezeitpunkte* zur Verfügung. In DokuPIK werden diese genannten Probleme unter der Kategorie *Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft* zusammengefasst. Der Vorteil von DokuPIK besteht in der 2019 publizierten Validierung des Online-Tools [174].

Aufgrund der unterschiedlichen Vorteile beider Klassifikationssysteme wurden die ABPs zusätzlich zur Einteilung nach ABDA auch mit DokuPIK erfasst und ausgewertet. Es existieren aktuell keine Studien zum Vergleich beider Klassifikationssysteme.

Untersuchungszeitpunkt T_{0HA}: Vorstellung in der nephrologischen Ambulanz

Nach beiden Kategorisierungssystemen wurden ABPs in ca. 70% aller untersuchten Kategorien in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe gesenkt (ABDA: 71%, DokuPIK 67%). Innerhalb dieser Kategorien wurden signifikante Senkungen bei annähernd 20% der ABP-Kategorien (ABDA: 25%, DokuPIK 20%) erreicht. Patienten der Interventionsgruppe wurden mit signifikant weniger Arzneimitteln ohne vorliegende Indikation und Nebenwirkungen vorstellig. Die Auswertung der absoluten Anzahl der ABPs an T_{0HA} hat gezeigt, dass die Schulungsmaßnahmen für Hausärzte zwischen der Kontroll- und der Interventionsphase als Intervention nicht ausreichen, damit die Patienten mit signifikant weniger ABPs in der Interventionsphase vorstellig werden. Bezogen auf die auftretenden ABP-Kategorien scheinen die Schulungsmaßnahmen jedoch einen positiven Beitrag geleistet zu haben, da Patienten mit weniger verordneten Arzneimitteln ohne Indikation und mit weniger unerwünschten Arzneimittelwirkungen in der Interventionsphase vorstellig wurden.

In der Interventionsgruppe wurden mehr ABPs in den Kategorien der Arzneimittelanwendung, des evidenzbasierten Einsatzes sowie der Patienten-Compliance detektiert als in der Kontrollgruppe. Die Ursachen der höheren Detektionsrate liegen in der umfassenden Medikationsanalyse und in einem ausführlichen, persönlichen Beratungsgespräch mit dem Patienten nach der nephrologischen Konsultation durch den klinischen Pharmazeuten in der Interventionsgruppe. Gezielte Fragen zur Arzneimittelanwendung, zu den Indikationen und der tatsächlichen Einnahme der Arzneimittel durch den Patienten konnten individuelle Probleme detaillierter erfassen, als es in der Kontrollgruppe möglich war.

Die am häufigsten detektierten ABP-Kategorien bei Vorstellung betrafen noch nicht therapierte Indikationen, ungeeignete Arzneimitteldosierungen und

Dosierungsintervalle sowie Kontraindikationen. Patienten werden vom Hausarzt zum Nephrologen überwiesen, da der Hausarzt eine akute Abnahme der Nierenfunktion entdeckt hat oder er die Progression eines chronischen Verlaufs eigenständig nicht ausreichend eindämmen konnte. Aufgrund der reduzierten Nierenfunktion ist bei den ersten nephrologischen Vorstellungen zu erwarten, dass manche Arzneimittel bereits kontraindiziert sind oder ihre Dosierung oder Dosierungsintervalle angepasst werden müssen. Im Rahmen der nephrologischen Behandlung werden durch eine weiterführende Diagnostik und die Bestimmung spezieller, laborchemischer Parameter weitere Folgeerkrankungen vom Nephrologen diagnostiziert, die den Einsatz zusätzlicher Arzneimittel erfordern, wie z. B. den Einsatz eines hochdosierten Vitamin D-Präparates zur Therapie eines sekundären Hyperparathyreoidismus. Daher ist *Indikation ohne Arzneimittel* die am häufigsten detektierte ABP-Kategorie bei T0.

Diese Ergebnisse decken sich mit anderen Studien aus dem ambulanten Setting. Belaiche et al. untersuchten in einer sechsmonatigen, prospektiven Studie das Auftreten von ABPs bei ambulanten CKD-Patienten in der nephrologischen Ambulanz der Universitätsklinik in Grenoble (Frankreich). Vor der Konsultation des Nephrologen wurde die Medikation der CKD-Patienten von einem klinischen Pharmazeuten analysiert, die Patienten zu nephrologischen Erkrankungen sowie den eingesetzten Arzneimitteln beraten und Arzneimittelempfehlungen für den Nephrologen erstellt. Die am häufigsten detektierten ABP-Kategorien waren nicht behandelte medizinische Indikationen (31,7%) und ungeeignete Dosierungen (19%). Anämie und Calcium/Vitamin D-Stoffwechselstörungen nahmen den Hauptanteil der Indikationen ohne aktuelle Arzneimitteltherapie ein. Beide Indikationen stellen Folgeerkrankungen der CKD dar, deren Therapie in den Zuständigkeitsbereich des Nephrologen fällt. Ungeeignete Dosierungen lagen vorwiegend bei Arzneimitteln des kardiovaskulären Systems wie Diuretika und RAAS-Inhibitoren vor. Diese Arzneimittelgruppen werden am häufigsten vom Nephrologen in der Dosierung angepasst, um die Progression der CKD zu verlangsamen und die Einstellung von Grunderkrankungen zu verbessern. Der Nachteil der Studie von Belaiche et al. besteht in der geringen Patientenzahl von 67 ausgewerteten Patienten innerhalb von sechs Monaten. Zusätzlich wurde kein Follow-up durchgeführt, um den Erfolg klinisch-pharmazeutischer Interventionen zu überprüfen [239]. Gheewala et al. untersuchten ABPs bei Patienten mit CKD in Altenpflegeeinrichtungen in Australien. Die ABPs wurden nach einem nationalen Dokumentationssystem klassifiziert. Auf Basis von 911 klinisch-pharmazeutischen

Medikationsanalysen wurden 2712 ABPs detektiert, von denen 22% in einer unbehandelten oder nicht ausreichend behandelten Indikation begründet waren [160]. In einer weiteren französischen Studie konnten Pourrat et al. drei Jahre nach Veröffentlichung der Ergebnisse von Belaiche et. al. ebenfalls die meisten ABPs im Bereich ungeeigneter Arzneimitteldosierungen in der Medikation ambulanter CKD-Patienten finden [157].

Die Kategorie *Verordnung/Dokumentation unvollständig/fehlerhaft (AM11)* zählt zu den fünf am häufigsten detektierten ABP-Kategorien nach DokuPIK, da sie Probleme bezüglich der Arzneimittelanwendung zusammenfasst, die in der Klassifikation nach ABDA einzeln erfasst werden können. Die Kategorie *Ungeeignete bzw. unzweckmäßige Arzneimittelauswahl (Evidenz) (AM6)* nach ABDA und *Ungeeignetes/nicht am besten geeignetes Arzneimittel für die Indikation (AM10)* nach DokuPIK nehmen vergleichbare Werte ein.

Untersuchungszeitpunkte T_{0NE} und T2: Entlassung aus der nephrologischen Ambulanz und 6-Monats-Follow-up

Nach beiden Kategorisierungssystemen wurden sowohl an T_{0NE} als auch an T2 ABPs in 90% aller untersuchten Kategorien in der Interventionsgruppe im Vergleich mit der Kontrollgruppe gesenkt (ABDA: 94%, DokuPIK 87%). Innerhalb dieser Kategorien wurden an T_{0NE} signifikante Senkungen in mehr als der Hälfte (ABDA: 56%, DokuPIK 54%) und an T2 in mehr als 60% der ABP-Kategorien (ABDA: 69%, DokuPIK 62%) erreicht. Nach beiden Klassifikationssystemen zeigten die Patienten der Interventionsgruppe an T_{0NE} und an T2 signifikant weniger nicht therapierte Indikationen und eine geringere Anzahl an Arzneimitteln, für die keine Indikation vorlag. Weiterhin wurden Probleme, die die Anwendung von Arzneimitteln, die Adhärenz zur Einnahme und die Arzneimitteldosierung betrafen, signifikant reduziert. An T_{0NE} wurde nach ADKA DokuPIK eine signifikante Reduktion auch für kontraindizierte Arzneimittel gefunden, nach ABDA jedoch nicht. Der Grund liegt hier in der Aufteilung der Kategorie *Kontraindikation* im Klassifikationssystem der ABDA in *Kontraindikation aufgrund von Erkrankungen (K1)* und *Kontraindikationen aufgrund des Alters (K2)*. An T2 konnten sowohl nach dem Klassifikationssystem der ABDA als auch nach DokuPIK zusätzliche signifikante Reduktionen für Kontraindikationen und unerwünschte Arzneimittelwirkungen erreicht werden.

Die signifikante Senkung der ABPs an T_{0NE} in über der Hälfte der untersuchten Kategorien zeigt den Vorteil der Kombination der nephrologischen und pharmazeutischen Expertise zur Verbesserung der AMTS bei CKD-Patienten. Mehrere Reviews haben bereits nachgewiesen, dass die interprofessionelle Zusammenarbeit mit einem Apotheker das Medikationsmanagement verbessern kann, um die Therapie von Begleit- und Folgeerkrankungen zu optimieren [38-40, 42]. Die Ergebnisse der AMTS-CKD-Studie zur verstärkten Reduktion von Indikations-, Dosierungs- und individuellen Anwendungsproblemen unterstützen diese Erkenntnisse.

Verdoorn et al. untersuchten die Identifizierung von ABPs durch eine Medikationsanalyse vor und nach Einführung eines elektronischen Clinical Decision Support Systems (CDSS). Sie fanden heraus, dass zwar die Detektionsrate der ABPs steigt, die Lösungsrate der ABPs jedoch signifikant niedriger war als die von ABPs, die ohne die Hilfe von CDSS identifiziert wurden. Sie fanden heraus, dass Empfehlungen auf Grundlage von ABPs, die aus einem

individuellen Patientengespräch hervorgehen, wie z. B. suboptimale Therapien, Non-Adhärenz oder unerwünschte Arzneimittelwirkungen, häufiger vom Patienten angenommen und umgesetzt werden, da sie eine höhere Relevanz für den Patienten haben [236]. Als Ursache für die anhaltende Reduktion von Anwendungsproblemen, Non-Adhärenz und unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach 6 Monaten bei T2 kann daher auch in der AMTS-CKD-Studie zusätzlich die Beratung des Patienten durch den Apotheker an T0 und T1 angenommen werden.

Der Anteil der signifikant reduzierten ABP-Kategorien steigt innerhalb der Untersuchungszeitpunkte an, was den Erfolg der verwendeten unterschiedlichen Interventionen zeigt. Konnten an T0_{HA} durch Schulungsmaßnahmen zwischen der Kontroll- und der Interventionsgruppe nur annähernd 20% der ABP-Kategorien signifikant gesenkt werden, waren es an T0_{NE} durch die Zusammenarbeit des Nephrologen und des Apothekers sowie aufgrund der individuellen Beratung des Patienten bereits über 50%. In Kombination mit umfangreicheren, detaillierteren Empfehlungen im Ambulanzbrief und der Bereitstellung der AMTS-Liste für den Hausarzt stieg der Anteil an T2 auf über 60 % an. Das beweist, dass der größte Erfolg in der ABP-Reduktion nur durch eine Kombination aus Schulungen und interprofessioneller Zusammenarbeit sowie unter Einbezug des Patienten erreicht werden kann.

Die ABP-Kategorien *Arzneimittelallergie oder anamnestische Faktoren nicht berücksichtigt, Doppelverordnung, ungeeignete Arzneimittelform für die Indikation oder TDM nicht beachtet* konnten nur in einer geringeren absoluten Häufigkeit detektiert werden. Das könnte erklären, warum diese Kategorien nicht signifikant gesenkt wurden. Des Weiteren kann es sein, dass *nicht am besten geeignete Arzneimittel für die Indikation oder Interaktionen* zugunsten einer insgesamt erfolgreichen Therapie in Kauf genommen werden.

In der Kontrollgruppe steigen die ABPs zwischen T0_{NE} und T2 in 50-70% aller Kategorien signifikant an (ABDA: 67%, DokuPIK 50%), während in der Interventionsgruppe ein signifikanter Anstieg nur in 10-20% aller Kategorien beobachtet werden kann (ABDA: 18%, DokuPIK 10%). Die Kategorie *Indikation ohne Arzneimittel* steigt sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsgruppe

signifikant an. Diese Kategorie wurde in der Kontrollgruppe an allen Untersuchungszeitpunkten am häufigsten detektiert und konnte in der Interventionsgruppe am stärksten reduziert werden. Der Anstieg zwischen T_{0NE} und T₂ beträgt nur ca. 10%. Dadurch, dass keine absolute Adhärenz des Hausarztes erreicht werden konnte, bestehen bei einigen Patienten weiterhin Indikationen, die noch nicht therapiert werden. Trotz des signifikanten Anstieges werden die Patienten der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe mit 20% (ABDA: 18,4%, DokuPIK 20,2%) weniger ABPs im Bereich nicht therapierter Indikationen an T₂ vorstellig. Daher können die Interventionen der AMTS-CKD-Studie auch für diese Kategorie als Erfolg gewertet werden.

5.5 Adhärenz des Patienten

In der Literatur finden sich Adhärenzraten für Patienten mit CKD von 15-60% [240, 241]. In den meisten Studien wurde die Adhärenz mittels Selbsterhebungstool in Form eines Fragebogens ermittelt. Aufgrund unterschiedlicher Adhärenz-Scores mit verschiedenen Grenzwertdefinitionen zur Bewertung der Non-Adhärenz ist es schwierig, die Ergebnisse verschiedener Studien international zu vergleichen. Die Adhärenz des Patienten wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst, die patientenindividuell unterschiedliche Gewichtungen haben können. Die Komplexität des Therapieregimes und die Art der Erkrankungen, soziodemografische Faktoren wie z. B. soziales Umfeld, Geschlecht, sozioökonomischer Status oder Bildungsstand sowie das Wissen des Patienten über seine Erkrankung und Therapien stellen die Hauptfaktoren für eine Non-Adhärenz dar [210, 240, 242]. Insbesondere die Vorstellungen und Wünsche des Patienten zu seiner Arzneimitteltherapie können sich je nach der Entwicklung von Krankheitsverläufen, mit steigender Therapiedauer oder bei Anpassungen der Medikation verändern. Infolgedessen ändert sich auch die Adhärenz des Patienten. Die Adhärenz kann daher eher als variabler Prozess denn als absoluter Zustand angesehen werden. Das bedeutet, dass jeder Patient im Laufe seiner Therapie temporär von Non-Adhärenz betroffen sein kann. Daher definierten die Studien von Horne et al. zur Entwicklung des MARS-Fragebogens sowie von Mahler et al. zur Übersetzung und Evaluation des MARS-Fragebogens in Deutschland keine Grenzwerte für den MARS-Score, ab denen ein Patient als non-adhärenz gilt. Der MARS-Score bietet nur die Möglichkeit, die Patienten als mehr adhärenz oder weniger adhärenz zu bewerten [211, 243]. Folglich wurden in der AMTS-CKD-Studie Patienten als unvollständig adhärenz kategorisiert, wenn sie einen MARS-Gesamtscore unter 25 oder einen MARS-Summenscore für Item 2-5 (bewusste Non-Adhärenz) unter 20 erreichten. Um auch den Vergleich mit Studien zu ermöglichen, die die Adhärenz nicht mittels MARS-Fragebogen erhoben haben, wurde zusätzlich zum MARS-Score der prozentuale Anteil der Patienten mit einer unvollständigen Adhärenz ermittelt.

Der nahezu konstante MARS-Score zum MARS Item 1 in beiden Rekrutierungsgruppen und Untersuchungszeitpunkten zeigt, dass durch die Interventionen der AMTS-CKD-Studie die unbeabsichtigte Non-Adhärenz nicht reduziert werden konnte.

Die unbeabsichtigte Non-Adhärenz beruht laut Horne et al. auf Barrieren, die Patienten daran hindern, Medikamente wie vorgeschrieben einzunehmen. Diese Barrieren entstehen durch patientenindividuelle Beschränkungen wie z. B. Defizite im Gedächtnis (z. B. das Vergessen der Medikamenteneinnahme), in der Geschicklichkeit (z. B. Schwierigkeiten beim Öffnen von Dosettchen oder bei der Anwendung von Applikatoren wie Inhalatoren oder Injektionspens) oder im Wissen des Patienten (z. B. Unkenntnis über die Notwendigkeit, rechtzeitig ein Folgerezept zu besorgen) [210, 240, 242]. Im Rahmen der Beratung des Patienten in der Interventionsphase wurde auch die Bedeutung einer korrekten Arzneimittelanwendung für den Therapieerfolg erläutert und die Eigenverantwortung des Patienten verdeutlicht. Die Beratung des Apothekers hat wahrscheinlich dazu beigetragen, dass sich die Unwissenheit des Patienten als Ursache für unbeabsichtigte Non-Adhärenz reduziert. Das könnte erklären, warum trotz des nahezu konstanten, durchschnittlichen MARS-Scores der Anteil unbeabsichtigt non-adhärenter Patienten in der Interventionsgruppe von T0 zu T2 um ca. 10% zurückging.

Der Anteil für unbeabsichtigte Non-Adhärenz in der AMTS-CKD-Studie war geringer als in der Studie von Stange et al., die den Einfluss des Wechsels von Versorgungsebenen auf die Adhärenz untersuchten. Die Adhärenz von Patienten mit chronisch internistischen und urologischen Erkrankungen wurde vor der stationären Aufnahme, während der stationären Behandlung und 6 Monate nach der Entlassung mittels MARS-Fragebogen ermittelt. MARS Item 1 war sowohl vor der Aufnahme als auch nach der Entlassung mit einem Anteil von ca. 50% non-adhärenter Patienten am höchsten [244]. Der Anteil der unbeabsichtigten Non-Adhärenz machte in der AMTS-CKD-Studie im Vergleich zur bewussten Non-Adhärenz zwar auch den größeren Anteil aus, nahm aber geringere Werte von 30 bis 45% ein. Die geringere Non-Adhärenzrate könnte darauf zurückzuführen sein, dass die ärztliche Beratung des Patienten um eine gezielte pharmazeutische Beratung durch einen klinischen Pharmazeuten erweitert wurde.

Die bewusste Non-Adhärenz sowie die Gesamtadhärenz konnten in der Interventionsgruppe verglichen mit der Kontrollgruppe an T2 durch die Interventionen signifikant reduziert werden. Auch für die Gesamtadhärenz konnten geringere Non-Adhärenzen gefunden werden als in anderen Studien, die den MARS-D Fragebögen zur Adhärenzermittlung verwendet haben [244, 245]. Stange et al. und Hüther et al. fanden für den ambulanten Bereich eine Gesamtadhärenz

mit durchschnittlichen MARS Scores von 23,5-23,9 und einen durchschnittlichen Anteil unzureichend adhärenter Patienten mit einem MARS Gesamtscore unter 25 Punkten von ca. 60% [244, 245]. Bezogen auf den MARS Gesamtscore konnten vergleichbare Ergebnisse an T0 und T2 in der Kontrollgruppe sowie an T0 in der Interventionsgruppe erreicht werden. An T2 erzielten die Patienten der Interventionsgruppe einen höheren MARS Gesamtscore von 24,4. Bezogen auf den Anteil unzureichend adhärenter Patienten konnten vor den Interventionen in der Kontrollgruppe an T0 und T2 sowie in der Interventionsgruppe an T0 um 10% bessere Werte erhalten werden. Dieser geringere Anteil könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten den Fragebogen nicht zu Hause in privater Umgebung, sondern in der nephrologischen Ambulanz im Umfeld Ihres betreuenden Arztes ausgefüllt haben und dadurch eher verleitet sind, positivere Antworten zu geben [210, 242, 246]. Stange et al. konnten durch ärztliche Betreuung den MARS Gesamtscore stationär auf durchschnittlich 24 Punkte erhöhen und den Anteil non-adhärenter Patienten auf 38% senken. Sechs Monate nach Krankenhausentlassung stieg der Anteil non-adhärenter Patienten wieder auf den Ausgangswert von 60% an [244]. Dieses Ergebnis unterstreicht die Notwendigkeit einer individuellen Betreuung des Patienten zu seiner Arzneimitteltherapie auch im ambulanten Bereich.

Für die bewusste Non-Adhärenz wurde nur durch die ärztliche Beratung in der Kontrollgruppe eine geringe Reduktion von 7% weniger non-adhärenter Patienten an T2 erzielt, verglichen mit T0. Bezogen auf die gesamte Non-Adhärenz wurden ähnliche Ergebnisse wie bei Stange et al. gefunden, nämlich dass nach 6 Monaten die Non-Adhärenz wieder ihren Ausgangswert von T0 erreicht.

Die zusätzliche pharmazeutische Beratung des Patienten konnte in der Interventionsgruppe einen nachhaltigen Effekt erzielen und den Anteil der Patienten mit bewusster und gesamter Non-Adhärenz an T2 verglichen mit T0 um 20% senken, was den Erfolg der Interventionen bezüglich einer verbesserten Adhärenz des Patienten belegt. Eine pharmazeutische Betreuung durch die öffentliche Apotheke könnte die Adhärenz langfristig fördern und weiter steigern.

5.6 Zufriedenheit des Patienten

Die signifikante Verbesserung der Patientenzufriedenheit mit den erhaltenen Informationen insgesamt sowie in der Untergruppe *Wirkung und Anwendung* und *potenzielle Probleme mit der Medikation* belegt den Erfolg der angewendeten Interventionstools. Als maßgeblich für die Verbesserung der Zufriedenheit kann insbesondere die individuelle Beratung des Patienten zu seinen Arzneimitteln durch den Apotheker in der Interventionsphase angesehen werden.

In früheren Studien konnte bereits festgestellt werden, dass eine patientenindividuelle pharmazeutische Beratung über die Medikation die Zufriedenheit des Patienten mit der Beratung erhöhen kann [247, 248]. Die Ergebnisse der AMTS-CKD-Studie zur Zufriedenheit der Patienten mit den erhaltenen Informationen zu ihren Arzneimitteln lassen sich zwischen den Ergebnissen von Mahler et al. und Hüther et al. einordnen [212, 245].

Mahler et al. fanden in ihrer Studie zur Übersetzung und Evaluation des SIMS-Fragebogens in Deutschland bei chronisch kranken Patienten im ambulanten Bereich einen durchschnittlichen SIMS-Gesamtscore von 11,3. Für die Zufriedenheit mit den Informationen zur *Wirkung und Anwendung der Medikation* ermittelten sie einen Score von 6,8 und für Informationen über *potenzielle Probleme mit der Medikation* einen Score von 4,5 [212]. Hüther et al. untersuchten die Zufriedenheit chronisch kranker, urologischer und internistischer Patienten an der Schnittstelle zwischen ambulanter und stationärer Versorgung. Die Zufriedenheit der Patienten wurde bei stationärer Aufnahme retrospektiv für den ambulanten Bereich mittels SIMS-Fragenbogen erfasst. Sie fanden einen SIMS-Gesamtscore von 10,1, für die Zufriedenheit mit den Informationen zur *Wirkung und Anwendung der Medikation* einen Score von 6,6 und für Informationen über *potenzielle Probleme mit der Medikation* einen Score von 3,6 [245].

Im Durchschnitt gaben die Patienten der Kontroll- und der Interventionsgruppe in der AMTS-CKD-Studie wie auch in den Studien von Mahler et al. und Hüther et al. an, besser über die Wirkung und Anwendung der Medikation als über *potenzielle Probleme mit der Medikation* informiert zu sein. Das zeigt, dass Patienten von ihren Hausärzten häufiger Informationen über Wirkung und Anwendung von Arzneimitteln erhalten als über potenzielle Probleme.

Die SIMS Scores der Kontrollgruppe zeigen geringere Werte als in den Studien von Mahler et al. und Hüther et al., d. h., die Patienten der AMTS-CKD-Studie weisen eine geringere Zufriedenheit mit den Informationen zu ihren Arzneimitteln auf. Bezogen auf das höhere Durchschnittsalter rekrutierter Patienten von 74 Jahren im Vergleich zu den Patienten bei Hüther et al. und Mahler et al., die ein durchschnittliches Alter von 63,7 bis 62,6 bzw. 69 Jahren aufweisen, würde man eher entgegengesetzte Werte erwarten. Studien haben gezeigt, dass ältere Patienten zufriedener mit der Beratung ihres Hausarztes sind als jüngere Patienten und sich in therapeutischen Fragen stärker auf die Kompetenz ihres Hausarztes verlassen [249-251]. Das würde die Zufriedenheit mit der Beratung zu Arzneimitteln einschließen. Eine mögliche Ursache für die niedrigeren Werte der AMTS-CKD-Studie könnte das Umfeld sein, in dem die Patienten die Bögen ausfüllten. Bei Mahler et al. füllten die Patienten den Bogen im häuslichen Umfeld aus, bei Hüther et al. während des stationären Aufenthaltes. In beiden Studien wurde der Patient bei Verständnisfragen zu den einzelnen SIMS Items nicht unterstützt. In der AMTS-CKD-Studie füllten die Patienten den SIMS-Bogen im Wartebereich der nephrologischen Ambulanz aus und hatten die Möglichkeit, Verständnisfragen mit dem Apotheker zu klären.

5.7 Wissen des Patienten über seine Medikation

Studien haben gezeigt, dass Patienten mit CKD ein begrenztes Wissen über ihre Erkrankung, Folgeschäden oder ihre Arzneimittel haben, wodurch die Gefahr non-adhärenten Verhaltens zur Arzneimitteltherapie steigen kann [230, 239, 252-255]. In der AMTS-CKD-Studie konnten die angewandten Interventionen signifikante Verbesserungen im Gesamtwissen des Patienten zu seinen Arzneimitteln erzielen. Patienten können in der Interventionsgruppe signifikant häufiger die Indikationen ihrer Arzneimittel korrekt benennen. Der Informationsbedarf des Patienten zu seinen Arzneimitteln sank signifikant während des 6-Monats-Follow-up.

