



universität
wien

Diplomarbeit

Adhärenz und Lebensqualität bei Patienten nach Nierentransplantation – eine Querschnittstudie

verfasst von

Melanie Groß

angestrebter akademischer Grad

Magistra der Pharmazie (Mag.pharm.)

Wien, April 2013

Studienkennzahl lt. Studienblatt:

A449

Studienrichtung lt. Studienblatt:

Diplomstudium Pharmazie

Betreuerin:

Ao. Prof. Dr. Lemmens-Gruber

DANKSAGUNG

Frau Professor Rosa Lemmens-Gruber möchte ich herzlich danken, dass ich dieses interessante Thema bearbeiten durfte. Die Zusammenarbeit mit der Anstaltsapotheke des Allgemeinen Krankenhauses der Stadt Wien – Medizinischer Universitätscampus und der Nierentransplantationsambulanz, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse hat sie ermöglicht.

Ebenso möchte ich mich bei Herrn Professor Bruno Watschinger bedanken. Er hat diese klinische Studie betreut und die Durchführung mit großem Interesse verfolgt. Auch den Ärzten und Ärztinnen, sowie den Schwestern der Nierentransplantationsambulanz möchte ich meinen Dank für die gute Zusammenarbeit aussprechen. Durch ihre Unterstützung sowohl bei fachlichen Fragen als auch bei der Suche nach Patientenakten haben sie bei der Durchführung der Studie sehr geholfen.

Herrn Doktor Gunar Stemer möchte ich ganz besonderen Dank aussprechen. Er hat diese Studie entworfen und geplant. Bei Fragen zur Umsetzung und Durchführung und bei fachlichen Fragen konnte ich stets auf seinen Rat zurückgreifen. Die ausführlichen Besprechungen und die rasche Überprüfung der Arbeit haben wesentlich zum Erfolg dieses Projekts beigetragen.

Bedanken möchte ich mich auch bei meinen Eltern Renate Erker-Groß und Karl Groß, die mich während meines gesamten Studiums immer unterstützt haben. Meinem Freund Mag. pharm. Patrick Woda gilt ganz besonderer Dank. Er hat mich nicht nur fachlich sondern auch moralisch durch dieses Studium begleitet und ich konnte mich jederzeit auf seine Unterstützung verlassen. Auch meinen Freunden und Freundinnen, die mir immer zur Seite standen, möchte ich meinen Dank aussprechen.

I. Inhalt

II. Einführung -----	7
A. Grundlagen der Nierentransplantation anhand eines Fallbeispiels -----	7
1. Einführung -----	7
2. Nierenfunktion und terminale Niereninsuffizienz -----	8
3. Nierenersatz-Therapien -----	10
4. Medikation nach der Transplantation -----	16
a) Medikation in der frühen postoperativen Phase -----	16
(1) Induktion und Erhaltungstherapie -----	16
(2) Orale Immunsuppressiva -----	17
(3) Infektionsprophylaxe -----	21
b) Medikation in der späteren postoperativen Phase -----	22
(1) Immunsuppression -----	22
(2) Medikation bei Komorbiditäten -----	23
5. Besonderheiten nach Nierentransplantation -----	26
a) Kontrolluntersuchungen -----	26
b) Dosisanpassung -----	28
c) Interaktionen -----	29
d) Komplexität -----	31
B. Adhärenz -----	32
1. Definition -----	32
2. Bedeutung der Adhärenz nach Nierentransplantation -----	33
3. Messung der Adhärenz -----	37
a) Voraussetzungen -----	37
b) Messung -----	37
(1) Beobachtung -----	39

(2)	Kontrolle der Plasmaspiegel	39
(3)	Elektronische Hilfsmittel	39
(4)	Zählmethode	40
(5)	Einlösen von Rezepten	41
(6)	Befragung der Betreuer	41
(7)	Selbstbericht	41
(8)	Kombination von Methoden	47
c)	Auswertung der Ergebnisse	47
d)	Anwendung	48
4.	Einflussfaktoren auf die Adhärenz	49
a)	Soziodemographische Faktoren	49
b)	Gesundheitssystem-abhängige Faktoren	51
c)	Krankheitsspezifische Faktoren	51
d)	Medikationsbedingte Faktoren	52
e)	Patientenspezifische Faktoren	54
5.	Verhaltensmuster der Nicht-Adhärenz	58
6.	Möglichkeiten zur Verbesserung der Adhärenz	60
7.	Zusammenhänge zwischen Adhärenz und gesundheitsbezogener Lebensqualität	64
C.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	66
1.	Definitionen von Lebensqualität	66
2.	Bedeutung nach Nierentransplantation	66
3.	Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität	67
a)	Instrumente bei Nierentransplantation	67
b)	Generische Instrumente	69
c)	Spezifische Instrumente	71

