

Aus der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin C – Hämatologie und Onkologie
Direktor Prof. Dr. F. Heidel
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Identifikation von Einflussfaktoren und Prädiktoren für die
Medikamentenadhärenz von Patientinnen und Patienten mit
Chronischer Myeloischer Leukämie unter Berücksichtigung der
BCR-ABL-Last**

Inaugural – Dissertation
zur
Erlangung des akademischen
Grades

Doktor der Zahnmedizin
(Dr. med. dent.)

der
Universitätsmedizin
der
Universität Greifswald

2020

vorgelegt von: Dr. med. Tilman Dalibor
geb. am: 21.04.1992
in: Oldenburg

Dekan: Prof. Dr. Karlhans Endlich

1. Gutachter: PD Dr. Carsten Hirt

2. Gutachter: Prof. Dr. Thomas Ernst

Ort, Raum: Greifswald, Seminarraum Innere Medizin C, Haus J,
Raum-Nummer: J.0.37

Tag der Disputation: 29.03.2023

Abkürzungsverzeichnis

ABL	Abelson-Tyrosinkinase
BCR	Breakpoint Cluster Region
bzgl.	bezüglich
ca.	circa
CML	Chronische Myeloische Leukämie
d.h.	das heißt
HIV	Human immunodeficiency virus
MMR	hauptsächliche molekulare Antwort (major molecular response)
PCR	Polymerase-Chain-Reaction
qPCR	quantitative Polymerase-Chain Reaction
s.o.	siehe oben
s.u.	siehe unten
TKI	Tyrosinkinaseinhibitor
vgl.	vergleiche
WHO	World Health Organization
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Adhärenz	2
1.1.1 Grundlagen zur Adhärenz und Abgrenzung zum Begriff Compliance	2
1.1.2 Messung der Adhärenz	5
1.1.3 Konsequenzen mangelnder Adhärenz	6
1.1.4 Wege zur Verbesserung der Adhärenz	6
1.2 Chronische Myeloische Leukämie	7
1.2.1 Definition und Pathogenese	7
1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie	8
1.2.3 Klinik, Krankheitsverlauf und Diagnostik der CML	8
1.2.4 Molekulares Ansprechen	10
1.2.5 Behandlung mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib	14
2. Zielsetzung der Arbeit	16
3. Materialien und Methodik	17
3.1 Art der Studie und Studiendesign	17
3.2 Patientenrekrutierung	17
3.3 Durchführung	18
3.3.1 Fragebogen „Morisky-Score“	18
3.3.2 Fragebogen „A14-Scale“ nach Jank	19
3.3.3 Soziodemographische Aspekte	20
3.3.4 Wissenstest	20
3.4 Kodierung des Molekularen Ansprechens	20
3.5 Einschlusskriterien der Studie	22
3.6 Ausschlusskriterien	22
3.7 Medizinisches Screening	22
3.8 Aufnahme in die Studie	23
3.9 Dokumentation	23
3.10 Risiko- Nutzen- Abwägung und Vorsichtsmaßnahmen	24
3.11 Datenerfassung und Auswertung	24

3.12	Statistische Analysemethoden	24
4.	Ergebnisse	26
4.1	Stichprobe	26
4.2	Aktuelle TKI Therapie	28
4.3	Molekulares Ansprechen.....	28
4.3.1	Initiales molekulares Ansprechen.....	28
4.3.2	Molekulares Ansprechen in den vergangenen 12 Monaten	29
4.3.3	Aktuelles molekulares Ansprechen.....	30
4.4	Einfluss der Adhärenz auf die BCR-ABL- Last	32
4.4.1	Zusammenhang zwischen codiertem BCR-ABL-Wert der 1. Befragung und nicht-intentionaler Non-Adhärenz (Vergesslichkeit) („A14-Scale“ nach Jank).....	33
4.4.2	Zusammenhang zwischen codiertem BCR-ABL-Wert der 1. Befragung und durch den Patienten bzw. die Patientin selbständig veränderter Dosierung („A14-Scale“ nach Jank).....	34
4.4.3	Zusammenhang zwischen codiertem BCR-ABL-Wert der 1. Befragung und Non-Adhärenz durch alltägliche Hindernisse („A14-Scale“ nach Jank).....	34
4.4.4	Zusammenhang zwischen codiertem BCR-ABL-Wert der 1. Befragung und negativer Einstellung zu CML Medikamenten („A14-Scale“ nach Jank)	35
4.4.5	Zusammenhang der Adhärenz gemessen anhand des „Morisky-Scores“ und den BCR-ABL-Werten der 1., 2. und 3. Befragung.	35
4.5	Wissen der Patientinnen bzw. des Patienten über die CML.....	37
5.	Diskussion	41
6.	Zusammenfassung.....	52
7.	Summary	54
8.	Literaturverzeichnis	56
9.	Verzeichnis der Tabellen	60
10.	Verzeichnis der Grafiken.....	62
11.	Danksagung	63
12.	Lebenslauf	64
13.	Eidesstattliche Erklärung.....	65
14.	Anhang	66

1. Einleitung

Die Adhärenz ist das Ausmaß, inwieweit das Verhalten einer Patientin bzw. eines Patienten - wie z.B. die Einnahme einer Medikation - den vereinbarten Empfehlungen einer Therapeutin bzw. eines Therapeuten (z.B. einer Ärztin bzw. eines Arztes) entspricht (1, 2). Insbesondere in der heutigen Zeit - unter Berücksichtigung zahlreicher hochkomplexer Behandlungsschemata unterschiedlichster Krankheitsbilder - besitzt die adäquate Therapietreue bzw. Medikamentenadhärenz eine zentrale Rolle hinsichtlich des Behandlungserfolges. Wichtig in diesem Zusammenhang ist die Unterscheidung zwischen Adhärenz und Compliance. Der Begriff der Adhärenz impliziert ein Verhältnis zwischen Patientin bzw. Patient und Therapeut, bei dem das Therapiekonzept - im Gegensatz zum Begriff Compliance - gemeinsam auf Augenhöhe erarbeitet wurde. In multiplen aktuellen wissenschaftlichen Untersuchungen werden die genannten Begriffe häufig als gleichbedeutend berücksichtigt, bzw. nicht voneinander differenziert.

Speziell der Erfolg bei der Behandlung von Patientinnen bzw. Patienten mit hämatologisch-onkologischen Krankheitsbildern wie beispielsweise der Chronischen Myeloischen Leukämie (CML) setzt eine hohe Medikamentenadhärenz der Patientinnen bzw. der Patienten voraus (3). In diesem Zusammenhang ist es von besonderem Interesse, Störfaktoren der Medikamentenadhärenz zu identifizieren, um somit Ansatzpunkte für Interventionen zur Optimierung der Adhärenz festlegen zu können. Die aktuelle Studienlage hinsichtlich des Zusammenhangs von Adhärenz und des Therapieerfolgs der CML ist insgesamt relativ spärlich. In dieser Untersuchung sollten insbesondere mögliche Störfaktoren guter Adhärenz identifiziert und anhand von Adhärenzstudien an Volkskrankheiten wie der arteriellen Hypertonie oder dem Diabetes mellitus in den Kontext eingeordnet werden.

In erster Linie diene diese Untersuchung der retrospektiven Erfassung der Therapietreue und darauf Einfluss nehmender Faktoren bei Patientinnen bzw. Patienten mit CML, welche in onkologischen Praxen in Mecklenburg-Vorpommern behandelt wurden. Hierbei kamen standardisierte psychometrische Instrumente, welche zu einer Fragebogenbatterie zusammengefasst wurden, zum Einsatz. Es galt insbesondere mögliche Veränderungen der Therapietreue und modulierende Einflüsse zu erfassen, wie z.B. das Wissen über die Erkrankung, die Lebensqualität

oder auch die soziale Unterstützung einer jeden Patientin bzw. eines jeden Patienten. Die World Health Organization (WHO) differenziert hierbei insgesamt 5 potenzielle Störfaktoren einer guten Adhärenz: die Sozial-ökonomischen Faktoren (1), die Therapiebezogenen Faktoren (2), Patientenbezogene Faktoren (3), Krankheitsbezogene Faktoren (4) und Gesundheitssystembezogene Faktoren (5) (1). Zudem wurden die Ergebnisse der regelmäßigen vierteljährlichen Bestimmung der BCR-ABL-Last in die Untersuchung zur biologischen Validation mit einbezogen. Neben der deskriptiven Darstellung des individuellen, krankheitsbezogenen Wissens und der individuellen Adhärenz der Patientinnen und Patienten wurden zudem soziodemographische Aspekte sowie das molekulare Ansprechen beleuchtet und signifikante Assoziationen aufgezeigt.

1.1 Adhärenz

1.1.1 Grundlagen zur Adhärenz und Abgrenzung zum Begriff Compliance

In ihrer Publikation aus dem Jahr 2003 „Adherence to long term therapies“ definiert die World Health Organization (WHO) den Begriff der Adhärenz folgendermaßen: Die Adhärenz ist das Ausmaß in dem das Verhalten einer Person/einer Patientin/eines Patienten, wie z.B. die Einnahme einer Medikation (...) vereinbarten Empfehlungen eines Gesundheitsdienstleisters/Behandlers (z.B. einer Ärztin bzw. eines Arztes) entspricht (1, 2). Der Begriff bezieht sich entsprechend nicht ausschließlich auf den Zusammenhang der Medikamenteneinnahme, sondern auch auf medizinisch empfohlene Verhaltensmaßnahmen wie beispielsweise das Durchführen empfohlener Schutzimpfungen, das Selbstmanagement bei Asthma bronchiale oder Diabetes, das Vermeiden ungesunder Ernährung oder das regelmäßige konsultieren der Ärztin bzw. des Arztes.

Entscheidend ist hierbei, dass das Verhältnis zwischen Gesundheitsdienstleister bzw. Gesundheitsdienstleisterin (Ärztin bzw. Arzt, Krankenschwester) und Patientin bzw. Patient eine Art „Partnerschaft“ oder Behandlungsbeziehung darstellt, welche sowohl die Fähigkeiten bzw. Interessen des Dienstleisters als auch der Patientin bzw. des Patienten berücksichtigt. Insbesondere die Qualität dieser Beziehung hat entscheidenden Einfluss auf die Adhärenz der Patientin bzw. des Patienten (1, 4). Wichtig für ein erfolgreiches Therapiekonzept ist das gemeinsame Erstellen eines

Behandlungskonzepts durch den Dienstleister (Therapeutin oder Therapeut) und die Patientin bzw. den Patienten, bei dem alternative therapeutische Mittel diskutiert und Vor- und Nachteile der verschiedenen Therapieoptionen gegenüber gestellt werden (1, 4).

Wichtig ist an dieser Stelle den Begriff der Adhärenz gegenüber dem Begriff der Compliance abzugrenzen. Eine Patientin bzw. ein Patient gilt als compliant, wenn er/sie ein vorgegebenes Therapiekonzept - beispielsweise das Befolgen medizinischer Ratschläge - adäquat und korrekt ausführt (1, 5). Entscheidend ist hierbei die Tatsache, dass der Patientin bzw. dem Patienten eine verpflichtende Rolle zur Ausführung der Therapie übertragen wird, ohne dass diese bzw. dieser bei der Entwicklung des Behandlungskonzepts aktiv teilnimmt. Vor dem Hintergrund, dass die individuellen Fähigkeiten und Schwächen der Patientin bzw. des Patienten an dieser Stelle nicht berücksichtigt werden, ist das Nichteinhalten des Therapiekonzepts zwangsläufig im Handeln der Patientin bzw. des Patienten begründet. Der Begriff der Adhärenz hingegen impliziert ein Verhältnis zwischen Patientin bzw. Patient und Therapeutin bzw. Therapeut, bei dem das Therapiekonzept gemeinsam auf Augenhöhe erarbeitet wurde. Durch das aktive Mitgestalten sowohl der Patientin bzw. des Patienten als auch der Therapeutin bzw. des Therapeuten, werden mögliche Ursachen für ein mangelndes Einhalten des Therapiekonzepts nicht nur bei der Patientin bzw. des Patienten, sondern auch bei der Therapeutin bzw. dem Therapeuten ergründet. An dieser Stelle sind beispielsweise mangelnde Aufklärung oder Erklärungen durch die Therapeutin bzw. den Therapeuten zu nennen (1, 4).

In ihrer Definition nennt die WHO fünf Faktoren, welche die Adhärenz beeinflussen: Die Sozial-ökonomischen Faktoren (1), die Therapiebezogenen Faktoren (2), Patientenbezogene Faktoren (3), Krankheitsbezogene Faktoren (4) und Gesundheitssystembezogene Faktoren (5). Die allgemeine Annahme, dass allein die Patientin bzw. der Patient verantwortlich ist für eine korrekte Umsetzung des Therapiekonzepts wird hierbei widerlegt.

In dieser Studie ist die Medikamenten-Adhärenz von besonderer Bedeutung. Damit ist vereinfacht das Verhältnis von eingenommener zu verordneter Medikamentenmenge gemeint. Insbesondere ein niedriger Sozio-Ökonomischer Status, ein niedriger Bildungsstand, instabile bzw. inkonstante Beziehungs- und

Lebensverhältnisse sowie ein mangelhaftes soziales Umfeld, aber auch hohe Transportkosten (z.B. zur Arztpraxis) und Armut scheinen die Adhärenz negativ zu beeinflussen (5, 6). Ebenfalls ist das Alter der Patientin bzw. des Patienten statistisch gesehen ein wichtiger Faktor hinsichtlich der Adhärenz: Jugendliche sind laut der Studienlage beispielsweise häufig weniger adhärenz als Kinder. Einer der Gründe hierfür könnte der Drang nach Selbstbestimmung und Unabhängigkeit - beispielsweise von den Eltern - sein. Mit zunehmendem Alter steigt statistisch gesehen ebenfalls die Adhärenz (5). Bei älteren Menschen hat die Non-Adhärenz gegenüber medizinischen Empfehlungen häufig stärkeren Einfluss auf das subjektive Wohlbefinden und erhöht deutlich die Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen. Andererseits gehen kognitive und funktionelle Einschränkungen im Alter mit einem höheren Risiko zur Non-Adhärenz einher (1, 7, 8).

Gesundheitsbezogene Faktoren stellen beispielsweise das Therapeut-Patienten-Verhältnis dar. Dieses ist sehr entscheidend, da ein gutes Verhältnis mit einem höherem Pflicht- und Verantwortungsbewusstsein einhergeht und sich in guter Adhärenz widerspiegelt. Negativ beeinflussende Faktoren sind hierbei beispielsweise schlecht funktionierende Gesundheitssysteme, ausbleibende Arztbesuche, schlecht ausgebildetes medizinisches Personal sowie ungleiche Verteilung von z.B. Medikamenten (1, 9, 10).

Die Schwere der Symptome, das Stadium der Krankheit, der Grad der psychischen und physischen Einschränkungen sowie die Progression der Erkrankung bilden die Krankheitsbezogenen Faktoren. Hierbei sind Komorbiditäten wie Depressionen und Drogenmissbrauch entscheidende Einflussfaktoren auf die Adhärenz (1, 10-12).

Therapiebezogene Faktoren sind insbesondere die Behandlungsdauer, die Therapiekomplexität, mögliche Nebenwirkungen sowie häufige Veränderungen des Therapieplans. Zudem ist der Zeitpunkt bzw. die Dauer bis zum Wirkungseintritt zu nennen (1).

Vergesslichkeit, Angst vor Nebenwirkungen, Motivation sowie das Wissen über die Erkrankung, psychosozialer Stress, Hoffnungslosigkeit, negative Gefühle gegenüber der Therapie und Nichtakzeptanz der Erkrankung sind Beispiele für Patientenbezogene Faktoren. An dieser Stelle gilt die Steigerung der Motivation der

Patientin bzw. des Patienten als entscheidender Ansatz zur Verbesserung der Adhärenz (1, 13, 14).

1.1.2 Messung der Adhärenz

Grundsätzlich kann die Messung der Adhärenz über direkte und indirekte Methoden erfolgen. Beim direkten Messverfahren wird die Medikamenteneinnahme beobachtet oder die Medikamentenkonzentrationen im Blut oder deren Metaboliten im Urin bestimmt. Direkte Messverfahren liefern zwar verlässlichere Ergebnisse als die indirekten Methoden, allerdings sind direkte Verfahren häufig aufwendiger, kostenintensiver und oftmals invasiv (15). Zudem ist es nicht möglich, jedes Medikament im Blut zu bestimmen. Ein besonderer Vorteil der direkten Messung gegenüber der indirekten Messung ist die Objektivität.

In unserer Untersuchung erfolgte die Bestimmung der Adhärenz über indirekte Messmethoden. Hierzu gehören beispielsweise der Pill Count (Bestimmung der verbliebenen Arzneimittel nach einem bestimmten Zeitraum), Patienteninterviews, Einschätzung der Adhärenz durch die Behandlerin bzw. den Behandler, durch die Patientin bzw. den Patienten geführte Tagebücher oder auch an die Patientin bzw. den Patienten ausgehändigte Fragebögen zur Bestimmung der Adhärenz. Letzteres Instrument ist kostengünstig sowie einfach in der Umsetzung und wurde für diese Studie ausgewählt. Essentiell bei Fragebögen zur Ermittlung der Adhärenz sind das Abfragen möglichst vieler potentieller Adhärenz- Störfaktoren, um diese so präzise wie möglich identifizieren zu können. Eine darauffolgende Intervention zur Verbesserung der Adhärenz kann somit individueller auf die Patientin bzw. den Patienten angepasst und spezifiziert werden. International bewährt hat sich beispielsweise der „Morisky-Score“, welcher auch in dieser Studie Verwendung fand (16). Hierbei wird anhand von vier ja/nein-Fragen die Adhärenz ermittelt. Neben dem „Morisky-Score“ wurde in dieser Untersuchung der Fragebogen „A14-Scale“ nach Jank mit 14 Fragen verwendet (17). Dieser zielt insbesondere auf die Identifikation potentieller Störfaktoren der Adhärenz ab. Neben den beiden genannten Fragebögen existieren beispielsweise der Brief Medication Questionnaire (BMQ) sowie der Medication Adherence Report Scale (MARS) (18, 19). Alle bereits genannten Fragebögen lassen sich hierbei unabhängig vom Krankheitsbild anwenden. Neben ubiquitär anwendbaren, existieren auch Fragebögen, welche lediglich spezifisch auf ein Krankheitsbild bzw. spezifische Umstände anzuwenden sind. Der MESI

(Medication Experience Scale for Immunosuppressants) lässt sich beispielsweise nur bei Patientinnen und Patienten nach Organtransplantation anwenden (20).