Das Wissen des Patienten über die korrekte Bezeichnung, Stärke und Dosierung seiner Arzneimittel blieb insgesamt sowie nach Subgruppe in der Kontroll- und Interventionsphase nahezu konstant. In beiden Rekrutierungsphasen benannten die Patienten die Bezeichnung und Dosierung ihrer Arzneimittel zu fast 100% und die Stärke zu 80-90% korrekt. In der Kontrollgruppe konnten die Patienten durchschnittlich nur der Hälfte ihrer verordneten Arzneimittel eine korrekte Indikation zuweisen. Nach der Beratung des Apothekers und der Schulung der Hausärzte konnten die Patienten an T2 zu durchschnittlich 80% ihrer Medikation die Indikation korrekt benennen. Das hohe Wissen der Patienten zur Bezeichnung, Stärke und Dosierung kann auf das Vorhandensein von Medikationsplänen beruhen. Fast jeder Patient besaß einen von ihm selbst oder vom Hausarzt erstellten Medikationsplan, der immer Angaben zur Bezeichnung, Stärke und Dosierung enthielt, aber nicht immer Informationen zu den Gründen der Einnahme. Daher konnte insbesondere das Wissen über die Indikationen durch die Beratung des Apothekers gesteigert werden.

Eine signifikante Zunahme des Wissens zu ihren Arzneimitteln durch klinisch-pharmazeutische Beratung konnten auch Sathvik et al. und Rani et. al. bei Dialysepatienten nachweisen [254, 255]. Für das gesamte Patientenwissen konnten Rani et al. durch eine kontinuierliche Beratung über 12 Wochen an den regulären Dialysetagen eine signifikante Verbesserung von ca. 45% auf annähernd 80% erreichen [254]. Bei Sathvik et al. nahm das Wissen über die Bezeichnung und Dosierung der Arzneimittel sowie über die Indikationen nach 8 Wochen um ca. 50% zu und erreichte Werte von 80-95%, die sich mit den Ergebnissen der AMTS-CKD-Studie decken [255]. Im Vergleich zu der AMTS-

CKD-Studie fanden Rani et al. und Sathvik et al. für die einzelnen Wissenskategorien deutlich niedrigere Basiswerte in den Kontrollgruppen und die Steigerung der Wissenszunahme fiel höher aus. Beispielsweise konnten die Patienten bei Sathvik et al. bezogen auf die Indikation durchschnittlich nur zu ca. 20% ihrer Arzneimittel die korrekte Indikation nennen [255]. Bei Rani et al. betrug der Ausgangswert des gesamten Patientenwissens nur ca. 45% [254]. Gründe hierfür könnten darin liegen, dass beide Arbeiten ausschließlich das Wissen von Dialysepatienten erfasst haben, deren Medikation in der Regel komplexer ist als bei CKD-Patienten ohne Dialyse. Zusätzlich wurden im Vergleich zur AMTS-CKD-Studie geringe Patientenzahlen von 85 Patienten bei Rani et al. und 90 Patienten bei Sathvik et al. untersucht. Der größere Anstieg im Patientenwissen trotz geringeren Basiswissens könnte der Kontinuität der Beratung geschuldet sein. Rani et al. und Sathvik et al. berieten den Patienten dreimal wöchentlich bei ihren Dialysesitzungen. In der AMTS-CKD-Studie erhielt der Patient nur an T0 und nach drei Monaten (T1) eine Beratung zu seinen Arzneimitteln. Je häufiger Beratungsinhalte wiederholt werden, desto eher kann sich der Patient an die vermittelten Inhalte erinnern und das Wissen des Patienten gesteigert werden. Insgesamt konnten die gewählten Interventionen der AMTS-CKD-Studie insbesondere das Wissen des Patienten zu den Indikationen seiner Arzneimittel steigern.

5.8 Progression der chronischen Niereninsuffizienz

Klinisches Medikationsmanagement, Schulung der Hausärzte und eine zusätzliche Beratung von Patienten mit CKD zu ihren Arzneimitteln durch einen klinischen Pharmazeuten konnten die Progression der CKD innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 6 Monaten nicht verringern. Die durchschnittlichen GFR-Werte zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen T0 und T2. Sie blieben konstant.

Die Datenlage zur Verbesserung der GFR durch geeignete Interventionen ist nicht eindeutig. In der Metaanalyse von Silver et al. zur Effektivität von Strategien zur Qualitätsverbesserung für das Management von CKD konnten 12 Studien identifiziert werden, die GFR-Werte vor und nach den durchgeführten Interventionen analysierten. Nach einer mittleren Follow-up-Zeit von 12 Monaten führte keine der Interventionen zu einer signifikanten Veränderung der eGFR im Vergleich zu den Kontrollarmen. In keiner der untersuchten Studien von Silver et al. waren Apotheker eingebunden [256]. Xu et al. konnten durch reguläre pharmazeutische Betreuung von Patienten nach Nierentransplantation innerhalb von 12 Monaten keinen Unterschied im Serumkreatinin oder der eGFR zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nachweisen [257]. Lee et al. konnten keinen signifikanten Effekt von Selbstmanagement-Programmen auf die Verlangsamung der CKD-Progression zeigen [258].

Hinweise auf einen positiven Einfluss pharmazeutischer Interventionen auf eine langsamere CKD-Progression liefern die Studien von Imamura et al. und Cabello-Muriel et al. [259, 260]. Eine retrospektive kontrollierte Studie von Imamura et al. zum Nutzen einer multidisziplinären Betreuung von ambulanten Patienten mit CKD zur Verhinderung einer Verschlechterung der Nierenfunktion konnte nach 12 Monaten eine signifikant geringere Abnahme der Nierenfunktion in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachten [259]. Cabello Muriel et al. konnten durch pharmazeutische Interventionen bei stationären Patienten mit CKD-Stadium 4-5 eine signifikante Verbesserung der Kreatininclearance zwischen Aufnahme und Entlassung nachweisen, nicht aber bei Patienten mit CKD-Stadium 3 [260].

Die In der Literatur beschriebenen Effekten pharmazeutischer Interventionen auf die GFR von CKD-Patienten sind heterogen und vom Setting, der Art der Intervention sowie von der Dauer der Interventionen abhängig. Die in der AMTS-CKD-Studie gewählte Follow-up-Zeit von 6 Monaten scheint zu kurz gewesen zu sein, um einen signifikanten Effekt auf die GFR zu erzielen. Daher wurden sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsphase durchschnittliche GFR-Werte von 35 ml/min detektiert.

5.9 Einstellung des Blutdruckes

Die Einstellung des Blutdruckes auf Basis einer durchgeführten 24-h-Blutdruckmessung kann aufgrund der geringen Rate an Empfehlungen zur Messung sowie der geringen Anzahl der tatsächlich durchgeführten Messungen des Hausarztes nicht bewertet werden. An T0 wurde in der Kontrollgruppe nur bei einem Fünftel und in der Interventionsgruppe bei einem Drittel der Patienten eine 24-h-Blutdruckmessung empfohlen. Die geringe Empfehlungsrate ist darin begründet, dass an T0 in der Kontrollgruppe über 60% und in der Interventionsgruppe über 70% der Patienten mit einem akzeptablen Blutdruck von $\leq 140/90$ mmHg eingestellt waren.

Die Adhärenzrate des Hausarztes zur Empfehlung einer 24-h-Blutdruckmessung konnte zwar von 13% in der Kontroll- auf 30% in der Interventionsphase gesteigert werden, allerdings ist der Anstieg nicht signifikant. Das zeigt, dass die Schulung der Hausärzte zwischen der Kontroll- und Interventionsphase sowie detailliertere Informationen im Ambulanzbrief einen positiven Effekt auf die häufigere Durchführung einer Messung haben, aber weitere Maßnahmen notwendig sind, um einen signifikanten Effekt zu erzielen, wie z. B. Wiederholungen von interdisziplinären Schulungen.

Die Einstellung des Blutdruckes konnte an T2 in keiner Blutdruckkategorie durch die gewählten Interventionen signifikant verbessert werden. An T2 waren in der Kontrollgruppe bereits annähernd 70% aller Patienten mit einem Blutdruck von $\leq 140/90$ mmHg eingestellt, so dass für die Interventionsgruppe keine nennenswerten Verbesserungen zu erwarten waren. Der Anteil der Patienten mit einem Blutdruck von $\leq 140/90$ mmHg lag in der Interventionsgruppe bei 74%. In der AMTS-CKD-Studie wurde der Patient persönlich an T0 und telefonisch an T1 zu seiner Medikation beraten. Es gibt Hinweise darauf, dass diese geringe Anzahl an Beratungen die Blutdruckeinstellung nicht verbessern kann [247].

Studien zum Einfluss klinisch-pharmazeutischer Interventionen auf den Blutdruck ambulanter CKD-Patienten zeigten allerdings positivere Effekte für eine verbesserte Blutdruckeinstellung. Santchi et al. erreichten nach 6 Monaten in der Interventionsgruppe eine stärkere Senkung des systolischen Blutdruckes um 11,6 mmHg verglichen mit der Kontrollgruppe [159]. Anderegg et. al. konnten nach 9 Monaten in der Interventionsgruppe den systolischen Blutdruck um 8,64 mmHg stärker senken als in der Kontrollgruppe [76]. Die pharmazeutischen

Interventionen bestanden bei Santschi et al. und Anderegg et al. aus einer Beratung und Schulung des Patienten sowie der Erstellung von Arzneimittelempfehlungen für den behandelnden Arzt. Die Ausgangswerte des systolischen Blutdruckes lagen bei Anderegg et al. durchschnittlich zwischen 140 und 150 mmHg und wurden nach 9 Monaten in beiden Gruppen in den hochnormalen Bereich von 130-140 mmHg gesenkt. Nach 9 Monaten hatten in der Kontrollgruppe 40,8% der Patienten einen Zielblutdruck von unter 140/90 mmHg erreicht und in der Interventionsgruppe 58,2% [76]. Im Vergleich zu Anderegg et al. lagen bereits 60% aller Patienten in der Kontroll- und über 70% in der Interventionsphase zum Zeitpunkt der Aufnahme im Zielbereich von unter 140/90 mmHg. Bei Santschi et al. wurden sowohl zum Zeitpunkt der Rekrutierung als auch nach 6 Monaten hochnormale, systolische Blutdruckwerte von 130-140 mmHg detektiert. Die Senkung des Blutdruckes erfolgte innerhalb der hochnormalen Blutdruckkategorie. Da der Blutdruck nach den Kategorien der 2013 ESC Pocket Leitlinie für das Management der arteriellen Hypertonie ausgewertet wurde und nicht nach dem Mittelwert der tatsächlichen Blutdruckwerte, kann die Senkung des Blutdruckes innerhalb einer Kategorie nicht beurteilt werden. Nach 6 Monaten erreichten in der Kontrollgruppe 24% und in der Interventionsgruppe 44% aller Patienten Blutdruckwerte unter 130/80 mmHg, die Santschi et al. als Zielwerte definiert haben [159]. Sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsphase nach 6 Monaten können mit 51% (KG) und 54% (IG) deutlich höhere Anteile an Patienten mit einem Blutdruck unter 130/85 mmHg festgestellt werden.

Die Zielwerte für den Blutdruck, die Anderegg et al. und Santschi et al. erst nach den pharmazeutischen Interventionen am Follow-up erreicht haben, konnten bereits im größeren Umfang zum Zeitpunkt der Rekrutierung detektiert werden, was die bessere Grundversorgung der Patienten der AMTS-CKD-Studie bezüglich ihrer Blutdruckeinstellung belegt.

5.10 Einstellung des Diabetes mellitus

Es konnten keine signifikante Verbesserung des HbA1c zwischen der Kontroll- und Interventionsphase gezeigt werden. Durchschnittlich wurden in beiden Phasen HbA1c-Werte von 6% bzw. 6,2% ermittelt.

Gemäß der Ende 2020 veröffentlichten KDIGO Leitlinie zum Management von Diabetes bei Patienten mit CKD sollten die Zielbereiche des HbA1c nach patientenspezifischer Nutzen-Risiko-Abwägung individuell gewählt werden. Für Patienten mit frühen CKD-Stadien, bei denen die Vermeidung von Komplikationen das Hauptziel ist, könnte ein niedrigeres HbA1c-Ziel von < 6,5% oder < 7,0 % bevorzugt werden. Für Patienten in fortgeschrittenen CKD-Stadien und mit mehreren Begleiterkrankungen oder erhöhter Hypoglykämie-Gefahr könnte ein höherer HbA1c-Zielwert von z.B. < 7,5% oder < 8,0% bevorzugt werden [261]. Die Empfehlungen der Leitlinie zu individuellen HbA1c Zielbereichen werden durch einen 2017 veröffentlichten Cochrane Review über die Blutzuckereinstellung zur Prävention diabetischer Nierenerkrankungen unterstützt. Der Review kam zu dem Ergebnis, dass eine intensive glykämische Kontrolle zur Behandlung von Diabetes ein vergleichbares Risiko für Nierenversagen, Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse zeigt, und zwar im Vergleich zu einer wenig strengen Blutzuckerkontrolle [262].

Die detektierten Werte in der AMTS-CKD-Studie lagen bereits an den unteren empfohlenen HbA1c-Zielwerten. Aufgrund der bereits guten Einstellung des Diabetes gemessen am HbA1c an T0 in der Kontroll- und der Interventionsgruppe konnten keine weiteren Verbesserungen durch die gewählten Interventionen erreicht werden.

5.11 Einstellung der Elektrolyte

Die Natrium- und Kalium-Serumspiegel lagen an T0 und T2 sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsgruppe jeweils innerhalb ihres laborchemischen Referenzbereiches. Die Änderungen der Serumspiegel für Natrium und Kalium an T2 sind zwar statistisch signifikant, aber nicht klinisch relevant, da sich die Serumspiegel bei Natrium nur um 1 mmol/ml und bei Kalium um 0,2 mmol/ml unterscheiden.

Aufgrund der bereits guten Einstellung der Natrium- und Kalium-Serumspiegel an T0 in der Kontroll- und Interventionsgruppe konnten keine weiteren Verbesserungen durch die gewählten Interventionen erreicht werden.

5.12 Einstellung des sekundären Hyperparathyreoidismus

Der optimale PTH-Bereich bei Patienten mit CKD-Stadium 3 – 5 ohne Dialyse ist nicht bekannt. Ein moderater Anstieg des PTH kann eine angemessene Anpassungsreaktion auf eine nachlassende Nierenfunktion darstellen, da der Knochen zunehmend resistent gegen die Wirkung von PTH wird. Liegen die PTH-Werte anhaltend über der oberen Grenze des jeweiligen verwendeten Laborassays oder sind sie progressiv steigend, sollten die Patienten auf das Vorliegen einer Hypocalcämie und Hyperphosphatämie untersucht werden, um den Therapiebedarf einschätzen zu können [135, 263].

Der Laborassay in der AMTS-CKD-Studie gibt für das intakte PTH einen Referenzbereich von 15-65 ng/l an. Studien zeigen, dass die Höhe des PTH-Spiegels signifikant mit dem Risiko von Frakturen, kardiovaskulären Ereignissen durch Calcifikationen und Gesamtmortalität im Verlauf positiv korreliert [264]. Das heißt, dass mit steigenden PTH-Werten auch die Wahrscheinlichkeit eines Behandlungsbedarfes steigt, insbesondere wenn gleichzeitig Calcium- und Phosphatstörungen vorliegen. Es existieren keine harten Grenzwerte für das PTH. Die KDIGO Leitlinie zum Management von Mineralstoffstörungen und Knochenerkrankungen bei CKD deutet einen gesteigerten Knochenumsatz ab einem PTH von 150ng/l an [135]. Die Studie von Geng et al. fand das geringste Risiko für Frakturen, kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität bei PTH-Basiswerten von ca. 60 ng/l [264].

In der AMTS-CKD-Studie wurden PTH-Werte zwischen 65 und 150 ng/l, ohne gleichzeitige Calcium- oder Phosphatstörungen und ohne bereits bestehende Arzneimitteltherapie im Rahmen der Anpassung des PTHs an die verringerte Nierenfunktion gewertet. PTH-Werte über 65 ng/l mit gleichzeitigen Störungen im Calcium- und Phosphathaushalt wurden nach patientenindividuellem Risikoprofil als behandlungsbedürftig beurteilt.

In der Interventionsphase konnte an T2 eine Erhöhung des Calciumspiegels und eine Reduktion des PTH-Spiegels erreicht werden. Die Änderungen sind zwar statistisch signifikant, aber erscheinen nicht klinisch relevant, da sich die durchschnittlichen Serumspiegel bei Calcium nur um 0,1 mmol/ml und bei PTH um 20 ng/l unterscheiden. In einer Studie über die Auswirkungen klinisch-pharmazeutischer Interventionen auf eine verbesserte Einstellung der Calcium-, Phosphat- und PTH-Serumwerte bei Dialysepatienten wurde die Einstellung der Calciumwerte auf 2,3 und 2,4 mmol/l als optimal bezeichnet [265]. Da in der AMTS-CKD-Studie bereits an T0 eine optimale Einstellung der Calcium-Serumspiegel bestand, konnten keine weiteren Verbesserungen durch die gewählten Interventionen erreicht werden.

Die durchschnittlich gemessenen PTH-Werte lagen unter den von Cooney et al. detektierten Werten von ca. 160 ng/l. Da in der AMTS-CKD-Studie der Anteil an Patienten mit CKD-Stadium 4-5 ca. 10% größer war, würde man eher ähnliche oder leicht höhere Werte erwarten. Nach den pharmazeutischen Interventionen wurden bei Cooney et al. signifikant mehr Patienten mit einem PTH von > 110 ng/l mit einem Vitamin D-Präparat behandelt, was die Autoren als geeignete Therapie definierten [247]. Das unterstützt die Annahme, dass die detektierten PTH-Werte der AMTS-CKD-Studie im Bereich von 80-100ng/l bei gleichzeitig vorliegenden Normwerten für Calcium und Phosphat mit einem geringeren Therapiebedarf assoziiert sind und eher im Bereich der PTH-Anpassung durch die eingeschränkte Nierenfunktion zu sehen sind.

5.13 Einstellung des Säure-Base-Haushaltes

Die Serumspiegel für Bicarbonat sowie der Basenexzess zeigen an T0 und T2 sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsgruppe jeweils Werte innerhalb ihres laborchemischen Referenzbereiches. Der durchschnittliche detektierte peripher venöse pH-Wert liegt zwar um 0,01-0,02 Einheiten leicht unter dem Referenzbereich, kann aber bei Normwerten für das Bicarbonat, den Basenexzess und das Serumkalium als akzeptabel angesehen werden.

Der Säure-Base-Haushalt zeigt bei den Patienten der Kontroll- und der Interventionsphase an beiden Untersuchungszeitpunkten im Mittel zufriedenstellende Werte, so dass durch die gewählten Interventionen keine weiteren Verbesserungen erreicht werden konnten.

5.14 Einstellung der Proteinurie

Die pharmazeutischen Interventionen hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Proteinurie. Ähnliche Ergebnisse erzielten auch andere Studien [51, 259]. Die Verhältnisse der Patienten nach Schweregrad der Proteinurie sind in der Kontroll- und der Interventionsphase konstant. Die Hälfte aller Patienten in der Kontroll- und Interventionsphase haben an T0 und T2 bereits das Ziel einer normalen bis geringen Proteinurie erreicht. Vergleichbare Patientenverhältnisse nach Schweregrad der Proteinurie finden auch Chang et al. [51].

5.15 Zufriedenheit des Hausarztes

Die Zufriedenheit der Hausärzte kann aufgrund der geringen Rücklaufquote von 12% (n = 8) und unvollständigen Bearbeitung der Fragebögen nicht hinreichend beurteilt werden. Durchschnittlich wurde nur ein Fünftel jedes zurückgesendeten Fragebogens ausgefüllt. Alle 8 Hausärzte gaben an, nicht an der Schulung zwischen der Kontroll- und der Interventionsphase teilgenommen zu haben. Der tatsächliche Anteil aller Hausärzte, die mindestens an einer der Schulungen teilgenommen haben, ist aufgrund der geringen Rücklaufquote der Fragebögen unbekannt.

Die Schulungen wurden in Fulda und im benachbarten Vogelsbergkreis jeweils einmalig angeboten. Weitere Schulungstermine wären förderlich gewesen, um den Hausärzten mehrere Möglichkeiten zur Teilnahme bieten zu können. Der Beginn der Interventionsphase war erst nach Abschluss der Schulungen möglich. Um die Zeit zwischen den Rekrutierungsphasen so kurz wie möglich zu halten, fand nur eine Veranstaltung in den jeweiligen Landkreisen statt. Auf eine Wiederholung der Schulung während der Interventionsphase wurde verzichtet, um die Ergebnisse nicht zu verzerren.

Die Fragebögen wurden an alle Hausärzte, deren Patienten in der Interventionsphase an der Studie teilnahmen, per Fax versendet. Eine zusätzliche Erfassung der Zufriedenheit mit der Zusammenarbeit des Nephrologen nach Abschluss der Kontrollphase hätte einen Vergleich der Zufriedenheit mit und ohne Unterstützung des Apothekers ermöglicht und den Effekt der Interventionen auf einzelne Aspekte der Zufriedenheit eher herausstellen können.

6 Limitationen

Die AMTS-CKD-Studie weist einige Limitationen auf. Im Rahmen der Arzneimittelanamnese wurde die Medikation nach den Angaben des Patienten dokumentiert und bewertet. Bei Abweichungen zum vorliegenden Medikationsplan galten die Angaben des Patienten als aktuelle Medikation. Es wurde davon ausgegangen, dass die Angaben der Patienten zu ihren eingenommenen Arzneimitteln, vorhandenen Anwendungsproblemen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen korrekt waren. Fehlerhafte Angaben der Patienten könnten das Ergebnis zur Adhärenz des Hausarztes beeinflussen.

Die Adhärenz des Hausarztes kann nur korrekt bewertet werden, wenn die Patienten zwischen T0 und T2 mindestens einmal beim Hausarzt vorstellig waren und der Hausarzt den Ambulanzbrief des Nephrologen zu diesem Zeitpunkt bereits erhalten und gelesen hatte. In der nephrologischen Ambulanz werden die Ambulanzbriefe in der Regel zeitnah, innerhalb einer Arbeitswoche, nach Vorstellung des Patienten an den Hausarzt versendet. Falls Patienten innerhalb dieser Zeitspanne einen Termin beim Hausarzt gehabt hätten, hätte er die Empfehlungen nicht umsetzen können. Aufgrund der kurzen Zeitspanne zwischen Vorstellung in der nephrologischen Ambulanz und der Erstellung und Versendung der Ambulanzbriefe ist nicht davon auszugehen, dass das Ergebnis der Adhärenz negativ beeinflusst wurde.

Die Medikation und die Adhärenz der Hausärzte von insgesamt 256 Patienten wurden ausgewertet. Aufgrund von Umstrukturierungen und administrativen Änderungen in der Klinik für Nephrologie während des Studienzeitraums konnte nicht die gleiche Anzahl von Patienten in der Kontroll- und in der Interventionsphase rekrutiert werden. Daher ist der Anteil der naiven Patienten und der Patienten mit einem vorherigen Kontakt zum Nephrologen in der Kontrollgruppe doppelt so hoch wie in der Interventionsgruppe. Weitere Studien mit größeren Patientenzahlen und multizentrischen Studiendesign wären nötig, um die erhaltenen Ergebnisse zu untermauern.

Die Schulungen zwischen der Kontroll- und der Interventionsphase erreichten nicht alle niedergelassenen Apotheker und Hausärzte der teilnehmenden Patienten. Daher konnten einige Hausärzte nur mit der in Papierform bereitgestellten AMTS-Liste im Medikationsprozess unterstützt werden. Eine Wiederholung der Schulung hätte positiv dazu beitragen können, weitere Verordnungsfehler zu vermeiden und den Hausärzten die Möglichkeit gegeben, Fragen und Probleme der CKD-Therapie direkt interprofessionell zu diskutieren. Öffentliche Apotheker hätten in weiteren Schulungen ihr Wissen zur Medikationsanalyse und Beratung eines CKD-Patienten vertiefen können.

Alle Hausärzte erhielten einen Informationsbrief, wenn einer ihrer Patienten an der Studie teilnahm, unabhängig von der jeweiligen Rekrutierungsgruppe. In diesem Schreiben wurde dem Hausarzt mitgeteilt, dass der Patient an einer Studie zur Arzneimitteloptimierung in der nephrologischen Ambulanz des Klinikum Fulda teilnimmt und für einen Zeitraum von 6 Monaten zusätzlich zum Nephrologen von einem Apotheker betreut wird. Da keine detaillierten Informationen über die Ziele und den Ablauf der Studie übermittelt und der identische Brief sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsphase verschickt wurde, ist nicht von einem signifikanten Einfluss auf die Adhärenz der Hausärzte in der Interventionsphase auszugehen.

Die Erfassung der ABPs und die Bewertung der klinischen Relevanz erfolgte sowohl in der Kontroll- als auch in der Interventionsphase durch denselben Studienapotheker in Rücksprache mit dem betreuenden Nephrologen des jeweiligen Patienten. Eine Bewertung der ABPs im Rahmen eines Expertenpanels, bestehend aus klinischen Pharmazeuten und Internisten verschiedener Fachrichtungen, hätte eine spezifischere Einschätzung der klinischen Relevanz möglich gemacht und ggf. zu leicht unterschiedlichen Ergebnissen geführt. Im Hinblick auf die praktische Umsetzung im Behandlungsalltag von Facharzt- oder Hausarztpraxen, ist solch eine komplexe Bewertung von ABPs nicht durchführbar. Daher beruht in der AMTS-CKD-Studie die klinische Relevanzbewertung der ABPs nur auf der Expertise des betreuenden Nephrologen und des klinischen Pharmazeuten. Infolgedessen können Limitationen durch persönliche Einschätzungen nicht vollständig ausgeschlossen werden.

7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass eine interprofessionelle Zusammenarbeit zwischen Nephrologen, Hausärzten und klinischen Pharmazeuten die Arzneimitteltherapiesicherheit von Patienten mit CKD im ambulanten Sektor verbessern kann. Die gewählten Interventionen des klinischen Pharmazeuten konnten die Adhärenz des Hausarztes zu den Empfehlungen des Nephrologen, insbesondere bei Patienten mit neu diagnostizierter CKD, für nephrologisch relevante Arzneimittel signifikant verbessern und arzneimittelbezogenen Problemen signifikant reduzieren. Zusätzlich wurden positive Auswirkungen auf patientenindividuelle Faktoren erzielt, indem die Adhärenz der Patienten zur verordneten Arzneimitteltherapie, die Zufriedenheit mit den erhaltenen Informationen über eingenommene Arzneimittel und das Wissen über die Anwendungsgebiete einzelner Arzneimittel verbessert wurden.

