

Urologie 2024 · 63:284–287  
<https://doi.org/10.1007/s00120-024-02292-9>  
Angenommen: 19. Januar 2024  
Online publiziert: 2. Februar 2024  
© The Author(s), under exclusive licence to  
Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
Springer Nature 2024

DGU URO EVIDENCE



# Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz der immunsuppressiven Therapie nach Organtransplantationen

Karl Georg Sommer<sup>1</sup> · Laila Schneidewind<sup>2</sup><sup>1</sup> Inselspital Bern, Universitätsklinik für Urologie, Bern, Schweiz<sup>2</sup> Klinik für Innere Medizin C – Hämatologie/Onkologie, Universitätsmedizin Greifswald, Greifswald, Deutschland

## Originalpublikation

Mellon L, Doyle F, Hickey A, Ward KD, de Freitas DG, McCormick PA, O'Connell O, Conlon P. Interventions for increasing immunosuppressant medication adherence in solid organ transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022 Sep 12;9(9):CD012854.

## Übersetzung

**Hintergrund.** Ein wesentliches Problem nach solider Organtransplantation ist die mangelnde Adhärenz einer immunsuppressiven Therapie, insbesondere wegen der damit verbundenen Gefahr des Transplantatversagens. Dabei ist die Adhärenz einer immunsuppressiven Therapie ein beeinflussbarer Faktor des Patientenverhaltens, und es gibt verschiedene Ansätze zur Steigerung der Adhärenz, einschließlich mehrteiliger Interventionen. Bisher gab es allerdings wenige Untersuchungen zur Effektivität von Interventionen zur Steigerung der Adhärenz der immunsuppressiven Therapie.

**Ziele.** Dieser Review betrachtet den Nutzen und die Risiken von Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz immunsuppressiver Therapien bei Empfängern von soliden Organtransplantationen, inklusive Erwachsenen und Kindern mit Herz-, Lungen-, Niere-, Leber- und Pankreastransplantation.

**Suchmethodik.** Es wurden das Cochrane Kidney und Transplant Register of Studies bis zum 14. Oktober 2021 durchsucht. Der zuständige Informationsspezialist nutze hierfür für diesen Review relevante Suchbegriffe.

Studien innerhalb dieses Registers wurden identifiziert durch eine Suche in den Datenbanken CENTRAL, MEDLINE und EMBASE sowie über Konferenzbeiträge, das Suchportal des International Clinical Trial Register (ICTRP) und ClinicalTrials.gov Register.

**Auswahlkriterien.** Alle randomisierten kontrollierten Studien (RCT), Quasi-RCT und Cluster-RCT, die Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz von Immunsuppressiva nach solider Organtransplantation (Herz, Lunge, Niere, Leber, Pankreas) untersuchen, wurden berücksichtigt. Es wurden keine Einschränkungen hinsichtlich der Sprache und der Art der Publikation gemacht.

**Datensammlung und Datenanalyse.** Zwei unabhängige Review-Autoren führten das Titel- und Abstract-Screening der identifizierten Publikationen durch. Ebenso wurde die methodische Qualitätsanalyse der Studien und die Qualität der Evidenz mittels des GRADE-Ansatzes durchgeführt. Die Einschätzung des Biasrisikos erfolgte mit den üblichen Cochrane-Instrumenten. Die ABC-Klassifikation zur Beurteilung der Medikamentenadhärenz bildete die Grundlage für die Analyse; pri-

Die Zusammenfassung ist eine Übersetzung des Abstracts der Originalpublikation



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

märe Endpunkte waren Einleitung der immunsuppressiven Medikation, Umsetzung (Anwendungadhärenz, Dosisadhärenz, Zeitvorgabeadhärenz und Einnahmepause) und dauerhafte Einhaltung. Sekundäre Endpunkte waren Surrogatparameter der Adhärenz wie selbstberichtete Adhärenz, Talspiegel der immunsuppressiven Medikation, akute Transplantatabstoßung, Transplantatverlust, Tod, Krankenhauswiederaufnahme und gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL). Wenn möglich wurde eine Metaanalyse durchgeführt, die restlichen Ergebnisse wurden narrativ zusammengefasst.