1.1.3 Konsequenzen mangelnder Adhärenz

Gute Adhärenz gilt als entscheidender Faktor für den Therapieerfolg multipler Erkrankungen. Hierbei stellt die adäquate Anwendung von Arzneimitteln sowohl in Entwicklungsländern als auch in Industrienationen ein bedeutendes Problem dar (5). Die WHO schätzt die Compliance bzw. Adhärenz in entwickelten Ländern auf lediglich 50 %. Hierbei kann verminderte Adhärenz zu Resistenzen (z.B. HIV-Therapie), Absetzungserscheinungen, Abhängigkeit (z.B. Diazepam), unerwünschten Nebenwirkungen aber auch zu Rezidiven sowie starker Progression der Krankheit führen (1). Daraus resultierende erhöhte Morbiditäts- und Mortalitätsrisiken gehen mit zunehmend reduzierter Lebensqualität und Unzufriedenheit der Behandlerin bzw. des Behandlers sowie der Patientin bzw. des Patienten einher (21). Neben Patienten- bzw. Krankheitsbezogenen Faktoren - wie beispielsweise die Zunahme der Symptome - entstehen hierbei zusätzlich enorme Mehrkosten für die Gesellschaft bzw. das Gesundheitssystem (22). In Deutschland werden die direkten und indirekten Kosten aufgrund von Non-Adhärenz auf ca. 10 Milliarden Euro geschätzt. In den USA geht man von insgesamt ca. 300 Milliarden US Dollar aus (5). In Bezug auf diese Studie ist laut Marin et al. mangelnde Adhärenz ein wichtiger Grund für ein Versagen der CML-Therapie, welches sich in unzureichendem bzw. schwankendem molekularem Ansprechen widerspiegelt. (3). Insbesondere aufgrund der Zunahme chronischer Erkrankungen in unserer Gesellschaft und damit assoziierten steigenden Kosten im Gesundheitssystem vor dem Hintergrund des demographischen Wandels, sind Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz essentiell.

1.1.4 Wege zur Verbesserung der Adhärenz

Wie bereits erwähnt lassen sich fünf Faktoren identifizieren, welche die Adhärenz beeinflussen (s.o.). Laut der Übersichtsarbeit „Adherence to Long Term Therapies“ von der WHO aus dem Jahr 2003 sowie des Berichts des DIMDI (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information) „Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg“ aus dem Jahr 2007 sind die genannten Faktoren entscheidender

Ansatzpunkt für gezielte Interventionen. Eine beispielhafte Auswahl ist im Folgenden dargestellt (1, 5):

Sozial-ökonomische Faktoren: Förderung der sozialen Unterstützung durch z.B. Verwandte oder Selbsthilfegruppen; Verminderung der Zuzahlungssumme für Medikamente

Therapiebezogene Faktoren: Nutzen von Medikamenten mit vermindertem Nebenwirkungsprofil; Alteration der Einnahmezeitpunkte; Modulation der Medikamentenverpackungen; Überdenken der Darreichungsform

Patientenbezogene Faktoren: Erinnerungen an die Medikamenteneinnahme durch z.B. Alarmer, Kalender, E-Mails; Aufklärung der Patientin bzw. des Patienten über das jeweilige Krankheitsbild; Steigerung der Motivation und der Fähigkeiten, ihre bzw. seine Krankheit positiv zu beeinflussen (Patientenschulung, Bildung, Beratung)

Krankheitsbezogene Faktoren: Behandlung von Komorbiditäten (z.B. Depression), die die Adhärenz potenziell negativ beeinflussen könnten

Gesundheitsbezogene Faktoren: Verbesserung der Arzt-Patient Beziehung, finanzielle Anreize für die Patientin bzw. den Patienten, Abbau von Arbeitsüberlastung für die Leistungserbringer zur Durchführung von Compliance bzw. Adhärenz steigernden Maßnahmen.

1.2 Chronische Myeloische Leukämie

1.2.1 Definition und Pathogenese

Der Begriff der „Leukämie“ bedeutet so viel wie „weißes Blut“ und bezieht sich auf die nach dem Zentrifugieren des Blutes bei Leukämiepatienten entstehende (weiße) Leukozytenmanschette auf der (roten) Erythrozytensäule. Grundsätzlich ist eine Leukämie durch eine diffuse autonome Proliferation einer Leukozytensubpopulation gekennzeichnet. Pathogenetisch führt hierbei die Expansion eines malignen Zellklons zur generalisierten Ausbreitung im blutbildenden Knochenmark mit ggf. Infiltration extramedullärer Organe und Ausschwemmung leukämischer Zellen ins Blut (23).

Speziell bei der Chronischen Myeloischen Leukämie liegt eine maligne Entartung einer pluripotenten Stammzelle des Knochenmarks vor. Im Gegensatz zu den unreifzelligen Blasten der akuten myeloischen Leukämie sind die exzessiv produzierten Granulozyten der CML funktionstüchtig. Die charakteristische zytogenetische Veränderung ist das sogenannte Philadelphia (Ph)- Chromosom, das durch eine reziproke Translokation $t(9;22)(q34;q11)$ entsteht. Hierbei zeigt das verkürzte Chromosom 22 (Philadelphia Chromosomen) ein BCR-Gen-Rearrangement, verursacht durch eine Translokation des ABL-Protoonkogens von Chromosom 9 zu Chromosom 22 in die Region des BCR-Gens (breakpoint cluster region), wobei es zu einem BCR-ABL-Fusionsgen fusioniert. Das Fusionsgen kodiert eine aktivierte Tyrosinkinase (TK) BCR-ABL, die zu einer vermehrten Proliferation und einer Apoptoseinhibition sowie einer veränderten Zelladhärenz führt. Die Tyrosinkinase bietet an dieser Stelle wichtigen Ansatzpunkt für die medikamentöse Therapie (23).

1.2.2 Epidemiologie und Ätiologie

Die Inzidenz der CML beträgt 2/100.000 Einwohner pro Jahr mit einem Altersgipfel im 60. – 65. Lebensjahr. Männer sind hierbei ein wenig häufiger betroffen als Frauen. Ätiologisch kommen vorwiegend unbekannte Faktoren in Frage, aber auch ionisierte Strahlen oder Benzol (23).

1.2.3 Klinik, Krankheitsverlauf und Diagnostik der CML

Der klinische Verlauf der CML durchläuft insgesamt 3 Phasen. Das Erkrankungsbild zeichnet sich initial durch eine chronische Phase aus, welche anschließend in eine akzelerierte Phase übergeht. Final geht die akzelerierte Phase in die Blastenkrise über, welche sich klinisch wie eine akute Leukämie verhält und unbehandelt in kürzester Zeit zum Tod der Patientin bzw. des Patienten führt. Typische Krankheitszeichen sind eine auftretende Leukozytose mit zunehmender Linksverschiebung bei Splenomegalie. Zusätzlich liegt häufig eine Anämie vor. Die Thrombozytenzahl kann erhöht, normal oder auch erniedrigt sein (23).

Bei klinischem Verdacht auf eine bestehende CML ist das Einleiten entsprechender diagnostischer Untersuchungsmethoden sinnvoll (Vgl. Tabelle 1) (24).

Tabelle 1 Diagnostische Untersuchungsmethoden

Anamnese	Gewichtsverlust, Knochenschmerzen (häufig Kniegelenkschmerzen), Abgeschlagenheit, Oberbauchbeschwerden bei Splenomegalie, Schwäche, Nachtschweiß, Leistungsminderung, teilweise auch ausbleibende Symptomatik
Körperliche Untersuchung	Splenomegalie oder Hepatomegalie mit Oberbauchschmerzen (charakteristisch ist ein Klopf- oder Kompressionsschmerz des Sternums)
Blutbild	Großes Blutbild, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit
Peripheres Blut	Multiplex- PCR auf BCR-ABL- Transkripte
Knochenmarkaspirat	<u>Zytologie</u> : (Blasten, Promyelozyten, Basophile, Megakaryozytenmorphologie, kontinuierliche Linksverschiebung) <u>Zytogenetik</u> : Metaphasen-Analyse
Knochenmarkbiopsie	Fibrose? Blastenzahl und -verteilung

Die chronische Phase zeichnet sich durch einen schleichenden Verlauf aus, der unbehandelt über ca. 4-6 Jahre andauert. Diese ist oft asymptomatisch und wird häufig nur durch Zufallsbefunde bei Vorsorgeuntersuchungen identifiziert. Hinsichtlich der Differenzierung in die akzelerierte Phase und die Blastenkrise der Chronischen Myeloischen Leukämie existieren Kriterien nach der Definition von

European LeukemiaNET (ELN) und nach der WHO-Definition von 2016. Im Folgenden sind die Kriterien der akzelerierten Phase der Definition von European LeukemiaNET (ELN) aufgeführt (25, 26):

- 15 – 29% Blasten in Blut oder Knochenmark oder
- Blasten plus Promyelozyten im Blut oder Knochenmark >30% (mit <30% Blasten) oder
- $\geq 20\%$ Basophile in Blut oder Knochenmark oder
- Therapie-unabhängige Thrombozytopenie $<100.000/\mu\text{l}$ oder
- Thrombozyten $> 1.000.000/\mu\text{l}$ oder
- neu entstandene klonale Evolution oder
- progrediente Fibrose des Knochenmarks oder
- progrediente Splenomegalie und ansteigende Leukozyten, die auf die Therapie nicht ansprechen.

Eine Blastenkrise liegt nach der Definition des European LeukemiaNet (ELN) vor, wenn folgende Kriterien erfüllt sind (25, 26):

- $\geq 30\%$ Blasten in Blut oder Knochenmark oder
- Nachweis einer Proliferation extramedullärer Blasten.

Der Verlauf der Blastenkrise ähnelt einer akuten Leukämie und endet bei ausbleibender Intervention häufig rasch letal (23, 25-27).

1.2.4 Molekulares Ansprechen

Hinsichtlich der Beurteilung des Therapieansprechens während der Behandlung werden sowohl das hämatologische, zytogenetische und das molekulare Ansprechen regelmäßig in festgelegten Abständen bestimmt. Der Remissionsstand unter laufender Therapie mit einem Tyrosinkinaseinhibitor wird hierbei anhand von heparinisiertem Knochenmark (zytogenetisches Ansprechen) und eines Differentialblutbildes (hämatologisches Ansprechen) überprüft (23, 25-27). Das molekulare Ansprechen war in dieser Studie von zentraler Bedeutung und wird im Folgenden entsprechend beleuchtet.

Mit Hilfe einer real-time quantitativen Polymerase-Kettenreaktion (RQ-PCR) wird die Bestimmung der BCR-ABL-mRNA im peripheren Blut zur Beurteilung des molekularen Ansprechens durchgeführt. Diese erfolgt - wie auch in dieser Studie - aus 10 - 20ml EDTA-antikoaguliertem Blut in einem Abstand von ca. 3 Monaten. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Werte zwischen unterschiedlichen Laboren wurde eine Standardisierung der PCR-Ergebnisse nach einer „International Scale“ (IS) eingeführt. Dabei werden in einem nationalen Referenzlabor die Ergebnisse jedes Labors gegen einen Standard verglichen und mit einem Korrekturfaktor versehen, der eine Umrechnung der BCR-ABL-PCR Ergebnisse der lokalen Labore auf Werte nach der „International Scale“ (IS) und damit eine valide Beurteilung des molekularen Ansprechens ermöglicht. Laut Hanfstein et al. korreliert das frühe molekulare Ansprechen mit der Chance auf das Erreichen einer tiefen molekularen Remission und dem Überleben (26, 28, 29).

Gemäß der aktuellen Studienlage kann bei Patientinnen bzw. Patienten, die mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib behandelt wurden, ein Zusammenhang zwischen den BCR-ABL-Transkriptmengen im Blut und dem Anteil Ph-positiver Zellen im Knochenmark nachgewiesen werden. Ein entsprechendes Monitoring auf das Ansprechen von Imatinib durch Untersuchungen der BCR-ABL-Transkriptlevel im peripheren Blut ist somit möglich und macht wesentlich invasivere Untersuchungen wie Knochenmarkpunktionen redundant. Insbesondere Messungen des BCR-ABL-Wertes während der ersten 18 Monate während der Behandlung mit Imatinib können das Ansprechen auf die Behandlung und das progressionsfreie Überleben prognostizieren. Entsprechend der Leitlinien des European LeukemiaNet (ELN) zur Diagnostik und Therapie von Patientinnen bzw. Patienten mit CML, wird - wie bereits erwähnt - eine BCR-ABL-Bestimmung im Blut alle drei Monate (4x pro Jahr) bis zum Erreichen einer „major molecular response“ (MMR= BCR-ABL/ABL-Ratio \leq 0,1 %) empfohlen. Unter Berücksichtigung der Empfehlungen sowohl aus dem Jahr 2006 und 2009 sowie der aktuellen CML-Managementempfehlungen aus dem Jahr 2013, formuliert von der Expertengruppe des European LeukemiaNet (ELN), wird hinsichtlich eines möglichen Therapiewechsels in die drei Response-Kategorien optimal, failure und warning (früher suboptimal response) unterschieden (Vgl. Tabelle 2) (25-27, 30).

Tabelle 2 Response Definitionen

Optimales Ansprechen	Kein Hinweis, dass ein Therapiewechsel den Krankheitsverlauf (Überleben) signifikant verbessert. Therapiefortsetzung empfohlen.
Versagen	Das Risiko, einen Krankheitsprogress zu erleiden bzw. an der Leukämie zu versterben, ist signifikant erhöht. Die Patientin bzw. der Patient sollte wenn möglich eine andere Therapie erhalten.
Warnsignal (vormals suboptimal)	Ein intensiveres Monitoring ist notwendig. D.h. ein zytogenetischer, molekulargenetischer Test oder eine Mutationsanalyse sollten ggf. auch in einem kürzeren Abstand als drei Monate wiederholt werden.

Neben dem hämatologischen und zytogenetischen Ansprechen definieren auch molekulare Zielkriterien die genannten Response-Kategorien. Da in dieser Studie insbesondere die molekularen Kriterien im Vordergrund stehen, sind diese unter Berücksichtigung des Zeitpunkts der Bestimmung nach der European LeukemiaNet. Empfehlungen aufgeführt. Auf die Darstellung zytogenetischer und hämatologischer Zielkriterien wurde an dieser Stelle verzichtet. Tabelle 3 zeigt die Definitionen von optimalem Therapieansprechen, Versagen und Warnsignal unter der First-line-Therapie.

Tabelle 3 Definition von optimalem Ansprechen, Versagen und Warnsignal unter First-line Therapie unter Berücksichtigung der BCR-ABL-Wert Bestimmung

	Optimal	Warnsignal	Versagen
Diagnosezeitpunkt			
Nach 3 Monaten	BCR-ABL (IS) \leq 10 %	BCR-ABL (IS) >10 %	Keine Response
Nach 6 Monaten	BCR-ABL (IS) \leq 1 %	BCR-ABL (IS) >1-10 %	BCR-ABL (IS) >10 %
Nach 12 Monaten	BCR-ABL (IS) \leq 0,1 %	BCR-ABL (IS) >0,1-1 %	BCR-ABL (IS) >1 %
Jederzeit	BCR-ABL (IS) \leq 0,1 %		Verlust der MMR

Laut aktueller Studienlage geht eine BCR-ABL/ABL-Ratio von < 10 % nach drei Monaten und < 10 % bzw. < 1 % nach sechs Monaten mit einem verbesserten progressionsfreien Überleben und erhöhtem Gesamtüberleben einher (28, 31).

Als Remissionskriterien werden das hämatologische, das zytogenetische und das molekulare Ansprechen berücksichtigt. Cross et al. definiert tiefere Level des molekularen Ansprechens als die MMR (<0,1 %) folgendermaßen:

Molecular Response³ (MR3) → \leq 0,1 % BCR-ABL/ABL (IS)
(\geq 3 log Reduktion)

Molecular Response⁴ (MR4) → \leq 0,01 % BCR-ABL/ABL (IS) (\geq 4 log Reduktion), oder kein Nachweis von BCR ABL bei \geq 10000 ABL-Kopien

Molecular Response^{4,5} (MR4,5) → \leq 0,0032 % BCR-ABL/ABL (IS) (\geq 4,5 log Reduktion), oder kein Nachweis von BCR-ABL bei \geq 32000 ABL-Kopien

Molecular Response⁵ (MR5) → \leq 0,001 % BCR-ABL/ABL (IS) (\geq 5 log Reduktion), oder kein Nachweis von BCR-ABL bei \geq 100000 ABL-Kopien

Hinsichtlich des Absetzens einer laufenden CML-Therapie ist eine tiefe Remission (mindestens anhaltende MR4 über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren) essentiell (24, 32). Nach den Laborempfehlungen von Cross et al. ist diese nur mit hoher ABL-Kopienzahl valide zu bestimmen. Eine stetige Verbesserung der Methoden zur Detektion vermehrter Kopienzahlen ist folglich von zentraler gegenwärtiger und zukünftiger Bedeutung (33).

1.2.5 Behandlung mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib

Neben der Erst- und Zweitlinientherapie mit Tyrosinkinaseinhibitoren sowie supportiver Therapiemaßnahmen bildet die allogene Stammzelltransplantation (SZT) nach myeloablativer oder nicht- myeloablativer Konditionierungstherapie den einzig kurativen Therapieansatz der Chronischen Myeloischen Leukämie. Da die Patientinnen und Patienten dieser Studienkohorte zum überwiegenden Teil mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib (Handelsname Glivec®) behandelt wurden, wird im Folgenden insbesondere auf diesen Wirkstoff eingegangen (23).