d)	Schwierigkeiten bei der Messung -----	73
4.	Einflussfaktoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität -----	76
5.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Nierentransplantation -----	78
a)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Nierentransplantation im Vergleich -----	78
b)	Sozioökonomische Einflüsse -----	81
c)	Transplantationsbezogene Faktoren -----	85
d)	Auswirkungen von Komorbiditäten -----	87
e)	Einfluss von Persönlichkeitsstruktur und Eigenschaften -----	88
f)	Sonstige Faktoren -----	90
6.	Möglichkeiten zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität -----	91
III.	Ziel der Arbeit -----	93
IV.	Methodik -----	93
V.	Ergebnisse -----	98
A.	Studienpopulation -----	98
B.	Quantitative Analyse von Adhärenz und gesundheitsbezogener Lebensqualität -----	101
1.	Adhärenz -----	102
2.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität -----	103
C.	Signifikante Einflussfaktoren -----	105
1.	Soziodemographische Faktoren -----	105
2.	Krankheitsabhängige Faktoren -----	107
3.	Sonstige Faktoren -----	110
D.	Zusammenhänge zwischen Adhärenz und gesundheitsbezogener Lebensqualität -----	113
VI.	Diskussion -----	115

A.	Studienpopulation -----	115
B.	Adhärenz -----	117
C.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität -----	123
D.	Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Adhärenz -----	130
E.	Limitationen -----	133
VII.	Schlussfolgerungen -----	135
VIII.	Zusammenfassung -----	136
IX.	Abstract -----	138
X.	Abkürzungen -----	139
XI.	Literaturverzeichnis -----	141
XII.	Anhang -----	153
A.	Abbildungsverzeichnis -----	153
1.	Graphiken -----	153
2.	Tabellen -----	153
B.	Verwendete Fragebögen -----	155
1.	ITAS -----	155
a)	Originale Version -----	155
b)	Deutsche Übersetzung -----	156
2.	ESRD-SCL -----	157
3.	Datenerhebungsbogen -----	159
C.	Medical Regime Complexity Index für den Patienten RTR -----	163
	Curriculum vitae -----	164

II. Einführung

A. Grundlagen der Nierentransplantation anhand eines Fallbeispiels

1. Einführung

Mehr als 4200 Patienten waren Ende 2011 in Österreich aufgrund einer chronischen terminalen Niereninsuffizienz (ESRD; *endstage renal disease*) auf eine Dialyse-Therapie angewiesen. Annähernd genauso viele Patienten lebten mit einem funktionierenden Transplantat (KRAMAR 2010). Weitere 725 Patienten waren bei Eurotransplant (Vermittlungsstelle für Spenderorgane) auf der Warteliste für eine Transplantation (EUROTRANSPLANT 2012). Die Zahl der zur Verfügung stehenden Organe reicht jedoch nicht aus, um diesen Bedarf zu decken. So konnten im gleichen Zeitraum nur insgesamt 417 Nierentransplantationen durchgeführt werden. 55 Organe stammten dabei von Lebendspendern (KRAMAR 2010).

Anhand eines Fallbeispiels sollen im folgenden Abschnitt die Ursachen für die Entstehung einer ESRD, die Therapie-Möglichkeiten, sowie die Prognose erläutert werden.

Der Patient Herr RTR (renal transplant recipient) ist 67 Jahre alt. Er ist verheiratet und hat 2 Kinder. Eines der Kinder leidet an einem Hypophysenadenom.

Die Mutter des Patienten verstarb an einem Unterleibs-Karzinom, der Vater litt an einer koronaren Herzkrankheit (KHK).

Herr RTR arbeitete als Angestellter. Mittlerweile ist er pensioniert.

2. Nierenfunktion und terminale Niereninsuffizienz

*Bei Herr RTR wurde eine chronischen Niereninsuffizienz festgestellt.
Als Ursache wurde eine membranöse Glomerulonephritis diagnostiziert.*

Eine chronische Niereninsuffizienz bleibt lange Zeit symptomlos (BRAUN 2004). Erst in einem späten Stadium kommt es zu einer Urämie, die häufig mit arterieller Hypertonie, Oligurie, Elektrolytstörungen und einer metabolischen Azidose einhergeht. Die Patienten leiden vor allem unter starker Müdigkeit (FERNANDES 2008). Diese Symptome treten zumeist erst bei einer Schädigung von 60 – 70% auf und können auf den fortschreitenden Verlust der Funktionsfähigkeit der Niere zurückgeführt werden.