Insbesondere ein umfassendes Medikationsmanagement, Fortbildungsveranstaltungen für Hausärzte sowie die Evaluation der individuellen Bedürfnisse der Patienten in Bezug auf ihre Medikation sind notwendig und sollten in der täglichen Praxis umgesetzt werden, um eine sichere und hohe Versorgungsqualität bei Patienten mit CKD zu gewährleisten. Apotheker stellen wichtige Mitglieder des interdisziplinären Teams bei der Betreuung von CKD-Patienten dar und können mit verschiedenen in dieser Studie gezeigten Interventionen dazu beitragen, die AMTS zu erhöhen und die Qualität der Versorgung von CKD-Patienten zu verbessern. Obwohl in der vorliegenden Studie durch klinisch-pharmazeutische Interventionen über einen Untersuchungszeitraum von sechs Monaten kein signifikanter Einfluss auf eine verbesserte Einstellung von CKD-Begleiterkrankungen erreicht werden konnte, gibt es in der Literatur Hinweise auf einen positiven Nutzen. Daher sollten weitere Studien über einen längeren Zeitraum durchgeführt werden, um den Einfluss klinisch-pharmazeutischer Interventionen im ambulanten Sektor auf die Progression der Niereninsuffizienz und eine verbesserte Einstellung von CKD-Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Azidose, sekundären Hyperparathyreoidismus und Proteinurie zu zeigen.

Die Ergebnisse der AMTS-CKD-Studie belegen, dass Apotheker regelmäßig in nephrologischen Ambulanzen und/oder Hausarztpraxen Medikationsanalysen durchführen sollten. Eine Spezialisierung im Bereich Nephrologie für Apotheker

könnte eine Möglichkeit darstellen, das Fachwissen der Apotheker zu erhöhen, um gezielter nephrologische Fragestellungen bewerten zu können. Es wäre denkbar, bestehende Projekte zur Durchführung eines Medikationsmanagements in öffentlichen Apotheken, wie z. B. ATHINA, in diesem Sinne weiterzuentwickeln.

8 Abstract

Medicines Optimization for Patients with Chronic Kidney Disease in the Outpatient Setting: The Role of the Clinical Pharmacist

BACKGROUND: Chronic kidney disease (CKD) is one of the most prevalent diseases worldwide. Appropriate ambulatory care is necessary to protect patients from further secondary diseases and developing end-stage renal disease. Adequate medication therapy management, sufficient communication, especially at different ambulatory transition levels, and general practitioners' implementation of the drug therapy recommended by the nephrologist are essential to ensure successful long-term treatment in the ambulatory setting and to avoid drug-related problems (DRPs). The aim of this study was to improve medicines optimization in patients with CKD by increasing general practitioners' acceptance of nephrologists' medication recommendations and reducing DRPs in patients with CKD by involving a clinical pharmacist in the therapeutic team in a nephrology outpatient clinic.

METHODS: The prospective, controlled intervention study was conducted in the nephrology outpatient clinic of the Klinikum Fulda gAG, Germany. The control and intervention phases took place successively. Patients with CKD stage 3-5 and at least one concomitant disease, e.g. arterial hypertension or type-2-diabetes, were recruited consecutively in three subgroups (naive, 1 contact, ≥ 2 contacts with the nephrologist) from June 2015 to May 2019. General practitioners' acceptance of nephrologists' medication recommendations and frequency of DRPs without (control group; CG) and with (intervention group; IG) a pharmacist's interventions were compared after 6 months. Pharmaceutical interventions include the development of a Renal-Risk-Drug-list with renally relevant drugs, educational training events for general practitioners and pharmacists between CG and IG, medication therapy management and individual patient counselling. Furthermore, the influence of all pharmaceutical interventions on patients' adherence, patients' and general practitioners' satisfaction and patients' knowledge of their medications was analyzed, and the effects on a reduction of CKD progression and the improvement of underlying and concomitant diseases were evaluated.

RESULTS: A total of 256 patients (CG=160, IG=96) were recruited during the study period. General practitioners' acceptance of renally relevant, non-renally relevant and total drug recommendations increased significantly ($p<0.001$) at the 6 months follow-up (T2) in the subgroup of naive patients, in patients with one prior contact with the nephrologist and in the total study population. The largest increase in the acceptance rate – from 72.8% to 95.5% - was shown in the subgroup of naive patients for renally relevant drugs. Compared to the CG, a significantly higher acceptance was achieved in the IG for recommendations that included the introduction of a new drug, the withdrawal of a drug, a dose reduction, a dose increase and a change of the administration interval ($p<0.005$). Overall, patients had an average of 2.6 DRPs per patient in the CG and 2.0 DRPs per patient in the IG at the time of recruitment. Compared to the CG, the number of DRPs per patient decreased significantly in the IG at the time of discharge from nephrologist (T_{0NE}) to general practitioner and at T2 in all subgroups ($p<0.001$). The largest DRP reduction – by 1.6 at T_{0NE} and by 1.9 at T2 – was achieved in patients with ≥ 2 contacts with the nephrologist. Patients in the IG had significantly ($p<0.05$) fewer non-treated indications, decreased numbers of drugs without given indication, less contraindicated drugs and reduced problems with dosing, administration and adherence at T_{0NE} and T2. Patients' overall adherence to their drug therapy and patients' satisfaction with the information received about the medication improved significantly after 6 months in the IG ($p<0.001$). In the IG, patients' knowledge about their medication increased significantly overall and in the category indication of drug ($p<0.001$). Within the follow-up period of 6 months, no improvement in the glomerular filtration rate or in the adjustment of concomitant and secondary diseases was achieved by pharmaceutical interventions.

CONCLUSIONS: Interdisciplinary collaboration between nephrologist, general practitioners and clinical pharmacist resulted in better medicines optimization for patients with chronic kidney disease by improving general practitioners' acceptance of renally relevant drug recommendations, especially in patients with newly diagnosed CKD, and by significantly reducing most types of drug-related problems. Pharmacists can be useful members of an interdisciplinary team in the ambulatory care for patients with CKD.

9 Zusammenfassung

HINTERGRUND: Chronische Nierenerkrankungen (CKD) gehören weltweit zu den häufigsten Erkrankungen. Eine geeignete ambulante Versorgung ist notwendig, um Patienten mit CKD vor weiteren Folgeerkrankungen und vor der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz zu schützen. Ein adäquates Medikationsmanagement, eine gute Kommunikation zwischen verschiedenen ambulanten Versorgungsebenen und die Umsetzung der vom Nephrologen empfohlenen Arzneimitteltherapie durch den Hausarzt sind essentiell, um eine erfolgreiche Langzeitbehandlung im ambulanten Bereich zu gewährleisten und arzneimittelbezogene Probleme (ABPs) zu vermeiden. Das Ziel der Studie war es, durch Einbeziehung eines klinischen Pharmazeuten in das therapeutische Team einer nephrologischen Ambulanz die Arzneimitteltherapiesicherheit bei Patienten mit CKD an einer ambulanten Schnittstelle zu verbessern, indem die Adhärenz des Hausarztes zu Medikationsempfehlungen des Nephrologen erhöht und ABPs reduziert werden.

METHODEN: Die prospektive, kontrollierte Interventionsstudie wurde in der nephrologischen Ambulanz der Klinikum Fulda gAG durchgeführt. Die Kontroll- und Interventionsphasen fanden nacheinander statt. Patienten mit CKD-Stadium 3-5 und mindestens einer Begleiterkrankung, wie z. B. arterielle Hypertonie oder Typ-2-Diabetes, wurden von Juni 2015 bis Mai 2019 konsekutiv in drei Subgruppen (naiv, 1 Kontakt, ≥ 2 Kontakte mit Nephrologen) rekrutiert. Die Adhärenz des Hausarztes zu Medikationsempfehlungen des Nephrologen und die Häufigkeit arzneimittelbezogener Probleme ohne (Kontrollgruppe; KG) und mit (Interventionsgruppe; IG) Interventionen des Apothekers wurden nach 6 Monaten verglichen. Die pharmazeutischen Interventionen umfassten die Erstellung einer AMTS-Liste mit nephrologisch relevanten Arzneimitteln, Fortbildungsveranstaltungen für Hausärzte und Apotheker zwischen der KG und IG, ein umfassendes Medikationsmanagement und eine individuelle Beratung des Patienten zu seinen Arzneimitteln. Weiterhin wurde der Einfluss klinisch-pharmazeutischer Interventionen auf die Adhärenz des Patienten, die Zufriedenheit von Patient und Hausarzt sowie auf das Wissen des Patienten zu seinen Arzneimitteln analysiert und Auswirkungen auf eine Reduktion der CKD-Progression und auf die Einstellung von Grund- und Begleiterkrankungen ausgewertet.

ERGEBNISSE: Im Studienzeitraum von Juni 2015 bis Mai 2019 wurden insgesamt 256 Patienten (KG=160, IG=96) in die Studie rekrutiert. Die Adhärenz der Hausärzte zu nephrologisch relevanten, nicht nephrologisch relevanten und den gesamten Arzneimittelempfehlungen nahm in der Subgruppe der naiven Patienten und bei Patienten mit einem vorherigen Kontakt mit dem Nephrologen sowie in der gesamten Studienpopulation nach 6 Monaten (T2) signifikant zu ($p<0,001$). Die größte Erhöhung der Adhärenz von 72,8% auf 95,5% zeigte die Subgruppe der naiven Patienten bei nephrologisch relevanten Arzneimitteln. In der IG wurde im Vergleich zur KG eine signifikant höhere Adhärenz des Hausarztes zu Empfehlungen hinsichtlich des Ansetzens, Absetzens, die Dosisreduktion und Dosiserhöhung sowie die Änderung des Einnahmeintervalls erzielt ($p<0,005$). Insgesamt wurden die Patienten in der KG mit durchschnittlich 2,6 ABPs und in der IG mit 2,0 ABPs pro Patient vorstellig. Die Anzahl der ABPs pro Patient nahm in der IG im Vergleich zur KG zum Zeitpunkt der Entlassung vom Nephrologen zum Hausarzt (T_{0NE}) und an T2 in allen Subgruppen signifikant ab ($p<0,001$). Die größte Reduktion der ABPs um 1,6 an T_{0NE} und 1,9 an T2 wurde bei Patienten mit ≥ 2 Kontakten mit dem Nephrologen erreicht. Die Patienten der IG zeigten an T_{0NE} und T2 signifikant ($p<0,05$) weniger nicht therapierte Indikationen, eine geringere Anzahl an Arzneimitteln ohne Indikation, weniger kontraindizierte Arzneimittel sowie weniger Probleme mit der Dosierung, Anwendung und der Adhärenz zur Einnahme. Die Gesamtadhärenz des Patienten zu seiner Arzneimitteltherapie und die Zufriedenheit mit den erhaltenen Informationen zur Arzneimitteltherapie erhöhten sich signifikant nach 6 Monaten in der IG ($p<0,001$). In der IG stieg das Wissen der Patienten zu ihren Arzneimitteln insgesamt und in der Kategorie *Indikation des Arzneimittels* signifikant ($p<0,001$) an. Innerhalb des Follow-up-Zeitraumes von 6 Monaten konnte keine Verbesserung der glomerulären Filtrationsrate oder der Einstellung von Begleit- und Folgeerkrankungen durch pharmazeutische Interventionen erzielt werden.

SCHLUSSFOLGERUNG: Die Zusammenarbeit zwischen Nephrologe, Hausarzt und klinischem Pharmazeuten führte zu einer Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit bei Patienten mit CKD, indem die Adhärenz des Hausarztes zu nephrologisch relevanten Arzneimittelempfehlungen, insbesondere bei Patienten mit neu diagnostizierter CKD, verbessert und die meisten Arten von arzneimittelbezogenen Problemen signifikant reduziert wurden. Apotheker können demzufolge wichtige Mitglieder eines interprofessionellen Teams bei der Versorgung von ambulanten CKD-Patienten sein.

10 Literaturverzeichnis

1. Mills KT, Xu Y, Zhang W, Bundy JD, Chen CS, Kelly TN et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. *Kidney international*. 2015;88(5):950-7. doi:10.1038/ki.2015.230.
2. Wang V, Vilme H, Maciejewski ML, Boulware LE. The Economic Burden of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. *Seminars in nephrology*. 2016;36(4):319-30. doi:10.1016/j.semnephrol.2016.05.008.
3. Silva Junior GBD, Oliveira JGR, Oliveira MRB, Vieira L, Dias ER. Global costs attributed to chronic kidney disease: a systematic review. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2018;64(12):1108-16. doi:10.1590/1806-9282.64.12.1108.
4. Turchetti G, Bellelli S, Amato M, Bianchi S, Conti P, Cupisti A et al. The social cost of chronic kidney disease in Italy. *The European journal of health economics : HEPAC : health economics in prevention and care*. 2017;18(7):847-58. doi:10.1007/s10198-016-0830-1.
5. Erdem E, Prada SI, Haffer SC. Medicare payments: how much do chronic conditions matter? *Medicare & medicaid research review*. 2013;3(2). doi:10.5600/mmrr.003.02.b02.
6. Damien P, Lanham HJ, Parthasarathy M, Shah NL. Assessing key cost drivers associated with caring for chronic kidney disease patients. *BMC Health Serv Res*. 2016;16(1):690. doi:10.1186/s12913-016-1922-4.
7. Wyld ML, Lee CM, Zhuo X, White S, Shaw JE, Morton RL et al. Cost to government and society of chronic kidney disease stage 1-5: a national cohort study. *Internal medicine journal*. 2015;45(7):741-7. doi:10.1111/imj.12797.
8. Ozieh MN, Dismuke CE, Lynch CP, Egede LE. Medical care expenditures associated with chronic kidney disease in adults with diabetes: United States 2011. *Diabetes research and clinical practice*. 2015;109(1):185-90. doi:10.1016/j.diabres.2015.04.011.
9. Vupputuri S, Kimes TM, Calloway MO, Christian JB, Bruhn D, Martin AA et al. The economic burden of progressive chronic kidney disease among patients with type 2 diabetes. *Journal of diabetes and its complications*. 2014;28(1):10-6. doi:10.1016/j.jdiacomp.2013.09.014.
10. Lorenzo-Sellares V, Pedrosa MI, Santana-Exposito B, Garcia-Gonzalez Z, Barroso-Montesinos M. Cost analysis and sociocultural profile of kidney patients. Impact of the treatment method. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2014;34(4):458-68. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Apr.12501.

11. Karopadi AN, Mason G, Rettore E, Ronco C. The role of economies of scale in the cost of dialysis across the world: a macroeconomic perspective. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(4):885-92. doi:10.1093/ndt/gft528.
12. Kadam UT, Uttley J, Jones PW, Iqbal Z. Chronic disease multimorbidity transitions across healthcare interfaces and associated costs: a clinical-linkage database study. *BMJ open*. 2013;3(7). doi:10.1136/bmjopen-2013-003109.
13. Small C, Kramer HJ, Griffin KA, Vellanki K, Leehey DJ, Bansal VK et al. Non-dialysis dependent chronic kidney disease is associated with high total and out-of-pocket healthcare expenditures. *BMC nephrology*. 2017;18(1):3. doi:10.1186/s12882-016-0432-2.
14. United States Renal Data System. 2019 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2019.
15. Berchick ER, Hood E, Barnett JC. Health insurance coverage in the United States: 2017. Current population reports, US Government Printing Office, Washington DC 2018:P60-264.
16. Eriksson JK, Neovius M, Jacobson SH, Elinder CG, Hylander B. Healthcare costs in chronic kidney disease and renal replacement therapy: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ open*. 2016;6(10):e012062. doi:10.1136/bmjopen-2016-012062.
17. Gandjour A, Armsen W, Wehmeyer W, Multmeier J, Tschulena U. Costs of patients with chronic kidney disease in Germany. *PloS one*. 2020;15(4):e0231375. doi:10.1371/journal.pone.0231375.
18. Roggeri DP, Roggeri A, Salomone M. Chronic Kidney Disease: Evolution of Healthcare Costs and Resource Consumption from Predialysis to Dialysis in Piedmont Region, Italy. *Advances in Nephrology*. 2014;2014:680737. doi:10.1155/2014/680737.
19. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-72. doi:10.1016/S0140-6736(13)60687-X.
20. Davison R, Sheerin NS. Prognosis and management of chronic kidney disease (CKD) at the end of life. *Postgraduate medical journal*. 2014;90(1060):98-105. doi:10.1136/postgradmedj-2013-132195.
21. Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease: estimates, variability and pitfalls. *Nature reviews Nephrology*. 2017;13(2):104-14. doi:10.1038/nrneph.2016.163.
22. United States Renal Data System. 2018 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2018

23. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(1):1-150. doi:10.1038/kisup.2012.73.
24. Prakash S, O'Hare AM. Interaction of aging and chronic kidney disease. *Seminars in nephrology*. 2009;29(5):497-503.
25. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. *Jama*. 2019;322(13):1294-304. doi:10.1001/jama.2019.14745.
26. Fraser SD, Taal MW. Multimorbidity in people with chronic kidney disease: implications for outcomes and treatment. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2016;25(6):465-72. doi:10.1097/MNH.0000000000000270.
27. Tonelli M, Wiebe N, Manns BJ, Klarenbach SW, James MT, Ravani P et al. Comparison of the Complexity of Patients Seen by Different Medical Subspecialists in a Universal Health Care System. *JAMA network open*. 2018;1(7):e184852. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.4852.
28. Blix HS, Viktil KK, Moger TA, Reikvam A. Use of renal risk drugs in hospitalized patients with impaired renal function--an underestimated problem? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2006;21(11):3164-71. doi:10.1093/ndt/gfl399.
29. Triantafylidis LK, Hawley CE, Perry LP, Paik JM. The Role of Deprescribing in Older Adults with Chronic Kidney Disease. *Drugs & aging*. 2018;35(11):973-84. doi:10.1007/s40266-018-0593-8.
30. Nguyen NTQ, Cockwell P, Maxwell AP, Griffin M, O'Brien T, O'Neill C. Chronic kidney disease, health-related quality of life and their associated economic burden among a nationally representative sample of community dwelling adults in England. *PloS one*. 2018;13(11):e0207960. doi:10.1371/journal.pone.0207960.
31. Harrison SL, Kouladjian O'Donnell L, Bradley CE, Milte R, Dyer SM, Gnanamanickam ES et al. Associations between the Drug Burden Index, Potentially Inappropriate Medications and Quality of Life in Residential Aged Care. *Drugs & aging*. 2018;35(1):83-91. doi:10.1007/s40266-017-0513-3.
32. Wozniak I, Kolonko A, Chudek J, Nowak L, Farnik M, Wiecek A. Influence of Polypharmacy on the Quality of Life in Stable Kidney Transplant Recipients. *Transplantation proceedings*. 2018;50(6):1896-9. doi:10.1016/j.transproceed.2018.02.128.
33. G. B. D. Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2020;395(10225):709-33. doi:10.1016/S0140-6736(20)30045-3.

34. Mix TC, St peter WL, Ebben J, Xue J, Pereira BJ, Kausz AT et al. Hospitalization during advancing chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2003;42(5):972-81. doi:10.1016/j.ajkd.2003.06.001.
35. Holland DC, Lam M. Predictors of hospitalization and death among pre-dialysis patients: a retrospective cohort study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2000;15(5):650-8. doi:10.1093/ndt/15.5.650.
36. Wiebe N, Klarenbach SW, Allan GM, Manns BJ, Pelletier R, James MT et al. Potentially preventable hospitalization as a complication of CKD: a cohort study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2014;64(2):230-8. doi:10.1053/j.ajkd.2014.03.012.
37. Xie Y, Bowe B, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Rate of Kidney Function Decline and Risk of Hospitalizations in Stage 3A CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2015;10(11):1946-55. doi:10.2215/CJN.04480415.
38. Joy MS, DeHart RM, Gilmartin C, Hachey DM, Hudson JQ, Pruchnicki M et al. Clinical pharmacists as multidisciplinary health care providers in the management of CKD: a joint opinion by the Nephrology and Ambulatory Care Practice and Research Networks of the American College of Clinical Pharmacy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2005;45(6):1105-18.
39. Stemer G, Lemmens-Gruber R. Clinical pharmacy activities in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: a systematic literature review. *BMC nephrology*. 2011;12:35. doi:10.1186/1471-2369-12-35.
40. Salgado TM, Correr CJ, Moles R, Benrimoj SI, Fernandez-Llimos F. Assessing the implementability of clinical pharmacist interventions in patients with chronic kidney disease: an analysis of systematic reviews. *The Annals of pharmacotherapy*. 2013;47(11):1498-506. doi:10.1177/1060028013501802.
41. St Peter WL, Wazny LD, Patel UD. New models of chronic kidney disease care including pharmacists: improving medication reconciliation and medication management. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2013;22(6):656-62. doi:10.1097/MNH.0b013e328365b364.
42. Al Raiisi F, Stewart D, Fernandez-Llimos F, Salgado TM, Mohamed MF, Cunningham S. Clinical pharmacy practice in the care of Chronic Kidney Disease patients: a systematic review. *International journal of clinical pharmacy*. 2019;41(3):630-66. doi:10.1007/s11096-019-00816-4.
43. Collister D, Pyne L, Cunningham J, Donald M, Molnar A, Beaulieu M et al. Multidisciplinary Chronic Kidney Disease Clinic Practices: A

- Scoping Review. Canadian journal of kidney health and disease. 2019;6:2054358119882667. doi:10.1177/2054358119882667.
44. Dorks M, Allers K, Schmiemann G, Herget-Rosenthal S, Hoffmann F. Inappropriate Medication in Non-Hospitalized Patients With Renal Insufficiency: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2017;65(4):853-62. doi:10.1111/jgs.14809.
 45. Garcia Garcia M, Valenzuela Mujica MP, Martinez Ocana JC, Otero Lopez Mdel S, Ponz Clemente E, Lopez Alba T et al. Results of a coordination and shared clinical information programme between primary care and nephrology. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2011;31(1):84-90. doi:10.3265/Nefrologia.pre2010.Oct.10615.
 46. Nicoll R, Robertson L, Gemmell E, Sharma P, Black C, Marks A. Models of care for chronic kidney disease: A systematic review. *Nephrology*. 2018;23(5):389-96. doi:10.1111/nep.13198.
 47. Vermeir P, Vandijck D, Degroote S, Ommeslag D, Van De Putte M, Heytens S et al. Mutual perception of communication between general practitioners and hospital-based specialists. *Acta clinica Belgica*. 2015;70(5):350-6. doi:10.1179/2295333715Y.0000000032.
 48. Berendsen AJ, Kuiken A, Benneker WH, Meyboom-de Jong B, Voorn TB, Schuling J. How do general practitioners and specialists value their mutual communication? A survey. *BMC Health Serv Res*. 2009;9:143. doi:10.1186/1472-6963-9-143.
 49. Strehlau AG, Larsen MD, Sondergaard J, Almarsdottir AB, Rosholm JU. General practitioners' continuation and acceptance of medication changes at sectorial transitions of geriatric patients - a qualitative interview study. *BMC family practice*. 2018;19(1):168. doi:10.1186/s12875-018-0855-x.
 50. Larsen MD, Rosholm JU, Hallas J. The influence of comprehensive geriatric assessment on drug therapy in elderly patients. *European journal of clinical pharmacology*. 2014;70(2):233-9. doi:10.1007/s00228-013-1601-x.
 51. Chang AR, Evans M, Yule C, Bohn L, Young A, Lewis M et al. Using pharmacists to improve risk stratification and management of stage 3A chronic kidney disease: a feasibility study. *BMC nephrology*. 2016;17(1):168. doi:10.1186/s12882-016-0383-7.
 52. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976;16(1):31-41. doi:10.1159/000180580.
 53. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-70.
 54. Levey AS, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating

- glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;145(4):247-54. doi:10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004.
55. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, 3rd, Feldman HI et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009;150(9):604-12. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006.
56. Inker LA, Perrone RD. Calculation of the creatinine clearance. Post TW, ed. *UpToDate.* Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>. Accessed 12.07.2020.
57. Weihrauch M, Schulze B, Schaller KH, Lehnert G. Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Urin [BAT Value Documentation in German language, 2000]. *The MAK-Collection for Occupational Health and Safety.* 2012:21-31. doi:10.1002/3527600418.bbgeneral05d0009.
58. Coggins CH, Breyer Lewis J, Caggiula AW, Castaldo LS, Klahr S, Wang SR. Differences between women and men with chronic renal disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 1998;13(6):1430-7. doi:10.1093/ndt/13.6.1430.
59. Tiao JY, Semmens JB, Masarei JR, Lawrence-Brown MM. The effect of age on serum creatinine levels in an aging population: relevance to vascular surgery. *Cardiovascular surgery.* 2002;10(5):445-51. doi:10.1016/s0967-2109(02)00056-x.
60. Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, Menon VB, Pereira AB, Kirsztajn GM et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2008;3(2):348-54. doi:10.2215/CJN.02870707.
61. Butani L, Polinsky MS, Kaiser BA, Baluarte HJ. Dietary protein intake significantly affects the serum creatinine concentration. *Kidney international.* 2002;61(5):1907. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00342.x.
62. Delanaye P, Cavalier E, Pottel H. Serum Creatinine: Not So Simple! *Nephron.* 2017;136(4):302-8. doi:10.1159/000469669.
63. Shemesh O, Golbetz H, Kriss JP, Myers BD. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients. *Kidney international.* 1985;28(5):830-8. doi:10.1038/ki.1985.205.
64. van Acker BA, Koomen GC, Koopman MG, de Waart DR, Arisz L. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *Lancet.* 1992;340(8831):1326-9. doi:10.1016/0140-6736(92)92502-7.
65. Petri M, Bockenstedt L, Colman J, Whiting-O'Keefe Q, Fitz G, Sebastian A et al. Serial assessment of glomerular filtration rate in lupus nephropathy. *Kidney international.* 1988;34(6):832-9. doi:10.1038/ki.1988.257.