**Hauptergebnisse.** Es wurden insgesamt 40 Studien mit 3896 randomisierten Teilnehmern (3718 Erwachsene und 178 Jugendliche) eingeschlossen. Die Studien waren hinsichtlich der Art der Intervention und der untersuchten Resultate heterogen. Die Mehrheit der Studien (80%) wurde bei Nierentransplantierten durchgeführt. Zwei Studien evaluierten pädiatrische Empfänger einer soliden Organtransplantation. Das Risiko für Bias war generell hoch oder unklar, was zu einer geringen Sicherheit der Ergebnisse führt. Die Einleitung der Immunsuppression wurde in den inkludierten Studien nicht gemessen. Die Evidenz ist unklar für die Assoziation zwischen Interventionen zur Adhärenzförderung und dem Anteil der Studienteilnehmer, die als adhärent hinsichtlich der Einnahme ihrer immunsuppressiven Medikation klassifiziert wurden (4 Studien, 445 Teilnehmer: relatives Risiko [RR] 1,09; 95%-Konfidenzintervall [KI] 0,95 bis 1,20;  $I^2 = 78\%$ ). Es gab eine ausgeprägte Heterogenität hinsichtlich der Therapieeffekte zwischen den 4 Studien, die die Anwendungadhärenz untersuchten. Dies könnte durch die verschiedenen Arten der Interventionen verursacht sein. Es gibt Evidenz für die Steigerung der Dosisadhärenz in der Interventionsgruppe (8 Studien, 713 Teilnehmer: RR 1,14; 95%-KI 1,03 bis 1,26;  $I^2 = 61\%$ ). Es gab eine ausgeprägte Heterogenität bei den Therapieeffekten zwischen den 8 Studien zur Dosisadhärenz. Dies könnte durch die unterschiedlichen Interventionen verursacht sein. Es bleibt unklar, ob eine Intervention zur Erhöhung der Immunsuppressivaadhärenz einen

Effekt auf die Zeitvorgabeadhärenz und Einnahmepause hat. Es gibt lediglich limitierte Evidenz, ob eine Intervention zur Erhöhung der Immunsuppressivaadhärenz einen Effekt auf die dauerhafte Anwendung der Medikation hat und für Interventionen zur Erhöhung der Immunsuppressivaadhärenz hinsichtlich der Effektivität auf die sekundären Endpunkte. Für die selbstberichtete Adhärenz bleibt unklar, ob eine Intervention zur Erhöhung der Immunsuppressivaadhärenz die Anzahl der Teilnehmer erhöht, die als adhärent zur immunsuppressiven Therapie klassifiziert werden (9 Studien, 755 Teilnehmer: RR 1,21; 95%-KI 0,99 bis 1,49;  $I^2 = 74\%$ , sehr niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Ebenso bleibt es unklar, ob eine Intervention zur Erhöhung der Immunsuppressivaadhärenz den mittleren Adhärenz-Score der selbstberichteten Adhärenzmaße erhöht (5 Studien, 471 Teilnehmer: SMD 0,65; 95%-KI -0,31 bis 1,60;  $I^2 = 96\%$ ; sehr niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Für die Talspiegel der Immunsuppressiva bleibt unklar, ob eine Intervention zur Erhöhung der Immunsuppressivaadhärenz den Anteil der Studienteilnehmer erhöht, die den Zielspiegel der Immunsuppressiva erreichen (4 Studien, 348 Teilnehmer: RR 0,98; 95%-KI 0,68 bis 1,40;  $I^2 = 40\%$ ; sehr niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Weiterhin bleibt unklar, ob eine Intervention zur Erhöhung der Immunsuppressivaadhärenz die Hospitalisierungsrate verringern kann (5 Studien, 460 Teilnehmer: RR 0,67; 95%-KI 0,44 bis 1,02;  $I^2 = 64\%$ ; niedrige Vertrauenswürdigkeit der Evidenz). Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz ist niedrig hinsichtlich der Effekte auf patientenberichtete Resultate wie z.B. HRQoL. Außerdem gibt es keine klare Evidenz für die Effekte der Interventionen auf sekundäre Endpunkte, inklusive akute Transplantatabstoßung, Transplantatverlust und Tod. Es wurden keine Risiken der Teilnahme an den Interventionen berichtet.