Die CML zeichnet sich auf molekularer Ebene durch eine verstärkte Expression der BCR-ABL-Tyrosinkinase mit konstitutiver Tyrosinkinase-Aktivität aus, wodurch sich die Proliferation der CML-Zellen abnormal unkontrolliert verändert. Imatinib bindet mittels Wasserstoffbrücken an die BCR-ABL-Tyrosinkinase und verhindert hierbei durch eine Konformationsänderung die Bindung von ATP an die BCR-ABL-Tyrosinkinase sowie die Übertragung von Phosphatresten an multiple Substrate. Folglich wird die Apoptose und die Inhibierung der Proliferation der CML-Zelle induziert. Imatinib ist ein weltweit zugelassener Tyrosinkinaseinhibitor (TKI), der zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit neu diagnostizierter Ph-positiver CML eingesetzt wird. Neben der CML kann Imatinib zusätzlich bei Patientinnen und Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (bei Patientinnen bzw. Patienten mit dem Philadelphia-Chromosom) und gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) indiziert sein. Nebenwirkungen sind insbesondere Durchfall und Übelkeit sowie die Neutropenie und Thrombozytopenie. Zusätzlich können verschiedene Hautreaktionen sowie Ödeme und Aszites durch Flüssigkeitsretentionen auftreten. Die Dosierung zur Behandlung der CML liegt bei 400mg per os pro Tag (23, 34).

Seit Einführung der Therapie mit Imatinib ist eine beeindruckende Verbesserung des Behandlungserfolgs bei Patientinnen und Patienten mit CML zu verzeichnen (27, 35).

Die regelmäßige Einnahme des Medikaments, d.h. eine hohe Therapieadhärenz, ist hierbei Grundvoraussetzung (3). In einer Studie betrug die kumulative Rate eines kompletten zytogenetischen Ansprechens nach 7 Jahren 82 %. Die kumulative MMR-Rate zeigte sich hierbei unter der Therapie mit Imatinib stetig ansteigend und betrug nach 7 Jahren ca. 90 %. Bei einer Studienpopulation von n=553 betrug das Gesamtüberleben nach 7 Jahren ca. 86 % in der Gruppe der Patientinnen und Patienten, die mit Imatinib behandelt wurden (36).

2. Zielsetzung der Arbeit

Im Vergleich zu typischen Volkskrankheiten wie beispielsweise Diabetes mellitus, Asthma bronchiale oder der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) sind weltweit deutlich weniger Menschen von der CML betroffen. Diese Tatsache ist sicherlich einer der Hauptgründe für die eher schwache Studienlage bzw. eine der Hauptursachen, warum bisher nur wenige Untersuchungen zur Adhärenz für diese Patientengruppe vorliegen.

Als übergeordneter Nutzen dieser Untersuchung steht die Optimierung der Medikamenten- Adhärenz von Patientinnen und Patienten mit CML durch gezielte Interventionen (z.B. Schulungen).

Im Wesentlichen verfolgt diese Studie **zwei** Ziele:

- 1. Retrospektive Abbildung der qPCR-Werte von BCR-ABL und der Medikamenten- Adhärenz und Klärung, ob eine Assoziation zwischen den beiden Parametern besteht**
- 2. Identifikation von Einflussfaktoren und Prädiktoren für die Medikamenten- Adhärenz von Patientinnen und Patienten mit Chronischer Myeloischer Leukämie**

Zur wissenschaftlichen Analyse und Ausarbeitung dieser Arbeit bedarf es zum einen der suffizient ausgefüllten Fragebögen der Patientinnen und Patienten zur Ermittlung der Medikamenten- Adhärenz. Hierbei wurden zudem das subjektive Wissen über das Krankheitsbild der CML sowie soziodemografische Aspekte ermittelt. Im Optimalfall waren dies insgesamt drei Fragebögen pro Patientin bzw. pro Patient bei drei Befragungen über einen Zeitraum von insgesamt drei Jahren. Zum anderen bedarf es der vierteljährlich ermittelten PCR- Werte aller Teilnehmenden zur Bestimmung der BCR-ABL-Last als Parameter für die Effektivität der CML-Therapie, um signifikante Einflussfaktoren auf die Therapieadhärenz identifizieren zu können.

3. Materialien und Methodik

3.1 Art der Studie und Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Longitudinal-Studie anhand modifizierter und standardisierter psychometrischer Instrumente, welche zu einer Fragebogenbatterie zusammengefasst wurden. Diese Fragebogenstudie umfasst eine Kohorte von 44 Patientinnen und Patienten, bei denen seit mindestens einem Jahr die Diagnose einer CML bestand. Neben der Fragebogenbatterie wurde die vierteljährliche Bestimmung der BCR-ABL-Last mittels PCR in die Untersuchung zur biologischen Validation mit einbezogen. Die Untersuchung wurde in Kooperation der Klinik für Innere Medizin C und dem Institut für Medizinische Psychologie durchgeführt. Die Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald hat für die Durchführung ein positives Votum erteilt. Alle patientenbezogenen Daten wurden vor der Speicherung und Auswertung anonymisiert.

3.2 Patientenrekrutierung

Die teilnehmenden Patientinnen und Patienten befanden sich in Behandlung bei sowohl Klinikambulanzen als auch bei niedergelassenen Hämatologen/Onkologen in Mecklenburg-Vorpommern. Die Rekrutierung erfolgte in mehreren Etappen. Initial wurden die behandelnden Ärztinnen und Ärzte kontaktiert und um Ihre Teilnahme gebeten. Anschließend wurden den Ärztinnen und Ärzten die Fragebögen zugesandt. Die erste Patientenbefragung ereignete sich im Zeitraum von April 2013 bis Juli 2013. Aufgrund einer geringen Rücklaufquote nach der ersten Befragung wurden zwei weitere Befragungen im Abstand von einem Jahr durchgeführt. Die Blutentnahmen zur vierteljährlichen Bestimmung der BCR-ABL-Last mittels PCR erfolgten routinemäßig in den jeweiligen medizinischen Behandlungseinrichtungen. Dank der finanziellen Unterstützung von Novartis Pharma GmbH konnte den teilnehmenden Ärztinnen und Ärzten und Patientinnen und Patienten eine Aufwandsentschädigung ausgezahlt werden.

3.3 Durchführung

Im Rahmen der Studie erfolgte die Versendung von Fragebögen über insgesamt 3 Befragungen über einen Zeitraum von 3 Jahren. Anhand der Fragebögen wurden hierbei die Medikamenten-Adhärenz einerseits und das Wissen des Patienten bzw. der Patientin in Bezug auf die CML andererseits, ermittelt. Zusätzlich wurden soziodemographische Aspekte erhoben. Die Medikamenten-Adhärenz wurde anhand standardisierter psychometrischer Instrumente, wie dem Fragebogen „A14-Scale“ nach Jank und dem „Morisky-Score“ ermittelt. Das subjektive Wissen der Patientinnen und Patienten über die CML wurde anhand eines eigenständig erstellten Fragebogens überprüft (siehe Kapitel. 4.3.4).

Initial wurden die Fragebögen an die onkologischen Fachärzte gesandt. Anschließend übergaben diese im Rahmen des nächsten Termins die Bögen an die Patientinnen und Patienten. Nach Ausfüllen der Bögen sandten die Teilnehmer und Teilnehmerinnen diese in bereits adressierten und frankierten Briefumschlägen an das Institut für Medizinische Psychologie der Universitätsmedizin Greifswald zurück.

In dieser Untersuchung wurde der Fragebogen „A14-Scale“ nach Jank und der „Morisky-Score“ insgesamt dreimal an die Patientin bzw. den Patienten ausgeteilt. Die erste Erhebung erfolgte im Zeitraum April bis Juli 2013. Die beiden Folgebefragungen fanden jeweils im Abstand von 12 Monaten statt.

3.3.1 Fragebogen „Morisky-Score“

International gilt der Fragebogen „Morisky-Score“ zur Erfassung der Medikamenten-Adhärenz als anerkanntes Messinstrument. Diesen gibt es mit insgesamt 4 oder 8 Fragen. In dieser Studie wurde anhand von vier Fragen die Adhärenz hinsichtlich der adäquaten Medikamenteneinnahme ermittelt. Jede vom Probanden mit einem „Nein“ beantwortete Frage wird mit einem Punkt bewertet. 4 Punkte bilden somit den maximal zu erreichenden Wert und entsprechen maximaler Adhärenz. Sofern eine Patientin bzw. ein Patient zwei oder drei Punkte erzielt - entsprechend zwei oder drei Fragen mit „Nein“ beantwortet - gilt er als mittelmäßig adhärent. Beantwortet die Patientin bzw. der Patient maximal eine Frage mit „Nein“, so wird sie bzw. er als gering adhärent oder nicht adhärent eingestuft (0-1 Punkt). Die interne Konsistenz über die 4 Items beträgt Cronbach's $\alpha = 0,646$ (16).

Die vier Fragen lauteten hierbei folgendermaßen:

„Ich vergesse es, mein CML-Medikament einzunehmen“

„Ich bin sorglos bei der Einnahme meines CML-Medikaments“

„Wenn ich mich gut fühle, nehme ich mein CML-Medikament nicht ein“

„Wenn ich mich nach der Einnahme meines CML-Medikaments schlechter fühle, nehme ich das Medikament nicht mehr ein“

3.3.2 Fragebogen „A14-Scale“ nach Jank

Zusätzlich zum international anerkannten Fragebogen „Morisky-Score“ wurde der Fragebogen „A14-Scale“ nach Jank zur Evaluation der Adhärenz in die Fragebogenbatterie integriert. Dieser identifiziert und spezifiziert in genauerem Maße Behinderungsursachen für eine gute Adhärenz. Insgesamt besteht der Fragebogen aus 14 Fragen mit den Antwortmöglichkeiten „sehr oft“, „häufig“, „manchmal“, „selten“ und „nie“. Aufsteigend werden die Punkte 0 („sehr oft“) bis 4 („nie“) vergeben, maximal sind entsprechend 56 Punkte für maximale Adhärenz möglich. Das Minimum beträgt 0 Punkte. Patientinnen und Patienten mit der Punktzahl 50-56 galten hierbei als adhärent, diejenigen mit niedrigerer Punktzahl als non-adhären. Die interne Konsistenz über alle 14 Fragen beträgt Cronbach's $\alpha=0,861$. Die einzelnen Fragen sind im Anhang (Anlage 1) aufgeführt.

Insgesamt lassen sich die Fragen des Fragebogens „A14-Scale“ nach Jank **in 4 große Kategorien** einteilen:

Nicht- intentionale Non-Adhärenz (Vergesslichkeit) → Frage 13

Veränderungen der Dosierungen durch Patienten → Fragen 1,2,3,4,6,7

Non-Adhärenz wegen alltäglicher Hindernisse → Fragen 5,8,9,10,14

Negative Einstellung zu Medikamenten → Fragen 11,12

Die Validität des Fragebogens „A14-Scale“ nach Jank wurde am „Morisky-Score“ mit 4 Fragen überprüft. Hierbei ergab sich eine Korrelation der Gesamtwerte von $r=0,430$ ($p < 0,001$). Die Übereinstimmung zwischen dem Fragebogen „A14-Scale“ nach Jank und dem „Morisky-Score“ zur Beurteilung in „adhärent vs. nicht adhärent“ über Cohen's k beträgt $k=0,262$ ($p=0,016$) (17).

3.3.3 Soziodemographische Aspekte

Folgende soziodemografischen Parameter wurden in die Untersuchung einbezogen.

- Alter
- Geschlecht
- aktuelle Lebenssituation
- aktueller Familienstand
- Schulabschluss
- Beruf (z.B. Angestellt, Rentnerin/Rentner etc.)

3.3.4 Wissenstest

Im Rahmen der Fragebögen wurde zusätzlich der Wissensstand über die Erkrankung und Therapie der CML beurteilt. Dazu dienten insgesamt 13 Fragen. Es wurden jeweils 4 Antwortmöglichkeiten vorgegeben, aus denen die richtige Antwort ausgewählt werden sollte. Die Auswahl der Fragen erfolgte in Anlehnung an die Informations-Broschüre „Perspektiven fürs Leben - Ein Ratgeber für CML-Patienten“ von Novartis Oncology und anhand eines Ratgebers von der Deutschen Leukämie- & Lymphomhilfe (37, 38). Hierbei wurden die Schulnoten 1-4 vergeben. Für 11-13 richtige Antworten gab es die Note 1. 8-10 richtige Antworten ergaben die Note 2. Die Note 3 erhielten die Patientinnen und Patienten für die Punktzahl 5-7 und die 4 für weniger als 5 korrekte Antworten.

Die formulierten 13 Fragen befinden sich im Anhang in der Anlage 2.

3.4 Kodierung des Molekularen Ansprechens

Das molekulare Ansprechen wurde zum einen als das initiale molekulare Ansprechen (gibt an, in welcher Zeit nach Beginn der TKI-Therapie eine gute molekulare

Remission (BCR-ABL Transkripte $<0,1\%$ (MMR)) erreicht wurde) und das molekulare Ansprechen in den letzten 12 Monaten vor der Befragung retrospektiv erfasst. Zudem wurde der aktuelle BCR-ABL-Wert (letzter Wert vor dem Ausfüllen des Fragebogens) erhoben und in die Auswertung einbezogen. Gemäß der ELN-Leitlinien zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CML stellt das Erreichen einer „Major Molecular Response“ (MMR=BCR-ABL/ABL-Ratio $\leq 0,1\%$) ein optimales Therapieansprechen dar (26). Entsprechend wurde das Erreichen einer MMR als optimales Ansprechen gewertet und eine Verzögerung bis zum Erreichen einer MMR als verlangsamtes molekulares Ansprechen (in 6 Monatsintervallen).

Bei der Beurteilung des molekularen Ansprechens in den 12 Monaten vor der Befragung wurden sowohl die Qualität des molekularen Ansprechens als auch die Schwankungen des molekularen Ansprechens erfasst. Hierzu wurden folgende vier Gruppen gebildet:

Tabelle 4 Kodierung für BCR-ABL/ABL-Ratio in den letzten 12 Monaten vor Befragung

	BCR-ABL/ABL-Ratio in den letzten 12 Monaten vor Befragung
0	Werte immer $\leq 0,01$ (MR4 oder besser)
1	Schwankungen < 1 log-Stufe, kein Verlust MMR
2	Schwankungen ≥ 1 log-Stufe, kein Verlust MMR
3	Verlust MMR

Der Verlust der MMR stellt nach ELN-Empfehlungen ein Therapieversagen dar, welches weitere Diagnostik zur Identifikation der Ursache für das Therapieversagen und eine Therapieumstellung erforderlich machen. Damit stellt diese Kategorie einen klinisch besonders relevanten Endpunkt dar.

3.5 Einschlusskriterien der Studie

In die Untersuchung eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten:

- im Alter ab 18 Jahren
- mit seit mindestens einem Jahr bestehender Diagnose einer CML
- die ambulant bzw. tagesklinisch in Mecklenburg-Vorpommern behandelt wurden
- bei denen Imatinib im Rahmen einer Erstlinientherapie seit mindestens 6 Monaten eingesetzt wird. Voraussetzung war zudem eine nachgewiesene gute molekulare Remission (MMR) im Laufe der bisherigen Therapie mit Imatinib
- bei denen keine Knochenmark- bzw. Stammzell- Transplantation erfolgt ist
- mit ausreichenden Kenntnissen der deutschen Sprache
- die die Fragebögen ohne fremde Hilfe verstehen, körperlich und mental in der Lage sind die Fragebögen selbstständig auszufüllen

3.6 Ausschlusskriterien

Nicht in die Untersuchung einbezogen wurden Patientinnen und Patienten:

- beim Vorliegen zerebraler Schäden mit kognitiven Einschränkungen, demenziellen Erkrankungen oder Psychosen.

3.7 Medizinisches Screening

Die Patientinnen und Patienten wurden für diese Studie nicht zusätzlich untersucht. Das Behandlungsmanagement für CML-Patientinnen und -Patienten sieht vierteljährlich reguläre ärztliche Untersuchungen vor. In diesem Rahmen erfolgt jeweils die Blutentnahme zur Bestimmung des Molekularen Ansprechens auf die Medikation. Die Bestimmungen der BCR-ABL/ABL-Ratio wurden zentral im Labor der Klinik für Innere Medizin C der Universitätsmedizin Greifswald durchgeführt.

3.8 Aufnahme in die Studie

Der betreuende Hämatologe/Onkologe entschied hinsichtlich der Ein- bzw. Ausschlusskriterien über die potentielle Einbeziehung der Patientinnen und Patienten in die Studie. Die infrage kommenden Patientinnen und Patienten erhielten dann von ihrer Ärztin bzw. ihrem Arzt ein Schreiben, in welchem sie bzw. er über die Untersuchung und das Prozedere informiert und um ihre bzw. seine Teilnahme gebeten wurde. Bei Zustimmung sollte die Patientin bzw. der Patient die Fragebögen zeitnah ausfüllen und im frankierten und adressierten Rückumschlag direkt an das Institut für Medizinische Psychologie der Universität Greifswald zurücksenden. Der Aufwand für die behandelnden Ärztinnen und Ärzte sollte so gering wie möglich gehalten werden.

Gleichzeitig war für die statistische Analyse eine Zusammenführung der Daten (Fragebögen und PCR-Wert) zu gewährleisten. Die Patientinnen und Patienten erhielten für die Teilnahme an der ersten und zweiten Befragung je 10 € und für die dritte Befragung 20 € Aufwandsentschädigung.