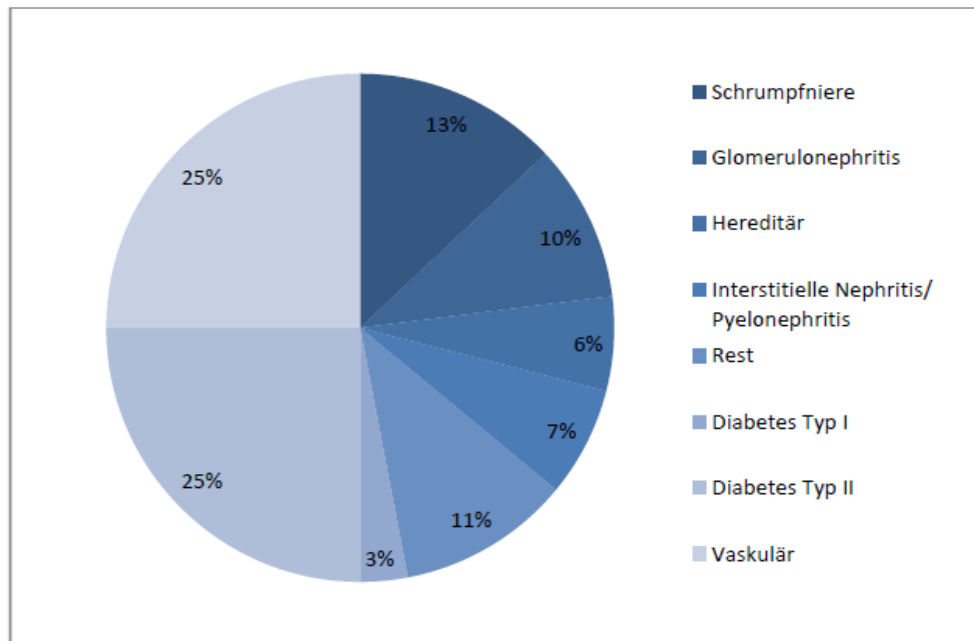
Die Aufgaben der Niere im Körper sind

- die Regulation des Volumen-, Elektrolyt- und Säure-Base-Haushalts,
- die Regulation des Blutdrucks,
- die Ausscheidung wasserlöslicher Stoffwechselprodukte und Fremdstoffe,
- die Synthese verschiedener Hormone wie Erythropoetin und Renin und die Aktivierung von Vitamin D (BRAUN 2004).

Um diese wichtige Rolle übernehmen zu können, ist ein komplexer Aufbau notwendig. Die Niere wird von der Nierenkapsel umgeben. Der äußere Bereich der Niere wird Nierenrinde genannt, der innere Bereich Nierenmark. Die funktionelle Einheit der Niere ist das Nephron. Insgesamt besteht die Niere aus etwa einer Million Nephronen. Jedes Nephron hat wiederum eine komplexe Struktur. Der Glomerulus ist der Ort, an dem der Primärharn aus dem Blut abfiltriert wird. Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) ist der wichtigste Parameter zur Beurteilung der Nierenleistung. Bei einem gesunden Erwachsenen liegt die GFR bei ungefähr 120 ml/min. Der Primärharn fließt weiter in das Tubulussystem, das aus dem proximalen Tubulus, der Henle Schleife, dem distalen Tubulus und dem Sammelrohr besteht. Schließlich fließt der Harn in den Nierenkelchen zusammen und wird über die Harnleiter in die Harnblase abgegeben (BRAUN 2004).

Die Ursachen für eine chronische Niereninsuffizienz sind vielfältig. Primäre Erkrankungen der Niere können eingeteilt werden in Fehlbildungen, glomeruläre, tubuläre, interstitielle, sowie vaskuläre Erkrankungen (KELLER 2010). Daneben können auch systemische

Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus oder Hypertonie zu einer Niereninsuffizienz führen. Graphik 1 zeigt die primären Diagnosen von Patienten, die 2011 in Österreich erstmals eine chronische Nierenersatz-Therapie benötigten (KRAMAR 2010).



Graphik 1: Primäre Diagnosen von Patienten, die 2011 in Österreich erstmals eine chronische Nierenersatz-Therapie benötigten (nach KRAMAR 2010)

Zur Diagnose einer chronischen Niereninsuffizienz werden verschiedene Parameter erhoben (BRAUN 2004). Die Anwesenheit von roten Blutzellen im frischen Urin ist ein Hinweis auf das Vorliegen einer Glomerulonephritis. Sammelharn aus einer 24-Stunden-Sammlung gibt Aufschluss über das Vorliegen einer Proteinurie, die ebenfalls bei Glomerulonephritis auftritt, aber auch bei systemischen Erkrankungen mit Beteiligung der Niere. Der 24-Stunden-Harn ermöglicht auch eine Berechnung der Kreatinin-Clearance (Cl_{cr}).