**Schlussfolgerung der Autoren.** Interventionen zur Steigerung der Einnahme- und Dosisadhärenz bei immunsuppressiver Therapie könnten effektiv sein. Allerdings weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass die Evidenz für diese Interventionen

zur Steigerung der Immunsuppressivaadhärenz insgesamt durch niedrige methodische Qualität der inkludierten Studien, zu kleine Stichproben und Heterogenität der einzelnen Interventionsmaßnahmen verringert wird. Aktuell laufen oder warten 24 weitere Studien auf die Analyse (3248 weitere zu erwartende Teilnehmer). Daher ist es möglich, dass deren Ergebnisse die Ergebnisse dieses Reviews bei einer zukünftigen Aktualisierung verändern werden.

## Kommentar

Die solide Organtransplantation ist eine sehr effektive Therapie für terminale Formen des Organversagens, z. B. beträgt das mediane Transplantatüberleben in der adulten Nierentransplantation 11,7 Jahre für die Kadaverspende und 19,2 Jahre für die Lebendspende [1]. Eine adäquate Immunsuppression ist für das Überleben des transplantierten Organs essenziell, daher ist die Adhärenz einer immunsuppressiven Therapie ebenfalls ein zentraler Bestandteil der soliden Organtransplantation, um Transplantatabstoßung, Transplantatverlust und Mortalität zu vermeiden [2]. Insgesamt kann die Wichtigkeit dieser Arzneimitteladhärenz nicht genug betont werden, insbesondere vor dem Hintergrund des aktuellen Organmangels, des drohenden Verlusts des Transplantats durch mangelnde Immunsuppression und der daraus resultierenden weiteren Kosten für das Gesundheitswesen [3]. Allerdings haben Metaanalysen aus der soliden Organtransplantation gezeigt, dass es in bis zu 22% der Fälle keine Adhärenz der immunsuppressiven Therapie gibt. Diese Nicht-Adhärenzraten waren abhängig von der Art der Transplantation, mit der höchsten Adhärenz bei der Nierentransplantation und der niedrigsten Rate für die Lebertransplantation sowie dem Alter des Empfängers [4]. Dabei ist die Adhärenz selbst ein einzelner modifizierbarer Faktor und damit ist die Identifikation einer erfolgreichen Intervention zur Verbesserung der Adhärenz ein wichtiger Teil zur Verbesserung der Transplantationsergebnisse, insbesondere auch in der Nierentransplantation [5]. Weiterhin sollte es im Interesse von uns Urologen sein, die Resultate der Nierentransplantation

zu verbessern und so mehr Vertrauen für dieses Verfahren bei den Patienten zu schaffen. Aus diesen Gründen handelt es sich bei dem vorliegenden Cochrane Review um eine essenzielle Arbeit, deren Ergebnisse uns helfen können, die Compliance bei der Immunsuppression und damit wahrscheinlich auch die Langzeitergebnisse zu verbessern.

Das vorliegende Review erfüllt die hohe methodische Qualität von Cochrane Reviews. So werden z. B. die zu untersuchenden Interventionen im Vorfeld bei der Einschlussplanung genau klassifiziert und es wurden Interventionen eingeschlossen, die den Patienten über ihre Erkrankung informieren (Bücher, Poster, Videomaterial etc.), ebenso wie feste Telefonkontakte mit dem medizinischen Team, elektronische Arzneimittelmanagementsysteme, Interventionen durch den Apotheker, mobile Apps, beratende Interventionen, Verhaltenstherapie sowie deren Kombination. Trotz der hohen methodischen Qualität des Reviews ist die Methodik und Qualität der inkludierten Studien eingeschränkt und die dort beschriebenen Interventionen mit ihren Ergebnissen sind sehr heterogen. Aus diesen Gründen konnten keine detaillierten Subgruppenanalysen durchgeführt werden. Diese wären aber für die einzelnen soliden Organtransplantationen sinnvoll, insbesondere, weil andere Komorbiditäten zu erwarten sind, die ggf. das Verständnis für die Interventionen bzw. deren Effektivität beeinträchtigen könnten, z. B. die Folgen der hepatischen Enzephalopathie. Außerdem könnten z. B. bei Erwachsenen im Gegensatz zu Kindern/Jugendlichen andere Interventionen wirksamer sein. Hierzu fehlt die Evidenz aus den Studien.