-
66. Ancau M. Klinische Grundlagen fürs Physikum. Kapitel 5.1.2 Kreatinin. 1. ed.: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2016. p. 58-9.
 67. Levey AS. Measurement of renal function in chronic renal disease. *Kidney international*. 1990;38(1):167-84. doi:10.1038/ki.1990.182.
 68. Perrone RD, Steinman TI, Beck GJ, Skibinski CI, Royal HD, Lawlor M et al. Utility of radioisotopic filtration markers in chronic renal insufficiency: simultaneous comparison of ¹²⁵I-iothalamate, ¹⁶⁹Yb-DTPA, ^{99m}Tc-DTPA, and inulin. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 1990;16(3):224-35. doi:10.1016/s0272-6386(12)81022-5.
 69. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2009;20(11):2305-13. doi:10.1681/ASN.2009020171.
 70. Dellanna F. Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate bei chronischer Niereninsuffizienz. *Der Nephrologe*. 2012;7(5):385-94. doi:10.1007/s11560-012-0637-8.
 71. Weckmann G, Chenot JF, Stracke S. Versorgung von Patienten mit chronischer nicht dialysepflichtiger Nierenerkrankung in der Hausarztpraxis. S3-Leitlinie, AWMF-Register-Nr. 053-048, DEGAM-Leitlinie Nr. 22. Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. 2019. https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/053-048l_S3_Versorgung-von-Patienten-mit-nicht-dialysepflichtiger-Niereninsuffizienz_2020-01.pdf. Accessed 30 June 2020.
 72. Levey AS, Coresh J, Tighiouart H, Greene T, Inker LA. Strengths and limitations of estimated and measured GFR. *Nature reviews Nephrology*. 2019;15(12):784. doi:10.1038/s41581-019-0213-9.
 73. Hemmelgarn BR, Clement F, Manns BJ, Klarenbach S, James MT, Ravani P et al. Overview of the Alberta Kidney Disease Network. *BMC nephrology*. 2009;10:30. doi:10.1186/1471-2369-10-30.
 74. Kelly CJG, Booth G. Pharmacist-led structured care for patients with diabetic nephropathy. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2008;8(2):86-8. doi:10.1177/14746514080080020601.
 75. Chan JC, So WY, Yeung CY, Ko GT, Lau IT, Tsang MW et al. Effects of structured versus usual care on renal endpoint in type 2 diabetes: the SURE study: a randomized multicenter translational study. *Diabetes care*. 2009;32(6):977-82. doi:10.2337/dc08-1908.
 76. Anderegg MD, Gums TH, Uribe L, MacLaughlin EJ, Hoehns J, Bazaldua OV et al. Pharmacist Intervention for Blood Pressure Control in Patients with Diabetes and/or Chronic Kidney Disease. *Pharmacotherapy*. 2018;38(3):309-18. doi:10.1002/phar.2083.
 77. Mateti UV, Nagappa AN, Attur RP, Nagaraju SP, Rangaswamy D. Impact of pharmaceutical care on clinical outcomes among hemodialysis patients: A multicenter randomized controlled study. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official*

- publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia. 2018;29(4):801-8. doi:10.4103/1319-2442.239639.
78. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*. 2016;11(7):e0158765. doi:10.1371/journal.pone.0158765.
79. Silva Junior GB, Bentes AC, Daher EF, Matos SM. Obesity and kidney disease. *Jornal brasileiro de nefrologia : 'orgao oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia*. 2017;39(1):65-9. doi:10.5935/0101-2800.20170011.
80. Bellini MI, Paoletti F, Herbert PE. Obesity and bariatric intervention in patients with chronic renal disease. *The Journal of international medical research*. 2019;47(6):2326-41. doi:10.1177/0300060519843755.
81. Norton JM, Moxey-Mims MM, Eggers PW, Narva AS, Star RA, Kimmel PL et al. Social Determinants of Racial Disparities in CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016;27(9):2576-95. doi:10.1681/ASN.2016010027.
82. Robles-Osorio ML, Sabath E. Social disparities, risk factors and chronic kidney disease. *Nefrologia : publicacion oficial de la Sociedad Espanola Nefrologia*. 2016;36(5):577-9. doi:10.1016/j.nefro.2016.05.004.
83. Kazancioglu R. Risk factors for chronic kidney disease: an update. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013;3(4):368-71. doi:10.1038/kisup.2013.79.
84. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Section IV: Glomerular Disease. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 6th Edition. Elsevier; 2019. p. 184-356.
85. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017;389(10075):1238-52. doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5.
86. Weckmann GFC, Stracke S, Haase A, Spallek J, Ludwig F, Angelow A et al. Diagnosis and management of non-dialysis chronic kidney disease in ambulatory care: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMC nephrology*. 2018;19(1):258. doi:10.1186/s12882-018-1048-5.
87. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Jr., Collins KJ, Dennison Himmelfarb C et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*. 2018;71(19):e127-e248. doi:10.1016/j.jacc.2017.11.006.

88. Hanratty R, Chonchol M, Havranek EP, Powers JD, Dickinson LM, Ho PM et al. Relationship between blood pressure and incident chronic kidney disease in hypertensive patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(11):2605-11. doi:10.2215/CJN.02240311.
89. Hamrahan SM, Falkner B. Hypertension in Chronic Kidney Disease. In: Islam MS, editor. *Hypertension: from basic research to clinical practice*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 307-25.
90. Steddon S, Ashmann N, Chesser A, Cunningham J. Chapter 3: Chronic kidney disease (CKD) - Pathogenesis of CKD. *Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension*. Oxford University Press; 2014. p. 200-1.
91. Nag S, Bilous R, Kelly W, Jones S, Roper N, Connolly V. All-cause and cardiovascular mortality in diabetic subjects increases significantly with reduced estimated glomerular filtration rate (eGFR): 10 years' data from the South Tees Diabetes Mortality study. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2007;24(1):10-7. doi:10.1111/j.1464-5491.2007.02023.x.
92. Shen Y, Cai R, Sun J, Dong X, Huang R, Tian S et al. Diabetes mellitus as a risk factor for incident chronic kidney disease and end-stage renal disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(1):66-76. doi:10.1007/s12020-016-1014-6.
93. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, Bilous RW, Cull CA, Holman RR et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). *Kidney international*. 2003;63(1):225-32. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00712.x.
94. Narres M, Claessen H, Droste S, Kvitkina T, Koch M, Kuss O et al. The Incidence of End-Stage Renal Disease in the Diabetic (Compared to the Non-Diabetic) Population: A Systematic Review. *PloS one*. 2016;11(1):e0147329. doi:10.1371/journal.pone.0147329.
95. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Section V: Diabetic Kidney Disease. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 6th Edition. Elsevier; 2019. p. 357-95.
96. Roelofs JJ, Vogt L. *Diabetic Nephropathy. Pathophysiology and Clinical Aspects*. Cham, Switzerland: Springer; 2019.
97. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. 2020;66Suppl 1(Suppl 1):s82-s90. doi:10.1590/1806-9282.66.s1.82.
98. Awdishu L. Drug-induced kidney disease in the ICU: mechanisms, susceptibility, diagnosis and management strategies. *Current opinion in critical care*. 2017;23(6):484-90. doi:10.1097/mcc.0000000000000453.
99. Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC nephrology*. 2017;18(1):124. doi:10.1186/s12882-017-0536-3.

100. Naughton CA. Drug-induced nephrotoxicity. *American family physician*. 2008;78(6):743-50.
101. Khan S, Loi V, Rosner MH. Drug-Induced Kidney Injury in the Elderly. *Revista da Associacao Medica Brasileira*. 2017;34(10):729-41. doi:10.1007/s40266-017-0484-4.
102. Uetrecht J. Mechanisms of Drug-Induced Nephrotoxicity. *Adverse Drug Reaction. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 196: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2010. p. 111-30.
103. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology*. 2017;18(1):256. doi:10.1186/s12882-017-0673-8.
104. Nash DM, Markle-Reid M, Brimble KS, McArthur E, Roshanov PS, Fink JC et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2019;34(7):1145-54. doi:10.1093/ndt/gfz062.
105. Pierson-Marchandise M, Gras V, Moragny J, Micallef J, Gaboriau L, Picard S et al. The drugs that mostly frequently induce acute kidney injury: a case - noncase study of a pharmacovigilance database. *British journal of clinical pharmacology*. 2017;83(6):1341-9. doi:10.1111/bcp.13216.
106. Herold G. Kapitel VI. Nephrologie: Akutes Nierenversagen. *Innere Medizin*. Herold, Gerd (Verlag); 2019. p. 635-8.
107. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Section XIV: Acute Kidney Injury. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 6th Edition. Elsevier; 2019. p. 786-837.
108. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL et al. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*. 2012;2(1):1-138.
109. Hinson JS, Ehmann MR, Al Jalbout N, Ortmann MJ, Zschoche J, Klein EY. Risk of Acute Kidney Injury Associated With Medication Administration in the Emergency Department. *The Journal of emergency medicine*. 2020;58(3):487-96. doi:10.1016/j.jemermed.2019.11.034.
110. Xia J, Wang L, Ma Z, Zhong L, Wang Y, Gao Y et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2017;32(3):475-87. doi:10.1093/ndt/gfw452.

111. Van Laecke S, Van Biesen W. Smoking and chronic kidney disease: seeing the signs through the smoke? *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2017;32(3):403-5. doi:10.1093/ndt/gfw448.
112. Bundy JD, Bazzano LA, Xie D, Cohan J, Dolata J, Fink JC et al. Self-Reported Tobacco, Alcohol, and Illicit Drug Use and Progression of Chronic Kidney Disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2018;13(7):993-1001. doi:10.2215/CJN.11121017.
113. Staplin N, Haynes R, Herrington WG, Reith C, Cass A, Fellstrom B et al. Smoking and Adverse Outcomes in Patients With CKD: The Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2016;68(3):371-80. doi:10.1053/j.ajkd.2016.02.052.
114. Lai YJ, Chen YY, Lin YK, Chen CC, Yen YF, Deng CY. Alcohol Consumption and Risk of Chronic Kidney Disease: A Nationwide Observational Cohort Study. *Nutrients*. 2019;11(9). doi:10.3390/nu11092121.
115. Pan CS, Ju TR, Lee CC, Chen YP, Hsu CY, Hung DZ et al. Alcohol use disorder tied to development of chronic kidney disease: A nationwide database analysis. *PloS one*. 2018;13(9):e0203410. doi:10.1371/journal.pone.0203410.
116. Fan Z, Yun J, Yu S, Yang Q, Song L. Alcohol Consumption Can be a "Double-Edged Sword" for Chronic Kidney Disease Patients. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2019;25:7059-72. doi:10.12659/MSM.916121.
117. Schlieper G, Floege J. Chronische Niereninsuffizienz: Klinische Evaluation, allgemeine Therapie und Progressionsverzögerung. In: Lehnert H, Schellong SM, Mössner J, Sieber CC, Swoboda W, Neubauer A et al., editors. *SpringerReference Innere Medizin: herausgegeben von Hendrik Lehnert*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 1-8.
118. Brown SA, Tyrer FC, Clarke AL, Lloyd-Davies LH, Stein AG, Tarrant C et al. Symptom burden in patients with chronic kidney disease not requiring renal replacement therapy. *Clinical kidney journal*. 2017;10(6):788-96. doi:10.1093/ckj/sfx057.
119. Almutary H, Bonner A, Douglas C. Symptom burden in chronic kidney disease: a review of recent literature. *Journal of renal care*. 2013;39(3):140-50. doi:10.1111/j.1755-6686.2013.12022.x.
120. Almutary H, Bonner A, Douglas C. Which Patients with Chronic Kidney Disease Have the Greatest Symptom Burden? A Comparative Study of Advanced Ckd Stage and Dialysis Modality. *Journal of renal care*. 2016;42(2):73-82. doi:10.1111/jorc.12152.
121. Liu M, Li XC, Lu L, Cao Y, Sun RR, Chen S et al. Cardiovascular disease and its relationship with chronic kidney disease. *European*

- review for medical and pharmacological sciences. 2014;18(19):2918-26.
122. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, Shantikumar S, Xu G, Oozeerally I et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *PLoS one*. 2018;13(3):e0192895. doi:10.1371/journal.pone.0192895.
 123. Nagai K, Yamagata K, Iseki K, Moriyama T, Tsuruya K, Fujimoto S et al. Antihypertensive treatment and risk of cardiovascular mortality in patients with chronic kidney disease diagnosed based on the presence of proteinuria and renal function: A large longitudinal study in Japan. *PLoS one*. 2019;14(12):e0225812. doi:10.1371/journal.pone.0225812.
 124. Said S, Hernandez GT. The link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Journal of nephropathology*. 2014;3(3):99-104. doi:10.12860/jnp.2014.19.
 125. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2012;2(4):279-335. doi:10.1038/kisup.2012.40.
 126. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Section XVI: Chronic Kidney Disease and the Uremic Syndrome. Chapter 82: Anemia in Chronic Kidney Disease. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 6th Edition. Elsevier; 2019. p. 958-66.
 127. Schlieper G. Chronische Niereninsuffizienz: Anämie. In: Lehnert H, editor. *SpringerReference Innere Medizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2014. p. 1-4.
 128. DeLoughery TG. Safety of Oral and Intravenous Iron. *Acta haematologica*. 2019;142(1):8-12. doi:10.1159/000496966.
 129. Kalra PA, Bhandari S. Safety of intravenous iron use in chronic kidney disease. *Current opinion in nephrology and hypertension*. 2016;25(6):529-35. doi:10.1097/MNH.0000000000000263.
 130. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, Hedenus M, Howaldt S, Locatelli F et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. *Haematologica*. 2014;99(11):1671-6. doi:10.3324/haematol.2014.111492.
 131. Emmet M, Szerlip H. Approach to the adult with metabolic acidosis. Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>. Accessed 30.08.2020.
 132. Theodore AC. Venous blood gases and other alternatives to arterial blood gases. Post TW, ed. *UpToDate*. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>. Accessed 30.08.2020.
 133. Raphael KL. Metabolic Acidosis in CKD: Core Curriculum 2019. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2019;74(2):263-75. doi:10.1053/j.ajkd.2019.01.036.

134. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Section III: Fluid and Electrolyte Disorders. Chapter 12: Metabolic Acidosis. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 6th Edition. Elsevier; 2019. p. 149-58.
135. Moe SM, Drüeke TB, Block GA, Cannata-Andia JB. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD). *Kidney International Supplements*. 2009;76(Supplement 113):S1-S130.
136. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Section XVI: Chronic Kidney Disease and the Uremic Syndrome. Chapter 84: Bone and Mineral Disorders in Chronic Kidney Disease. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 6th Edition. Elsevier; 2019. p. 979-95.
137. Saliba W, El-Haddad B. Secondary Hyperparathyroidism: Pathophysiology and Treatment. *The Journal of the American Board of Family Medicine*. 2009;22(5):574. doi:10.3122/jabfm.2009.05.090026.
138. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, Fukagawa M, Herzog CA, McCann L et al. Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. *Ann Intern Med*. 2018;168(6):422-30. doi:10.7326/M17-2640.
139. National Kidney Foundation. KDOQI. Evaluation and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). KDIGO. 2010. https://kdigo.org/wp-content/uploads/2017/02/KDOQI_BoneGuide.pdf. Accessed 25.09.2020.
140. Steddon S, Ashmann N, Chesser A, Cunningham J. Chapter 10: Fluids and elektrolytes - Hyperkalaemia. *Oxford Handbook of Nephrology and Hypertension*. Oxford University Press; 2014. p. 796-7.
141. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Section III: Fluid and Electrolyte Disorders. Chapter 09: Disorders of Potassium Metabolism. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 6th Edition. Elsevier; 2019. p. 111-23.
142. United States Renal Data System. 2017 USRDS Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2017.
143. Stel VS, Bruck K, Fraser S, Zoccali C, Massy ZA, Jager KJ. International differences in chronic kidney disease prevalence: a key public health and epidemiologic research issue. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2017;32(suppl_2):ii129-ii35. doi:10.1093/ndt/gfw420.

144. Bruck K, Stel VS, Gambaro G, Hallan S, Volzke H, Arnlov J et al. CKD Prevalence Varies across the European General Population. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2016;27(7):2135-47. doi:10.1681/ASN.2015050542.
145. Girndt M, Trocchi P, Scheidt-Nave C, Markau S, Stang A. The Prevalence of Renal Failure. Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Deutsches Arzteblatt international*. 2016;113(6):85-91. doi:10.3238/arztebl.2016.0085.
146. Global Health Data Exchange - GBD Results Tool. Institute for Health Metrics and Evaluation. University of Washington. Seattle, WA. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>. Accessed 05.10.2020.
147. Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V. (DGfN), Bettina A. (2016, 12. September). Transplantationsregister ist beschlossen – aber wo bleibt das Dialyseregister? [Pressemeldung]. <https://idw-online.de/de/news658890>
148. Feehally J, Floege J, Tonelli M, Johnson RJ. Section XV: Drug Therapy in Kidney Disease. *Comprehensive Clinical Nephrology*, 6th Edition. Elsevier; 2019. p. 870-93.
149. Ashley C, Dunleavy A. *The Renal Drug Handbook: The Ultimate Prescribing Guide for Renal Practitioners*, 5th Edition. 2018.
150. Whittaker CF, Miklich MA, Patel RS, Fink JC. Medication Safety Principles and Practice in CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2018;13(11):1738-46. doi:10.2215/CJN.00580118.
151. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Guidelines. KDIGO. <https://kdigo.org/guidelines/>. Accessed 07.10.2020.
152. Leung WY, So WY, Tong PC, Chan NN, Chan JC. Effects of structured care by a pharmacist-diabetes specialist team in patients with type 2 diabetic nephropathy. *The American journal of medicine*. 2005;118(12):1414. doi:10.1016/j.amjmed.2005.07.050.
153. Gums TH, Uribe L, Vander Weg MW, James P, Coffey C, Carter BL. Pharmacist intervention for blood pressure control: medication intensification and adherence. *Journal of the American Society of Hypertension : JASH*. 2015;9(7):569-78. doi:10.1016/j.jash.2015.05.005.
154. Barnes KD, Tayal NH, Lehman AM, Beatty SJ. Pharmacist-driven renal medication dosing intervention in a primary care patient-centered medical home. *Pharmacotherapy*. 2014;34(12):1330-5. doi:10.1002/phar.1508.
155. Geerts AF, Scherpbier-de Haan ND, de Koning FH, van der Sterren TM, van Weel C, Vervoort GM et al. A pharmacy medication alert system based on renal function in older patients. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2012;62(601):e525-9. doi:10.3399/bjgp12X653561.

-
156. Via-Sosa MA, Lopes N, March M. Effectiveness of a drug dosing service provided by community pharmacists in polymedicated elderly patients with renal impairment--a comparative study. *BMC family practice*. 2013;14:96. doi:10.1186/1471-2296-14-96.
 157. Pourrat X, Sipert AS, Gatault P, Sautenet B, Hay N, Guinard F et al. Community pharmacist intervention in patients with renal impairment. *International journal of clinical pharmacy*. 2015;37(6):1172-9. doi:10.1007/s11096-015-0182-4.
 158. Tuttle KR, Alicic RZ, Short RA, Neumiller JJ, Gates BJ, Daratha KB et al. Medication Therapy Management after Hospitalization in CKD: A Randomized Clinical Trial. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2018;13(2):231-41. doi:10.2215/CJN.06790617.
 159. Santschi V, Lord A, Berbiche D, Lamarre D, Corneille L, Prud'homme L et al. Impact of collaborative and multidisciplinary care on management of hypertension in chronic kidney disease outpatients. *Journal of Pharmaceutical Health Services Research*. 2011;2(2):79-87. doi:10.1111/j.1759-8893.2011.00038.x.
 160. Gheewala PA, Peterson GM, Curtain CM, Nishtala PS, Hannan PJ, Castelino RL. Impact of the pharmacist medication review services on drug-related problems and potentially inappropriate prescribing of renally cleared medications in residents of aged care facilities. *Drugs & aging*. 2014;31(11):825-35. doi:10.1007/s40266-014-0208-y.
 161. ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände: AMTS, Medikationsanalyse, -plan, -management & Co. - Glossar. ABDA, Berlin. 2016. <https://www.abda.de>. Accessed 01.10.2020.
 162. Bundesministerium für Gesundheit: Aktionsplan zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit in Deutschland. AkdÄ, Bonn. 2016. <https://www.akdae.de/AMTS/Aktionsplan/index.html>. Accessed 01.10.2020.
 163. Ensing HT, Stuijt CC, van den Bemt BJ, van Dooren AA, Karapinar-Carkit F, Koster ES et al. Identifying the Optimal Role for Pharmacists in Care Transitions: A Systematic Review. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2015;21(8):614-36. doi:10.18553/jmcp.2015.21.8.614.
 164. Penm J, Vaillancourt R, Pouliot A. Defining and identifying concepts of medication reconciliation: An international pharmacy perspective. *Research in social & administrative pharmacy : RSAP*. 2019;15(6):632-40. doi:10.1016/j.sapharm.2018.07.020.
 165. ABDA - Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände: Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement. ABDA, Berlin. 2014. <https://www.abda.de>. Accessed 1 October 2020.
 166. Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M, Sequist TD et al. Practical Approach to Detection and Management of Chronic Kidney Disease for the Primary Care Clinician. *The American journal*

- of medicine. 2016;129(2):153-62 e7. doi:10.1016/j.amjmed.2015.08.025.
167. van Dipten C, van Berkel S, de Grauw WJC, Scherpbier-de Haan ND, Brongers B, van Spaendonck K et al. General practitioners' perspectives on management of early-stage chronic kidney disease: a focus group study. *BMC family practice*. 2018;19(1):81. doi:10.1186/s12875-018-0736-3.
168. Grill AK, Brimble S. Approach to the detection and management of chronic kidney disease: What primary care providers need to know. *Canadian family physician Medecin de famille canadien*. 2018;64(10):728-35.
169. Haley WE, Beckrich AL, Sayre J, McNeil R, Fumo P, Rao VM et al. Improving care coordination between nephrology and primary care: a quality improvement initiative using the renal physicians association toolkit. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2015;65(1):67-79. doi:10.1053/j.ajkd.2014.06.031.
170. Haase A, Stracke S, Chenot JF, Weckmann G. Nephrologists' perspectives on ambulatory care of patients with non-dialysis chronic kidney disease - A qualitative study. *Health & social care in the community*. 2019;27(4):e438-e48. doi:10.1111/hsc.12744.
171. Quintana-Barcena P, Lord A, Lizotte A, Berbiche D, Lalonde L. Prevalence and Management of Drug-Related Problems in Chronic Kidney Disease Patients by Severity Level: A Subanalysis of a Cluster Randomized Controlled Trial in Community Pharmacies. *Journal of managed care & specialty pharmacy*. 2018;24(2):173-81. doi:10.18553/jmcp.2018.24.2.173.
172. Phipps DL, Morris RL, Blakeman T, Ashcroft DM. What is involved in medicines management across care boundaries? A qualitative study of healthcare practitioners' experiences in the case of acute kidney injury. *BMJ open*. 2017;7(1):e011765. doi:10.1136/bmjopen-2016-011765.
173. Diamantidis CJ, Powe NR, Jaar BG, Greer RC, Troll MU, Boulware LE. Primary care-specialist collaboration in the care of patients with chronic kidney disease. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 2011;6(2):334-43. doi:10.2215/CJN.06240710.
174. Ihbe-Heffinger A, Langebrake C, Hohmann C, Leichenberg K, Hilgarth H, Kunkel M et al. Prospective survey-based study on the categorization quality of hospital pharmacists' interventions using DokuPIK. *International journal of clinical pharmacy*. 2019;41(2):414-23. doi:10.1007/s11096-019-00785-8.
175. Fachinformationsverzeichnis Deutschland. www.fachinfo.de. Accessed Access: 10-04-2017.
176. Truven Health Analytics LLC. Micromedex Solutions. 2017. www.micromedexsolutions.com. Accessed Access: 10-04-2017.

177. UpToDate: Evidence-Based Clinical Decision Support at the Point of Care. 2017. www.uptodate.com. Accessed Access 10-04-2017.
178. Pillans PI, Landsberg PG, Fleming AM, Fanning M, Sturtevant JM. Evaluation of dosage adjustment in patients with renal impairment. *Internal medicine journal*. 2003;33(1-2):10-3.
179. Gabardi S, Abramson S. Drug dosing in chronic kidney disease. *The Medical clinics of North America*. 2005;89(3):649-87. doi:10.1016/j.mcna.2004.11.007.
180. Robles NR, Ocon J, Gomez CF, Manjon M, Pastor L, Herrera J et al. Lercanidipine in patients with chronic renal failure: the ZAFRA study. *Renal failure*. 2005;27(1):73-80.
181. Barrios V, Escobar C, Navarro A, Barrios L, Navarro-Cid J, Calderon A et al. Lercanidipine is an effective and well tolerated antihypertensive drug regardless the cardiovascular risk profile: The LAURA study. *International journal of clinical practice*. 2006;60(11):1364-70. doi:10.1111/j.1742-1241.2006.01176.x.
182. Munar MY, Singh H. Drug dosing adjustments in patients with chronic kidney disease. *American family physician*. 2007;75(10):1487-96.
183. Olyaei AJ, Bennett WM. Drug dosing in the elderly patients with chronic kidney disease. *Clinics in geriatric medicine*. 2009;25(3):459-527. doi:10.1016/j.cger.2009.04.004.
184. Pham PC, Toscano E, Pham PM, Pham PA, Pham SV, Pham PT. Pain management in patients with chronic kidney disease. *NDT plus*. 2009;2(2):111-8. doi:10.1093/ndtplus/sfp001.
185. Zand L, McKian KP, Qian Q. Gabapentin toxicity in patients with chronic kidney disease: a preventable cause of morbidity. *The American journal of medicine*. 2010;123(4):367-73. doi:10.1016/j.amjmed.2009.09.030.
186. Kidney Disease: Improving GlobalOutcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2012;2:337-414.
187. Burnier M. Renal protection with calcium antagonists: the role of lercanidipine. *Current medical research and opinion*. 2013;29(12):1727-35. doi:10.1185/03007995.2013.842891.
188. Eknoyan G, Lameire N, Eckardt KU, Kasiske BL. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements*. 2013;3(3):S1-S305.
189. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertensionThe Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2013;34(28):2159-219. doi:10.1093/eurheartj/ehf151.