Die Cl_{cr} erlaubt eine Abschätzung der GFR und wird in der Praxis zur Kontrolle der Nierenfunktion verwendet. Da die Sammlung des 24-Stunden-Harns sehr aufwendig und dadurch fehleranfällig ist, wird die Cl_{cr} bei der Blutuntersuchung bestimmt (BRAUN 2004). Dazu wird das Serum-Kreatinin (S_{cr}) gemessen. Es stehen verschiedene Näherungsformeln zur Verfügung.

Cockcroft-Gault-Formel:

$$Cl_{Cr} = \frac{(140 - \text{Alter}) \times \text{Gewicht}}{72 \times S_{Cr}} \times (0,85 \text{ falls weiblich})$$

Die Cockcroft-Gault-Formel wird am häufigsten zur standardmäßigen Abschätzung der Cl_{Cr} verwendet (BRAUN 2004).

MDRD-Formel:

$$eGFR = 186 \times (\text{Serum-Kreatinin})^{-1,154} \times (\text{Alter})^{-0,203} \times (0,742 \text{ falls weiblich}) \times (1,21 \text{ falls schwarze Hautfarbe})$$

Die MDRD-Formel wurde zur Abschätzung der GFR bei Patienten mit Erkrankungen der Niere entwickelt (KELLER UND GEBERTH 2007a). Bei einer $eGFR > 60$ ist sie nicht geeignet, da die Nierenleistung dann überschätzt wird (MATZKE ET AL. 2011). Anhand dieser Formel lässt sich jedoch die chronische Niereninsuffizienz in fünf Stadien einteilen (vgl. Tabelle 1) (LEVEY ET AL. 2005):

Stadium	eGFR (ml/min/1,73m ²)	Aussage
1	> 90	Normale oder leicht erhöhte GFR; Schädigung der Niere;
2	< 90 > 60	verringerte GFR; Schädigung der Niere;
3	< 60 > 30	Mäßig eingeschränkte GFR; Niereninsuffizienz;
4	< 30 > 15	Stark eingeschränkte GFR;
5	< 15	Nierenversagen

Tabelle 1: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (modifiziert nach LEVEY ET AL. 2005)

3. Nierenersatz-Therapien

Im Alter von 58 Jahren wurde der Patient RTR dialysepflichtig. Im Jänner 2004 wurde mit einer Hämodialyse-Therapie begonnen. Im Februar wurde auf das Peritonealdialyse-Verfahren umgestellt.

Zur Nierenersatz-Therapie stehen mit Hämodialyse (HD), Peritonealdialyse (PD) und Nierentransplantation (NTX) drei verschiedene Verfahren zur Verfügung.

Ein Wechsel zwischen HD und PD, wie bei dem Patienten im Fallbeispiel, ist häufig. Nach NTX ist die mittelfristige Überlebenswahrscheinlichkeit am größten (vgl. Tabelle 2) (ERA-EDTA 2011).

Nierenersatz-Therapie	1 Jahr	2 Jahre	5 Jahre
Insgesamt	89.1 (88.9-89.3)	80.0 (79.7-80.3)	57.3 (56.9-57.7)
Dialyse	87.3 (87.1-87.6)	76.5 (76.2-76.9)	48.5 (48.0-49.1)
Transplantation (Leichenspende)	97.1 (96.8-97.4)	95.8 (95.5-96.2)	91.0 (90.4-91.5)
Transplantation (Lebendspende)	97.5 (96.9-98.0)	96.6 (95.9-97.2)	94.0 (93.1-94.9)
Transplantat-Überleben (Leichenspende)	91.0 (90.5-91.5)	88.4 (87.8-89.0)	79.3 (78.6-80.1)
Transplantat-Überleben (Lebendspende)	93.5 (92.6-94.4)	91.5 (90.5-92.6)	84.9 (83.6-86.3)

Tabelle 2: Prozentsatz der überlebenden Patienten bei verschiedenen Nierenersatz-Therapien zu unterschiedlichen Zeitpunkten (nach ERA-EDTA 2011)

HD ist die in Österreich am häufigsten eingesetzte Methode (KRAMAR 2010). Dabei wird das Blut außerhalb des Körpers über eine semipermeable Membran geleitet und so von harnpflichtigen Substanzen befreit. Zusätzlich wird dem Körper überschüssiges Wasser entzogen. Anschließend wird das gereinigte Blut wieder in den Körper gepumpt (KELLER UND GEBERTH 2007b). Eine HD belastet durch den raschen Wasserentzug den Kreislauf des Patienten stark. Außerdem ist ein großer Zeitaufwand mit der Behandlung verbunden. Eine HD kann entweder 3x die Woche in einem Dialyse-Zentrum durchgeführt werden, wobei jede Behandlung 3-5 Stunden dauert. Auch eine Heim-HD ist möglich, die dann jeden Tag vorgenommen wird.