Dies setzte die Angabe der Kontodaten an das Institut für Medizinische Psychologie - als unabhängige Einrichtung - voraus. Nach Ergänzung der Daten wurden Einverständniserklärung und Fragebogen codiert und dann voneinander getrennt und verschlossen aufbewahrt. Somit konnte gewährleistet werden, dass die persönlichen Angaben der Patientinnen und Patienten keinem Dritten zugänglich sind. Das Follow-up diente der Ermittlung von Veränderungen der Adhärenz, molekularem Ansprechen und potentieller Einflussfaktoren.

3.9 Dokumentation

Die Daten wurden in schriftlicher Form mit Fragebögen erhoben, elektronisch erfasst und in anonymisierter Form ausgewertet. Die beantworteten Fragebögen wurden anschließend gesammelt und für die Studie wissenschaftlich bearbeitet, wobei Informationen, die Rückschlüsse auf die Person ermöglichen würden, nicht weitergegeben wurden. Letztendlich wurden die Ergebnisse in anonymisierter Form dargestellt, was bedeutet, dass nicht mehr zu erkennen ist, welche Person welche Antwort gegeben hat.

Ein Zugriff durch unbeteiligte Personen war nicht möglich und eine Weitergabe von personenidentifizierenden Daten an Dritte ausgeschlossen. Alle Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des Projektes unterliegen der Schweigepflicht.

Zum Zweck der Zuordnung der Blutwerte zu den Fragebogendaten sowie zur Identifizierung im Falle eines nachträglichen Widerrufs wurden die Einverständniserklärungen und die Bögen pseudonymisiert.

3.10 Risiko- Nutzen- Abwägung und Vorsichtsmaßnahmen

Die Umfrage besaß einen rein deskriptiven Charakter. Schädliche Auswirkungen auf die Probandinnen und Probanden durch Ausfüllen des Fragebogens und Befragung wurden nicht erwartet. Daher waren keine Vorsichtsmaßnahmen notwendig. Dem gegenüber standen praktischer und wissenschaftlicher Erkenntnisgewinn in Bezug auf Medikamentenadhärenz und Reduktion von Risiken durch mangelnde Adhärenz.

3.11 Datenerfassung und Auswertung

Die Daten der eingegangenen Fragebögen wurden in Microsoft Excel erfasst. Mittels direkter Abfrage der Wertebereiche der jeweiligen Variablen während der Eingabe, wurden fehlerhafte Eingaben minimiert. Weiterhin wurden in zufälligen Abständen Neueingaben einzelner Datensätze durchgeführt, um die Dateneingabequalität zu erhöhen. Durch die begrenzten Ressourcen war eine komplette Doppeleingabe der Daten nicht möglich. Nach der Dateneingabe wurden die Daten in das Statistikpaket SPSS portiert und analysiert.

3.12 Statistische Analysemethoden

Die statistische Datenanalyse erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 25.0 für Windows und ausschließlich in zusammengefasster Form. Rückschlüsse auf einzelne Personen sind somit ausgeschlossen. Neben deskriptiver Statistik wurden Häufigkeiten und Mittelwerte ermittelt. Unterschiede und Zusammenhänge wurden mit einem Signifikanzniveau von $p < 0,05$ überprüft. Korrelationen wurden nach Pearson oder Spearman Rho bestimmt. Als Signifikanztest wurden der Mann-Whitney-U-Test (für unabhängige Stichproben) und der Friedman-Test (für mehrere

verbundene Stichproben) genutzt, letzterer auch für metrisch skalierte Daten bei fehlender Normalverteilung (39).

4. Ergebnisse

4.1 Stichprobe

Zu Beginn der Studie erfolgte das Rekrutieren einer ausreichend umfangreichen Patientenkohorte. Hierbei kamen alle Patientinnen und Patienten in Frage, bei denen die Diagnose der CML seit mindestens einem Jahr bestand. Insgesamt wurden mit 18 Praxen bzw. Kliniken Vorgespräche bezüglich der CML-Studie durchgeführt. Hiervon lehnten 5 Praxen/Kliniken eine Teilnahme ab. Insgesamt wurden 83 Fragebögen an die verbliebenen 13 onkologischen Praxen bzw. Kliniken in Mecklenburg-Vorpommern verschickt. Zurückgesandt wurden Fragebögen von Patienten und Patienten aus 7 Behandlungseinrichtungen. Von den insgesamt 65 potentiellen Teilnehmerinnen und Teilnehmern konnten die Angaben von n=44 in die erste Auswertung einbezogen werden. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 67,7 %. In der zweiten und dritten Befragung wurden n=19/65 (29,2 %) bzw. n=24/65 (36,9 %) Fragebögen ausgewertet. Aufgrund einer Zweiterkrankung und einer dadurch notwendigen Unterbrechung der TKI-Therapie musste eine Patientin von der 3. Befragung ausgeschlossen werden. Das durchschnittliche Alter der n=44 Patienten betrug 65,9 Jahre (Range: 38-84 Jahre, SD: 12,23). Eine Übersicht zu den soziodemographischen Daten findet sich in Tabelle 5.

Tabelle 5 Soziodemographische, krankheits- und therapiebezogene Merkmale der Untersuchungsstichprobe (n=44) der ersten Befragung (rein deskriptiv)

Geschlecht		Anzahl Patient(inn)en	Prozent
	Mann	26	59,1
	Frau	18	40,9
	Gesamt	44	100
Lebenssituation		Anzahl Patient(inn)en	Prozent
	allein lebend	17	38,6
	nicht allein	27	61,4
	Gesamt	44	100
Familienstand		Anzahl Patient(inn)en	Prozent
	ledig	5	11,4
	verheiratet	26	59,1
	geschieden	4	9,1
	verwitwet	8	18,2
	getrennt lebend	1	2,3
	Gesamt	44	100,0
Schulabschluss		Anzahl Patient(inn)en	Prozent
	kein Schulabschluss	1	2,3
	Volks-/Hauptschulabschluss/ 8. Klasse POS	21	47,7
	Realschulabschluss/mittlere Reife/ 10. Klasse POS	17	38,6
	Abitur/Hochschulreife EOS	1	2,3
	Abgeschlossenes Hochschulstudium	4	9,1
	Gesamt	44	100,0
Beruf		Anzahl Patient(inn)en	Prozent
	Arbeiter/in	3	6,8
	Angestellter/in	5	11,4
	Arbeitssuchend	2	4,5
	Rentner/in	29	65,9
	Erwerbsunfähig	5	11,4
	Gesamt	44	100,0

Von der ersten zur zweiten 19/44 (43,2 %) bzw. dritten 24/44 (54,5 %) Datenerhebung ist eine hohe Drop-Out Quote zu verzeichnen. Die Gründe können nur teilweise analysiert werden. Insgesamt nahmen 13 Patientinnen und Patienten an allen drei Befragungen teil.

4.2 Aktuelle TKI Therapie

Zum Erhebungszeitpunkt befand sich der Großteil der Patientinnen und Patienten in der First-line Therapie (s. Tabelle 6). Im ersten Beobachtungszeitraum (Januar-Juli 2013) erfolgte bei insgesamt 3 der 44 Patientinnen und Patienten ein TKI Wechsel (2x von First- zu Second-line, 1x von Second- zu Third-line).

Tabelle 6 Aktuelle TKI Therapielinie

Aktuelle Therapielinie	Befragung	
	n	%
First line	29	65,9
Second line	14	31,8
Third line	1	2,3
Gesamt	44	100,0

4.3 Molekulares Ansprechen

Auf die Bedeutung bzw. Relevanz des molekularen Ansprechens wird im Abschnitt „Wissenschaftlicher Hintergrund und theoretische Grundlagen“ eingegangen. In dieser Studie wurde differenziert in initiales Ansprechen, Ansprechen in den letzten 12 Monaten und das aktuelle molekulare Ansprechen.

4.3.1 Initiales molekulares Ansprechen

Das initiale molekulare Ansprechen gibt an, in welcher Zeit - nach Beginn der TKI-Therapie - eine gute molekulare Remission, also BCR-ABL Transkripte < 0,1 % (MMR) erreicht wurde. In dieser Studie konnte dies bereits bei 25 % der Patientinnen und Patienten innerhalb der ersten 12 Monate nach Therapiestart nachgewiesen werden. Es erscheint hierbei nachvollziehbar, dass das initiale molekulare

Ansprechen mit der aktuellen TKI Therapie (Tau-b=0,292; p=0,045; n=44) korrelierte. Patientinnen und Patienten, die sich in First-line Therapie befanden, zeigten häufiger ein frühes molekulares Ansprechen auf die TKI Therapie. Tabelle 7 gibt Aufschluss darüber, nach welcher Zeit bei den Patientinnen und Patienten das initiale Ansprechen detektiert werden konnte.

Tabelle 7 Initiales molekulares Ansprechen

		Anzahl Patient(inn)en	Prozent
Gültig	Molekulares Ansprechen (MMR)> 30 Monate nach TKI-Start	14	31,8
	Molekulares Ansprechen (MMR)> 24-30 Monate nach TKI-Start	3	6,8
	Molekulares Ansprechen (MMR)> 18-24 Monate nach TKI-Start	5	11,4
	Molekulares Ansprechen (MMR) > 12-18 Monate nach TKI-Start	6	13,6
	Molekulares Ansprechen (MMR) bis 12 Monate nach TKI-Start	11	25,0
	Gesamt	39	88,6
Fehlend		5	11,4
Gesamt		44	100,0

4.3.2 Molekulares Ansprechen in den vergangenen 12 Monaten

Neben dem initialen molekularen Ansprechen wurde zusätzlich das molekulare Ansprechen in den letzten 12 Monaten vor Ausfüllen des Fragebogens bestimmt. Hierbei wurde das molekulare Ansprechen aller 4 Bestimmungen im vergangenen Jahr untereinander verglichen und zu einem Wert zusammengezogen. In der folgenden Tabelle 8 sind einerseits die Schwankungen der 4 Werte untereinander sowie der Verlust der MMR und die tiefe molekulare Remission dargestellt. Hierbei wurden die BCR-ABL-Werte in die Kategorien $\leq 0,01$, Schwankungen < 1 log-Stufe, Schwankungen ≥ 1 log-Stufe und in einen Verlust der MMR codiert. Bei knapp drei Viertel der Patientinnen und Patienten lag über diesem Zeitraum eine tiefe molekulare Remission vor (Werte immer $\leq 0,01$). Von Interesse waren jedoch gerade die Patientinnen und Patienten, bei denen erhebliche Schwankungen und sogar ein

Verlust der guten molekularen Remission nachgewiesen wurde. Das molekulare Ansprechen in den vergangenen 12 Monaten vor Beginn der Untersuchung korreliert signifikant mit dem initialen molekularen Ansprechen ($\tau\text{-}b=0,313$; $p=0,012$; $n=44$).

Tabelle 8 Molekulares Ansprechen (BCR-ABL-Last) in den vergangenen 12 Monaten bei n=44

BCR-ABL-Werte (in Prozent %)	Anzahl Patient(inn)en	Prozent
Werte immer $\leq 0,01$ (MR4 oder besser)	34	77,3
Schwankungen $< 1\text{log-Stufe}$, kein Verlust MMR	2	4,5
Schwankungen $\geq 1\text{ log-Stufe}$, kein Verlust MMR	4	9,1
Verlust MMR	4	9,1
Gesamt	44	100

4.3.3 Aktuelles molekulares Ansprechen

Hierbei wurde das molekulare Ansprechen auf die TKI-Therapie erfasst, welches direkt vor Ausfüllen des Fragebogens bestimmt wurde. Insgesamt wurde viermal pro Jahr bei jeder Patientin bzw. jedem Patienten der BCR-ABL-Wert bestimmt und hiervon ein Mittelwert gebildet. Über drei Fragerunden (3 Jahre) hinweg ergaben sich somit pro Patientin bzw. pro Patient 3 Mittelwerte. Die folgende Tabelle 9 enthält eine Darstellung der Häufigkeiten über die BCR-ABL-Werte der drei Befragungen. Hierbei wurden die BCR-ABL-Werte in $\leq 0,01$, $>0,01-0,1$ und $>0,1$ codiert.

Tabelle 9 Häufigkeiten der codierten BCR-ABL-Werte vor der jeweiligen Befragung (MMR=0,01%)

BCR-ABL-Werte in Prozent (%)	Befragung 1		Befragung 2		Befragung 3	
	n	%	n	%	n	%
Werte $\leq 0,01$ (MR4 oder besser)	36	81,8	15	78,95	21	87,5
Werte $> 0,01-0,1$	3	6,8	2	10,53	2	8,3
Werte $> 0,1$	5	11,4	2	10,53	1	4,2
Gesamtsumme	44	100	19	100	24	100

In Tabelle 10 ist die Mittelwertbestimmung der 1. Befragung vor Eingang des Fragebogens aufgeführt. Aufgrund der geringen Teilnahme wurde auf die Darstellung der 2. und 3. Befragung verzichtet.

Tabelle 10 Mittelwertbestimmung der BCR-ABL-Last der 1. Befragung

		BCR-ABL-Wert (1.Befragung) in Prozent (%)
N	Gültig	44
	Fehlend	0
Mittelwert		0,02881045
Std. Abweichung		0,086832622
Minimum		0,000060
Maximum		0,522000

Aufgrund der geringen Rücklaufquote in den beiden Folgebefragungen gab es über alle 3 Befragungen hinweg insgesamt 13 Patientinnen und Patienten (n=13), die an allen 3 Befragungen teilgenommen haben. In der folgenden Tabelle 11 befindet sich eine Übersicht über die Mittelwerte sowie die Standardabweichungen, das Minimum und das Maximum der bestimmten BCR-ABL-Werte. Hierbei zeigt sich eine stetige Abnahme des Mittelwerts, welches ein zunehmendes Ansprechen auf die TKI-Therapie bedeutet.

Tabelle 11 Mittelwerte der BCR-ABL-Werte über alle drei Befragungen bei n=13

	N	Mittelwert (BCR-ABL) in Prozent %	Std.- Abweichung	Minimum	Maximum
BCR-ABL-Wert (1.Befragung)	13	0,06841538	0,147828120	0,000100	0,522000
BCR-ABL-Wert (2.Befragung)	13	0,04617692	0,124851493	0,000300	0,445000
BCR-ABL-Wert (3.Befragung)	13	0,02540769	0,070962542	0,000200	0,260000

Mittels Friedman Test (da keine Normalverteilung vorliegt) für verbundene Stichproben konnte festgestellt werden, dass die Mittelwerte aller drei Befragungen nicht signifikant voneinander abweichen ($\chi^2_{(2, 13)}=0,500$; $p=0,779$) Hierbei wurde mit Rängen gearbeitet.

4.4 Einfluss der Adhärenz auf die BCR-ABL- Last

Wie im Abschnitt Materialien und Methoden bereits aufgeführt, wurde die Medikamenten-Adhärenz anhand standardisierter Fragebögen („A14-Scale“ nach Jank und dem „Morisky-Score“) ermittelt. Im Folgenden wird zunächst die Adhärenz mittels des Fragebogens „A14-Scale“ nach Jank dargelegt. Eine Kategorisierung der einzelnen aufgeführten Fragen in

- nicht-intentionale Non-Adhärenz (Vergesslichkeit) (Frage Nr. 13)
- Veränderungen der Dosierungen durch die Patientin bzw. den Patienten (Fragen Nr. 1,2,3,4,6,7)
- Non-Adhärenz wegen alltäglicher Hindernisse (Fragen Nr. 5,8,9,10,14)
- Negative Einstellung zu Medikamenten (Fragen Nr. 11,12)

erschien hinsichtlich der statistischen Auswertung sinnvoll. An dieser Stelle ist nochmals darauf hinzuweisen, dass den Patientinnen und Patienten auf den Antwortbögen die Antworten „sehr oft“ (0 Punkte), „häufig“ (1 Punkt), „manchmal“ (2 Punkte), „selten“ (3 Punkte) und „nie“ (4 Punkte) zur Wahl gestellt wurden. Wie in den folgenden Tabellen ersichtlich, wurde in den meisten Fällen die Antwort „selten“ oder „nie“ ausgewählt. Vier Patientinnen und Patienten füllten den Adhärenz-Fragebogen nur insuffizient oder mangelhaft aus. Insgesamt war es möglich maximal 56 Punkte für maximale Adhärenz zu erlangen. Wie Tabelle 12 zu entnehmen ist, erlangten alle 40 auswertbaren Patienten hierbei mindestens 54 Punkte.

Tabelle 12 Häufigkeitstabelle: Auswertung „A14-Scale“ nach Jank

	Punktzahl	Häufigkeit	Prozent	Gültige Prozente
Gültig	54	3	6,8	7,5
	55	4	9,1	10,0
	56	33	75,0	82,5
	Gesamt	40	90,9	100
Fehlend		4	9,1	
Gesamt		44	100	

Tabelle 13 gibt eine Übersicht hinsichtlich des Zusammenhangs zwischen dem codierten BCR-ABL-Wert der ersten Befragung und dem (kategorisierten) Fragebogen „A14-Scale“ nach Jank.

Tabelle 13 Verarbeitete Fälle: Zusammenhang codierter BCR-ABL-Wert der 1. Befragung mit „A14-Scale“ nach Jank

	Gültig		Fehlend		Gesamt	
	N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
BCR-ABL-Wert mit nicht intentionaler Non-Adhärenz	42	95,5 %	2	4,5 %	44	100 %
BCR-ABL-Wert mit Veränderung der Dosierung durch Patienten	41	93,2 %	3	6,8 %	44	100 %
BCR-ABL-Wert mit Non-Adhärenz wegen alltäglicher Hindernisse	42	95,5 %	2	4,5 %	44	100 %
BCR-ABL-Wert bei negativer Einstellung zu Medikamenten	43	97,7 %	1	2,3 %	44	100 %

4.4.1 Zusammenhang zwischen codiertem BCR-ABL-Wert der 1. Befragung und nicht - intentionaler Non-Adhärenz (Vergesslichkeit) („A14-Scale“ nach Jank)

Tabelle 14 Zusammenhang zwischen codiertem BCR-ABL-Wert der 1. Befragung und nicht - intentionaler Non-Adhärenz (Vergesslichkeit)

		Frage 13: Ich vergesse es, mein CML- Medikament einzunehmen		
		Selten	Nie	Gesamt
Codierter BCR-ABL-Wert 1. Befragung	<=0,01 (MR4 oder besser)	6	28	34
	>0,01-0,1 (bis MMR)	0	3	3
	>0,1 (Verlust MMR)	0	5	5
Gesamt		6	36	42

Aus den Antworten der Teilnehmer lässt sich keine Assoziation zwischen dem Vergessen der Einnahme des CML-Medikaments und einer Veränderung des BCR-ABL-Wertes schließen ($\chi^2_{(1, 42)} = 0,229$).