190. Qaseem A, Hopkins RH, Jr, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P et al. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the american college of physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2013;159(12):835-47. doi:10.7326/0003-4819-159-12-201312170-00726.
191. Arnouts P, Bolignano D, Nistor I, Bilo H, Gnudi L, Heaf J et al. Glucose-lowering drugs in patients with chronic kidney disease: a narrative review on pharmacokinetic properties. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2014;29(7):1284-300. doi:10.1093/ndt/gft462.
192. Tsuruta Y, Mochizuki T, Moriyama T, Itabashi M, Takei T, Tsuchiya K et al. Switching from allopurinol to febuxostat for the treatment of hyperuricemia and renal function in patients with chronic kidney disease. *Clinical rheumatology*. 2014;33(11):1643-8. doi:10.1007/s10067-014-2745-5.
193. Bilo H, Coentrão L, Couchoud C, Covic A, De Sutter J, Drechsler C et al. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2015;30 Suppl 2:ii1-142. doi:10.1093/ndt/gfv100.
194. Foley M, Susan R, Sheahan L. Long term management with Phosphate binders in Chronic Kidney Disease: patient satisfaction levels with information received from their healthcare professional. *Applied Medical Research*. 2015. doi:10.5455/amr.20150503125013.
195. Ghosh D, McGann PM, Furlong TJ, Day RO. Febuxostat-associated rhabdomyolysis in chronic renal failure. *The Medical journal of Australia*. 2015;203(2):107-8.
196. Holm H, Bjerke K, Holst L, Mathiesen L. Use of renal risk drugs in patients with renal impairment. *International journal of clinical pharmacy*. 2015;37(6):1136-42. doi:10.1007/s11096-015-0175-3.
197. Judge P, Haynes R, Landray MJ, Baigent C. Neprilysin inhibition in chronic kidney disease. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2015;30(5):738-43. doi:10.1093/ndt/gfu269.
198. Koncicki HM, Brennan F, Vinen K, Davison SN. An Approach to Pain Management in End Stage Renal Disease: Considerations for General Management and Intradialytic Symptoms. *Seminars in dialysis*. 2015;28(4):384-91. doi:10.1111/sdi.12372.
199. Tanaka K, Nakayama M, Kanno M, Kimura H, Watanabe K, Tani Y et al. Renoprotective effects of febuxostat in hyperuricemic patients with chronic kidney disease: a parallel-group, randomized, controlled trial. *Clinical and experimental nephrology*. 2015;19(6):1044-53. doi:10.1007/s10157-015-1095-1.

-
200. Antza C, Stabouli S, Kotsis V. Combination therapy with lercanidipine and enalapril in the management of the hypertensive patient: an update of the evidence. *Vascular health and risk management*. 2016;12:443-51. doi:10.2147/vhrm.s91020.
201. Ando G, Capranzano P. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease: A systematic review and network meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2017;231:162-9. doi:10.1016/j.ijcard.2016.11.303.
202. European Medicines Agency (EMA). Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function. Recommendations for patients with kidney impairment updated in product information. EMA/603690/2016 edOctober 14, 2016.
203. Langebrake C, Ihbe-Heffinger A, Leichenberg K, Kaden S, Kunkel M, Lueb M et al. Nationwide evaluation of day-to-day clinical pharmacists' interventions in German hospitals. *Pharmacotherapy*. 2015;35(4):370-9. doi:10.1002/phar.1578.
204. Contemporary View of Medication-Related Harm. A New Paradigm. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention (NCC MERP). 2015. https://www.nccmerp.org/sites/default/files/nccmerp_fact_sheet_2015-02-v91.pdf. Accessed 5 October 2020.
205. Falconer N, Barras M, Martin J, Cottrell N. Defining and classifying terminology for medication harm: a call for consensus. *European journal of clinical pharmacology*. 2019;75(2):137-45. doi:10.1007/s00228-018-2567-5.
206. Baxter K. *Stockley's Drug Interaction*, 9th Edition. Pharmaceutical Press; 2010.
207. Lexicomp Drug Interactions - Online Datenbank. Post TW, ed. [UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. 2020. https://www.uptodate.com/drug-interactions/](https://www.uptodate.com/drug-interactions/). Accessed 22.10.2020.
208. ABDATA Pharma-Daten-Services - ABDA Interaktionsdatenbank. AVOXA Mediengruppe Deutscher Apotheker. Eschborn, Germany. 2020. <https://abdata.de/datenangebot/abda-datenbank/interaktionen/>. Accessed 22.10.2020.
209. Medication Safety in Transitions of Care. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/UHC/SDS/2019.9). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 2019. <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/en/>. Accessed 7 February 2021 2021.
210. Horne R, Weinman J, Barber N, Elliott R, Morgan M. Concordance, adherence and compliance in medicine taking. Report for the National Co-ordinating Centre for NHS Service Delivery and Organisation R&D (NCCSDO). 2005.
211. Mahler C, Hermann K, Horne R, Ludt S, Haefeli WE, Szecsenyi J et al. Assessing reported adherence to pharmacological treatment

- recommendations. Translation and evaluation of the Medication Adherence Report Scale (MARS) in Germany. *Journal of evaluation in clinical practice*. 2010;16(3):574-9. doi:10.1111/j.1365-2753.2009.01169.x.
212. Mahler C, Jank S, Hermann K, Horne R, Ludt S, Haefeli WE et al. Psychometric properties of a German version of the "Satisfaction with Information about Medicines Scale" (SIMS-D). *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*. 2009;12(8):1176-9. doi:10.1111/j.1524-4733.2009.00575.x.
213. Rubio JS, Garcia-Delgado P, Iglesias-Ferreira P, Mateus-Santos H, Martinez-Martinez F. Measurement of patients' knowledge of their medication in community pharmacies in Portugal. *Ciencia & saude coletiva*. 2015;20(1):219-28. doi:10.1590/1413-81232014201.20952013.
214. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz-und Kreislaufforschung e.V. / Deutsche Hochdruckliga e.V. (2014) ESC Pocket Guidelines. Management der Arteriellen Hypertonie, Version 2013. *European Heart Journal*. 2013;34:2159-219.
215. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie: Therapie des Typ 2 Diabetes. Auflage 1, Version 4 (2013), Stand: November 2014. . 2013. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/nvl-001g.html>. Accessed 12.07.2015.
216. Rovin BH. Assessment of urinary protein excretion and evaluation of isolated non-nephrotic proteinuria in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com>. Accessed 23.10.2020.
217. Burns JM, Sneddon I, Lovell M, McLean A, Martin BJ. Elderly patients and their medication: a post-discharge follow-up study. *Age and ageing*. 1992;21(3):178-81. doi:10.1093/ageing/21.3.178.
218. Cochrane RA, Mandal AR, Ledger-Scott M, Walker R. Changes in drug treatment after discharge from hospital in geriatric patients. *Bmj*. 1992;305(6855):694-6. doi:10.1136/bmj.305.6855.694.
219. Feely J, Chan R, McManus J, O'Shea B. The influence of hospital-based prescribers on prescribing in general practice. *PharmacoEconomics*. 1999;16(2):175-81. doi:10.2165/00019053-199916020-00006.
220. Müller-Bühl U, Gerold C, Engeser P, Szecsenyi J. Changes in drug therapy following hospital discharge for patients in a general practice: a German incident study. *Journal of Public Health*. 2008;17(3):217. doi:10.1007/s10389-008-0241-6.
221. Elkhadragey N, Ifeachor AP, Diulio JB, Arthur KJ, Weiner M, Militello LG et al. Medication decision-making for patients with renal insufficiency in inpatient and outpatient care at a US Veterans Affairs Medical Centre: a qualitative, cognitive task analysis. *BMJ open*. 2019;9(5):e027439. doi:10.1136/bmjopen-2018-027439.

-
222. McIntyre C, McQuillan R, Bell C, Battistella M. Targeted Deprescribing in an Outpatient Hemodialysis Unit: A Quality Improvement Study to Decrease Polypharmacy. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2017;70(5):611-8. doi:10.1053/j.ajkd.2017.02.374.
223. Khanal A, Peterson GM, Castelino RL, Jose MD. Potentially inappropriate prescribing of renally cleared drugs in elderly patients in community and aged care settings. *Drugs & aging*. 2015;32(5):391-400. doi:10.1007/s40266-015-0261-1.
224. Laville SM, Metzger M, Stengel B, Jacquelinet C, Combe C, Fouque D et al. Evaluation of the adequacy of drug prescriptions in patients with chronic kidney disease: results from the CKD-REIN cohort. *British journal of clinical pharmacology*. 2018;84(12):2811-23. doi:10.1111/bcp.13738.
225. Schmidt-Mende K, Wettermark B, Andersen M, Elsevier M, Carrero JJ, Shemeikka T et al. Prevalence of renally inappropriate medicines in older people with renal impairment - A cross-sectional register-based study in a large primary care population. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*. 2019;124(3):256-65. doi:10.1111/bcpt.13127.
226. Mahner M, Raus C, Ludwig F, Weckmann G, Stracke S, Chenot JF. [Drug Prescribing for Patients with Chronic Kidney Disease in General Practice: a Cross-Sectional Study]. *Deutsche medizinische Wochenschrift*. 2018;143(12):e99-e107. doi:10.1055/a-0584-1537.
227. Deskur-Smielecka E, Chudek J, Neumann-Podczaska A, Mossakowska M, Wizner B, Wieczorowska-Tobis K. Use of renal risk drugs in a nation-wide Polish older adult population: an analysis of PolSenior database. *BMC geriatrics*. 2019;19(1):70. doi:10.1186/s12877-019-1075-5.
228. Taji L, Battistella M, Grill AK, Cunningham J, Hemmelgarn BL, Quinn KM et al. Medications Used Routinely in Primary Care to be Dose-Adjusted or Avoided in People With Chronic Kidney Disease: Results of a Modified Delphi Study. *The Annals of pharmacotherapy*. 2020;54(7):625-32. doi:10.1177/1060028019897371.
229. Estrella MM, Sisson SD, Roth J, Choi MJ. Efficacy of an internet-based tool for improving physician knowledge of chronic kidney disease: an observational study. *BMC nephrology*. 2012;13:126. doi:10.1186/1471-2369-13-126.
230. Wright Nunes JA, Wallston KA, Eden SK, Shintani AK, Ikizler TA, Cavanaugh KL. Associations among perceived and objective disease knowledge and satisfaction with physician communication in patients with chronic kidney disease. *Kidney international*. 2011;80(12):1344-51. doi:10.1038/ki.2011.240.
231. Rouch L, Farbos F, Cool C, McCambridge C, Hein C, Elmalem S et al. Hospitalization Drug Regimen Changes in Geriatric Patients and Adherence to Modifications by General Practitioners in Primary Care.

- The journal of nutrition, health & aging. 2018;22(3):328-34. doi:10.1007/s12603-017-0940-1.
232. Kvarnstrom K, Airaksinen M, Liira H. Barriers and facilitators to medication adherence: a qualitative study with general practitioners. *BMJ open*. 2018;8(1):e015332. doi:10.1136/bmjopen-2016-015332.
233. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA. Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2016;41(2):128-44. doi:10.1111/jcpt.12364.
234. Frament J, Hall RK, Manley HJ. Medication Reconciliation: The Foundation of Medication Safety for Patients Requiring Dialysis. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2020;76(6):868-76. doi:10.1053/j.ajkd.2020.07.021.
235. Anderson LJ, Schnipper JL, Nuckols TK, Shane R, Le MM, Robbins K et al. Effect of medication reconciliation interventions on outcomes: A systematic overview of systematic reviews. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2019;76(24):2028-40. doi:10.1093/ajhp/zxz236.
236. Verdoorn S, Kwint HF, Hoogland P, Gussekloo J, Bouvy ML. Drug-related problems identified during medication review before and after the introduction of a clinical decision support system. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2018;43(2):224-31. doi:10.1111/jcpt.12637.
237. Tesfaye WH, Castelino RL, Wimmer BC, Zaidi STR. Inappropriate prescribing in chronic kidney disease: A systematic review of prevalence, associated clinical outcomes and impact of interventions. *International journal of clinical practice*. 2017;71(7):e12960. doi:10.1111/ijcp.12960.
238. Apothekenbetriebsordnung (ApBetrO): §1a Absatz 3 Satz 6 ApBetrO.
239. Belaiche S, Romanet T, Allenet B, Calop J, Zaoui P. Identification of drug-related problems in ambulatory chronic kidney disease patients: a 6-month prospective study. *Journal of nephrology*. 2012;25(5):782-8. doi:10.5301/jn.5000063.
240. Owsiany MT, Hawley CE, Paik JM. Differential Diagnoses and Clinical Implications of Medication Nonadherence in Older Patients with Chronic Kidney Disease: A Review. *Drugs & aging*. 2020;37(12):875-84. doi:10.1007/s40266-020-00804-8.
241. Tesfaye WH, McKercher C, Peterson GM. Medication Adherence, Burden and Health-Related Quality of Life in Adults with Predialysis Chronic Kidney Disease: A Prospective Cohort Study. 2020;17(1). doi:10.3390/ijerph17010371.
242. Mehta Nielsen T, Frojk Juhl M, Feldt-Rasmussen B, Thomsen T. Adherence to medication in patients with chronic kidney disease: a

- systematic review of qualitative research. *Clinical kidney journal*. 2018;11(4):513-27. doi:10.1093/ckj/sfx140.
243. Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *Journal of psychosomatic research*. 1999;47(6):555-67. doi:10.1016/s0022-3999(99)00057-4.
244. Stange D, Kriston L, von Wolff A, Baehr M, Dartsch DC. Medication complexity, prescription behaviour and patient adherence at the interface between ambulatory and stationary medical care. *European journal of clinical pharmacology*. 2013;69(3):573-80. doi:10.1007/s00228-012-1342-2.
245. Hütther J, von Wolff A, Stange D, Härter M, Baehr M, Dartsch DC et al. Incomplete medication adherence of chronically ill patients in German primary care. *Patient preference and adherence*. 2013;7:237-44. doi:10.2147/ppa.s38373.
246. Ose D, Mahler C, Vogel I, Ludt S, Szecsenyi J, Freund T. Let's talk about medication: concordance in rating medication adherence among multimorbid patients and their general practitioners. *Patient preference and adherence*. 2012;6:839-45. doi:10.2147/ppa.s35498.
247. Cooney D, Moon H, Liu Y, Miller RT, Perzynski A, Watts B et al. A pharmacist based intervention to improve the care of patients with CKD: a pragmatic, randomized, controlled trial. *BMC nephrology*. 2015;16:56. doi:10.1186/s12882-015-0052-2.
248. Kooy MJ, Van Geffen EC, Heerdink ER, Van Dijk L, Bouvy ML. Patients' general satisfaction with telephone counseling by pharmacists and effects on satisfaction with information and beliefs about medicines: Results from a cluster randomized trial. *Patient education and counseling*. 2015;98(6):797-804. doi:10.1016/j.pec.2015.02.020.
249. Geitona M, Kyriopoulos J, Zavras D, Theodoratou T, Alexopoulos EC. Medication use and patient satisfaction: a population-based survey. *Family practice*. 2008;25(5):362-9. doi:10.1093/fampra/cmn068.
250. Crow R, Gage H, Hampson S, Hart J, Kimber A, Storey L et al. The measurement of satisfaction with healthcare: implications for practice from a systematic review of the literature. *Health technology assessment*. 2002;6(32):1-244. doi:10.3310/hta6320.
251. Grol R, Wensing M, Mainz J, Jung HP, Ferreira P, Hearnshaw H et al. Patients in Europe evaluate general practice care: an international comparison. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*. 2000;50(460):882-7.
252. Wright JA, Wallston KA, Elasy TA, Ikizler TA, Cavanaugh KL. Development and results of a kidney disease knowledge survey given to patients with CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2011;57(3):387-95. doi:10.1053/j.ajkd.2010.09.018.

253. Louis-Simonet M, Kossovsky MP, Sarasin FP, Chopard P, Gabriel V, Perneger TV et al. Effects of a structured patient-centered discharge interview on patients' knowledge about their medications. *The American journal of medicine.* 2004;117(8):563-8. doi:10.1016/j.amjmed.2004.03.036.
254. Rani NV, P. Soundararajan, Samyuktha CHL, Kannan G, P.Thennarasu. Impact of clinical pharmacist provided education on medication knowledge and adherence of hemodialysis patients in a South Indian university hospital. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 2013;6(8):24-7.
255. Sathvik BS, Seema M, Narahari MG, Gurudev KC, Parthasarathi G. Medication knowledge of hemodialysis patients and influence of clinical pharmacist provided education on their knowledge. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2007;69(2):232-9.
256. Silver SA, Bell CM, Chertow GM, Shah PS, Shojania K, Wald R et al. Effectiveness of Quality Improvement Strategies for the Management of CKD: A Meta-Analysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2017;12(10):1601-14. doi:10.2215/CJN.02490317.
257. Xu XF, Feng YT, Tian YF, Wang HY. Pharmaceutical Care in Kidney Transplant Recipients: Behavioral and Physiologic Outcomes at 12 Months. *Transplantation proceedings.* 2018;50(8):2451-6. doi:10.1016/j.transproceed.2018.04.049.
258. Lee MC, Wu SV, Hsieh NC, Tsai JM. Self-Management Programs on eGFR, Depression, and Quality of Life among Patients with Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis. *Asian nursing research.* 2016;10(4):255-62. doi:10.1016/j.anr.2016.04.002.
259. Imamura Y, Takahashi Y, Hayashi T, Iwamoto M, Nakamura R, Goto M et al. Usefulness of multidisciplinary care to prevent worsening renal function in chronic kidney disease. *Clinical and experimental nephrology.* 2019;23(4):484-92. doi:10.1007/s10157-018-1658-z.
260. Cabello-Muriel A, Gascón-Cánovas JJ, Urbieto-Sanz E, Iniesta-Navalón C. Effectiveness of pharmacist intervention in patients with chronic kidney disease. *International journal of clinical pharmacy.* 2014;36(5):896-903. doi:10.1007/s11096-014-0001-3.
261. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. *Kidney International Supplements.* 2020;98(4S):1-115.
262. Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, De Cosmo S, Pacilli A, Lamacchia O et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2017(6). doi:10.1002/14651858.CD010137.pub2.
263. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of

- ChronicKidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplements*. 2017;7:1-59.
264. Geng S, Kuang Z, Peissig PL, Page D, Maursetter L, Hansen KE. Parathyroid hormone independently predicts fracture, vascular events, and death in patients with stage 3 and 4 chronic kidney disease. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*. 2019;30(10):2019-25. doi:10.1007/s00198-019-05033-3.
265. Dashti-Khavidaki S, Khalili H, Shahverdi S, Abbasi MR, Lessan-Pezeshki M. The role of clinical pharmacy services in achieving treatment targets in Iranian haemodialysis patients. *Singapore medical journal*. 2012;53(9):599-603.

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung der diabetischen Nephropathie mit Veränderungen der glomerulären Filtrationsrate und Proteinurie nach Comprehensive Clinical Nephrology.....	10
Abbildung 2: Zusammenhang zwischen traditionellen und CKD-spezifischen, kardiovaskulären Risikofaktoren nach Liu et al.....	15
Abbildung 3: Calcium Phosphatmetabolismus in CKD nach Saliba und El-Haddad.....	19
Abbildung 4: Behandlungsempfehlung für abnorme PTH-Spiegel bei Patienten mit CKD-Stadium 3-5 ohne Dialyse nach KDIGO	20
Abbildung 5: Studiendesign	34
Abbildung 6: Klassifikationen der Interaktionen nach Lexicomp®- und ABDA-Interaktionsdatenbank.....	51
Abbildung 7: Definition und Klassifikation der Hypertonie nach ESC Pocket Leitlinie für das Management der arteriellen Hypertonie 2013.....	55
Abbildung 8: Patientenrekrutierung.....	63
Abbildung 9: Auszug aus der AMTS-Liste am Beispiel oraler Antidiabetika	75
Abbildung 10: Adhärenz des Hausarztes an T2 nach Subgruppe	76
Abbildung 11: Adhärenz des Hausarztes an T2 zu spezifischen Empfehlungsarten.....	79
Abbildung 12: Anzahl der ABPs pro Patient.....	84
Abbildung 13: Prozentuale Häufigkeiten analysierter ABP-Kategorien zum Zeitpunkt der Vorstellung beim Nephrologen (T_{0HA}), bei Entlassung vom Nephrologen zum Hausarzt (T_{0NE}) und beim 6-Monats-Follow-up (T2) bezogen auf die Studienpopulation nach ABDA.....	86
Abbildung 14: Prozentuale Häufigkeiten analysierter ABP-Kategorien zum Zeitpunkt der Vorstellung beim Nephrologen (T_{0HA}), bei der Entlassung vom Nephrologen zum Hausarzt (T_{0NE}) und beim 6-Monats-Follow-up (T2) bezogen auf die Studienpopulation nach ADKA DokuPIK	95
Abbildung 15: Wissen des Patienten über seine Medikation.....	108

12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Prognose der CKD nach GFR und Proteinurie Kategorie, Häufigkeit des Monitorings pro Jahr und Empfehlung zur Überweisung an den Nephrologen nach KDIGO	6
Tabelle 2:	Rekrutierung nach Wochentag und Nephrologe.....	32
Tabelle 3:	Einschluss- und Ausschlusskriterien	33
Tabelle 4:	Messparameter in der Kontroll- und Interventionsgruppe nach Untersuchungszeitpunkt	35
Tabelle 5:	Klassifikation der ABPs nach ADKA-DokuPIK.....	40
Tabelle 6:	Arten von Empfehlungen des Nephrologen in der Kontroll- und Interventionsphase und des Apothekers in der Interventionsphase.....	42
Tabelle 7:	Adhärenzbewertungen an T2	46
Tabelle 8:	Klassifikation der ABPs nach ABDA-Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement.....	49
Tabelle 9:	Blutdruckziele bei CKD-Patienten in Abhängigkeit von der Proteinurie nach KDIGO-Blutdruckleitlinie [186]	56
Tabelle 10:	Fallzahlberechnung.....	61
Tabelle 11:	Patientencharakteristika der Studienpopulation.....	64
Tabelle 12:	Medikationscharakteristika der Kontrollgruppe	67
Tabelle 13:	Identifizierte nephrologisch relevante Arzneimittelgruppen und -klassen in den Patientenmedikationen der Kontrollgruppe.....	68
Tabelle 14:	In ABPs involvierte nephrologisch relevante Arzneimittelklassen	70
Tabelle 15:	ABP-Kategorien nephrologisch relevanter Arzneimittel der KG nach ADKA-DokuPIK	72
Tabelle 16:	Anzahl der Arzneimittelempfehlungen	78
Tabelle 17:	Anzahl und Gründe nicht bewertbarer Adhärenzen an T2	81
Tabelle 18:	Anzahl arzneimittelbezogener Probleme in der Kontroll- und Interventionsgruppe	83
Tabelle 19:	Signifikanz des Anstiegs der ABP-Anzahl pro Patient innerhalb der Randomisierungsgruppen zwischen T _{0NE} und T2.....	85
Tabelle 20:	Verteilung der ABP-Kategorien nach ABDA zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe	87
Tabelle 21:	Anstieg der ABP-Kategorien nach ABDA innerhalb der Randomisierungsgruppe zwischen T _{0NE} und T2	94
Tabelle 22:	Verteilung der ABP-Kategorien nach ADKA-DokuPIK zwischen der Kontroll- und Interventionsgruppe.....	96

Tabelle 23:	Anstieg der ABP-Kategorien nach ADKA-DokuPIK innerhalb der Randomisierungsgruppe zwischen T _{0NE} und T2	103
Tabelle 24:	Adhärenz des Patienten nach MARS-D	104
Tabelle 25:	Anteil non-adhärenter Patienten nach Rekrutierungsgruppe und Untersuchungszeitpunkt.....	105
Tabelle 26:	Zufriedenheit des Patienten mit seiner Medikation nach SIMS-D	107
Tabelle 27:	Nierenfunktion nach eGFR an T0 und T2.....	109
Tabelle 28:	Blutdruckkategorien nach Untersuchungszeitpunkt und Randomisierungsgruppe	110
Tabelle 29:	Einstellung des Typ-2-Diabetes nach HbA1c an T0 und T2	111
Tabelle 30:	Einstellung der Elektrolyte an T0 und T2.....	112
Tabelle 31:	Einstellung des sekundären Hyperparathyreoidismus an T0 und T2	113
Tabelle 32:	Einstellung des Säure-Base-Haushaltes an T0 und T2	114
Tabelle 33:	Einstellung der Proteinurie nach KDIGO ¹⁾ Schweregrade an T0 und T2	115
Tabelle 34:	Erfassung der Zufriedenheit des Hausarztes	116

13 Anhang

Anhang 1: Patientenaufklärung – Kontrollgruppe

Klinikum Fulda gAG • Postfach 2364 • 36013 Fulda
Apotheke und Patienten-Beratungs-Zentrum

**Apotheke und
Patienten-Beratungs-Zentrum**
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. R. Radziwill
Zust. Apothekerin: PD Dr. C. Hohmann



Telefon-Durchwahl: (0661) 84-6431
Telefax-Durchwahl: (0661) 84-6433
E-Mail: carina.hohmann@klinikum-fulda.de

Diktatzeichen

Fulda,
08.06.2015

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Patientenaufklärung – Kontrollgruppe

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie sind von Ihrem Hausarzt in die Nephrologische Ambulanz der Klinikum Fulda gAG zugewiesen worden, da die Leistungsfähigkeit Ihrer Niere nachlässt. Hier werden Sie von erfahrenen Nephrologen behandelt, die mögliche Ursachen und Risiken für Ihre Erkrankung mit moderner Diagnostik abklären.

Erkrankungen wie Bluthochdruck und erhöhte Blutzuckerwerte wirken als Risikofaktoren und können die nachlassende Leistungsfähigkeit Ihrer Niere weiter verschlechtern. Daher spielen Arzneimittel zur Behandlung dieser Grunderkrankungen eine wichtige Rolle. Sie können ihre volle Wirksamkeit erst durch eine richtige und regelmäßige Einnahme entfalten. Gleichzeitig sollen unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) vermieden werden. Da häufig die Einnahme mehrerer Arzneimittel nötig ist, besteht die Gefahr, dass sich die Medikamente in ihren Wirkungen beeinflussen. Dabei ist es egal ob es sich um vom Arzt verordnete oder selbst gekaufte Arzneimittel handelt.

Wir möchten Sie bei Ihrer Arzneimitteltherapie begleiten und Sie bitten an einer wissenschaftlichen Studie der Apotheke und der Nephrologischen Ambulanz der Klinikum Fulda gAG teilzunehmen. Dabei werden Sie gebeten einige Fragebögen auszufüllen, die Sie während Ihres Besuches in der nephrologischen Ambulanz erhalten.