Das zweite Verfahren ist die PD. Dabei wird das Bauchfell des Patienten als semipermeable Membran genutzt (KELLER UND GEBERTH 2007b). Über einen Katheter wird die Dialyse-Lösung in den Bauchraum gepumpt. Die Flüssigkeit wird 4-5x täglich ausgetauscht. In der Zwischenzeit ist der Patient mobil. Alternativ kann die Behandlung nachts, bei kontinuierlichem Austausch der Dialyse-Lösung durch eine Maschine, erfolgen. Diese Form der Dialyse kann vom Patienten eigenständig zuhause durchgeführt werden (CURRIE UND DUNLEAVY 2008).

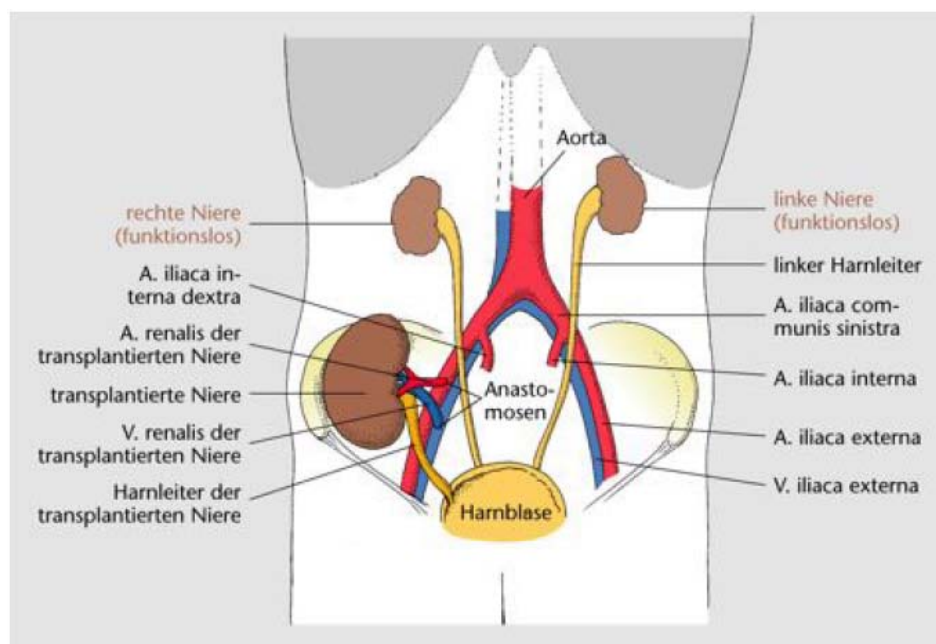
Nachdem nach 5 Jahren immer noch kein Spenderorgan zur Verfügung stand, erklärte sich die Ehegattin des Patienten bereit, eine Niere zu spenden. Die Transplantation erfolgte im Dezember 2009.

Empfänger: 64 Jahre; 192 cm; 69 kg; Blutgruppe: 0 positiv, CMV-IgG: positiv; EBV-AK: positiv; PRA: 0%; Mismatch: 2-2-1; Kalte Ischämie-Zeit: 4,5 Stunden

Spender: 57 Jahre; Blutgruppe: 0 positiv; Cl_{cr} : 110ml/Minute; CMV-IgG: negativ; EBV-AK: positiv; Toxoplasma-Serologie: negativ; HBs-AK: negativ; HbC-AK: negativ; HIV: negativ; Hep.C: negativ; HbA1c im Normbereich;

CMV = Cytomegalie-Virus; IgG= Immunglobulin G; EBV=Eppstein-Barr-Virus; AK= Antikörper; PRA= Panel Reactive Antibody; HBs= Sichelzell-Hämoglobin; HbC= Hämoglobin C; HIV= human immunodeficiency virus; Hep.C= Hepatitis C; HbA1c= HämoglobinA1c

NTX ist die effektivste Methode zur Behandlung einer ESRD (KELLER UND GEBERTH 2007c). Die Spenderniere wird im Unterbauch des Patienten platziert (BRAUN 2004). Die Nierengefäße werden mit den Iliakalgefäßen verbunden, der Harnleiter wird direkt an die Blase angeschlossen.