4.4.2 Zusammenhang zwischen codiertem BCR-ABL-Wert der 1. Befragung und durch den Patienten bzw. die Patientin selbständig veränderter Dosierung („A14-Scale“ nach Jank)

Tabelle 15 Zusammenhang zwischen codiertem BCR-ABL-Wert der 1. Befragung und durch den Patienten selbständig veränderter Dosierung

		Selbständige Dosisveränderung	
		Nie	Gesamt
Codierter BCR-ABL-Wert 1. Befragung	<=0,01 (MR4 oder besser)	33	33
	>0,01-0,1 (bis MMR)	3	3
	>0,1 (Verlust MMR)	5	5
Gesamt		41	41

Hinsichtlich der Antworten der Teilnehmer lässt sich keine Korrelation zwischen einer abgefragten Dosisveränderung und einer Veränderung des BCR-ABL-Wertes ermitteln, da keine Patientin bzw. kein Patient der Kohorte laut Fragebogen eine selbständige Dosisveränderung vornahm.

4.4.3 Zusammenhang zwischen codiertem BCR-ABL-Wert der 1. Befragung und Non-Adhärenz durch alltägliche Hindernisse („A14-Scale“ nach Jank)

Tabelle 16 Zusammenhang zwischen codiertem BCR-ABL-Wert der 1. Befragung und Non-Adhärenz durch alltägliche Hindernisse

		Non-Adhärenz wegen alltäglicher Hindernisse		
		Selten	Nie	Gesamt
Codierter BCR-ABL- Wert 1. Befragung	<=0,01 (MR4 oder besser)	4	30	34
	>0,01-0,1 (bis MMR)	0	3	3
	>0,1 (Verlust MMR)	0	5	5
Gesamt		4	38	42

Hinsichtlich der Antworten der Teilnehmer lässt sich keine Assoziation zwischen der Non-Adhärenz wegen alltäglicher Hindernisse und einer Veränderung des BCR-ABL-Wertes erkennen ($\chi^2_{(1, 42)} = 0,339$).

4.4.4 Zusammenhang zwischen codiertem BCR-ABL-Wert der 1. Befragung und negativer Einstellung zu CML Medikamenten („A14-Scale“ nach Jank)

Tabelle 17 Zusammenhang zwischen codiertem BCR-ABL-Wert der 1. Befragung und negativer Einstellung zu CML Medikamenten

			Negative Einstellung zu CML Medikamenten	
			Nie	Gesamt
Codierter BCR-ABL-Wert 1. Befragung	<=0,01 (MR4 oder besser)	35	35	
	>0,01-0,1 (bis MMR)	3	3	
	>0,1 (Verlust MMR)	5	5	
Gesamt		43	43	

Hinsichtlich der Antworten der Teilnehmer lässt sich keine Korrelation zwischen einer negativen Einstellung gegenüber CML Medikamenten und einer Veränderung des BCR-ABL-Wertes ermitteln, da keine Patientin bzw. kein Patient der Kohorte laut Fragebogen eine negative Einstellung gegenüber der Medikation vertrat.

4.4.5 Zusammenhang der Adhärenz gemessen anhand des „Morisky-Scores“ und den BCR-ABL-Werten der 1., 2. und 3. Befragung.

Zur Erfassung der Medikamenten-Adhärenz wurde zusätzlich zum Fragebogen „A14-Scale“ nach Jank der internationale „Morisky-Score“ eingesetzt. Er ermittelt anhand von vier Fragen die Adhärenz. Jedes „Nein“ wird mit einem Punkt bewertet. 4 Punkte entsprechen hoher Adhärenz; 2-3 Punkte mittlerer Adhärenz und 1 Punkt niedriger Adhärenz. Die erreichten Mittelwerte und Standardabweichungen können der Tabelle 18 entnommen werden. Sie unterscheiden sich über die drei Befragungen hinweg nicht signifikant ($\chi^2_{(2, 13)}=6,00$; $p=0,050$)

Tabelle 18 Mittelwerte und Standardabweichungen zur Adhärenz in den 3 Befragungen („Morisky-Score“)

	Befragung 1	Befragung 2	Befragung 3
N Gültig	42	16	24
Fehlend	2	3	0
Mittelwert	3,64	3,9375	3,7083
Standardabweichung	0,75938	0,25000	0,62409

Die folgende Tabelle 19 bietet eine Übersicht über die Anzahl von Patientinnen und Patienten in den einzelnen Adhärenz-Kategorien über alle drei Befragungen hinweg.

Tabelle 19 Darstellung der Adhärenz ermittelt anhand des „Morisky-Scores“

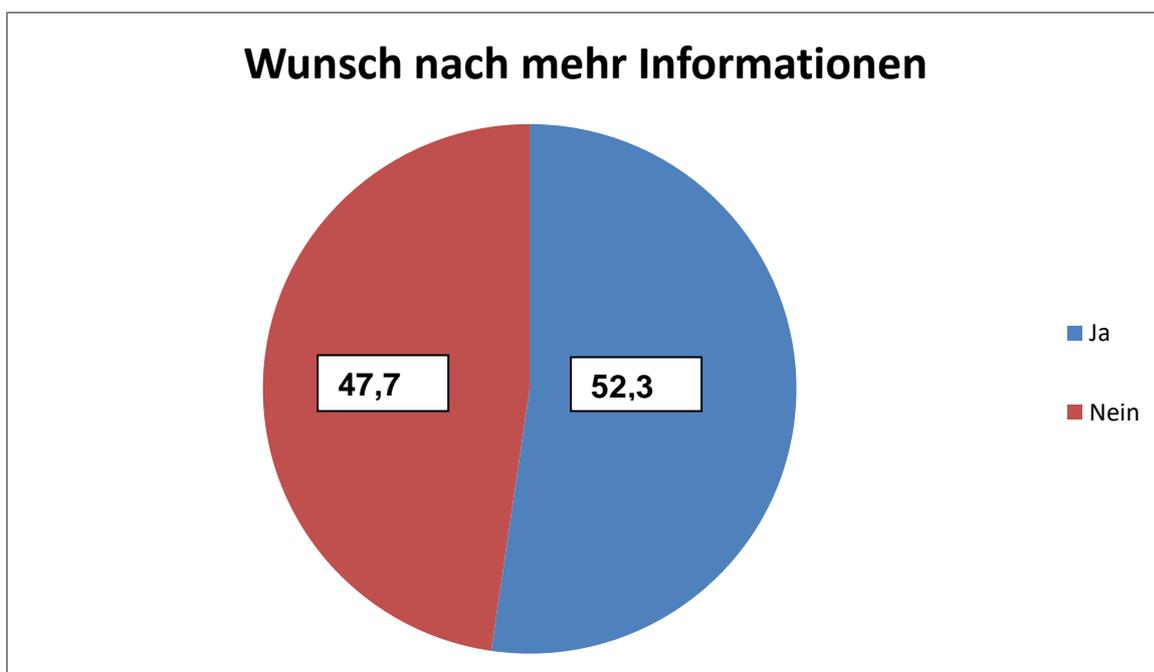
	Befragung 1		Befragung 2		Befragung 3	
	N	%	N	%	N	%
Hohe Adhärenz (4 Punkte)	33	75	15	93,75	19	79,17
Mittlere Adhärenz (2-3 Punkte)	8	18,2	1	6,25	5	20,83
Niedrige Adhärenz (1 Punkt)	1	2,3	0	0	0	0
Gültig	42	95,5	16	84,2	24	100
Fehlend	2	4,5	3	15,8	0	0
Gesamt	44	100	19	100	24	100

Eine signifikante Assoziation zwischen Adhärenz („Morisky-Score“) und molekularem Ansprechen in den vergangenen 12 Monaten vor der 1. Befragung wurde nicht deutlich (Tau-b=0,077; p=0,596; n=42). Ein ähnliches Ergebnis ließ sich zwischen der Adhärenz („Morisky-Score“) und dem molekularen Ansprechen in den vergangenen 12 Monaten vor der 2. Befragung feststellen (Tau-b=0,231; p=0,334; n=16). Auch zwischen der Adhärenz („Morisky-Score“) und dem molekularen Ansprechen in den vergangenen 12 Monaten vor der 3. Befragung ließ sich keine signifikante Assoziation nachweisen (Tau-b=0,119; p=0,546; n=24). Mit dem nichtparametrischen Friedmann-Test für verbundene Stichproben konnten keine signifikanten Veränderungen hinsichtlich der Punktzahl im „Morisky-Score“ über alle

drei Befragungen hinweg festgestellt werden. Insgesamt waren es 11 Patientinnen und Patienten, die über alle drei Befragungen hinweg den „Morisky-Score“ vollständig ausfüllten und in diese Berechnung eingeschlossen wurden ($\chi^2_{(2, 11)}=6,00$; $p=0,050$).

4.5 Wissen der Patientinnen bzw. des Patienten über die CML

Zur Beurteilung des Wissensstandes über die Erkrankung der CML dienten insgesamt 13 Fragen. Maximal erreichbar waren entsprechend 13 Punkte. Es wurden jeweils 4 Antwortmöglichkeiten vorgegeben, aus denen die richtige Antwort ausgewählt werden sollte. Mittels Varianzanalyse mit Messwiederholung wurde der Wissenszuwachs bzw. der Wissensunterschied der Probanden ermittelt. Über den Befragungszeitraum hat sich das subjektive Wissen zur CML kaum verändert ($F_{(2,12)}=1,155$; $p=0,334$). Insgesamt gab es 12 Patientinnen und Patienten, die über alle drei Befragungen hinweg die Wissensfragen beantworteten. Zwischen den einzelnen Patientinnen und Patienten waren signifikante Wissensunterschiede in Bezug auf die CML festzustellen ($F=74,737$; $p<0,001$). Interessant erscheint hierbei die Tatsache, dass die Mehrheit der Patientinnen und Patienten sich mehr Informationen über die Erkrankung der CML wünscht (vgl. Grafik 1).



Grafik 1: Prozentualer Anteil der Patientinnen und Patienten, welche mehr Informationen über das Krankheitsbild der CML wünschen.

Tabelle 20 zeigt eine Übersicht der Mittelwerte der erreichten Punktzahlen über alle drei Befragungen hinweg.

Tabelle 20 Mittelwerte über den Wissensstand aller drei Befragungen

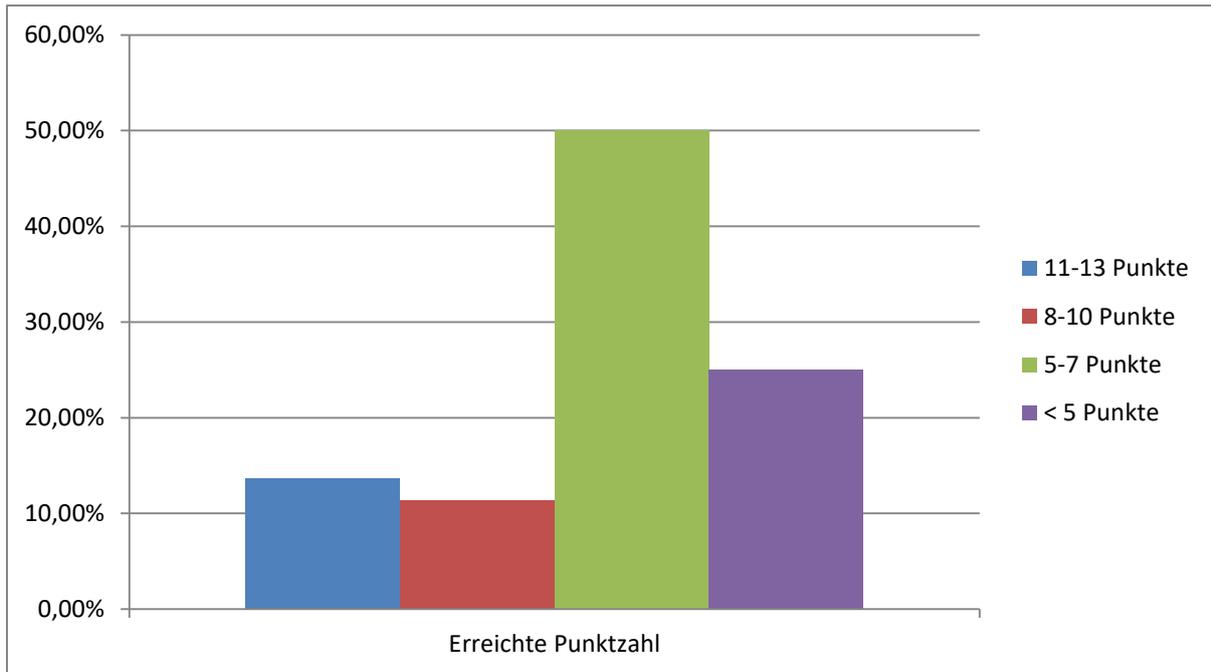
	Wissen 1. Befragung	Wissen 2. Befragung	Wissen 3. Befragung
N	44	17	24
	0	2	0
Gültig			
Fehlend			
Mittelwert	6,27	7,0	6,5
Std.- Abweichung	3,05	2,85	2,9
Minimum	1,0	3,0	1,0
Maximum	13,0	12,0	11,0

Die individuell erzielten Punktzahlen sind Tabelle 21 zu entnehmen.

Tabelle 21 Erreichte Punktzahl im CML-Wissenstest

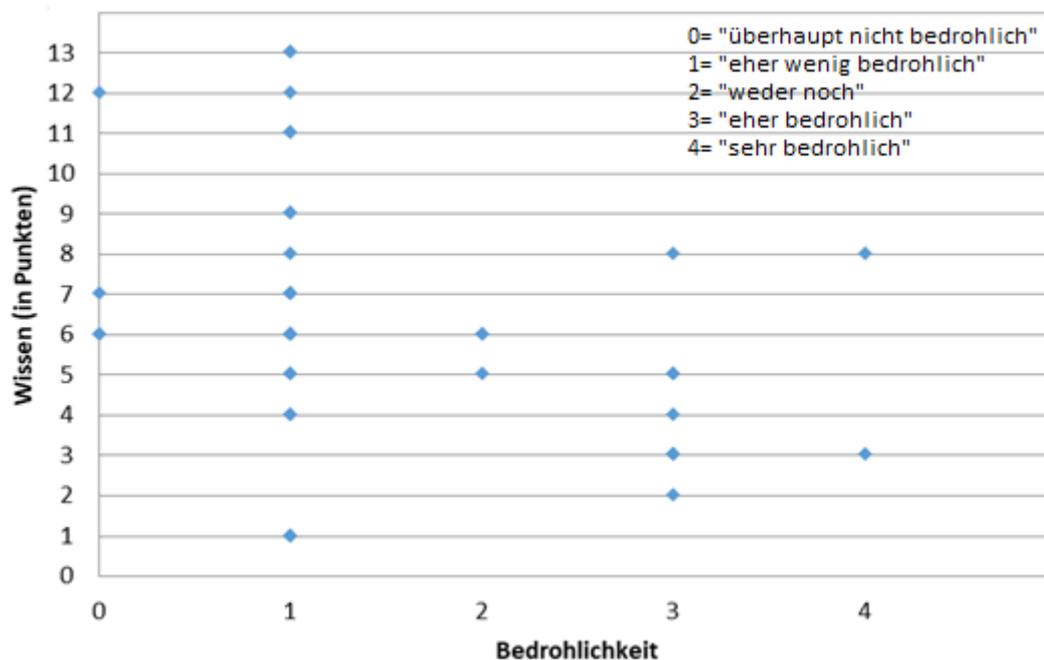
Punktzahl (max. 13)	Befragung 1		Befragung 2		Befragung 3	
	n	%	n	%	n	%
11-13	6	13,64	2	10,53	2	8,33
8-10	5	11,36	6	31,58	8	33,33
5-7	22	50	5	26,31	8	33,33
< 5	11	25	4	21,05	6	25
Fehlend	0	0	2	10,53	0	0
Gesamt	44	100	19	100	24	99,99

Die Grafik 2 gibt eine Übersicht über die erreichten Punktzahlen im Wissenstest bei der ersten Befragung. Die Hälfte der Patientinnen und Patienten erlangte 5-7 korrekte von 13 Antworten im Wissenstest. An dieser Stelle lässt sich ein eher mäßiges krankheitsspezifisches Wissen der Patientinnen und Patienten in Bezug auf die CML vermuten.



Grafik 2: Erreichte Punktzahl der Patientinnen und Patienten im Wissenstest für die erste Befragung bei n=44

Es wurde zudem festgestellt (vgl. Grafik 3), dass höheres Wissen über die CML signifikant mit geringerer wahrgenommener Bedrohlichkeit durch die CML korreliert (Tau-b= -0,318; p=0,012).



Grafik 3: Zusammenhang des Wissens über die CML und der subjektiv wahrgenommenen Bedrohlichkeit

Hinsichtlich des Geschlechts und des Patientenalters konnte keine signifikante Assoziation mit dem Wissen über die CML detektiert werden. Patientinnen und Patienten mit geringerer Erkrankungsdauer (in Jahren) zeigten ein höheres Wissen über das Krankheitsbild der CML (Tau-b=-0,241; p=0,030).