Möchten Sie aus irgendeinem Grund nicht teilnehmen, haben wir dafür natürlich Verständnis.

Sinn und Zweck der Studie

Bei Vorstellung des Patienten durch den Hausarzt in der Nephrologischen Ambulanz kommt es häufig zu neuen Therapieempfehlungen in der Arzneimitteltherapie. Die Medikation muss aufgrund der nachlassenden Nierenfunktion und der Folgeerkrankungen angepasst werden.

Ziel im Rahmen der Studie ist es, schnittstellenübergreifend die Arzneimitteltherapie zu optimieren und diese sicher im ambulanten Bereich (mit Weiterverordnung durch den Hausarzt) fortzuführen.

Klinikum Fulda gemeinnützige Aktiengesellschaft - Pacelliallee 4 - 36043 Fulda

Telefon (06 61) 84-0 • Telefax (06 61) 84 -5013 • info@klinikum-fulda.de • www.klinikum-fulda.de • Sitz der Gesellschaft: Fulda • Amtsgericht Fulda 55 HRB 2294
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Oberbürgermeister Dr. Helko Wingenfeld • Vorstand: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Menzel (Sprecher), André Eydt

Aufbau der Studie

Es handelt sich um eine Studie mit 312 Patienten, die in der Nephrologischen Ambulanz der Klinikum Fulda gAG durchgeführt wird. Dazu werden die teilnehmenden Patienten in 2 Betreuungsgruppen eingeteilt. Alle Patienten werden gleich behandelt, egal welcher Gruppe Sie zugeteilt werden.

Durchführung der Studie

Wir möchten Sie über einen Zeitraum von 6 Monaten während Ihrer Behandlung in der Nephrologischen Ambulanz begleiten und Sie nach 6 Monaten über Ihre Arzneimittel und die Bedeutung wichtiger Messwerte beraten.

Dazu nimmt Ihr behandelnder Nephrologe zunächst Ihre gesamte Medikation auf und bespricht alle Arzneimittel, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Anwendungsschwierigkeiten mit Ihnen. Nach der ärztlichen Behandlung erhalten Sie einen Fragebogen zur Einnahmetreue (Adhärenz) Ihrer Medikamente. Ihr Hausarzt erhält im Anschluss einen Arztbrief mit den entsprechenden Therapieempfehlungen des Nephrologen.

Nach 3 Monaten werden Sie von dem betreuenden Apotheker telefonisch kontaktiert. Dabei werden Ihre aktuelle Medikation sowie eventuell aufgetretene Probleme bei Ihrer Arzneimitteltherapie erfasst. Nach 6 Monaten erfolgt Ihr nächster Termin in der Nephrologischen Ambulanz. Im Anschluss an Ihre ärztliche Untersuchung findet ein Beratungsgespräch mit dem betreuenden Apotheker statt. Zusätzlich erhalten Sie zwei Fragebögen, wo Ihre Einnahmetreue und die Zufriedenheit mit den erhaltenen Informationen zu ihrer Medikation erfasst werden.

Der Zeitaufwand hierfür beträgt ungefähr 1 Stunde.

Risiken und Nebenwirkungen

Bei Teilnahme an dieser Studie bestehen für Sie keinerlei Risiken.

Bestätigung der Vertraulichkeit

Bei wissenschaftlichen Studien werden personenbezogene Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Unter Beachtung der Schweigepflicht gehen wir vertraulich mit Ihren Daten um. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach aktuellen gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie die freiwillige Einwilligung voraus (siehe Patienteneinwilligung).

Ihre persönlichen Daten werden in verschlüsselter Form gespeichert und weiterverarbeitet. Die Weitergabe der in dieser Studie erhobenen Krankheitsdaten erfolgt an Ihren nachbehandelnden Arzt. Die bei Ihrem nachbehandelnden Arzt erfragten Daten werden der Apotheke der Klinikum Fulda gAG zur Auswertung zur Verfügung gestellt.

Freiwilligkeit und Möglichkeit des Widerrufs

Die Teilnahme an der oben genannten Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung widerrufen bzw. zurückziehen, ohne dass das Vertrauensverhältnis zu Ihrem betreuenden Arzt in irgendeiner Weise leidet oder dieses nachteilige Folgen Sie hat.

Für eventuelle Fragen stehen wir gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,

Alexander Schütze
Studienapotheker

Klinikum Fulda gemeinnützige Aktiengesellschaft - Pacelliallee 4 - 36043 Fulda

Telefon (06 61) 84-0 • Telefax (06 61) 84-5013 • Info@klinikum-fulda.de • www.klinikum-fulda.de • Sitz der Gesellschaft: Fulda • Amtsgericht Fulda 55 HRB 2294
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Oberbürgermeister Dr. Heiko Wingenfeld • Vorstand: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Menzel (Sprecher), André Eydt

Anhang 2: Patientenaufklärung – Interventionsgruppe

Klinikum Fulda gAG • Postfach 2364 • 36013 Fulda
Apotheke und Patienten-Beratungs-Zentrum

**Apotheke und
Patienten-Beratungs-Zentrum**
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. R. Radziwill
Zust. Apothekerin: PD Dr. C. Hohmann



Telefon-Durchwahl: (0661) 84-6431
Telefax-Durchwahl: (0661) 84-6433
E-Mail: carina.hohmann@klinikum-fulda.de

Diktatzeichen

Fulda,
08.06.2015

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Patientenaufklärung – Interventionsgruppe

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie sind von Ihrem Hausarzt in die Nephrologische Ambulanz der Klinikum Fulda gAG zugewiesen worden, da die Leistungsfähigkeit Ihrer Niere nachlässt. Hier werden Sie von erfahrenen Nephrologen behandelt, die mögliche Ursachen und Risiken für Ihre Erkrankung mit moderner Diagnostik abklären.

Erkrankungen wie Bluthochdruck und erhöhte Blutzuckerwerte wirken als Risikofaktoren und können die nachlassende Leistungsfähigkeit Ihrer Niere weiter verschlechtern. Daher spielen Arzneimittel zur Behandlung dieser Grunderkrankungen eine wichtige Rolle. Sie können ihre volle Wirksamkeit erst durch eine richtige und regelmäßige Einnahme entfalten. Gleichzeitig sollen unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Nebenwirkungen) vermieden werden. Da häufig die Einnahme mehrerer Arzneimittel nötig ist, besteht die Gefahr, dass sich die Medikamente in ihren Wirkungen beeinflussen. Dabei ist es egal ob es sich um vom Arzt verordnete oder selbst gekaufte Arzneimittel handelt.

Wir möchten Sie bei Ihrer Arzneimitteltherapie begleiten und Sie bitten an einer wissenschaftlichen Studie der Apotheke und der Nephrologischen Ambulanz der Klinikum Fulda gAG teilzunehmen. Dabei werden Sie gebeten einige Fragebögen auszufüllen, die Sie während Ihres Besuches in der nephrologischen Ambulanz erhalten.

Möchten Sie aus irgendeinem Grund nicht teilnehmen, haben wir dafür natürlich Verständnis.

Sinn und Zweck der Studie

Bei Vorstellung des Patienten durch den Hausarzt in der Nephrologischen Ambulanz kommt es häufig zu neuen Therapieempfehlungen in der Arzneimitteltherapie. Die Medikation muss aufgrund der nachlassenden Nierenfunktion und der Folgeerkrankungen angepasst werden.

Ziel im Rahmen der Studie ist es, schnittstellenübergreifend die Arzneimitteltherapie zu optimieren und diese sicher im ambulanten Bereich (mit Weiterverordnung durch den Hausarzt) fortzuführen.

Klinikum Fulda gemeinnützige Aktiengesellschaft • Pacelliallee 4 • 36043 Fulda

Telefon (06 61) 84-0 • Telefax (06 61) 84 -5013 • Info@klinikum-fulda.de • www.klinikum-fulda.de • Sitz der Gesellschaft: Fulda • Amtsgericht Fulda 55 HRB 2294
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Oberbürgermeister Dr. Heiko Wingenfeld • Vorstand: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Menzel (Sprecher), André Eydt

Aufbau der Studie

Es handelt sich um eine Studie mit 312 Patienten, die in der Nephrologischen Ambulanz der Klinikum Fulda gAG durchgeführt wird. Dazu werden die teilnehmenden Patienten in 2 Betreuungsgruppen eingeteilt. Alle Patienten werden gleich behandelt, egal welcher Gruppe Sie zugeteilt werden.

Durchführung der Studie

Wir möchten Sie über einen Zeitraum von 6 Monaten während Ihrer Behandlung in der Nephrologischen Ambulanz begleiten und Sie nach 6 Monaten über Ihre Arzneimittel und die Bedeutung wichtiger Messwerte beraten.

Dazu nimmt Ihr behandelnder Nephrologe zunächst Ihre gesamte Medikation auf und bespricht alle Arzneimittel, unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Anwendungsschwierigkeiten mit Ihnen. Nach der ärztlichen Behandlungserfolg folgt ein persönliches Beratungsgespräch mit dem Apotheker. Des Weiteren erhalten Sie einen Fragebogen zur Einnahmetreue (Adhärenz) Ihrer Medikamente. Ihr Hausarzt erhält im Anschluss einen Arztbrief mit den entsprechenden Therapieempfehlungen des Nephrologen.

Um Sie ausreichend pharmazeutisch betreuen zu können, werden Sie nach 3 Monaten von dem betreuenden Apotheker telefonisch kontaktiert. Dabei wird Ihre aktuelle Medikation erfasst. Sie haben die Möglichkeit aufgetretene Probleme bei Ihrer Arzneimittelanwendung zu besprechen. Nach 6 Monaten erfolgt Ihr nächster Termin in der Nephrologischen Ambulanz. Im Anschluss an Ihre ärztliche Untersuchung findet ein weiteres Beratungsgespräch mit dem betreuenden Apotheker statt. Zusätzlich erhalten Sie zwei Fragebögen, wo Ihre Einnahmetreue sowie die Zufriedenheit mit den erhaltenen Informationen zu ihrer Medikation erfasst werden.

Der Zeitaufwand hierfür beträgt ungefähr 2 Stunden.

Risiken und Nebenwirkungen

Bei Teilnahme an dieser Studie bestehen für Sie keinerlei Risiken.

Bestätigung der Vertraulichkeit

Bei wissenschaftlichen Studien werden personenbezogene Daten und medizinische Befunde über Sie erhoben. Unter Beachtung der Schweigepflicht gehen wir vertraulich mit Ihren Daten um. Die Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser studienbezogenen Daten erfolgt nach aktuellen gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der Studie die freiwillige Einwilligung voraus (siehe Patienteneinwilligung).

Ihre persönlichen Daten werden in verschlüsselter Form gespeichert und weiterverarbeitet. Die Weitergabe der in dieser Studie erhobenen Krankheitsdaten erfolgt an Ihren nachbehandelnden Arzt. Die bei Ihrem nachbehandelnden Arzt erfragten Daten werden der Apotheke der Klinikum Fulda gAG zur Auswertung zur Verfügung gestellt.

Freiwilligkeit und Möglichkeit des Widerrufs

Die Teilnahme an der oben genannten Studie ist freiwillig. Sie können jederzeit und ohne Angabe von Gründen Ihre Einwilligung widerrufen bzw. zurückziehen, ohne dass das Vertrauensverhältnis zu Ihrem betreuenden Arzt in irgendeiner Weise leidet oder dieses nachteilige Folgen für Sie hat.

Für eventuelle Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,

Alexander Schütze
Studienapotheker

Klinikum Fulda gemeinnützige Aktiengesellschaft · Pacelliallee 4 · 36043 Fulda

Telefon (05 61) 84-0 · Telefax (05 61) 84-5013 · Info@klinikum-fulda.de · www.klinikum-fulda.de · Sitz der Gesellschaft: Fulda · Amtsgericht Fulda 55 HRB 2294
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Oberbürgermeister Dr. Heiko Wingenfeld · Vorstand: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Menzel (Sprecher), André Eydt

Anhang 3: Patienteneinwilligung

Klinikum Fulda gAG • Postfach 2364 • 36013 Fulda
Apotheke und Patienten-Beratungs-Zentrum

**Apotheke und
Patienten-Beratungs-Zentrum**
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. R. Radziwill
Zust. Apothekerin: PD Dr. C. Hohmann



Telefon-Durchwahl: (0661) 84-6431
Telefax-Durchwahl: (0661) 84-6433
E-Mail: carina.hohmann@klinikum-fulda.de

Diktatzeichen

Fulda,
04.05.2015

**Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor bei
Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz**

Einwilligungserklärung des Patienten

Ich, _____
bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite der oben genannten Studie aufgeklärt worden und habe die Patientenaufklärung gelesen und verstanden. Alle Fragen zu dieser vorgesehenen Studie wurden von Herrn Alexander Schütze zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich hatte genügend Zeit für meine Entscheidung und bin bereit, an der oben genannten Studie teilzunehmen. Ich bin mit der im Rahmen der Studie erfolgenden Aufzeichnung von Krankheitsdaten und ihrer Weitergabe entsprechend der Patienteninformation einverstanden.

Ich weiß, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an dieser Studie widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile erwachsen.

Eine Ausfertigung des Aufklärungsblatts und der Einwilligungserklärung habe ich erhalten.

Fulda, den _____

Unterschrift des Patienten

Fulda, den _____

Alexander Schütze, Studienapotheker

Klinikum Fulda gemeinnützige Aktiengesellschaft - Pacelliallee 4 - 36043 Fulda
Telefon (06 51) 84-0 • Telefax (06 51) 84-5013 • info@klinikum-fulda.de • www.klinikum-fulda.de • Sitz der Gesellschaft: Fulda • Amtsgericht Fulda 55 HRB 2294
Vorsitzender des Aufsichtsrats: Oberbürgermeister Dr. Helko Wingenfeld • Vorstand: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Menzel (Sprecher), André Ejdt

Seite 1 von 1

Anhang 4: Information für den Hausarzt

Klinikum Fulda gAG • Postfach 2364 • 36013 Fulda
Apotheke und Patienten-Beratungs-Zentrum

An den weiterbehandelnden Arzt

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit
im ambulanten Sektor bei Patienten
mit chronischer Niereninsuffizienz
(AMTS-CKD-Studie)

Medizinische Klinik III
Direktorin: Prof. Dr. med. M. Haubitz

Telefon-Durchwahl: (0661) 84-5451
Telefax-Durchwahl: (0661) 84-5452



**Apotheke und
Patienten-Beratungs-Zentrum**
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. R. Radziwill
Zuständige Apothekerin: PD Dr. C. Hohmann

Telefon-Durchwahl: (0661) 84-6431
Telefax-Durchwahl: (0661) 84-6433
E-Mail: carina.hohmann@klinikum-fulda.de



Dokumente

Fulda, 01.07.2015

Information über die Teilnahme Ihres Patienten an der AMTS-CKD-Studie

Sehr geehrte Kollegin, sehr geehrter Kollege,

Ihr Patient _____ hat sich bereit erklärt an der Studie „**Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (AMTS-CKD-Studie)**“, einer Studie der Apotheke und der Nephrologischen Ambulanz der Klinikum Fulda gAG, teilzunehmen. **Ziel** der Untersuchung ist es, die Arzneimitteltherapie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz schnittstellenübergreifend zu optimieren und den Einfluss klinisch-pharmazeutischer Interventionen auf die Versorgung ambulanter Patienten zu evaluieren.

Im Rahmen dieser prospektiven, sequentiellen Interventionsstudie werden, mit positivem Votum der Ethikkommission, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz CKD Stadium 3 – 5 und begleitenden Erkrankungen wie z.B. arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, sekundärer Hyperparathyreoidismus rekrutiert. Wir werden Ihren Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten während der Behandlung in der Nephrologischen Ambulanz klinisch-pharmazeutisch begleiten.

In der **Kontrollphase** werden neben der aktuellen Medikation und Routine-Laborparametern auch arzneimittelbezogene Probleme erfasst. Der Patient erhält verschiedene Fragebögen u.a. zur Erfassung der Adhärenz. Anhand der in der Kontrollphase ermittelten Daten wird eine **AMTS-Liste** erarbeitet, die Arzneimittel umfasst, die bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der Dosis angepasst werden müssen bzw. kontraindiziert sind. Die **AMTS-Liste** wird Ihnen im Rahmen einer Fortbildung (z.B. Gesundheitsnetz Osthessen) zur Verfügung gestellt. Die **Interventionsphase** wird durch ein klinisches Medikationsmanagement sowie eine zusätzliche Beratung des Patienten über seine Arzneimittel und die Bedeutung wichtiger Messwerte durch einen Apotheker ergänzt.

Für eventuelle Fragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung!

Mit freundlichen Grüßen,

Prof. Dr. M. Haubitz
Direktorin Med. Klinik III

PD Dr. P. Benöhr
Oberarzt

PD Dr. C. Hohmann
Fachapothekerin

A. Schütze
Studienapotheker

Klinikum Fulda gemeinnützige Aktiengesellschaft - Paetzellallee 4 • 36043 Fulda

Telefon (06 61) 84-0 • Telefax (06 61) 84-5013 • info@klinikum-fulda.de • www.klinikum-fulda.de • Sitz der Gesellschaft: Fulda • Amtsgericht Fulda 55 HRB 2294
Vorstand: Dr. med. Thomas Menzel (Sprecher), André Eytz

Anhang 5: Patientenstammblatt

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor
bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Patientenstammblatt

Nachname, Vorname		Patientennummer														
Anschrift																
Telefonnummer																
Geburtsdatum	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	BMI (kg/m ²)												
Hausarzt	Name															
	Anschrift															
	Telefonnummer															
Einschluss- kriterien	<input type="checkbox"/> ≥ 18 Jahre <input type="checkbox"/> chronische Niereninsuffizienz mit CKD Stadium 3 – 5 (ohne Dialyse) oder acute on chronic renal failure <input type="checkbox"/> Plus mindestens eine der folgenden Begleiterkrankungen: arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus Typ II, sekundärer Hyperparathyreoidismus, Proteinurie, metabolische Acidose <input type="checkbox"/> Patienten der Nephrologischen Ambulanz der Klinikum Fulda gAG zugewiesen vom Hausarzt <input type="checkbox"/> Fähigkeit zum Ausfüllen der Fragebögen															
Ausschluss- kriterien	<input type="checkbox"/> < 18 Jahre <input type="checkbox"/> CKD Stadium 5D <input type="checkbox"/> akutes Nierenversagen <input type="checkbox"/> Zustand nach Nierentransplantation <input type="checkbox"/> rasch progressive Glomerulonephritis (RPGN I – III)															
Patient randomisiert in: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 30%;"><input type="checkbox"/> Kontrollgruppe (KG)</td> <td><input type="checkbox"/> naiv</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> 1 Kontakt</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> ≥ 2 Kontakte</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/> Interventionsgruppe (IG)</td> <td><input type="checkbox"/> naiv</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> 1 Kontakt</td> </tr> <tr> <td></td> <td><input type="checkbox"/> ≥ 2 Kontakte</td> </tr> </table>					<input type="checkbox"/> Kontrollgruppe (KG)	<input type="checkbox"/> naiv		<input type="checkbox"/> 1 Kontakt		<input type="checkbox"/> ≥ 2 Kontakte	<input type="checkbox"/> Interventionsgruppe (IG)	<input type="checkbox"/> naiv		<input type="checkbox"/> 1 Kontakt		<input type="checkbox"/> ≥ 2 Kontakte
<input type="checkbox"/> Kontrollgruppe (KG)	<input type="checkbox"/> naiv															
	<input type="checkbox"/> 1 Kontakt															
	<input type="checkbox"/> ≥ 2 Kontakte															
<input type="checkbox"/> Interventionsgruppe (IG)	<input type="checkbox"/> naiv															
	<input type="checkbox"/> 1 Kontakt															
	<input type="checkbox"/> ≥ 2 Kontakte															
Einschlussdatum (T0):																

Anhang 6: Anamnese

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor
bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Anamnese

Zuständige(r) Cheförztn / Oberarzt: Prof. Haubitz /		Patientennummer:	
Vorstellung in Nephrologischer Ambulanz			
<input type="checkbox"/> Naiver Patient (1. Kontakt mit Nephrologen)			
<input type="checkbox"/> 1 bisheriger Kontakt mit Nephrologen			
<input type="checkbox"/> ≥ 2 bisherige Kontakte mit Nephrologen			
Hauptdiagnose	<input type="checkbox"/> chronische Niereninsuffizienz: CKD Stadium _____		
	<input type="checkbox"/> acute on chronic renal failure: RIFLE-Kriterium _____ AKIN -Stadium _____		
Nebendiagnosen			
kardiovaskuläre Risikofaktoren	<input type="checkbox"/> arterielle Hypertonie		
	<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus		
	<input type="checkbox"/> Hyperlipidämie		
	<input type="checkbox"/> Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern		
	<input type="checkbox"/> positive Familienanamnese		
	<input type="checkbox"/> Nikotinkonsum		
	<input type="checkbox"/> Alkoholkonsum		
Allergien	<input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> ja, _____		

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor
bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Untersuchungsbefunde:

Anhang 7: Laborparameter / Blutdruck

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor
bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Laborparameter / Blutdruck

Patientennummer:			
Laborparameter	Referenzbereich	Ist – Wert Zeitpunkt: T0	Ist – Wert Zeitpunkt: T2
		Datum:	Datum:
Serum-Kreatinin [mg/dl]	Männer < 1,2 Frauen < 1,0		
eGFR (MDRD) [ml/Min/1,73m ²]	90 – 180		
Harnstoff [mg/dl]	17 – 43		
Natrium [mmol/l]	130 – 150		
Kalium [mmol/l]	3,5 – 4,8		
Phosphat [mmol/l]	0,8 – 1,6		
Calcium [mmol/l]	2,1 – 2,8		
Parathormon [ng/l]	15 – 65		
HbA1C [%]	Normal : < 6,0 Diabetiker : 6,5 – 7,5*		
pH-Wert (BGA venös)	7,35 – 7,43		
pCO ₂ (BGA venös) [mmHG]	37 – 50		
Bicarbonat (BGA venös) [mmol/l]	22 – 26		
Basenexzess (BGA venös) [mmol/l]	-2 – 3		
Proteinurie (Protein/Kreatinin Ratio) [mg/g Krea]	< 70		
Proteinurie [mg/d] (24 h-Sammelurin)	< 150		
Kreatinin im Urin [mg/dl]	Männer : 40 – 260 Frauen : 30 – 220		
Blutdruck [mmHG]	-		
Blutdruck [mmHG] (24 h-Messung)	-		

*Nach: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie: Therapie des Typ 2 Diabetes. Auflage 1, Version 4 (2013), Stand: November 2014. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001001_S3_Typ-2-Diabetes_Therapie_2014-11.pdf (Zugriff: 12.07.2016)

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor
bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die ABPs, UAWs und/oder Pharmazeutische Interventionen werden in DokuPik (Dokumentation Pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus, www.adka-dokupik.de (Zugriff 27.10.2014)), einer Online-Datenbank des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker e. V. (ADKA) anonymisiert gespeichert.

Arzneimittelbezogene Probleme (ABPs) / Unerwünschte Arzneimittelwirkungen UAWs / Empfehlungen des Nephrologen		
Feld	Beschreibung der Probleme, Interventionen und Empfehlungen (E)	
		Eintrag in DokuPik: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Dauer (min): _____ -Apotheker-
		Eintrag in DokuPik: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Dauer (min): _____ -Apotheker-
		Eintrag in DokuPik: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Dauer (min): _____ -Apotheker-
		Eintrag in DokuPik: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Dauer (min): _____ -Apotheker-

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor
bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Arzneimittelbezogene Probleme (ABPs) / Unerwünschte Arzneimittelwirkungen UAWs / Empfehlungen des Nephrologen		
Feld	Beschreibung der Probleme, Interventionen und Empfehlungen (E)	
		Eintrag in DokuPik: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Dauer (min): _____ -Apotheker-
		Eintrag in DokuPik: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Dauer (min): _____ -Apotheker-
		Eintrag in DokuPik: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Dauer (min): _____ -Apotheker-
		Eintrag in DokuPik: <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein Dauer (min): _____ -Apotheker-

Bemerkungen:

Anhang 10: Klinisches Medikationsmanagement – Interventionsgruppe

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Klinisches Medikationsmanagement (inklusive ABPs, UAWs und pharmazeutische Interventionen)

Patientennummer:

Zeitpunkt: T0 T1 T2

Nr.	Arzneimittelbezogene Probleme	Arzneimittel des Patienten (Geeichnung, Stärke, Dosierung)											
		A	B	C	D	E	F	G	H	I	J		
1	Interaktionen												
2	(Pseudo-) Doppelmedikation												
3	Ungeeignetes Dosierungsintervall												
4	Ungeeigneter Einzelnahzeitpunkt												
5	Kontraindikationen aufgrund von Alter & Geschlecht												
6	Anwendungsprobleme												
7	Non-Adhärenz												
8	Ungeeignete Darreichungsformen												
9	Arznei- und Nahrungsmittelinteraktionen												
10	Nebenwirkungen												
11	Ungeeignete Arzneimittel auswahl (Evidenz)												
12	Ungeeignete Dosierung												
13	Arzneimittel ohne Indikation												
14	Indikator ohne Arzneimittel												
15	Kontraindikationen aufgrund von Erkrankungen & Allergien												
16	Ungeeignete Therapiedauer												

Nach: Grundsatzpapier zur Medikationsanalyse und zum Medikationsmanagement: Geschäftsbereich Arzneimittel der ABDM – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Berlin, Stand: 24. Juni 2014. www.abdm.de/uploads/media/Grundsatzpapier.pdf (Zugriff: 22.04.2015)

Klinisches Medikationsmanagement IG– Version 2, Stand 10.07.2017

Seite 1 von 3

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Die ABPs, UAWs und/oder Pharmazeutische Interventionen werden in Dokurik (Dokumentation Pharmazeutischer Interventionen im Krankenhaus. www.adka-dokurik.de [Zugriff: 27.10.2014]), einer Online-Datenbank des Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker e.V. (ADKA) anonymisiert gespeichert.