Graphik 2: Lage der transplantierten Niere
(aus BRAUN 2004, Basislehrbuch Innere Medizin, 3. Auflage 2004
mit freundlicher Genehmigung durch © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München)

Das Spenderorgan kann entweder von einem verstorbenen Spender stammen (Leichenspende), von einem gesunden Verwandten 1. Grades (Verwandtenspende) oder von einer Person, die dem Empfänger persönlich sehr nahesteht (BRAUN 2004).

Spender und Empfänger sollten möglichst dieselbe Blutgruppen haben, wobei eine Kompatibilität jedoch nicht unbedingt erforderlich ist. Zusätzlich wird auf eine möglichst große Übereinstimmung des HLA-Systems (HLA = *Human Leukocyte Antigen*) geachtet. Der HLA-Komplex ist ein Komplex von Genen, die für verschiedene Proteine auf der Zelloberfläche kodieren. Anhand dieser Proteine kann das Immunsystem körpereigenes von körperfremdem Gewebe unterscheiden. Nach einer Transplantation sind diese Proteine der Hauptangriffspunkt, den das Organ dem Körper bietet. Vor allem die Genorte HLA-A, HLA-B und HLA-DR sind für eine Abwehrreaktion des Körpers entscheidend. Das Ausmaß der Mismatches sollte möglichst gering sein.

Ein Test auf die generelle Sensibilisierung des Empfängers wird ebenfalls durchgeführt (PRA= *panel reactive antibodies*). Eine Sensibilisierung birgt das Risiko für das Vorhandensein spezifischer präformierter Antikörper, die dann eine hyperakute Abstoßung auslösen. Es kommt zur Bildung von Antigen-Antikörper-Komplexen, Komplement- und Gerinnungskaskade werden aktiviert. Das Organ nekrotisiert daraufhin. Eine Therapie ist nicht möglich (KELLER UND GEBERTH 2007c).

Doch auch später besteht das Risiko einer Abstoßung.

Einen Monat nach der Transplantation kam es zu einem Anstieg des Serum-Kreatinins von 1,5mg/dl auf 1,9 mg/dl. Es wurde eine akute Abstoßungsreaktion vermutet. Nach einer Biopsie stellte sich jedoch heraus, dass es sich lediglich um eine Störung des Harnabflusses handelte.

Anzeichen einer akuten Abstoßungsreaktion sind u. a. eine Verringerung der Urinausscheidung, ein Anstieg des Serum-Kreatinins, ein Blutdruckanstieg und unter Umständen Fieber, Druckschmerz und Anschwellen des Transplantats (KELLER UND GEBERTH 2007c). Es wird unterschieden zwischen der akuten vaskulären und der akuten zellulären Abstoßung. Bei der vaskulären Abstoßung kommt es zur Bildung von IgG-Antikörpern gegen die Endothelien (FRAHM 2010). Die Folgen sind durch das Komplement-System vermittelte Nekrosen und die Entstehung von Thromben.

Die zelluläre Form hingegen wird durch T-Lymphozyten vermittelt. Diese aktivieren Makrophagen und NK-Zellen. Es kommt zu Zytolysen, entzündliche Infiltrate entstehen. Die Ermittlung des Schweregrads erfolgt nach dem sogenannten BANFF-Schema (vgl. Tabelle 3) (KELLER UND GEBERTH 2007c). Eine endgültige Diagnose ist nur durch eine

Biopsie möglich. Dabei wird Gewebe aus dem Transplantat entnommen und mikroskopisch untersucht.

Kategorie	Bezeichnung	Bedeutung/Subgruppen
1	Normal	
2	Durch Antikörper vermittelte Veränderungen	• Akute humorale Abstoßung I. Akute-tubuläre-Nekrose-ähnliche Entzündung II. kapillare oder glomeruläre Entzündung und/oder Thrombose III. arterielle Entzündung • Chronisch aktive humorale Abstoßung
3	<i>Borderline</i> Veränderungen	Verdächtig für akute zelluläre Abstoßung
4	Durch T-Zellen vermittelte Abstoßung	• Akute zelluläre Abstoßung I. A interstitielle Infiltration + moderate Tubulitis B interstitielle Infiltration + schwere Tubulitis II. A milde bis moderate Arteritis B schwere Arteritis III. Transmurale Arteritis, Nekrosen, Entzündung • Chronisch aktive zelluläre Abstoßung
5	Interstitielle Fibrose und tubuläre Atrophie	I. mild II. moderat III. schwer
6	Andere	Veränderungen, die nicht auf eine Abstoßung zurückzuführen sind

Tabelle 3: Klassifikation der Abstoßungsreaktionen nach BANFF (nach SIS ET AL. 2010).