5. Diskussion

Im Vordergrund dieser Studie steht zum einen die retrospektive Darstellung der BCR-ABL-Werte und der Medikamentenadhärenz bzw. der Therapietreue. In einem weiteren Schritt wurden Einflussfaktoren bzw. Prädiktoren hinsichtlich guter und weniger guter Adhärenz von Patientinnen und Patienten mit Chronischer Myeloischer Leukämie identifiziert. Die Kohorte ergab sich aus Patientinnen und Patienten im Raum Mecklenburg-Vorpommern, welche aufgrund ihrer CML in onkologischen Praxen oder Klinikambulanzen behandelt wurden. Die Datenerhebung erfolgte anhand standardisierter Fragebögen zur Evaluation der Adhärenz und Detektion soziodemographischer und krankheits- bzw. therapiebezogener Merkmale. BCR-ABL-Werte wurden in vierteljährlichen Abständen im Blut routinemäßig bestimmt und dokumentiert. Insgesamt wurden 83 Fragebögen an Kliniken bzw. Praxen in Mecklenburg-Vorpommern verschickt. Beteiligt haben sich sieben Einrichtungen mit insgesamt 65 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten. Von diesen konnten 44 Fragebögen in die erste Auswertung einbezogen werden. Dies entspricht einer Rücklaufquote von 67,7 %. In der zweiten und dritten Befragung wurden 19 (29,2 %) bzw. 24 (36,9 %) Fragebögen ausgewertet. Ursachen für verminderte Rücklaufquoten sind - trotz finanzieller Entschädigung in Höhe von 10€ bis 20 € für die Studienteilnahme - individuell und können nur vermutet werden.

Zur Ermittlung der Medikamentenadhärenz wurden in dieser Untersuchung der Fragebogen „A14-Scale“ nach Jank und der „Morisky-Score“ eingesetzt. In ihrer Studie konnten Jank et. al feststellen, dass der „A14-Scale“ Fragebogen ein verlässliches Instrument ist, um Adhärenzen in Bezug auf die Medikamenteneinnahme zu evaluieren. Insbesondere können hierbei - im Vergleich zum „Morisky-Score“ - individuelle Gründe für verminderte Adhärenz durch die erhöhte Anzahl an Fragen spezifischer detektiert werden, um somit eine gezielte Intervention für eine Verbesserung der Adhärenz durchzuführen (17). In dieser Untersuchung konnten sowohl mittels des Fragebogens „A14-Scale“ nach Jank als auch des „Morisky-Scores“ hohe Adhärenzen in Bezug auf die CML-Medikamenteneinnahme ermittelt werden. Nach Auswertung des Fragebogens „A14-Scale“ nach Jank erzielten die Patientinnen und Patienten der Untersuchung mindestens 54 von maximal 56 Punkten. An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass das Beantworten der Fragen im eigenen Ermessen der Patientinnen und

Patienten erfolgte. Sowohl beim „Morisky-Score“ als auch beim Fragebogen „A14-Scale“ nach Jank kann vermutlich sozial erwünschtes Beantworten der Fragen das Ermitteln der individuellen Adhärenz falsch positiv beeinflussen.

In der Studie von Lea et al. konnte in Bezug auf die CML festgestellt werden, dass das Vergessen der Medikamenteneinnahme bei n=42 der Hauptgrund für die Nichteinnahme der CML Medikation und somit eine verminderte Adhärenz war (40). In unserer Studie gaben insgesamt 6 von 42 Patientinnen und Patienten an, die Einnahme ihrer CML-Medikation gelegentlich zu vergessen. Statistisch konnten diesbezüglich keine Zusammenhänge zwischen dem Vergessen der Einnahme des CML-Medikaments und einer Veränderung des BCR-ABL-Wertes bzw. der BCR-ABL-Last im Blut festgestellt werden. Es ist an dieser Stelle anzunehmen, dass eine Studie mit einer größeren Patientenkohorte mögliche BCR-ABL-Schwankungen aufgrund von Vergessen der Medikamenteneinnahme nachweisen würde. Marin et al. konnten in ihrer Arbeit zur Assoziation zwischen Adhärenz und TKI-Therapieansprechen an 87 CML-Patientinnen und Patienten ganz klar nachweisen, dass eine Adhärenz <90% mit einem schlechteren molekularen Ansprechen assoziiert ist (3).

Aktuell sind Adhärenzstudien in Bezug auf den Therapieerfolg multipler Erkrankungen bisher relativ häufig durchgeführte Untersuchungen. Gegenstand solcher wissenschaftlichen Thematiken sind hierbei in erster Linie Patientinnen und Patienten mit Volkskrankheiten wie arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, der chronisch obstruktiven Lungenkrankheit (COPD), koronaren Herzerkrankungen oder Asthma bronchiale. Studien an Patientinnen und Patienten mit CML in Bezug zur Adhärenz sind bis heute relativ rar. Im Allgemeinen können laut aktueller Datenrecherche mehrere Kategorien hinsichtlich der Adhärenzstudien genannt werden. Die größte Kategorie gilt dem Einfluss des subjektiven, individuellen Wissens der Patientin oder des Patienten über ihr bzw. sein Krankheitsbild auf die Medikamentenadhärenz. Weitere Kategorien sind der Einfluss sozialer Unterstützung einer Patientin bzw. eines Patienten sowie existierende Komorbiditäten auf die Medikamentenadhärenz. Das individuelle Wissen in Bezug auf die CML wurde in dieser Studie im Rahmen eines multiple-choice-Wissenstests auf Basis einer Patienteninformationsbroschüre ermittelt. Bemerkenswert war hierbei die Feststellung, dass das individuelle Wissen über die CML sich über einen Zeitraum

von 3 Jahren, bzw. über den Zeitraum von 3 Befragungen nicht signifikant veränderte. Im Durchschnitt war das Wissen der Patientinnen und Patienten über ihre Erkrankung mit 5-7 Punkten von maximal 13 eher mäßig. Interessant ist an dieser Stelle die Tatsache, dass höheres Wissen über die CML signifikant mit geringerer wahrgenommener Bedrohlichkeit durch die CML korrelierte. Laut der Fragebögen brachten die meisten Patientinnen und Patienten den Wunsch nach mehr Informationen über die CML zum Ausdruck.

In ihrer Studie konnten Al-Qazaz et al. feststellen, dass das Wissen über das Krankheitsbild des Diabetes mellitus Typ II vergleichbar mit der vorliegenden Studie zur CML ausfiel. So wurden von n=505 Patientinnen und Patienten im Michigan Diabetes Knowledge Test (MDKT) im Durchschnitt 7,0 von maximal 10 Punkten erreicht. Vor allem jüngere Patientinnen und Patienten, Patientinnen und Patienten mit höherem Bildungsstand sowie Patientinnen und Patienten mit eher geringem Gebrauch von Insulin zeigten statistisch gesehen ein signifikant höheres Wissen in Bezug auf den Diabetes Mellitus. Zudem wurde mittels des „Morisky-Scores“ ein Durchschnittswert von 6,5 hinsichtlich der Adhärenz erzielt. Die Adhärenz zeigte hierbei einen signifikanten Unterschied bezüglich des Bildungsstandes (positive Korrelation). Das erzielte Wissen, ermittelt anhand des Michigan Diabetes Knowledge Test, korrelierte zudem signifikant positiv mit dem Ergebnis des „Morisky-Scores“ (41). Zu einem ähnlichen Ergebnis führte die prä- und post-Interventionsstudie von Magadza et al. mit n=45. Nach der Intervention hinsichtlich der Verbesserung des Wissens über die Erkrankung und Behandlung der arteriellen Hypertonie, verbesserte sich die Medikamentenadhärenz signifikant (42). Zu einem anderen Ergebnis führten die Untersuchungen von Moradkhani et al. und Berry et al. Hierbei erfolgte die Ermittlung des Wissens über das Krankheitsbild der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen mittels des Crohns Colitis knowledge scores (CCKNOW) bzw. zur Ermittlung der Adhärenz mittels des „Morisky-Scores“. Hierbei konnte in beiden Studien bei n=111 bzw. n=201 kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem krankheitsspezifischen Wissen und der Medikamentenadhärenz detektiert werden (13, 14).

Einen besonderen Einfluss auf die Medikamentenadhärenz scheint auch die subjektive Motivation hinsichtlich der Genesung bzw. die subjektive Einstellung zur ausgewählten Medikation zu haben. In ihrer Querschnittstudie bei n=405

Patientinnen und Patienten einer Kohorte mit Diabetes Mellitus Typ 2 konnten Sweileh et al. feststellen, dass insbesondere Diabetiker mit hohem Wissenstand über ihre Erkrankung und mit starker Überzeugung über die Notwendigkeit ihrer Antidiabetika, signifikant stärker adhärent hinsichtlich ihrer Arzneimiteleinahme waren, als Patientinnen und Patienten mit hoher Besorgnis bezüglich möglicher nachteiliger Folgen der antidiabetischen Medikation. Aus dieser Untersuchung kann abgeleitet werden, dass individuelle Überzeugung und Wissenskenntnisse essentielle Faktoren für eine hohe Adhärenz sind (43). Ähnlich ist das Ergebnis von Al-Noumani et al., welche insbesondere den Glauben an die Notwendigkeit einer krankheitsspezifischen Medikation als entscheidenden Faktor für eine gute Adhärenz spezifizierten (44). In unserer Untersuchung detektierten wir hingegen bei eher mäßigem individuellen krankheitsspezifischem Wissen über die CML eine ausnahmslos hohe Adhärenz, sowohl anhand des „Morisky-Scores“ als auch mittels des Fragebogen „A14-Scale“ nach Jank. Hierbei bleibt die Frage offen, inwieweit eine Untersuchung mit einer höheren Patientenzahl zu einem ähnlichen Ergebnis geführt hätte. An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass der international bewährte Fragebogen Test „Morisky-Score“ als standardisiertes psychometrisches Instrument die Adhärenz des jeweiligen Teilnehmers nach subjektivem Ermessen evaluiert und sozial erwünschte Antworten den Gesamteindruck der Medikamentenadhärenz falsch positiv beeinflussen könnten.

Ein weiterer entscheidender Faktor hinsichtlich einer guten Adhärenz scheint die Schulbildung bzw. der Bildungsabschluss zu sein. Patientinnen und Patienten mit niedrigerer Schulbildung zeigen laut der Untersuchung von Ali et al. eine signifikant niedrigere Adhärenz (42). Ein hoher sozioökonomischer Status kann die Wahrscheinlichkeit einer guten Adhärenz entsprechend steigern. Statistisch gesehen sind Patientinnen und Patienten ohne Wissen über ihre Krankheit bis zu 5mal weniger adhärent. Diesbezüglich ist darauf hinzuweisen, dass starke Schwankungen - vor allem unter Berücksichtigung des Bildungs- und Gesundheitssystems - von Land zu Land bzw. von Kontinent zu Kontinent - zu erwarten sind. Das durchschnittliche Bildungsniveau von Menschen aus Europa ist beispielsweise höher als von Menschen aus Afrika (45).

Mittels des „Morisky-Scores“ (8 items) ermittelten auch Olowe et al. anhand einer Patientenkohorte mit medikamentenpflichtiger arterieller Hypertonie

Zusammenhänge zwischen dem Bildungsstand, dem subjektiven krankheitsbezogenen Wissen und der Medikamentenadhärenz (8). Bei n=348 Patientinnen und Patienten konnten hierbei signifikante Assoziationen sowohl zwischen dem Bildungsstand und dem krankheitsspezifischen Wissen über die arterielle Hypertonie, zwischen dem Bildungsstand und dem Adhärenzniveau und dem krankheitsspezifischen Wissen und der Medikamentenadhärenz detektiert werden (8).

Hinsichtlich des Geschlechts und des Patientenalters konnte in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang mit dem Wissen über die CML ermittelt werden. Zu einem ähnlichen Ergebnis führte die Untersuchung von Ung et al. (46). Bei n=126 Patientinnen und Patienten einer Kohorte mit Glaukom konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Patientenalter zum Zeitpunkt der Erkrankung, dem Geschlecht und dem Bildungslevel mit der Medikamentenadhärenz festgestellt werden. Auffällig war hierbei die Tatsache, dass Patientinnen und Patienten mit milderer Symptomatik weniger adhärent waren als solche mit schwererer Symptomatik. Auffällig war zudem, dass Patientinnen und Patienten mit geringerer Erkrankungsdauer (in Jahren) ein höheres Wissen über das Krankheitsbild nachwiesen. Diesbezügliche Ursachen können nur teilweise analysiert bzw. vermutet werden (46).

Im Gegensatz dazu steht die Querschnittstudie von Ramadhani et al. mit n=402 HIV-Patientinnen und Patienten (47). Hierbei zeigten etwas mehr als die Hälfte (55,5 %) aller Patientinnen und Patienten optimale Adhärenz. Insbesondere Frauen waren eher adhärent als Männer. Vor allem Patientinnen und Patienten, welche bereits zwischen 36 und 60 Monaten therapiert wurden, waren eher adhärent als solche, die bisher unter 36 Monaten therapiert wurden. Auffällig war die Tatsache, dass Patientinnen und Patienten, welche keine Auskunft über ihr aktuelles Therapieregime oder weiterführende Therapiemöglichkeiten geben konnten, eine geringere Adhärenz aufwiesen, als jene Patientinnen und Patienten, die über ihr genaues Therapieregime bzw. die limitierten, zukünftigen Therapiemöglichkeiten Auskunft geben konnten. Auch in dieser Studie ist folglich ein erhöhtes krankheitsspezifisches Wissen mit erhöhter Adhärenz assoziiert (48). Ursächliche Faktoren, die zu einer herabgesetzten Adhärenz führen können, sind breit gefächert. Brown et al. beziehen sich hierbei insbesondere auf die suboptimale Gesundheitskompetenz bzw. ein vermindertes

Gesundheitsbewusstsein der Patientinnen und Patienten, eine mangelhafte Einbeziehung der Patientinnen und Patienten in den Behandlungsentscheidungsprozess, aber auch auf Kommunikationsbarrieren bzw. Antipathien zwischen der Patientin bzw. dem Patienten und dem Arzt bzw. dem Behandler. Zudem beeinflusst eine mangelnde Aufklärung durch den Arzt über potentielle Nebenwirkungen der Medikation die Adhärenz negativ. Stetig wechselnde Behandler mit unterschiedlichen Behandlungskonzepten sind an dieser Stelle ebenfalls als Faktor mit negativer Auswirkung auf die Adhärenz zu nennen (47).

Zudem haben Komorbiditäten einen wichtigen Einfluss auf die Adhärenz. Laut einer Querschnittstudie von Dempe et. al mit insgesamt n=606 Patientinnen und Patienten mit koronarer Herzerkrankung sind insbesondere Patientinnen und Patienten mit einer psychischen Störung, wie beispielsweise einer Depression, Risikopatienten für eine verminderte Adhärenz. Statistisch gesehen haben laut Dempe et al. Patientinnen und Patienten mit depressiven Symptomen ein 3,6-fach erhöhtes, Patientinnen und Patienten mit Angstsymptomen ein 3,2-fach erhöhtes und Patientinnen und Patienten mit sowohl Angst- und depressiven Symptomen ein 4,4-fach erhöhtes Risiko für eine Non-Adhärenz (12). Signifikante Assoziationen zwischen Non-Adhärenz und depressiver Symptomatik konnten auch Woodward et al. aufzeigen. Als Patientenkollektiv diente hierbei eine Kohorte von 136 HIV infizierten Männern (49). Analog dazu kamen Levin et al. zu dem Ergebnis, dass psychische Erkrankungen wie bipolare Störungen und starke psychiatrische Symptome mit geringerer Adhärenz korrelieren, vor allem mit Zunahme der Medikamentenanzahl (10). Das Patientenalter und das Geschlecht hingegen standen in dieser Studie nicht im Zusammenhang mit hoher Adhärenz (10). In unserer Untersuchung konnte hinsichtlich des Geschlechts und des Patientenalters ebenfalls keine signifikante Assoziation zum Wissen über die CML oder zu der Adhärenz der Patientinnen und Patienten detektiert werden.

Interessant ist zudem der Zusammenhang von subjektiver Lebensqualität und der Medikamentenadhärenz. Mohsen et al. führten diesbezüglich eine Studie an COPD-Patientinnen und Patienten durch. Insgesamt konnten hierbei 45 % aller Teilnehmer als non-adhärenz klassifiziert werden. Wie zu erwarten, war die durchschnittliche

Lebensqualität - gemessen anhand eines Fragebogens (SGRQ)¹ - bei Patientinnen und Patienten, die unter einer COPD leiden, stark eingeschränkt. Nichtsdestotrotz konnte statistisch keine Assoziation zwischen der Nichteinhaltung der Medikamenteneinnahme und der individuellen Lebensqualität nachgewiesen werden (50).