Ein weiteres Problem sind die heterogenen Endpunkte der inkludierten Studien, sodass es sehr schwierig ist, die Effektivität tatsächlich zu analysieren bzw. deskriptiv zusammenzufassen. Risiken von Interventionen wurden z. B. gar nicht berichtet, doch auch diese sind theoretisch möglich. So kann beispielsweise die Zeit, die ein Patient für eine Verhaltensintervention aufwenden muss und die er dann nicht in seine Freizeitgestaltung investieren kann, die Lebensqualität negativ beeinflussen.

Bezüglich der Aktualität der vorliegenden Übersichtsarbeit ist anzumerken, dass

diese zwar nicht alt ist und aus dem Jahr 2022 stammt (die letzte Suche wurde im Oktober 2021 durchgeführt), aber bereits in dieser Arbeit wurden 24 weitere laufende Studien identifiziert. Deshalb merken die Autoren an, dass sich die Evidenz zu dieser Thematik bald ändern könnte. Zum aktuellen Zeitpunkt (letzte Suche am 07. Dezember 2023) wurde keine der erwähnten 24 Studien vollpubliziert. Momentan sind 48 Studien zu dieser Thematik bei ClinicalTrials.gov registriert. Es bleibt also abzuwarten, ob sich die Evidenz in den nächsten Jahren verbessert. Interessant ist hier ebenfalls die Entwicklung von Apps und KI-Systemen in den nächsten Jahren, denn diese Entwicklung hat zumindest das Potenzial, die Adhärenz der Arzneimittelaufnahme weiter zu verbessern. Selbstverständlich müssen diese Applikationen dann prospektiv in robusten, methodisch hochwertigen Studien validiert werden.

Insgesamt schlussfolgerten die Autoren des Cochrane Reviews, dass Interventionen zur Erhöhung der Einnahme- und Dosisadhärenz bei immunsuppressiver Therapie effektiv sein könnten, allerdings mit den oben diskutierten Einschränkungen. Deshalb sind die wichtigsten Resultate dieser Übersichtsarbeit die Implikationen für die weitere Forschung, um adäquate und effektive Interventionen zur Verbesserung der Immunsuppressivaadhärenz validieren zu können. Zunächst benötigt man dafür Studien mit einer geeigneten Stichprobenzahl und Power. Die Studien sollten verschiedene Messmethoden zur Beurteilung der Adhärenz verwenden, da so die höchste Sensitivität und eine gute Spezifität erreicht werden kann. Hier bietet sich v. a. eine Kombination aus selbstberichteten Ergebnissen/Selbstbeurteilungsinstrumenten und klinischen Resultaten an [6]. Eine dichotome Klassifikation in „adhärent“ und „nicht-adhärent“ ist nicht zielführend und eine detaillierte Differenzierung der Immunsuppressivaadhärenz in den Studien notwendig. Des Weiteren merken in diesem Zusammenhang die Autoren des vorliegenden Cochrane Reviews an, dass bei 68% der inkludierten Studien die Intervention aus mehreren Komponenten bestand, sodass es extrem schwierig ist, die wirklich effektive Komponente

zu benennen bzw. zu identifizieren. Neben einer detaillierten Charakterisierung der jeweiligen Interventionen könnte für zukünftige Untersuchungen auch die Verwendung von Klassifikationssystemen zu Verhaltensänderungen wie das von Michie et al. sinnvoll sein [7]. Schlussendlich sollten auch ökonomische Faktoren mit in die Studie einfließen, um nicht unnötig Ressourcen für ineffektive Interventionen im Gesundheitssystem zu verbrauchen.