Dies ist besonders wichtig, da die Symptome auch andere Ursachen haben können.

Im Fallbeispiel lag eine Störung des Harnabflusses vor. Häufiger ist das Auftreten von Infektionen oder Immunsuppressiva-Toxizität als Nebenwirkung einer Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren. In diesen Fällen wäre die Therapie, konträr zur Abstoßung, eine Verringerung der Immunsuppression.

Langfristig besteht vor allem die Gefahr einer chronischen Transplantatnephropathie (auch chronische Abstoßungsreaktion genannt). Diese geht einher mit einer langsamen

Funktionsverschlechterung, dem Auftreten einer Proteinurie und einer Verschlechterung der Hypertonie (KELLER UND GEBERTH 2007c). Es entsteht, ähnlich wie bei thrombotischen Mikroangiopathien, eine subendotheliale Gefäßwandfibrose. Durch den fortschreitenden Umbau von Intima und Media, sowie durch die Kumulation von Makrophagen, kommt es zu einer Verengung der Gefäße. Die Folge ist eine tubuläre Atrophie (FRAHM 2010; KELLER 2010).

Die Risikofaktoren sind unter anderem

Immunologische Ursachen	HLA-Mismatch
	Frühere Sensibilisierung
	Häufige akute Abstoßungsreaktionen
	Suboptimale Immunsuppression/ Nicht-Adhärenz
Nicht-Immunologische Ursachen	Verspätete Transplant-Funktion
	Höheres Alter des Spenders
	Unterschiedliche Körpergröße von Donor und Empfänger
	Calineurin-Inhibitoren -Nephrotoxizität
	Hyperlipidämie
	Hyperhomocysteinämie
	Rauchen
	Freie Sauerstoffradikale
	Infektionen (z.B. CMV)
	Proteinurie

Tabelle 4: Risikofaktoren einer chronische Transplantatnephropathie (nach SAHADEVAN UND KASISKE 2005)

Die chronische Transplantatnephropathie ist die zweithäufigste Ursache für den Verlust des Transplantats, nach Tod mit funktionierendem Transplantat (SAHADEVAN UND KASISKE 2005).

4. Medikation nach der Transplantation

a) Medikation in der frühen postoperativen Phase

(1) Induktion und Erhaltungstherapie

Noch während, oder kurz nach der Transplantation wird eine Induktionstherapie eingeleitet. Dazu wird der Einsatz von Antikörpern empfohlen (KASISKE ET AL. 2010). Antikörper werden ebenso zur Behandlung einer akuten Abstoßungsreaktion verwendet. Tabelle 5 listet die zur Verfügung stehenden Antikörper auf.

Antikörper	Induktion	Abstoßung	Wirkmechanismus
Monoklonal			
Muromonab-CD 3 (vom Markt genommen)	-	+	Inaktivierung des T-Zell-Rezeptors, Reduktion aktivierter T-Zellen
Basiliximab	+	-	Blockade des IL2-Rezeptors,
Daclizumab (vom Markt genommen)	+	-	Hemmung der Proliferation von T-Zellen
Polyklonal			
Antithymozytenglobulin	+	+	Reduktion der Lymphozyten

Tabelle 5: Nach Nierentransplantation verwendete Antikörper (nach DENVANEY UND LEE 2008, DANOVIČH 2005, KRÄMER ET AL. 2012 und KELLER UND GEBERTH 2007c)

Muromonab-CD3 (CD = *cluster of differentiation*) bindet an CD-3 auf T-Lymphozyten (MUTSCHLER ET AL. 2013). Dadurch wird die Signaltransduktion über den T-Zell-Rezeptor verhindert. Zusätzlich wird die Zahl CD3-positiver T-Zellen reduziert. Die effektive Immunsuppression wird von schweren Nebenwirkungen begleitet, die dazu geführt haben, dass Muromonab-CD3 nur mehr selten zur Anwendung kam und letzten Endes vom Markt genommen wurde.

Basiliximab ist ein chimäres Fusionsprotein. Daclizumab ein humanisierter Antikörper. Beide binden an CD25 und blockieren so den Interleukin 2 –Rezeptor (IL-2-Rezeptor), der auf aktivierten T-Zellen exprimiert wird. Damit wird die Proliferation der T-Zellen verhindert, während ruhende T-Zellen nicht beeinflusst werden.