Arzneimittelbezogene Probleme (ABPs) / Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) / Pharmazeutische Interventionen	
Feld	Beschreibung der Probleme und Interventionen
	<p>Rückfrage mit dem Arzt erfolgt <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>Problem gelöst <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>Eintrag in Dokurik <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>Dauer [min]</p> <p>Applikation</p>
	<p>Rückfrage mit dem Arzt erfolgt <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>Problem gelöst <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>Eintrag in Dokurik <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>Dauer [min]</p> <p>Applikation</p>
	<p>Rückfrage mit dem Arzt erfolgt <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>Problem gelöst <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>Eintrag in Dokurik <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>Dauer [min]</p> <p>Applikation</p>
	<p>Rückfrage mit dem Arzt erfolgt <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>Problem gelöst <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>Eintrag in Dokurik <input type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Nein</p> <p>Dauer [min]</p> <p>Applikation</p>

Klinisches Medikationsmanagement IG– Version 2, Stand 10.07.2017

Seite 2 von 3

Anhang 12: Beratungsgespräche

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor
bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Beratungsgespräche

Patientennummer: _____

1. Gespräch (Zeitpunkt T0)

Gesprächsinhalte:

Dauer [min]: _____

Datum: _____

Unterschrift Apotheker

2. Gespräch (Zeitpunkt T1)

Gesprächsinhalte:

Dauer [min]: _____

Datum: _____

Unterschrift Apotheker

3. Gespräch (Zeitpunkt T2)

Gesprächsinhalte:

Dauer [min]: _____

Datum: _____

Unterschrift Apotheker

Anhang 13: Zufriedenheit des Hausarztes

Klinikum Fulda gAG • Postfach 2364 • 36013 Fulda
Apotheke und Patienten-Beratungs-Zentrum

**Apotheke und
Patienten-Beratungs-Zentrum**
Direktor: Prof. Dr. rer. nat. R. Radziwill
Zust. Apothekerin: PD Dr. C. Hohmann



Telefon-Durchwahl: (0661) 84-6431
Telefax-Durchwahl: (0661) 84-6433
E-Mail: carina.hohmann@klinikum-fulda.de

Diktatzeichen

Fulda,
04.05.2015

**Ihre Meinung ist uns wichtig – Arzneimitteltherapiesicherheit bei Patienten mit
chronischer Niereninsuffizienz**

Sehr geehrte / geehrter,

Einer / mehrere Ihrer Patienten hat / haben an der Studie „*Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz*“, eine Studie der Apotheke und der Nephrologischen Ambulanz der Klinikum Fulda gAG, teilgenommen. Hierbei handelt es sich um das erste Projekt, in dem durch klinisches Medikationsmanagement, Schulung der Hausärzte und Offizinapotheker sowie eine zusätzliche individuelle Beratung des Patienten durch einen Apotheker die Arzneimitteltherapiesicherheit bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im ambulanten Setting verbessert werden soll.

Zum Abschluss des Projektes sind wir sehr an Ihrer Meinung über die Zusammenarbeit Hausarzt – Nephrologe – Apotheker interessiert.

Um Ihre Meinung zur Zufriedenheit zu erfassen, bitten wir Sie herzlich den folgenden Fragebogen vollständig auszufüllen und uns per Fax zukommen zu lassen. Vielen Dank!

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. C. Hohmann
Fachapothekerin

PD Dr. P. Benöhr
Oberarzt Med. Klinik III

A. Schütze
Apotheker

Klinikum Fulda gemeinnützige Aktiengesellschaft - Paacellallee 4 - 36043 Fulda

Telefon (06 61) 84-0 • Telefax (06 61) 84-5013 • info@klinikum-fulda.de • www.klinikum-fulda.de • Sitz der Gesellschaft: Fulda - Amtsgericht Fulda 55 HRB 2394
Vorstand/das Aufsichtsrats: Oberbürgermeister Dr. Helko W. Ingerfeld • Vorstand: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Merzoi (Sprecher), André Eydt

Fragebogen zur Zufriedenheit des Hausarztes

Bitte beurteilen Sie folgenden Fragen mit **ja / nein** bzw. nach dem **Schulnotensystem** von 1 bis 6!

Schulung						
Ich habe an der Schulung „Arzneimitteltherapiesicherheit bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz teilgenommen“	<input type="checkbox"/> Ja			<input type="checkbox"/> Nein		
Die Schulung durch den Apotheker und Nephrologen zur Medikation bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ist für die tägliche Praxis hilfreich	1	2	3	4	5	6
AMTS-Liste (Liste mit Arzneimitteln und Hinweisen für Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz erstellt von der Apotheke und Nephrologischen Ambulanz der Klinikum Fulda gAG)						
Ich kenne die AMTS-Liste	<input type="checkbox"/> Ja			<input type="checkbox"/> Nein		
Die AMTS-Liste ist für die tägliche Praxis, vor allem bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz hilfreich	1	2	3	4	5	6
Die Empfehlungen zur Medikation/ -sänderung im Arztbrief waren eindeutig und verständlich	1	2	3	4	5	6
Der Apotheker (Klinikum Fulda gAG) hat meinen Patienten zu seinen Arzneimitteln umfangreich aufgeklärt.	1	2	3	4	5	6
Ich bin mit der Aufklärung durch den Apotheker zufrieden und wurde in der Medikationsberatung entlastet.	1	2	3	4	5	6
Durch das Projekt konnte die Zusammenarbeit zwischen Hausarzt – Nephrologe – Apotheker verbessert werden.	1	2	3	4	5	6

Anmerkungen
.....
.....
.....
.....

Bitte zurücksenden / faxen an:
 Herrn Alexander Schütze
 Klinikum Fulda gAG, Apotheke und Patienten-Beratungs-Zentrum
 Pacelliallee 4, 36043 Fulda
Fax-Nummer: 0661 – 84 64 33

Klinikum Fulda gemeinnützige Aktiengesellschaft - Pacelliallee 4 - 36043 Fulda
 Telefon (05 61) 84-0 • Telefax (05 61) 84-5013 • info@klinikum-fulda.de • www.klinikum-fulda.de • Sitz der Gesellschaft: Fulda • Amtsgericht Fulda 55 HRB 2294
 Vorsitzender des Aufsichtsrats: Oberbürgermeister Dr. Helko Wingenfeld • Vorstand: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Menzel (Sprecher), André Eydt

Anhang 14: MARS – D Fragebogen

Universitätsklinikum Heidelberg
 Abt. Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung
 Abt. Innere Medizin VI - Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie



UniversitätsKlinikum Heidelberg

Medication Adherence Report Scale - D

[MARS-D]

Es ist wichtig, dass Sie **alle Fragen** beantworten, lassen Sie keine aus. Kreuzen Sie diejenige Antwortmöglichkeit an, die Ihnen spontan in den Sinn kommt.

Mit der Rücksendung der ausgefüllten Fragebögen erklären Sie sich damit einverstanden, dass Ihre Antworten gespeichert und wissenschaftlich ausgewertet werden. Selbstverständlich werden Ihre Angaben dabei streng vertraulich und pseudonymisiert (d.h. ohne Nennung von Namen) behandelt. Weder Ihr behandelnder Arzt/ Ihre behandelnde Ärztin noch Ihre Krankenkasse erhalten eine Rückmeldung über Ihre individuellen Angaben.

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

Bitte senden Sie den ausgefüllten Fragebogen im beigefügten Rückumschlag (unfrankiert) zurück. Das Porto bezahlen wir für Sie!

Für weitere Fragen zur diesem Projekt stehen wir Ihnen gerne telefonisch zur Verfügung:

Hinweise zum Ausfüllen des Fragebogens:

- Verwenden Sie bitte nur Kugelschreiber (keinen Bleistift).
- Geben Sie Freitextangaben in Druckbuchstaben an.
- Kreuzen Sie die Kästchen deutlich an: . Bei versehentlicher Falschwahl füllen Sie bitte das entsprechende Kästchen ganz aus und kreuzen Ihre Auswahl erneut an: .

© Rob Home. MARS-D Übersetzung durch die Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung und Abteilung Innere Medizin VI, Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie des Universitätsklinikums Heidelberg.

Universitätsklinikum Heidelberg
 Abt. Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung
 Abt. Innere Medizin VI - Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie

Viele Leute nehmen ihre Medikamente so ein, wie sie am besten damit zu Recht kommen. Dies weicht vielleicht von dem ab, was der Arzt ihnen gesagt hat oder von dem, was im Beipackzettel steht. Wir möchten gerne von Ihnen erfahren, wie Sie selbst Ihre Medikamente einnehmen. Hier finden Sie Aussagen anderer Leute zur Medikamenteneinnahme. Bitte kreuzen Sie zu jeder Aussage das Kästchen an, das bei Ihnen am ehesten zutrifft.					
Ihre eigene Art, Medikamente einzunehmen	immer	oft	manchmal	selten	nie
1. Ich vergesse sie einzunehmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ich verändere die Dosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ich setze sie eine Weile lang aus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ich lasse bewusst eine Dosis aus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ich nehme weniger als verordnet ein	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

© Rob Horne, MARS-D Übersetzung durch die Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung und Abteilung Innere Medizin VI, Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie des Universitätsklinikums Heidelberg.

Anhang 15: SIMS – D Fragebogen

Universitätsklinikum Heidelberg,
 Abt. Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung
 Abt. Innere Medizin VI - Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie

Hinweise zum Ausfüllen des Fragebogens:					
<ul style="list-style-type: none"> • Verwenden Sie bitte nur Kugelschreiber (keinen Bleistift). • Geben Sie Freitextangaben in Druckbuchstaben an. • Kreuzen Sie die Kästchen deutlich an: <input checked="" type="checkbox"/>. Bei versehentlicher Falschwahl füllen Sie bitte das entsprechende Kästchen ganz aus <input type="checkbox"/> und kreuzen Ihre Auswahl erneut an: <input type="checkbox"/>. 					
Fragen zur Medikamenteninformation					
<p>Bitte beurteilen Sie zu den einzelnen Punkten die Information, die Sie von Ihrem Hausarzt erhalten haben. Falls Sie mehr als ein Medikament einnehmen, geben Sie bitte Ihren Gesamteindruck von den erhaltenen Informationen zu allen Ihren Medikamenten an.</p>					
Wie bewerten Sie die von Ihrem Hausarzt erhaltenen Informationen zu folgenden Punkten:	Zu viel	Etwa richtig	Zu wenig	keine Information dazu erhalten	keine Information dazu notwendig
1. Wie Ihr Medikament heißt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Wofür das Medikament Ihnen hilft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Was es bewirkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Wie es wirkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Wie lange es dauert, bis es wirkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Woran Sie erkennen, ob es wirkt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Wie bewerten Sie die von Ihrem Hausarzt erhaltenen Informationen zu folgenden Punkten:	Zu viel	Etwa richtig	Zu wenig	<u>keine Information dazu erhalten</u>	<u>keine Information dazu notwendig</u>
7. Wie lange Sie das Medikament benötigen werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Wie Sie das Medikament anwenden sollen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Wie Sie das Medikament wieder beschaffen können	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ob das Medikament Nebenwirkungen (unerwünschte Wirkungen) hat	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Mit welcher Wahrscheinlichkeit Sie Nebenwirkungen bekommen werden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Was Sie tun sollen, wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Ob Sie Alkohol trinken können, solange Sie das Medikament nehmen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Ob Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten bestehen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Ob die Medikation Sie schläfrig machen wird	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Ob die Medikation Ihr Sexualleben beeinträchtigen wird	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Was Sie tun sollten, falls Sie die Einnahme mal vergessen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

© Rob Home. SIMS-D Übersetzung durch die Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung und Abteilung Innere Medizin VI, Klinische Pharmakologie und Pharmakoepidemiologie des Universitätsklinikums Heidelberg.

Vielen herzlichen Dank für Ihre Mithilfe und
 das Ausfüllen dieses Fragebogens !!!

Anhang 17: Klinisch-pharmazeutische Empfehlungen – Interventionsgruppe

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor
bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Klinisch – pharmazeutische Empfehlungen

Patientenname:		Patientennummer:	
Geburtsdatum:		Datum der Vorstellung:	
Ergebnisse der Medikationsanalyse			
Nr.	Problem	Empfehlung	Umsetzung Nephrologe
			<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein, Grund:
			<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein, Grund:
			<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein, Grund:
			<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein, Grund:

Zusammenfassung für den Ambulanzbrief:

Anhang 18: Art und Häufigkeit nephrologisch relevanter Arzneimittelempfehlungen des Nephrologen in der Kontrollgruppe

Arzneimittel- klasse	Art der Empfehlung																				Gesamt									
	Wechsel eines AZM		Absetzen eines AZM		Ansetzen eines neuen AZM		DANI		Dosis- reduktion		Dosis- erhöhung		Änderung des Einnahme- zeitpunktes		Änderung des Dosierungs- intervalls		Indikation prüfen		Keine Einnahme			Keine Dosis- änderung		Pausieren der Einnahme		Einsatz mit Vorsicht unter Monitoring				
	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%		N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	
NSAR	0	(0.0)	1	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	41	(89.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	43	(14.7)
Schleifen- diuretika	0	(0.0)	3	(8.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(33.3)	20	(48.8)	3	(33.3)	5	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	39	(13.4)
Thiazide and Analoga	6	(37.5)	11	(29.7)	5	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(4.9)	3	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(75.0)	0	(0.0)	30	(10.3)
ACE – Inhibitoren	1	(6.3)	0	(0.0)	7	(9.7)	0	(0.0)	3	(12.5)	6	(14.6)	0	(0.0)	4	(20.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	22	(7.5)
Urikostatika	3	(18.8)	2	(5.4)	3	(4.2)	3	(25.0)	3	(12.5)	1	(2.4)	0	(0.0)	5	(25.0)	1	(33.3)	1	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	22	(7.5)
Calciumkanal- blocker	1	(6.3)	4	(10.8)	7	(9.7)	0	(0.0)	2	(8.3)	3	(7.3)	1	(11.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	18	(6.2)
Vitamin D3 and Analoga	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(18.1)	0	(0.0)	1	(4.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(10.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	16	(5.5)
Antianämika	0	(0.0)	1	(2.7)	6	(8.3)	0	(0.0)	1	(4.2)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(33.3)	2	(4.3)	2	(28.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(4.8)
Statine	1	(6.3)	1	(2.7)	5	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(22.2)	1	(5.0)	1	(33.3)	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(4.5)
Antiazidotika	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(13.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(3.8)
AT-II Rezeptor- antagonisten	0	(0.0)	1	(2.7)	2	(2.8)	0	(0.0)	3	(12.5)	1	(2.4)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	1	(25.0)	0	(0.0)	10	(3.4)
Kaliumsparende Diuretika	0	(0.0)	3	(8.1)	1	(1.4)	2	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(5.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.4)
Antikoagulantien (oral)	2	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(16.7)	0	(0.0)	1	(2.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(100)	6	(2.1)
Biguanide	0	(0.0)	3	(8.1)	0	(0.0)	2	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.7)

13 Anhang

Fortsetzung Anhang 18: Art und Häufigkeit nephrologisch relevanter Arzneimittelempfehlungen des Nephrologen in der Kontrollgruppe

Arzneimittel- klasse	Art der Empfehlung															Gesamt												
	Wechsel eines AZM		Absetzen eines AZM		Ansetzen eines neuen AZM		DANI		Dosis- reduktion		Dosis- erhöhung		Änderung des Einnahme- zeitpunktes		Änderung des Dosierungs- intervalls			Indikation prüfen		Keine Einnahme		Keine Dosis- änderung		Pausieren der Einnahme		Einsatz mit Vorsicht unter Monitoring		
	N = 16	%	N = 37	%	N = 72	%	N = 12	%	N = 24	%	N = 41	%	N = 9	%	N = 20	%	N = 3	%	N = 46	%	N = 7	%	N = 4	%	N = 1	%	N = 292	%
DPP-4- Inhibitoren	0 (0.0)		0 (0.0)		2 (2.8)		3 (25.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		5 (1.7)	
Kalium	0 (0.0)		1 (2.7)		2 (2.8)		0 (0.0)		1 (4.2)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (2.2)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		5 (1.7)	
Kaliumbinder	0 (0.0)		0 (0.0)		3 (4.2)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (2.4)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		4 (1.4)	
Immun- suppressiva	1 (6.3)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (4.9)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		3 (1.0)	
Non-NSAR	0 (0.0)		0 (0.0)		3 (4.2)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		3 (1.0)	
Opioide	0 (0.0)		1 (2.7)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (4.9)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		3 (1.0)	
Sulfonyl- harnstoffe	1 (6.3)		1 (2.7)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (4.2)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		3 (1.0)	
Alpha 2- Agonisten	0 (0.0)		1 (2.7)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (5.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (0.7)	
Calcium	0 (0.0)		0 (0.0)		1 (1.4)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (2.2)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (0.7)	
Anderer orale Antidiabetika	0 (0.0)		1 (2.7)		1 (1.4)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (0.7)	
Anderer Elektrolyte	0 (0.0)		0 (0.0)		1 (1.4)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.3)	
Glinide	0 (0.0)		1 (2.7)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.3)	
Insulin	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (2.4)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.3)	
Reninhibitoren	0 (0.0)		1 (2.7)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.3)	

AZM Arzneimittel, DANI Dosisanpassung an die Nierenfunktion, DPP-4 Dipetidyl peptidase-4, NSAR nicht-steroidale Antirheumatika

Anhang 19: Art und Häufigkeit konkreter Arzneimittelempfehlungen in der Kontrollgruppe

Arzneimittel- klasse	Art der Empfehlung																				Gesamt						
	Wechsel eines AZM		Absetzen eines AZM		Ansetzen eines neuen AZM		DANI		Dosis- reduktion		Dosis- erhöhung		Änderung des Einnahme- zeitpunktes		Änderung des Dosierungs- intervalls		Indikation prüfen		Keine Einnahme				Keine Dosis- änderung		Pausieren der Einnahme		Einsatz mit Vorsicht unter Monitoring
	N = 19	%	N = 44	%	N = 98	%	N = 12	%	N = 30	%	N = 48	%	N = 12	%	N = 26	%	N = 8	%	N = 47	%	N = 11	%	N = 4	%	N = 1	%	N = 360
NSAR	0 (0.0)	1 (2.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	41 (87.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	43 (11.9)	
Schleifen- diuretika	0 (0.0)	3 (6.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (26.7)	20 (41.7)	3 (25.0)	5 (19.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	39 (10.8)	
Thiazide and Analoga	6 (31.6)	11 (25.0)	5 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (4.2)	3 (25.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	30 (8.3)	
ACE – Inhibitoren	1 (5.3)	0 (0.0)	7 (7.1)	0 (0.0)	3 (10.0)	6 (12.5)	0 (0.0)	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (15.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (6.1)	
Urikostatika	3 (15.8)	2 (4.5)	3 (3.1)	3 (25.0)	3 (10.0)	1 (2.1)	0 (0.0)	5 (19.2)	1 (12.5)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (19.2)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	22 (6.1)	
Beta-Blocker	3 (15.8)	3 (6.8)	2 (2.0)	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (6.3)	2 (16.7)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.1)	1 (2.1)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (5.0)	
Calciumkanal- blocker	1 (5.3)	4 (9.1)	7 (7.1)	0 (0.0)	2 (6.7)	3 (6.3)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	18 (5.0)	
Vitamin D3 and Analoga	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (13.3)	0 (0.0)	1 (3.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (7.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (4.4)	
Antianämika	0 (0.0)	1 (2.3)	6 (6.1)	0 (0.0)	1 (3.3)	1 (2.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (12.5)	2 (4.3)	2 (4.3)	2 (4.3)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (3.9)	
Statine	1 (5.3)	1 (2.3)	5 (5.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (3.8)	1 (12.5)	0 (0.0)	2 (16.7)	1 (3.8)	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (18.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	13 (3.6)	

13 Anhang

Fortsetzung Anhang 19: Art und Häufigkeit konkreter Arzneimittelempfehlungen in der Kontrollgruppe

Arzneimittel- klasse	Art der Empfehlung																				Gesamt							
	Wechsel eines AZM		Absetzen eines AZM		Ansetzen eines neuen AZM		DANI		Dosis- reduktion		Dosis- erhöhung		Änderung des Einnahme- zeitpunktes		Änderung des Dosierungs- intervalls		Indikation prüfen		Keine Einnahme				Keine Dosis- änderung		Pausieren der Einnahme		Einsatz mit Vorsicht unter Monitoring	
	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%
PPI	0	(0.0)	1	(2.3)	4	(4.1)	0	(0.0)	2	(6.7)	1	(2.1)	0	(0.0)	4	(15.4)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(3.6)
Impfung	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(13.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(3.6)
Antiazidotika	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(10.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(3.1)
AT-II Rezeptor- antagonisten	0	(0.0)	1	(2.3)	2	(2.0)	0	(0.0)	3	(10.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	1	(25.0)	0	(0.0)	10	(2.8)
Kaliumsparende Diuretika	0	(0.0)	3	(6.8)	1	(1.0)	2	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(1.9)
Antikoagulantien (oral)	2	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(16.7)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(100)	6	(1.7)
TAH	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(2.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.4)
Kaliumsalze	0	(0.0)	1	(2.3)	2	(2.0)	0	(0.0)	1	(3.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(2.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.4)
Biguanide	0	(0.0)	3	(6.8)	0	(0.0)	2	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(1.4)

Fortsetzung Anhang 19: Art und Häufigkeit konkreter Arzneimittelempfehlungen in der Kontrollgruppe

Arzneimittel- klasse	Art der Empfehlung																		Gesamt N = 360								
	Wechsel eines AZM		Absetzen eines AZM		Ansetzen eines neuen AZM		DANI		Dosis- reduktion		Dosis- erhöhung		Änderung des Einnahme- zeitpunktes		Änderung des Dosierungs- intervalls		Indikation prüfen			Keine Einnahme		Keine Dosis- änderung		Pausieren der Einnahme		Einsatz mit Vorsicht unter Monitoring	
	N = 19	%	N = 44	%	N = 98	%	N = 12	%	N = 30	%	N = 48	%	N = 12	%	N = 26	%	N = 8	%		N = 47	%	N = 11	%	N = 4	%	N = 1	%
DPP-4- Inhibitoren	0 (0.0)		0 (0.0)		2 (2.0)		3 (25.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		5 (1.4)
Glucocorticoide	0 (0.0)		0 (0.0)		2 (2.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (2.1)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (12.5)		0 (0.0)		1 (9.1)		0 (0.0)		0 (0.0)		5 (1.4)
Kaliumbinder	0 (0.0)		0 (0.0)		3 (3.1)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (2.1)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		4 (1.1)
Antibiotika	0 (0.0)		1 (2.3)		3 (3.1)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		4 (1.1)
Sulfonyl- harnstoffe	1 (5.3)		1 (2.3)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (3.3)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		3 (0.8)
Non-NSAR	0 (0.0)		0 (0.0)		3 (3.1)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		3 (0.8)
Opiode	0 (0.0)		1 (2.3)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (4.2)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		3 (0.8)
Immun- suppressiva	1 (5.3)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (4.2)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		3 (0.8)
Andere orale Anti- hypertensiva	0 (0.0)		1 (2.3)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (3.3)		1 (2.1)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		3 (0.8)
Alpha 2- Agonisten	0 (0.0)		1 (2.3)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (3.8)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (0.6)
Calcium	0 (0.0)		0 (0.0)		1 (1.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (2.1)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (0.6)
Renininhibitoren	0 (0.0)		1 (2.3)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.3)
Alpha-Blocker	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (8.3)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.3)
NO-Donatoren	0 (0.0)		1 (2.3)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.3)
Insulin	0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (2.1)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.3)
Glinide	0 (0.0)		1 (2.3)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.3)

13 Anhang

Fortsetzung Anhang 19: Art und Häufigkeit konkreter Arzneimittelempfehlungen in der Kontrollgruppe

Arzneimittel- klasse	Art der Empfehlung																				Gesamt							
	Wechsel eines AZM		Absetzen eines AZM		Ansetzen eines neuen AZM		DANI		Dosis- reduktion		Dosis- erhöhung		Änderung des Einnahme- zeitpunktes		Änderung des Dosierungs- intervalls		Indikation prüfen		Keine Einnahme				Keine Dosis- änderung		Pausieren der Einnahme		Einsatz mit Vorsicht unter Monitoring	
	N = 19	%	N = 44	%	N = 98	%	N = 12	%	N = 30	%	N = 48	%	N = 12	%	N = 26	%	N = 8	%	N = 47	%	N = 11	%	N = 4	%	N = 1	%	N = 360	%
Antiepileptika	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Sedativa	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Elektrolyte	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Andere orale Antidiabetika	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Glitazone	0	(0.0)	1	(2.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Alpha- Reduktase inhibitoren	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Antidepressiva	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)
Antipsychotika	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(12.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.3)

DPP-4 dipetidyl peptidase-4, NSAID non-steroidal anti-inflammatory drug, PPI Protonenpumpeninhibitoren, TAH Thrombocytenaggregationshemmer

Anhang 20: Art und Häufigkeit konkreter Arzneimittelempfehlungen in der Interventionsgruppe

Arzneimittel- klasse	Art der Empfehlung																				Gesamt							
	Wechsel eines AZM		Absetzen eines AZM		Ansetzen eines neuen AZM		DANI		Dosis- reduktion		Dosis- erhöhung		Änderung des Einnahme- zeitpunktes		Änderung des Dosierungs- intervalls		Indikation prüfen		Keine Einnahme				Keine Dosis- änderung		Pausieren der Einnahme		Einsatz mit Vorsicht unter Monitoring	
	N = 8	%	N = 38	%	N = 58	%	N = 6	%	N = 26	%	N = 21	%	N = 21	%	N = 22	%	N = 7	%	N = 28	%	N = 4	%	N = 4	%	N = 5	%	N = 248	%
NSAR	1 (12.5)		5 (13.2)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		22 (78.6)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		28 (11.3)	
PPI	0 (0.0)		1 (2.6)		1 (1.7)		0 (0.0)		6 (23.1)		1 (4.8)		7 (33.3)		3 (13.6)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		19 (7.7)	
ACE – Inhibitoren	0 (0.0)		1 (2.6)		3 (5.2)		0 (0.0)		0 (0.0)		4 (19.0)		0 (0.0)		5 (22.7)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (25.0)		1 (20.0)		15 (6.0)	
Thiazide and Analoga	0 (0.0)		11 (28.9)		1 (1.7)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (4.8)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		13 (5.2)	
Schleifen- diuretika	0 (0.0)		1 (2.6)		1 (1.7)		0 (0.0)		6 (23.1)		5 (23.8)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		13 (5.2)	
Urikostatika	1 (12.5)		0 (0.0)		3 (5.2)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (4.5)		1 (14.3)		4 (14.3)		1 (25.0)		1 (25.0)		1 (20.0)		13 (5.2)	
Antiazidotika	0 (0.0)		1 (2.6)		9 (15.5)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (4.8)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		11 (4.4)	
Beta-Blocker	0 (0.0)		0 (0.0)		1 (1.7)		0 (0.0)		5 (19.2)		2 (9.5)		0 (0.0)		1 (4.5)		0 (0.0)		1 (3.6)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		10 (4.0)	
Vitamin D3 and Analoga	0 (0.0)		0 (0.0)		9 (15.5)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (25.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		10 (4.0)	
Statine	0 (0.0)		0 (0.0)		4 (6.9)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (9.5)		0 (0.0)		1 (14.3)		0 (0.0)		1 (25.0)		1 (25.0)		0 (0.0)		9 (3.6)	