In einer groß angelegten Studie von Efficace et al. bei n=422 Patientinnen und Patienten zeigte sich, dass chronische Müdigkeit der wichtigste Faktor zu sein scheint, der die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patientinnen und Patienten mit CML, die mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Imatinib behandelt wurden, einschränkt (51). Suboptimales Ansprechen auf den Tyrosinkinaseinhibitor ist signifikant mit geringerer Adhärenz hinsichtlich der Medikamenteneinnahme assoziiert. Essentiell ist entsprechend eine regelmäßige, routinemäßige Kontrolle bzw. Optimierung der Medikamentenadhärenz. Bei genauerer Untersuchung wird deutlich, dass die Nichteinhaltung der Medikamenteneinnahme häufiger ist, als Patientinnen und Patienten, Ärzte und Familienmitglieder annehmen (52). Die Unterstützung durch Angehörige, Freunde oder auch medizinisches Personal hat positiven Einfluss auf die Medikamentenadhärenz. So wird deutlich, dass es signifikante Unterschiede zwischen adhärennten und nicht-adhärennten Patientinnen und Patienten hinsichtlich der sozialen Unterstützung gibt. Wie zu erwarten, geht eine höhere Gesamtunterstützung entsprechend mit höherer Medikamentenadhärenz einher (53, 54). Entscheidend scheint hierbei ebenfalls der sozioökonomische Status zu sein. Insbesondere unverheiratete Patientinnen und Patienten im Alter von unter 65 Jahren mit geringem Einkommen scheinen häufiger weniger adhärennt zu sein als ältere, verheiratete Patientinnen und Patienten mit höherem Einkommen. Zudem ist unzureichendes medikamentenbezogenes Wissen signifikant mit niedrigem Einkommen und geringerer Schulbildung assoziiert (55). Scholz et al. hingegen stellten in ihrer Untersuchung fest, dass der Beziehungsstatus - analog zu unserer Studie - nicht unbedingt mit erhöhter Adhärenz assoziiert ist. Vielmehr steht die Qualität der Beziehung im Vordergrund und scheint somit ein signifikanter Prädiktor für eine gute Adhärenz zu sein. Hierbei konnte eine signifikante Assoziation zwischen Beziehungsqualität und der Medikamentenadhärenz aufgezeigt werden. Den größten Einfluss auf die Adhärenz

¹ SGRQ Test zur Evaluation der Lebensqualität (St. George's Respiratory Questionnaire)

haben hierbei statistisch gesehen Ehefrauen auf ihre Männer, die sich in einer Beziehung mit hoher Qualität bzw. Zufriedenheit befinden (56). In unserer Studie konnten wir zusätzlich feststellen, dass höheres Wissen über die CML signifikant mit geringerer wahrgenommener Bedrohlichkeit durch das Krankheitsbild assoziiert war. Das subjektive Wissen war hierbei unabhängig vom Alter der Patientin bzw. des Patienten. In ihrer ausgedehnten Querschnittstudie mit n=9292 Patientinnen und Patienten untersuchten Feehan et al. anhand des „Morisky-Scores“ (8 Items) die Medikamentenadhärenz (57). Vergleichbar mit der o.g. Untersuchung von Johnson et al. ist hierbei die Tatsache, dass Non-Adhärenz insbesondere mit geringerem Alter assoziiert war (57). Junges Alter, geringe Krankheitsdauer sowie Personen aus gescheiterten Beziehungen in Kombination mit schlechter familiärer Unterstützung und unzureichendem Zugang zu Medikamenten wurden in der Studie von Pirdehghan et al. ebenfalls als entscheidende Prädiktoren für eine verminderte Adhärenz konkretisiert (58). Hierbei wurden 300 Patientinnen und Patienten mit Diabetes Mellitus hinsichtlich ihrer Medikamentenadhärenz untersucht. Vor allem spielt der Glaube an die Notwendigkeit der Medikation sowie der Glaube an die Effektivität der Medikation eine entscheidende Rolle im Hinblick auf eine hohe Adhärenz (58). In einer groß angelegten Studie von Ladin et al. (n=9102) konnte herausgefunden werden, dass der Erfolg nach Organtransplantation nicht signifikant mit dem Familienstand korrelierte (56). Zudem scheint es so, als wenn soziale Unterstützung im Allgemeinen eher schwach mit guter Medikamentenadhärenz und dem Transplantationserfolg zu assoziieren ist (59). Eindeutiger fällt das Ergebnis von Gu et al. anhand einer Kohorte von 412 Patientinnen und Patienten mit dem Krankheitsbild des Diabetes mellitus Typ II aus. Hierbei wird die soziale Unterstützung als zentrales Element hinsichtlich guter Adhärenz gesehen (60).

Wie bereits in o.g. Studien erwähnt, sind depressive Symptome als Komorbidität mit höherer Non-Adhärenz verbunden. Ergänzend konnten Osborn et al. anhand ihrer Patientenkohorte bei n=139 Patientinnen und Patienten feststellen, dass weniger soziale Unterstützung mit erhöhter depressiver Symptomatik korrelierte. Unter Berücksichtigung der genannten Untersuchungen lässt sich an dieser Stelle schlussfolgern, dass ein Mangel an sozialer Unterstützung in Kombination mit depressiver Symptomatik starke Risikofaktoren für verminderte Adhärenz sein können (61).

Der Großteil der Patientinnen und Patienten unserer Studie befand sich im Untersuchungszeitraum in First-line TKI-Therapie. Als biologische Validation für die Medikamentenadhärenz wurde das molekulare Ansprechen auf den TKI benutzt. Gemäß der ELN-Leitlinien zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CML stellt das Erreichen einer „Major Molecular Response“ (MMR=BCR-ABL / c-ABL-Ratio $\leq 0,1\%$) ein optimales Therapieansprechen dar (26, 27). Bei 34 Patientinnen und Patienten (77,3 %) konnte ein optimales Therapieansprechen in den 12 Monaten vor der Datenerhebung nachgewiesen werden. Das molekulare Ansprechen von 6 Patientinnen und Patienten (13,6 %) schwankte ohne Verlust der MMR. Bei 4 Patientinnen und Patienten (9,1 %) wurde ein Therapieversagen (nach ELN-Empfehlungen) deutlich. Das molekulare Ansprechen in den vergangenen 12 Monaten vor Beginn der Untersuchung korreliert signifikant mit dem initialen molekularen Ansprechen. Die Auswertung ergab für die Patientinnen und Patienten fast durchgängig eine gute Medikamentenadhärenz. Eine Assoziation zwischen den Ergebnissen der Adhärenz-Fragebögen und dem molekularen Ansprechen konnte nicht nachgewiesen werden.

Untersucht wurde auch das Wissen über die CML. Die Fragen wurden aus einer Novartis Patienten-Broschüre zusammengestellt. Insgesamt zeigten ein Viertel der Patientinnen und Patienten gute bis befriedigende Kenntnisse. Das vorhandene Wissen geht zumeist auf die Ausführungen der behandelnden Onkologen zurück. Mehr als 50% der Patientinnen und Patienten wünschen sich mehr Informationen zur CML und deren Behandlung. Der Onkologe besitzt an dieser Stelle eine zentrale Funktion hinsichtlich der Wissensvermittlung über die CML an die Patientin bzw. den Patienten. Andererseits scheint in dieser Studie das individuelle Wissen die Medikamentenadhärenz kaum zu beeinflussen. Unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage (s.o.) und unabhängig vom Krankheitsbild, besitzt das individuelle Wissen dennoch einen signifikanten Einfluss auf die Medikamentenadhärenz. Gezielte Patienten-Schulungen zur Verbreiterung des individuellen Wissens wären an dieser Stelle nur ein Beispiel für Interventionsmaßnahmen. Ein Zusammenhang zwischen dem Vergessen der Einnahme entsprechender CML Medikation und dem BCR-ABL Wert konnte in dieser Studie nicht festgestellt werden. Dies liegt vermutlich daran, dass ein Vergessen der Einnahme von Individuen aus der Kohorte aus sozial erwünschtem Grund nicht ehrlich beantwortet wurde oder bei einer relativ kleinen

Probandenanzahl statistisch keine Korrelation zu einem suboptimalen Therapieansprechen nachweisbar ist.

Das Ziel der vorliegenden Studie war die Erfassung der Therapietreue und darauf Einfluss nehmender Faktoren bei Patientinnen und Patienten mit CML. Einschränkung der Aussagekraft der hier vorliegenden Studie resultiert aus der relativ kleinen Anzahl auswertbarer Fragebögen (n=44 bei der ersten Befragung) sowie der Dropout-Quote. Beides erschwert den Nachweis von statistisch signifikanten Assoziationen zwischen geringer Adhärenz und molekularem Ansprechen auf die TKI-Therapie sowie die Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die Adhärenz. An dieser Stelle wäre - hinsichtlich der Vergrößerung der Patientenkohorte - eine Ausweitung der Erhebung über die Grenzen Mecklenburg-Vorpommerns hinweg sinnvoll. Eine Reduktion des Umfangs der Fragebogen-Unterlagen zur Motivationssteigerung wäre ein weiterer Ansatz zur Vergrößerung der Studienkohorte. Neben dem Fragebogen „A14-Scale“ nach Jank wurde der „Morisky-Score“ mit 4 Fragen als psychometrisches Instrument zur Evaluation der Adhärenz genutzt. Hierbei böte es sich an, in einer weiteren Studie den „Morisky-Score“ mit insgesamt 8 Fragen zu nutzen, um spezifischer und differenzierter die Medikamentenadhärenz ermitteln zu können. Gleichzeitig könnte mit einer ausgedehnteren Fragebogenbatterie die spezifischere Detektion von individuellen Barrieren und Hindernissen für eine gute Adhärenz ermöglicht werden. Folglich können gezielte Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz veranlasst werden.

Wie von der WHO differenziert in die bereits genannten 5 Störfaktoren der Adhärenz, lassen sich auch die Einflussfaktoren gemäß der aktuellen Studienlage einteilen. Zentrale Elemente mit Einfluss auf die Adhärenz sind zudem Komorbiditäten - mit besonderer Berücksichtigung von psychiatrischen Erkrankungsbildern -, das individuelle, krankheitsbezogene Wissen der Patientin bzw. des Patienten und Aspekte hinsichtlich des sozialen Umfeldes und der sozialen Unterstützung. Diese Aspekte gehen häufig mit dem sozioökonomischen Status einher. Auch wenn die meisten aktuellen Studien in Bezug auf die Medikamentenadhärenz eher im Zusammenhang mit Volkskrankheiten, wie Diabetes Mellitus, arterieller Hypertonie oder koronaren Herzerkrankungen durchgeführt wurden, sind die Ergebnisse dieser Untersuchungen durchaus auf das Krankheitsbild der CML übertragbar. Entscheidend ist es an dieser Stelle, Komorbiditäten wie z.B. depressive Symptome

zu erfassen und durch enge Anbindung an psychologische/psychiatrische Kollegen mit zu betreuen. Darüber hinaus sind ein stabiles soziales Umfeld, ein gutes Arzt-Patienten-Verhältnis sowie die subjektive Motivation einer jeden Patientin bzw. eines jeden Patienten zentrale Säulen einer guten Adhärenz und bieten gleichzeitig Ansatzpunkte für Interventionen zur Steigerung derselben.

6. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Studie war zum einen die retrospektive Abbildung der qPCR-Werte von BCR-ABL und der Medikamentenadhärenz und zum anderen die Identifikation von Einflussfaktoren und Prädiktoren für die Medikamentenadhärenz von Patientinnen und Patienten mit Chronischer Myeloischer Leukämie. Als Parameter des molekularen Therapieansprechens wurden Ergebnisse der routinemäßig durchgeführten Bestimmungen der BCR-ABL-Werte erfasst. Zur Bestimmung der Adhärenz dienten standardisierte psychometrische Instrumente, welche zu einer Fragebogenbatterie zusammengefasst wurden.

Von 13 onkologischen Praxen und Kliniken in Mecklenburg-Vorpommern, welche sich initial bereit erklärt hatten, nahmen sieben Einrichtungen an der Studie teil. Aus diesen sieben onkologischen Behandlungseinrichtungen konnten die Fragebögen von 44 Patienten in die Untersuchung mit einbezogen werden. Insgesamt wurden drei Befragungen durchgeführt in einem Abstand von jeweils einem Jahr. Der Großteil der Patientinnen und Patienten befand sich im Untersuchungszeitraum in First-line TKI-Therapie. Als biologische Validation für die Medikamentenadhärenz wurde das molekulare Ansprechen auf den TKI benutzt. Gemäß der ELN-Leitlinien zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit CML stellt das Erreichen einer „Major Molecular Response“ ($MMR = BCR-ABL / ABL-Ratio \leq 0,1 \%$) ein optimales Therapieansprechen dar. Bei 34 Patientinnen und Patienten (77,3 %) konnte ein optimales Therapieansprechen in den 12 Monaten vor der Datenerhebung nachgewiesen werden. Das molekulare Ansprechen von 6 Patientinnen und Patienten (13,6 %) schwankte ohne Verlust der MMR. Bei 4 Patientinnen und Patienten (9,1 %) wurde ein Therapieversagen (nach ELN-Empfehlungen) deutlich. Das molekulare Ansprechen in den vergangenen 12 Monaten vor Beginn der Untersuchung korrelierte signifikant mit dem initialen molekularen Ansprechen. Die Auswertung ergab laut Patienten-Selbsteinschätzung eine fast durchgängig gute Medikamentenadhärenz. Ein Zusammenhang zwischen Adhärenz-Selbsteinschätzung und dem molekularen Ansprechen konnte nicht nachgewiesen werden.

Untersucht wurde auch das Patientenwissen über die CML. Insgesamt zeigte ein Viertel der Patientinnen und Patienten gute bis befriedigende Kenntnisse. Das vorhandene Wissen geht zumeist auf die Informationen der behandelnden

Onkologen zurück. Mehr als 50 % der Patientinnen und Patienten wünscht sich mehr Informationen zur CML und deren Behandlung. Entgegen der aktuellen Studienlage scheint das individuelle Wissen die Medikamentenadhärenz in unserer Studie kaum zu beeinflussen. In unserer Studie konnten wir allerdings feststellen, dass höheres Wissen über die CML signifikant mit geringerer wahrgenommener Bedrohlichkeit durch die CML korrelierte. Hinsichtlich des Geschlechts und des Patientenalters konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem Wissen über die CML detektiert werden. Patientinnen und Patienten mit geringerer Erkrankungsdauer zeigten ein höheres Wissen über das Krankheitsbild der CML. Wichtig ist es, Komorbiditäten wie depressive Symptome durch enge Anbindung an psychologische Zentren mit zu betreuen. Ein stabiles soziales Umfeld, ein gutes Arzt-Patienten-Verhältnis sowie eine starke subjektive Motivation einer jeden Patientin bzw. eines jeden Patienten sind sicherlich zentrale Säulen einer guten Adhärenz. Diese Faktoren bieten gleichzeitig Ansatzpunkte für Interventionen zur Steigerung der Therapietreue.

7. Summary

The aim of the study was on the one hand the retrospective evaluation of the qPCR values of BCR-ABL and the drug adherence and on the other hand the identification of influencing factors and predictors for the drug adherence of patients with chronic myeloid leukemia.

In this regard, routine determinations of the BCR-ABL values were documented and analyzed. Standardized psychometric instruments, which were combined into a questionnaire battery, were used to determine the adherence.

Of the 13 oncological practices and clinics in Mecklenburg-Western Pomerania that had initially agreed, seven took part. A total of 44 questionnaires from these seven oncological treatment facilities were included in the study. A total of three surveys were carried out at yearly intervals. The majority of the patients were in first-line TKI therapy during the study period. The molecular response to TKI was used as a biological validation for drug adherence. According to the ELN guidelines for the treatment of patients with CML, the achievement of a "Major Molecular Response" (MMR = BCR-ABL / ABL ratio \leq 0.1%) represents an optimal therapeutic response. In 34 patients (77.3%) an optimal therapy response could be demonstrated in the 12 months before the data collection. The molecular response of 6 patients (13.6%) fluctuated without loss of MMR. Treatment failure (according to ELN recommendations) was evident in 4 patients (9.1%). The molecular response in the past 12 months before the start of the study correlated significantly with the initial molecular response. The analysis of the patients' self-assessment for adherence showed almost always high medication adherence. An association with the molecular response could not be proven.

Patients' knowledge of the CML was also examined. Overall, a quarter of the patients showed good to satisfactory knowledge. The existing knowledge mostly goes back to the explanations of the treating oncologists. More than 50% of patients asked for more information about CML and its treatment. In contrast to results from other studies, individual knowledge hardly seems to influence drug adherence in our study cohort. This is probably due to the small sample size. In our study, we found that a better knowledge of the CML correlated significantly with a lower perceived threat from the CML. With regard to gender and patient age, no significant association with

knowledge of CML could be detected. Patients with a shorter duration of illness showed a better knowledge of the clinical picture of CML. In order to improve adherence, it is important to look after comorbidities, such as depressive symptoms, through close links to psychological centers. A stable social environment, a good doctor-patient relationship and the subjective motivation of each patient are certainly central pillars of good adherence. At the same time, these factors offer starting points for interventions to increase adherence.

8. Literaturverzeichnis

1. WHO. Adherence to Long Term-Therapies: Evidence for Action. In: WorldHealthOrganization, editor. Geneva, Switzerland 2003. p. 2-43.
2. Rand CS. Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia. *The American journal of cardiology*. 1993;72(10):68d-74d.
3. Marin D, Bazeos A, Mahon FX, Eliasson L, Milojkovic D, Bua M, et al. Adherence is the critical factor for achieving molecular responses in patients with chronic myeloid leukemia who achieve complete cytogenetic responses on imatinib. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(14):2381-8.
4. Haynes RB, Sackett DL, Gibson ES, Taylor DW, Hackett BC, Roberts RS, et al. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. *Lancet (London, England)*. 1976;1(7972):1265-8.
5. Gorenai V, Schönemark M. P., Hagen A. Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg. In: (DIMDI) DfMDul, editor. Köln 2007. p. 15-22.
6. Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Medication adherence and persistence: a comprehensive review. *Advances in therapy*. 2005;22(4):313-56.
7. Pinzone HA, Carlson BW, Kotses H, Creer TL. Prediction of asthma episodes in children using peak expiratory flow rates, medication compliance, and exercise data. *Annals of allergy*. 1991;67(5):481-6.
8. Olowe OA, Ross AJ. Knowledge, adherence and control among patients with hypertension attending a peri-urban primary health care clinic, KwaZulu-Natal. *African journal of primary health care & family medicine*. 2017;9(1):e1-e7.
9. Rose LE, Kim MT, Dennison CR, Hill MN. The contexts of adherence for African Americans with high blood pressure. *Journal of advanced nursing*. 2000;32(3):587-94.
10. Levin JB, Krivenko A, Bukach A, Tatsuoka C, Cassidy KA, Sajatovic M. A Reexamination of Nonpsychiatric Medication Adherence in Individuals With Bipolar Disorder and Medical Comorbidities. *The Journal of nervous and mental disease*. 2017;205(3):182-7.
11. Ciechanowski PS, Katon WJ, Russo JE. Depression and diabetes: impact of depressive symptoms on adherence, function, and costs. *Archives of internal medicine*. 2000;160(21):3278-85.
12. Dempe C, Junger J, Hoppe S, Katzenberger ML, Moltner A, Ladwig KH, et al. Association of anxious and depressive symptoms with medication nonadherence in patients with stable coronary artery disease. *Journal of psychosomatic research*. 2013;74(2):122-7.
13. Berry AC, Dholaria K, Czul-Gurdian F, Forster E, Chittajallu V, Graff E, et al. Relationship Between Patient Knowledge and Medication Adherence in Inflammatory Bowel Disease. *Inflammatory bowel diseases*. 2017;23(6):E39-e40.
14. Moradkhani A, Kerwin, Lauren, Drudley-Brown, Sharon, Tabibian, James H. Disease-Specific Knowledge, Coping, and Adherence in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Digestive Diseases and Sciences*. 2011;56:2972-7.
15. Kyngas H, Duffy ME, Kroll T. Conceptual analysis of compliance. *Journal of clinical nursing*. 2000;9(1):5-12.
16. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Medical care*. 1986;24(1):67-74.