### Fazit für die Praxis

- Eine adäquate Immunsuppression ist für die solide Organtransplantation essenziell.
- Es konnte gezeigt werden, dass die Immunsuppressivaadhärenz bei Patienten nach solider Organtransplantation teils gering ist.
- Instrumente zur Verbesserung dieser Arzneimitteladhärenz sind daher wichtig und notwendig.
- Interventionen zur Erhöhung der Einnahme- und Dosisadhärenz bei immunsuppressiver Therapie könnten effektiv sein.
- Die aktuelle Studienlage zu diesen Interventionen ist begrenzt und von geringer methodischer Qualität.
- Zukünftige Studien sollten insbesondere auf korrekte Fallzahlplanung, Verwendung verschiedener Messmethoden zur Beurteilung der Adhärenz, Verwendung korrekter Klassifikationssysteme und Einbeziehung ökonomischer Faktoren achten.

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. Laila Schneidewind, FEBU, MHBA**  
Klinik für Innere Medizin C – Hämatologie/  
Onkologie, Universitätsmedizin Greifswald  
Ferdinand-Sauerbruchstr., 17489 Greifswald,  
Deutschland  
Laila.schneidewind@uni-greifswald.de  
uroevidence@dgu.de

### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** K.G. Sommer, L. Schneidewind und geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. ERA-EDTA Registry (2015) ERA-EDTA registry annual report 2015. Academic medical center, department of medical informatics, amsterdam, the Netherlands. [www.era-edta-reg.org/files/annualreports/AnnRep2015.pdf](http://www.era-edta-reg.org/files/annualreports/AnnRep2015.pdf). Zugegriffen: 7. Dez. 2023
2. Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC (2004) Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 77(5):769–776
3. Low JK, Williams A, Manias E, Crawford K (2014) Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 30(5):752–761
4. Dew MA, Dabbs AD, Myaskovsky L, Shyu S, Shellmer DA, DiMartini AF et al (2009) Meta-analysis of medical regimen adherence outcomes in pediatric solid organ transplantation. *Transplantation* 88(5):736–746
5. Tong A, Chando S, Crowe S, Manns B, Winkelmayr WC, Hemmelgarn B et al (2015) Research priority setting in kidney disease: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 65(5):674–683
6. Fine RN, Becker Y, De Geest S, Eisen H, Ettenger R, Evans R et al (2009) Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transplant* 9(1):35–41
7. Michie S, Richardson M, Johnston M, Abraham C, Francis J, Hardeman W et al (2013) The behavior change technique taxonomy (v1) of 93 hierarchically clustered techniques: building an international consensus for the reporting of behavior change interventions. *Ann Behav Med* 46(1):81–95

**Hinweis des Verlags.** Der Verlag bleibt in Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutsadressen neutral.

März 2024

1. Bamias A, Davis ID, Galsky MD, et al. Atezolizumab monotherapy versus chemotherapy in untreated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor130): final overall survival analysis from a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2023 Dec 12:S1470-2045(23)00539-9.

Fazit: The final analysis from IMvigor130 did not show a significant improvement in overall survival with first-line atezolizumab monotherapy compared with platinum-based chemotherapy in the intention-to-treat population. The safety profile of atezolizumab monotherapy remained acceptable after extended follow-up, with no new safety signals.

■ Schwerpunkt: Oncology - Genitourinary  
 ■ Relevanz für die Praxis: ■■■■■□□  
 ■ Ist das neu?: ■■■■■□□

2. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. Overall survival with [(177)Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): secondary outcomes of a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Nov 30:S1470-2045(23)00529-6.

Fazit: These results support the use of [177Lu]Lu-PSMA-617 as an alternative to cabazitaxel for PSMA-positive metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel. We did not find evidence that overall survival differed between the randomised groups. Median overall survival was shorter for men who were excluded because of low PSMA expression or 2-[18F]FDG-discordant disease.

■ Schwerpunkt: Oncology - Genitourinary  
 ■ Relevanz für die Praxis: ■■■■■□□  
 ■ Ist das neu?: ■■■■■□□

\*Empfohlen von: EvidenceUpdates (BMJ und McMaster University)