13 Anhang

Fortsetzung Anhang 20: Art und Häufigkeit konkreter Arzneimittelempfehlungen in der Interventionsgruppe

Arzneimittel- klasse	Art der Empfehlung																				Gesamt							
	Wechsel eines AZM		Absetzen eines AZM		Ansetzen eines neuen AZM		DANI		Dosis- reduktion		Dosis- erhöhung		Änderung des Einnahme- zeitpunktes		Änderung des Dosierungs- intervalls		Indikation prüfen		Keine Einnahme				Keine Dosis- änderung		Pausieren der Einnahme		Einsatz mit Vorsicht unter Monitoring	
	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%
Antianämika	0	(0.0)	1	(2.6)	4	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(28.6)	0	(0.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(3.2)
AT-II Rezeptor- antagonisten	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(19.2)	0	(0.0)	1	(4.8)	1	(4.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.8)
Calciumkanal- blocker	1	(12.5)	0	(0.0)	2	(3.4)	0	(0.0)	1	(3.8)	2	(9.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(25.0)	0	(0.0)	7	(2.8)
Non-NSAR	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	1	(3.8)	1	(4.8)	0	(0.0)	4	(18.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7	(2.8)
Alpha-Bblocker	1	(12.5)	0	(0.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(19.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.4)
TAH	0	(0.0)	4	(10.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6	(2.4)
Kaliumsparende Diuretika	0	(0.0)	3	(7.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(3.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	5	(2.0)
Antibiotika	0	(0.0)	1	(2.6)	4	(6.9)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.0)
Schilddrüsen- therapeutika	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(23.8)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(2.0)

Fortsetzung Anhang 20: Art und Häufigkeit konkreter Arzneimittelempfehlungen in der Interventionsgruppe

Arzneimittel- klasse	Art der Empfehlung																			Gesamt								
	Wechsel eines AZM		Absetzen eines AZM		Ansetzen eines neuen AZM		DANI		Dosis- reduktion		Dosis- erhöhung		Änderung des Einnahme- zeitpunktes		Änderung des Dosierungs- intervalls		Indikation prüfen		Keine Einnahme		Keine Dosis- änderung		Pausieren der Einnahme		Einsatz mit Vorsicht unter Monitoring		Gesamt	
	N = 8	%	N = 38	%	N = 58	%	N = 6	%	N = 26	%	N = 21	%	N = 21	%	N = 22	%	N = 7	%	N = 28	%	N = 4	%	N = 4	%	N = 5	%	N = 248	%
Insulin	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(7.7)	2	(9.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.6)
Biguanide	0	(0.0)	1	(2.6)	0	(0.0)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(1.6)
Kaliumbinder	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(5.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.2)
DPP-4- Inhibitoren	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	2	(33.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.2)
Antiepileptika	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.2)
Inhalative Glucocorticoide	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(13.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(1.2)
Alpha 2- Agonisten	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.7)	1	(16.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
NO-Donatoren	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(9.5)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
Kalium	0	(0.0)	2	(5.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.8)
Antikoagulantien (oral)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(14.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(20.0)	2	(0.8)

13 Anhang

Fortsetzung Anhang 20: Art und Häufigkeit konkreter Arzneimittelempfehlungen in der Interventionsgruppe

Arzneimittel- klasse	Art der Empfehlung																				Gesamt							
	Wechsel eines AZM		Absetzen eines AZM		Ansetzen eines neuen AZM		DANI		Dosis- reduktion		Dosis- erhöhung		Änderung des Einnahme- zeitpunktes		Änderung des Dosierungs- intervalls		Indikation prüfen		Keine Einnahme		Keine Dosis- änderung		Pausieren der Einnahme		Einsatz mit Vorsicht unter Monitoring		N =	%
	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	N =	%	248	%
Sulfonyl- harnstoffe	0 (0.0)		2 (5.3)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (0.8)	
Opioide	1 (12.5)		0 (0.0)		1 (1.7)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (0.8)	
Glucocorticoide	0 (0.0)		1 (2.6)		1 (1.7)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (0.8)	
Impfung	0 (0.0)		0 (0.0)		2 (3.4)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (0.8)	
Antihistaminika	0 (0.0)		0 (0.0)		2 (3.4)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (0.8)	
Andere orale Antidiabetika	2 (25.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		2 (0.8)	
Andere Lipidsenker	0 (0.0)		0 (0.0)		1 (1.7)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		0 (0.0)		1 (0.4)	

Fortsetzung Anhang 20: Art und Häufigkeit konkreter Arzneimittelempfehlungen in der Interventionsgruppe

Arzneimittel- klasse	Art der Empfehlung																				Gesamt						
	Wechsel eines AZM		Absetzen eines AZM		Ansetzen eines neuen AZM		DANI		Dosis- reduktion		Dosis- erhöhung		Änderung des Einnahme- zeitpunktes		Änderung des Dosierungs- intervalls		Indikation prüfen		Keine Einnahme				Keine Dosis- änderung		Pausieren der Einnahme		Einsatz mit Vorsicht unter Monitoring
	N = 8	%	N = 38	%	N = 58	%	N = 6	%	N = 26	%	N = 21	%	N = 21	%	N = 22	%	N = 7	%	N = 28	%	N = 4	%	N = 4	%	N = 5	%	N = 248
Sedativa	1 (12.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Immun- suppressiva	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Elektrolyte	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Antidepressiva	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Doppelte RAAS Blockade	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (20.0)	1 (0.4)	0 (0.0)	
Antiarrhythmika	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Phytopharmaka	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Aminosalicylate	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Andere oral Anti- hypertensiva	0 (0.0)	1 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)
Teilbarkeit von Arzneiformen	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.4)	0 (0.0)

DPP-4 dipetidyl peptidase-4, NSAID non-steroidal anti-inflammatory drug, PPI Protonenpumpeninhibitoren, TAH Thrombocytenaggregationshemmer

Anhang 21: AMTS – Liste

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

AMTS – LISTE

Empfehlungen zum Arzneimittelmanagement bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) zur Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)

Die AMTS – Liste wurde im Rahmen der Studie „Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz“ von der Apotheke und der Medizinischen Klinik III (Nephrologie) der Klinikum Fulda gAG entwickelt. Sie enthält Arzneimittel, die

- a) eine **Dosisanpassung** an die Nierenfunktion erfordern,
- b) bei chronischer Niereninsuffizienz **kontraindiziert** sind und
- c) **Folgeerkrankung** durch die chronische Niereninsuffizienz reduzieren.

Einteilung der CKD Stadien nach KDIGO:

CKD 3a	= eGFR _{MDRD} [ml/min/1,73m ²] ≥ 45ml/min ≤ 60ml/min	→	leicht bis mäßig erniedrigte Nierenfunktion
CKD 3b	= eGFR _{MDRD} [ml/min/1,73m ²] ≥ 30ml/min < 45ml/min	→	mäßig bis schwer erniedrigte Nierenfunktion
CKD 4	= eGFR _{MDRD} [ml/min/1,73m ²] ≥ 15ml/min < 30ml/min	→	schwer erniedrigte Nierenfunktion
CKD 5	= eGFR _{MDRD} [ml/min/1,73m ²] < 15ml/min	→	terminale Niereninsuffizienz/Nierenversagen

Abkürzungen:

ANV	=	akutes Nierenversagen
DANI	=	Dosisanpassung an die Nierenfunktion
EPO	=	Erythropoetin
GKV	=	gesetzliche Krankenversicherung
GIT	=	Gastrointestinaltrakt
Hb	=	Hämoglobin
HCT	=	Hydratation
KI	=	Kontraindikation
mon.	=	monatlich
NSAR	=	Nicht-steroidale-Antirheumatika

NT	=	Nephrotoxizität
PTH	=	Parathormon
RAAS	=	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
wö.	=	wöchentlich
RR	=	Blutdruck
SH	=	Sulfonylharnstoff
sHPT	=	sekundärer Hyperparathyreoidismus
SR	=	systemische Risiken
TD _{max}	=	maximale Tagesdosis
UAW	=	unerwünschte Arzneimittelwirkung

Farbliche Erklärung:

	Kontraindiziert im jeweiligen CKD Stadium
	Dosisanpassung an die Nierenfunktion erforderlich
	Standarddosis ohne Anpassung an die Nierenfunktion möglich

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Arzneimittelgruppe	Stoffklasse	Arzneistoffe	Standarddosierung (pro Tag) [mg]		Kontraindikation/ Dosisanpassung bei CKD Stadium:					DANI		Grund		Handlungsempfehlung (H) und mögliche Alternativen (A)	Beratung / Hinweise		
			von	bis	3a	3b	4	5	eGFR [ml/min]	Dosierung [mg]	NT	SR	Beschreibung				
Analgetika (nicht-opioid)	Coxibe	Etoricoxib	1 x 30	1 x 120													
		Diclofenac Ibuprofen	1 x 50 1 x 400	2 x 75 3 x 600													
	Non-NSAR	Meloxicam	1 x 500	4 x 1000													
		Paracetamol	1 x 500	4 x 1000													
Schwach wirksame Opiode	Mildere/Naloxon retard		2 x 30/4	2 (-3) x 200/16													
		Tramadol retard	2 x 50	2 x 200		DANI											
	Fentanyl/TTS		1 x 50	4 x 100													
			alle 72h 12µg/h	alle 72h 300µg/h													
Stark wirksame Opiode	Hydro-morphon retard		2 x 4	2 x 24													
		Morphin retard	2 x 10	2 x 200													
	Oxycodon retard		2 x 5	2 x 200													
EPO	Epoetin beta		Dosierung je nach Indikation und Laborparametern, Faktorenformulieren beachten														
		Darbepoetin alpha	1 x mon. 500 iv	1 x mon. 2000 iv													
	Depot-Eisen	Eisencarboxymaltose															
Antibiotika	Aminocyclitol		2 (-3) x 1g	4 x 2g													

Depot-Eisen: pH = 0,32-0,54 Erhöhter niedriger; Bicarbonat = 1,2 mmol/l höherer und pCO₂ = 3,5 mmHg höherer; peripher

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Arzneimittelgruppe	Stoffklasse	Arzneistoffe	Standarddosierung pro Tag [mg]		Kontraindiziert / Dosisanpassung bei CKD Stadium:					eGFR [ml/min]		DANI		Grund		Handlungsempfehlung (H) und mögliche Alternativen (A)	Beratung / Hinweise
			von	bis	3a	3b	4	5	eGFR	Dosierung [mg]	NT	SR	Beschreibung				
Orale Antidiabetika	Biguanide	Metformin	2 x 500 2 (-3) x 1000	1 x 5 1 x 100	DANI	DANI	DANI	DANI	DANI	45-60 1 x 1000; TD _{max} : 2 x 1000 Initial TD _{max} : 1 x 500; 30-45 TD _{max} : 2 x 500	Initial TD _{max} : 1 x 1000; TD _{max} : 2 x 1000 Initial TD _{max} : 1 x 500; 30-45 TD _{max} : 2 x 500	x	Laktacidose	A: DPP-4-Inhibitoren, Insulin	Einnahme zum Essen reduziert UAWs auf den GIT		
																DPP-4-Inhibitoren	Saxagliptin Sitagliptin
Glinide	Repaglinid	1 x 0,5 8 x 2	nach strenger Nutzen-Risiko- Abwägung	20-40	x	Hypoglykämie (Risiko geringer als unter SHs)	H: Einsatz bei GFR <40 ml/min nur bei Patienten mit stabilen Glucose- und HbA1c-Werten, KI bei GFR <10 ml/min aufgrund mangelnder Evidenz CAVE: Gewichtszunahme; ab GFR <25 ml/min zu Lasten der GKV verordnungsfähig	Einnahme direkt vor der Mahlzeit (one meal - one dose); Einnahme bei Ausfall einer Mahlzeit → Hypoglykämie-Risiko! CAVE: Gewichtszunahme;									
									SGLT-2-Inhibitoren	Dapagliflozin	1 x 10 1 x 10	DANI	—	x	ANV Ketoazidose Hypoglykämien**	CAVE: Handelsformen NICHT teilbar	
Sulfonharnstoffe	Empagliflozin	1 x 25 1 x 25	DANI	45-60	1 x 10	x	Ketoazidose Hypovolämie Hypoglykämien**	H: Bei GFR <60 ml/min kein Therapiebeginn; engmaschige Kontrolle der Renaltranswerte A: DPP-4-Inhibitoren, Insulin									Einnahme unabhängig vom Essen
									Glibenclamid	1 x 1,75 3 x 3,5 [§]	DANI	30-60	Vorsichtig, nach Hypo- glykämierisiko	x	Hypoglykämie	H: Kein Therapiebeginn bei GFR <60 ml/min A: DPP-4-Inhibitoren, Insulin	
Glimperid	1 x 1 4 x 30	DANI	—	—	—	—	H: Einsatz in allen CKD Stadien möglich	Ausfall einer Mahlzeit → Hypoglykämie-Risiko! CAVE: Gewichtszunahme									
									Gliquidon	1 x 15	DANI	—	—	—	—	H: Einsatz in allen CKD Stadien möglich	Ausfall einer Mahlzeit → Hypoglykämie-Risiko! CAVE: Gewichtszunahme

**auch Kombination mit anderen oralen Antidiabetika

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Arzneimittelgruppe	Stoffklasse	Arzneistoffe	Standarddosierung pro Tag [mg]		Kontraindiziert / Dosisanpassung bei CKD Stadium:					eGFR [ml/min]	DANI Dosierung [mg]	Grund Beschreibung	Handlungsempfehlung (H) und mögliche Alternativen (A)	Beratung / Hinweise	
			von	bis	3a	3b	4	5	NT						SR
Antihypertensiva mit Wirkung auf RAAS	ACE-Inhibitoren	Enalapril	1 x 2,5	2 x 20										Aufgrund der Nephroprotektion in allen CKD Stadien Mittel der Wahl zur Therapie von Hypertonie und Proteinurie CAVE: Doppelte RAAS Blockade → Risiko ANVT → Risiko für Hyperkaliämie → bei Diabetikern Mortalität!	
		Fosinopril	1 x 10	2 x 20											
		Ramipril	1 x 1,25	1 x 10											
		Candesartan	1 x 4	1 x 24											
	AT-II Rezeptorantagonisten	Ibosartan	1 x 150	1 x 300											
		Valsartan	1 x 40	1 x 200											
	Renin-inhibitoren	Aliskiren	1 x 150	1 x 300											
		Angiotensin-Rezeptor-Negativinhibitoren	Sacubitril/Valsartan	2 x 240/97/103											
	Antihypertensiva mit vorwiegender Gefäßwirkung	Calciumkanalblocker	Amlodipin	1 x 5	1 x 10										
			Lercanidipin	1 x 10	1 x 20										
Nifedipin retard		Nifedipin retard	2 x 10	2 x 40											
		Nifedipin	1 x 20 oder 2 x 10												
Vitamin-K-Antagonisten		Phenprocoumon	nach IIR												
		Apixaban													
Faktor X-Inhibitoren		Edoxaban	Dosierung je nach Indikation, Fachinformation beachten												
		Rivaroxaban													
Thrombininhibitoren		Dabigatran													

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Arzneimittelgruppe	Stoffklasse	Arzneistoffe	Standarddosierung pro Tag [mg]		Kontraindiziert / Dosisanpassung bei CKD Stadium					eGFR [ml/min]	Dosisierung [mg]	NT	SR	Grund		Handlungsempfehlung (H) und mögliche Alternativen (A)	Beratung / Hinweise			
			von	bis	3a	3b	4	5	Beschreibung											
Antisymptotika	Alpha-2-Rezeptor-Agonisten	Clonidin	2 x 75µg	3 x 100µg						<60	Vorsichtige Aufdosierung		x		Bradykardie Hypotonie Somnolenz	H: Ersatz bei persistierender Hypertonie als add-on möglich	Mittel der Reserve bei Hypertonie. Progressionshemmung bei CKD nicht belegt			
		Moxonidin	1 x 0,2	2 x 0,3						30-60 TD ₅₀ 2 x 0,2 15-30 TD ₅₀ 1 x 0,3										
Diuretika	Schleifen-diuretika	Furosemid ^h	1 x 40	2 x 500 Schmerzmittel Gicht						<20	Abhängig von RR, Coam., Hydratations-, Elektrolytstatus und Dauersemerge	(X)	x		Hypokaliämie Hypovolämie Dehydratation Otoschall ^h	H: bei GFR Schwankungen engmaschige Kontrolle der Nierenfunktion und Elektrolyte. Dosisanpassung nach Symptomatik und UAWs	Bei schwankenden Renotonen ggf. Relativieren / Pausieren bis zur Stabilisierung der Nierenfunktion und des Elektrolytstatus			
		Torsemid	1 x 2,5	1 x 200 Schmerzmittel Gicht																
	Thiazide und Analoga	HCT	1 x 12,5	1 x 25								(X)	x		Wirverlust	A: Xipamid, Schleifendiuretika	Bei Dosierhöhung initiale GFR Senkung möglich,			
		Xipamid	1 x 10	1 x 40														H: Einsatz ohne Wirkverlust bis GFR 10 ml/min möglich.		
		Eplerenon	1 x 25	1 x 50						30-60	Initial 25mg jeden 2. Tag, Vorsichtige Aufdosierung gemäß Fachgenrat/Information	(X)	x		Hyperkaliämie		Schleifendiuretika: Dosisverteilung auf morgens und mittags möglich, Abendliche Gabe NICHT empfohlen Kaliumsparende Diuretika: erhöhtes Hyperkaliämierisiko, vor allem in Kombination mit RAAS Inhibitoren			
Arzneimittel bei Gicht	Müloserhemmer	Colchicum	1 x 1, gefolgt von 0,5-1,5 bis zur Schmerzfreiheit. TD ₅₀ 16														H: Nur im akuten Gichtanfall; Risiko von Nierenschäden bei GFR <60 ml/min erhöht. Überwachung der Nierenfunktion, Elektrolyte und Kreatininwerte (CK) empfohlen. Patienten auf Warnzeichen über Myopathiesymptomatik	Geringe Plasmakonzentration. Breite, hohe Spiegel in Leber, Niere, Milz Keine Wiederholung der Behandlung des Gichtanfalls innerhalb von 3 Tagen CAVE: Myopathierisiko T bei gleichzeitiger Einnahme von CSE-Hemmern		
Arzneimittel bei Gicht	Unikostatika	Aloprimol Febuxostat	1 x 100	1 x 300						10-20 1 x 100-200 1 x 100 oder Dosisierungsintervall T								H: Für Febuxostat liegen keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei GFR <30 ml/min vor, daher sekundäre Therapie bei Unverträglichkeit auf Aloprimol	Gleichzeitige Anwendung mit Azathiopurin → Dosisreduktion von Azathiopurin beachten bzw. KI, Risiko von Panzytopenien T	
			1 x 80	1 x 120						<10			x							
			1 x 20	1 x 100							<30	Vorsichtige Aufdosierung								Mittel der Reserve bei Patienten OHNE CKD wenn Unikostatika nicht eingesetzt werden können
		Probencid ^h	2 x 250	2 x 500														A: Unikostatika		

Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit im ambulanten Sektor bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz

Arzneimittelgruppe	Stoffklasse	Arzneistoffe	Standarddosierung pro Tag [mg]		Kontraindiziert / Dosisanpassung bei CKD Stadium					DANI			Grund		Handlungsempfehlung (H) und mögliche Alternativen (A)	Beratung / Hinweise	
			von	bis	3a	3b	4	5	eGFR [ml/min]	Dosierung [mg]	NT	SR	NT	SR			Beschreibung
Arzneimittel bei Hypercalcämie	Calciuminhibitoren	Cinacalcet	1 x 30	4 x 90													CAVE: Hypocalcämien → Arrhythmiegefahr Einnahme zur Mahlzeit verbessert die Bioverfügbarkeit. Einnahme zur Mahlzeit zur optimalen Phosphatbindung und Reduktion der UAWs auf den GIT CAVE: Calciumacetat nicht bei Hypercalcämie
			3 x 1000	3 x 2000													
Arzneimittel bei Hyperphosphatämie	Phosphatbinder	Calcium-acetat	3 x 500	3 x 1000													H: In Initialphase und bei Dosisänderungen engmaschige Kontrollen von Serumcalcium und PTH H: Dosierung nach Serumcalcium, Serumphosphat und PTH. Lanthan-carbonat auch bei nicht-dialysepflichtigen CKD Patienten zugelassen
		Lanthan-carbonat	3 x 800	3 x 2400													
Arzneimittel bei Knochenerkrankungen	Bisphosphonate	Alendronsäure	(1 x 10)	1 x wö. 70													H: Bis CKD Stadium 3 Therapie mit Standarddosis möglich; beim Vorliegen einer primären Osteoporose Überwischung von Serumcalcium, Serumphosphat und PTH zum Abschluss einer sekundären Osteoporose durch sHPT empfohlen Hypocalcämie
		Risedronsäure	(1 x 5)	1 x wö. 35													
Lipidsenker	CSE-Hemmer	Atorvastatin	1 x 10	1 x 80													Abendliche Gabe empfohlen Empfohlen zur kardio-vasculären Prävention bei CKD Patienten ≥ 50 Jahren mit Diabetes oder Myokardinfarkt in der Historie Pravastatin geringstes Interaktionspotential, da Metabolismus unabhängig vom Cytochrom-P450-Enzymsystem Der normale PTH Bereich im Serum variiert mit Art des Assays; optimaler PTH Bereich nicht bekannt Einnahme zum Essen wegen Fettlöslichkeit Osteoporose und andere degenerative Knochen-erkrankungen sowie eine Steroidtherapie erhöhen den Vitamin D Bedarf
		Pravastatin	1 x 10	1 x 40													
		Simvastatin	1 x 5	1 x 40													
Arzneimittel bei sHPT	Natives Vitamin D3	Colecalciferol	1 x 5000E - 10000E	1 x wö. bis mon. 200000E													H: Dosierung nach Serumcalcium, Serumphosphat und PTH. PTH > Norm → Prüfung auf Hyperphosphatämie, Hypocalcämie, Vitamin D Mangel → Substitution Natives Vit. D3 PTH Analoge progressiv oder per se steigend → Substitution aktives Vit. D3 oder Analogon
		Calcitriol	1 x 0,25µg	1 x 1µg													
		Alfacalcidol	1 x 0,25µg	1 x 3µg													

14 Veröffentlichungen

Internationale Publikationen

Schütze A., Benöhr P., Haubitz M., Radziwill R., Hohmann C. **Development of a list with renally relevant drugs as a tool to increase drug safety in patients with chronic kidney disease.** European Journal of Hospital Pharmacy Published Online First: 13 May 2021. <http://dx.doi.org/10.1136/ejhpharm-2020-002571>

Schütze A., Hohmann C., Haubitz M., Radziwill R., Benöhr P. **Medicines optimization for patients with chronic kidney disease in the outpatient setting: the role of the clinical pharmacist.** International Journal of Pharmacy Practice. Accepted 20 May 2021.

Posterpräsentationen

Schütze A, Benöhr P, Haubitz M, Radziwill R, Hohmann C. **Klinisches Medikationsmanagement zur Steigerung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz an der Schnittstelle Nephrologische Ambulanz und Hausarztpraxis.** 41. ADKA-Kongress Aachen - Schnittstellenmanagement in der Arzneimitteltherapie – Krankenhausapotheker als Brückenbauer. 2016

Schütze A, Benöhr P, Haubitz M, Radziwill R, Hohmann C. **Erstellung einer Medikationsliste mit nephrologisch relevanten Arzneimitteln zur Steigerung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD).** 42. ADKA-Kongress Würzburg - Krankenhauspharmazie 4.0 – Digitalisierung, pharmazeutische Logistik und neue Therapieformen. 2017

Schütze A, Hohmann C, Haubitz M, Radziwill R, Benöhr P. **Medication review as an option to increase drug safety in patients with chronic kidney disease at the interface nephrologist and general practitioner.** Kongress für Nephrologie – 9. Jahrestagung der Gesellschaft für Nephrologie. Mannheim, 14.-17. September 2017

Schütze A, Benöhr P, Haubitz M, Radziwill R, Hohmann C. **Verbesserung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) und der Versorgungsqualität von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) an der Schnittstelle Nephrologische Ambulanz und Hausarztpraxis durch klinisch-pharmazeutische Interventionen.** Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft – 5. Deutscher Kongress für Patientensicherheit bei medikamentöser Therapie. Berlin, 18.-19. Oktober 2018

Schütze A, Hohmann C, Haubitz M, Radziwill R, Benöhr P. **Increasing drug safety in patients with chronic kidney disease in outpatient setting – Results of the AMTS-CKD Study.** Kongress für Nephrologie – 11. Jahrestagung der Gesellschaft für Nephrologie. Düsseldorf, 10.-13. Oktober 2019

Vorträge

Richtig beraten – Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Fortbildungsveranstaltung der Landesapothekerkammer Hessen. Fulda, Februar 2017

Arzneimitteltherapie bei chronischer Niereninsuffizienz. Fortbildungsveranstaltung des ärztlichen Kreisvereins Vogelsberg. Lauterbach, Februar 2017

Arzneimitteltherapie bei chronischer Niereninsuffizienz. Fortbildungsveranstaltung des Gesundheitsnetz Osthessen. Fulda, März 2017

15 Curriculum Vitae

Die Seiten 241-242 enthalten persönliche Daten. Sie sind deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.

16 Danksagungen

Die Seite 243 enthält persönliche Daten. Sie ist deshalb nicht Bestandteil der Veröffentlichung.