17. Jank S, Bertsche T, Schellberg D, Herzog W, Haefeli WE. The A14-scale: development and evaluation of a questionnaire for assessment of adherence and individual barriers. *Pharmacy world & science : PWS*. 2009;31(4):426-31.
18. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, Claesson C. The Brief Medication Questionnaire: a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient education and counseling*. 1999;37(2):113-24.
19. 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.
20. Goetzmann L, Klaghofer R, Spindler A, Wagner-Huber R, Scheuer E, Buddeberg C. [The "Medication Experience Scale for Immunosuppressants" (MESI): initial results for a new screening instrument in transplant medicine]. *Psychotherapie, Psychosomatik, medizinische Psychologie*. 2006;56(2):49-55.
21. DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Medical care*. 2004;42(3):200-9.
22. Ansell BJ. Not getting to goal: the clinical costs of noncompliance. *Journal of managed care pharmacy : JMCP*. 2008;14(6 Suppl B):9-15.
23. Herold G. *Leukämien*. Innere Medizin. Köln: Dr. med. Gerd Herold; 2016. p. 101-4.
24. Hochhaus A, Baerlocher GM, Brümmendorf TH, Coutre PI, Metzler M, Petzer A, et al. *Onkopedia Leitlinie - Chronische Myeloische Leukämie (CML) Berlin 2018* [Available from: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/chronische-myeloische-leukaemie-cml/@@guideline/html/index.html>] (Zugriff am 10.05.2020).
25. Baccarani M, Saglio G, Goldman J, Hochhaus A, Simonsson B, Appelbaum F, et al. Evolving concepts in the management of chronic myeloid leukemia: recommendations from an expert panel on behalf of the European LeukemiaNet. *Blood*. 2006;108(6):1809-20.
26. Baccarani M, Deininger MW, Rosti G, Hochhaus A, Soverini S, Apperley JF, et al. European LeukemiaNet recommendations for the management of chronic myeloid leukemia: 2013. *Blood*. 2013;122(6):872-84.
27. Baccarani M, Cortes J, Pane F, Niederwieser D, Saglio G, Apperley J, et al. Chronic myeloid leukemia: an update of concepts and management recommendations of European LeukemiaNet. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(35):6041-51.
28. Hanfstein B, Shlyakhto V, Lauseker M, Hehlmann R, Saussele S, Dietz C, et al. Velocity of early BCR-ABL transcript elimination as an optimized predictor of outcome in chronic myeloid leukemia (CML) patients in chronic phase on treatment with imatinib. *Leukemia*. 2014;28(10):1988-92.
29. Muller MC, Cross NC, Erben P, Schenk T, Hanfstein B, Ernst T, et al. Harmonization of molecular monitoring of CML therapy in Europe. *Leukemia*. 2009;23(11):1957-63.
30. Sauße S, Müller MC, Hehlmann R, Hochhaus A. Aktuelle Empfehlungen des EuropeanLeukemiaNet zum Management der CML. *Kompetenznetz „Akute und chronische Leukämien“*. 2013:13-4.
31. Hanfstein B, Muller MC, Hehlmann R, Erben P, Lauseker M, Fabarius A, et al. Early molecular and cytogenetic response is predictive for long-term progression-free and overall survival in chronic myeloid leukemia (CML). *Leukemia*. 2012;26(9):2096-102.
32. Cross NC, White HE, Muller MC, Saglio G, Hochhaus A. Standardized definitions of molecular response in chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2012;26(10):2172-5.

33. Cross NC, White HE, Colomer D, Ehrencrona H, Foroni L, Gottardi E, et al. Laboratory recommendations for scoring deep molecular responses following treatment for chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2015;29(5):999-1003.
34. Herdegen T, Böhm R, Culman J, Gohlke P, Luippold G, Wätzig V. *Pharmakologie und Toxikologie. Zytostatika*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2014. p. 546-7.
35. Druker BJ. Translation of the Philadelphia chromosome into therapy for CML. *Blood*. 2008;112(13):4808-17.
36. Hochhaus A, O'Brien SG, Guilhot F, Druker BJ, Branford S, Foroni L, et al. Six-year follow-up of patients receiving imatinib for the first-line treatment of chronic myeloid leukemia. *Leukemia*. 2009;23(6):1054-61.
37. NovartisPharmaGmbH. Informationsbroschüre: Perspektiven fürs Leben - Ein Ratgeber für CML-Patienten. Nürnberg 2007.
38. Hochhaus A, Sauße S, Müller M. Chronische Myeloische Leukämie - Ratgeber für Patienten. Deutsche Leukämie- & Lymphom-Hilfe. Bonn 2012.
39. IBM C. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0 Armonk, NY: IBM Corp.; 2019 [Available from: <https://www.ibm.com/de-de/products/spss-statistics>] (Zugriff am 11.05.2020).
40. Lea CS, Bohra S, Moore T, Passwater C, Liles D. Exploring behaviors, treatment beliefs, and barriers to oral chemotherapy adherence among adult leukemia patients in a rural outpatient setting. *BMC research notes*. 2018;11(1):843.
41. Al-Qazaz HK, Sulaiman, Syed A., Hassali, Mohamed A., Shafie, Asrul A., Sundram, Shameni, Al-Nuri, Rana, Saleem, Fahad. Diabetes knowledge, medication adherence and glycemic control among patients with type 2 diabetes. *International Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;33:1028-35.
42. Magadza C, Radloff, S.E., Srinivas, S. C., Pgdhe, D. The effect of an educational intervention on patients' knowledge about hypertension, beliefs about medicines, and adherence. *Research in Social and Administrative Pharmacy*. 2009;5:363-75.
43. Sweileh WM, Zyoud SH, Abu Nab'a RJ, Deleq MI, Enaia MI, Nassar SM, et al. Influence of patients' disease knowledge and beliefs about medicines on medication adherence: findings from a cross-sectional survey among patients with type 2 diabetes mellitus in Palestine. *BMC public health*. 2014;14:94.
44. Al-Noumani H, Wu JR, Barksdale D, Alkhasawneh E, Knafl G, Sherwood G. Relationship Between Medication Adherence and Health Beliefs Among Patients with Hypertension in Oman: Pilot study. *Sultan Qaboos University medical journal*. 2017;17(3):e329-e33.
45. Ali M, Alemu T, Sada O. Medication adherence and its associated factors among diabetic patients at Zewditu Memorial Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *BMC research notes*. 2017;10(1):676.
46. Ung C, Zhang E, Alfaro T, Murakami Y, Zhang M, Seider MI, et al. Glaucoma severity and medication adherence in a county hospital population. *Ophthalmology*. 2013;120(6):1150-7.
47. Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clinic proceedings*. 2011;86(4):304-14.
48. Ramadhani HO, Muiruri C, Maro VP, Omondi M, Mushi JB, Lirhunde ES, et al. Association of knowledge on ART line of treatment, scarcity of treatment options and adherence. *BMC health services research*. 2016;16:265.
49. Woodward EN, Pantalone, David W. The Role of Social Support and Negative Affect in Medication Adherence for HIV-Infected Men Who Have Sex With Men. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*. 2012;23.

50. Mohsen S, Hanafy FZ, Fathy AA, El-Gilany AH. Nonadherence to treatment and quality of life among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung India : official organ of Indian Chest Society*. 2019;36(3):193-8.
51. Efficace F, Baccarani M, Breccia M, Cottone F, Alimena G, Deliliers GL, et al. Chronic fatigue is the most important factor limiting health-related quality of life of chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *Leukemia*. 2013;27(7):1511-9.
52. Noens L, van Lierde MA, De Bock R, Verhoef G, Zachee P, Berneman Z, et al. Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study. *Blood*. 2009;113(22):5401-11.
53. Gardenier D, Andrews, Claire M., Thomas, David C., Bookhardt-Murray, L. Jeannine, Fitzpatrick, Joyce J. . Social Support and Adherence: Differences Among Clients in an AIDS Day Health Care Program. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*. 2010;21:75-85.
54. Pepper JK, Carpenter, Delesha, M., DeVellis, Robert F. Does adherence-related support from physicians and partners predict medication adherence for vasculitis patients? *Journal of Behavioral Medicine*. 2012;35:115-23.
55. Johnson VR, Jacobson, Kara L., Gazmararian, Julie A.m Blake, Sarah C. Does social support help limited-literacy patients with medication adherence? A mixed methods study of patients in the Pharmacy Intervention for Limited Literacy (PILL) Study. *Patient Education and Counseling*. 2010;79:14-24.
56. Scholz U, Klaghofer, Richard, Dux, Raphaela, Roellin, Michaela, Boehler, Annette, Muellhaupt, Beat, Noll, Georg, Wüthrich, Rudolf P., Goetzmann, Lutz. Predicting intentions and adherence behavior in the context of organ transplantation: Gender differences of provided social support. *Journal of Psychosomatic Research*. 2012;72:214-9.
57. Feehan M, Morrison MA, Tak C, Morisky DE, DeAngelis MM, Munger MA. Factors predicting self-reported medication low adherence in a large sample of adults in the US general population: a cross-sectional study. *BMJ open*. 2017;7(6):e014435.
58. Pirdehghan A, Poortalebi N. Predictors of Adherence to Type2 Diabetes Medication. *Journal of research in health sciences*. 2016;16(2):72-5.
59. Ladin K, Daniels A, Osani M, Bannuru RR. Is social support associated with post-transplant medication adherence and outcomes? A systematic review and meta-analysis. *Transplantation reviews (Orlando, Fla)*. 2018;32(1):16-28.
60. Gu L, Wu S, Zhao S, Zhou H, Zhang S, Gao M, et al. Association of Social Support and Medication Adherence in Chinese Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(12).
61. Osborne CY, Edege, Leonard E. The relationship between depressive symptoms and medication nonadherence in type 2 diabetes: the role of social support. *General Hospital Psychiatry*. 2012;34:249-53.

9. Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1 Diagnostische Untersuchungsmethoden	9
Tabelle 2 Response Definitionen	12
Tabelle 3 Definition von optimalem Ansprechen, Versagen und Warnsignal unter First-line Therapie unter Berücksichtigung der BCR-ABL-Wert Bestimmung	13
Tabelle 4 Kodierung für BCR-ABL/ABL-Ratio in den letzten 12 Monaten vor Befragung	21
Tabelle 5 Soziodemographische, krankheits- und therapiebezogene Merkmale der Untersuchungsstichprobe (n=44) der ersten Befragung (rein deskriptiv)	27
Tabelle 6 Aktuelle TKI Therapielinie	28
Tabelle 7 Initiales molekulares Ansprechen	29
Tabelle 8 Molekulares Ansprechen (BCR-ABL-Last) in den vergangenen 12 Monaten bei n=44	30
Tabelle 9 Häufigkeiten der codierten BCR-ABL-Werte vor der jeweiligen Befragung (MMR=0,01%)	30
Tabelle 10 Mittelwertbestimmung der BCR-ABL-Last der 1. Befragung	31
Tabelle 11 Mittelwerte der BCR-ABL-Werte über alle drei Befragungen bei n=13 ...	31
Tabelle 12 Häufigkeitstabelle: Auswertung „A14-Scale“ nach Jank	32
Tabelle 13 Verarbeitete Fälle: Zusammenhang codierter BCR-ABL-Wert der 1. Befragung mit „A14-Scale“ nach Jank	33
Tabelle 14 Zusammenhang zwischen codiertem BCR-ABL-Wert der 1. Befragung und nicht - intentionaler Non-Adhärenz (Vergesslichkeit)	33
Tabelle 15 Zusammenhang zwischen codiertem BCR-ABL-Wert der 1. Befragung und durch den Patienten selbständig veränderter Dosierung	34
Tabelle 16 Zusammenhang zwischen codiertem BCR-ABL-Wert der 1. Befragung und Non- Adhärenz durch alltägliche Hindernisse	34

Tabelle 17 Zusammenhang zwischen codiertem BCR-ABL-Wert der 1. Befragung und negativer Einstellung zu CML Medikamenten.....	35
Tabelle 18 Mittelwerte und Standardabweichungen zur Adhärenz in den 3 Befragungen („Morisky-Score“)	36
Tabelle 19 Darstellung der Adhärenz ermittelt anhand des „Morisky-Scores“	36
Tabelle 20 Mittelwerte über den Wissensstand aller drei Befragungen	38
Tabelle 21 Erreichte Punktzahl im CML-Wissenstest	38

10. Verzeichnis der Grafiken

Grafik 1: Prozentualer Anteil der Patientinnen und Patienten, welche mehr Informationen über das Krankheitsbild der CML wünschen.....	37
Grafik 2: Erreichte Punktzahl der Patientinnen und Patienten im Wissenstest für die erste Befragung bei n=44	39
Grafik 3: Zusammenhang des Wissens über die CML und der subjektiv wahrgenommenen Bedrohlichkeit	39

11. Danksagung

Ich möchte insbesondere meinem Doktorvater Herrn PD Dr. Carsten Hirt für die Ermöglichung und Betreuung dieser Arbeit danken.

Er stand mir jederzeit mit seiner fachlichen Expertise zur Seite. Seine hervorragende Betreuung und konstruktiven Anregungen schätze ich sehr.

Weiterhin danke ich meiner Erstbetreuerin Frau Dr. Britta Buchhold für ihre Hilfestellung bei der statistischen Auswertung und Datenerhebung. Auch sie stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.

Zusätzlich danke ich meinem langjährigen Schulfreund Ole für seine Unterstützung bei der Formatierung meiner Arbeit.

Besonderer Dank gilt meiner Freundin Mirna für ihre Liebe und ihren Rückhalt. Für ihre ständige Unterstützung und Motivation während meines Studiums und der Anfertigung dieser Arbeit.

Mein größter Dank gilt meinen Eltern für ihre liebevolle und bedingungslose Unterstützung während meines Zweitstudiums.

Abschließend bedanke ich mich bei Novartis Pharma GmbH für die Unterstützung dieser Studie sowie bei allen Patientinnen und Patienten und den beteiligten Studienärztinnen und Ärzten, da durch ihre Teilnahme die Durchführung dieser Studie überhaupt ermöglicht werden konnte.

12. Lebenslauf

13. Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

14. Anhang

Anlage 1: Fragebogen „A14-Scale“ nach Jank

Die formulierten 14 Fragen lauteten hierbei folgendermaßen:

Wenn ich Nebenwirkungen von meinem CML-Medikament bekomme, höre ich ganz auf, es zu nehmen.

Wenn ich Nebenwirkungen von meinem CML-Medikament bekomme, nehme ich es für eine Weile nicht (Tage oder Wochen).

Wenn meine Erkrankung sich verschlimmert hat, erhöhe ich selbst die Dosis meines CML-Medikaments.

Wenn mein CML-Medikament nicht wirkt, höre ich ganz auf, es zu nehmen.

Wenn es die Umstände erfordern, nehme ich eine Extra-Dosis oder lasse eine Dosis aus (z.B. wegen einer Reise).

Wenn meine Erkrankung sich gebessert hat, höre ich ganz auf, das CML-Medikament zu nehmen.

Wenn meine Erkrankung sich gebessert hat, nehme ich mein CML-Medikament für eine Weile nicht (Tage oder Wochen).

Wenn es mir zu teuer wird, mein CML-Medikament (bzw. die Zuzahlung) zu bezahlen, höre ich ganz auf, es zu nehmen.

Damit die Packung länger reicht, nehme ich mein CML-Medikament weniger häufig ein oder nehme es für eine Weile nicht.

Wenn ich nicht rechtzeitig dazu komme, ein neues Rezept vom Arzt zu holen, nehme ich mein CML-Medikament für eine Weile nicht.

Ich nehme mein Medikament gar nicht ein, weil ich es nicht gut finde, jede Erkrankung mit Medikamenten zu behandeln

Ab und zu setze ich mein CML-Medikament für eine Weile aus, weil ich es nicht gut finde, ständig Medikamente zu nehmen.

Ich vergesse es, mein CML Medikament einzunehmen.

Aufgrund körperlicher Beschwerden kann ich mein CML-Medikament nicht einnehmen (z.B. weil ich die Packung nicht öffnen oder die Tablette nicht schlucken kann).

Anlage 2: Wissenstest CML

Wie viele Phasen hat eine CML?

Die Ursache für eine CML ist eine erworbene Veränderung der Gene in ...?

Die CML ist eine chronische Erkrankung der ...?

Wer ist häufiger von einer CML betroffen ...? (Männer oder Frauen, bzw. gleich)

Am häufigsten wird die CML im Alter von ... Jahren diagnostiziert.

Die einzige Behandlungsmöglichkeit, die die Chance auf Heilung der CML beinhaltet, ist ...?

Die chronische Phase der CML dauert unbehandelt durchschnittlich ...?

Eine Blastenkrise ist ...?

Die am besten bewährte Therapie in der chronischen Phase der CML ist ...?

Tyrosinkinase- Hemmer (z.B. Glivec®, Tasigna®, Sprycel®) verhindern das unkontrollierte Ausbreiten von ...?

Warum ist die regelmäßige Einnahme von Tyrosinkinase- Hemmern wichtig ...?

Woran erkennt der Arzt, dass das Medikament wirkt ...?

Was passiert, wenn die Therapie mit Tyrosinkinase- Hemmern nicht anschlägt ...?