Mit Belatacept (Nulojix®) steht auch ein Fusionsprotein zur Erhaltungstherapie zur Verfügung. Belatacept bindet an CD80 und CD86. Damit verhindert es selektiv die CD28 -

Costimulation von T-Zellen. Die Aktivierung der T-Zellen kann nicht stattfinden (DENVANEY UND LEE 2008). Die immunsuppressive Effektivität entspricht der von Ciclosporin, wobei geringere Nebenwirkungen zu erwarten sind.

(2) Orale Immunsuppressiva

Die derzeit zur Verfügung stehenden Immunsuppressiva wirken an drei verschiedenen Stellen auf die Signalkaskaden zur Aktivierung der T-Lymphozyten ein (vgl. Graphik 3).

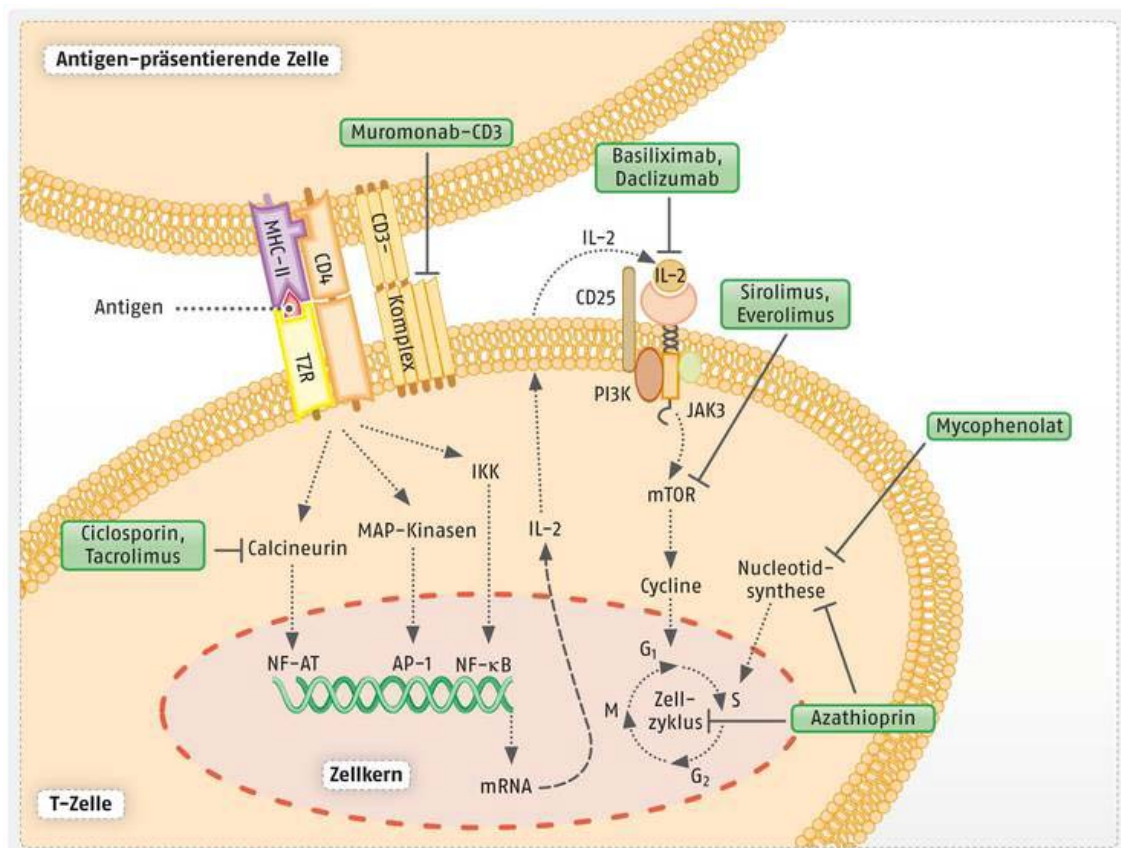


Abb. 23.8

Mutschler, Arzneimittelwirkungen © Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 2013

Abkürzungen: MHC = major histocompatibility complex; CD = cluster of differentiation; TZR = T-Zell-Rezeptor; MAP-Kinase = Mitogen-activated protein – Kinase; IKK = IκB-Kinase; NF-AT = nuclear factor of activated T cells; AP-1 = Aktivatorprotein-1; NF-κB = nuclear factor kappa B; mRNA = messenger Ribonucleinsäure; IL-2 = Interleukin-2; PI3K = Phosphoinositid- 3- Kinase; JAK3 = Janus-Kinase 3; mTOR = mammalian target of rapamycin;

Graphik 3: Immunsuppressiva und ihre Angriffspunkte

(aus MUTSCHLER ET AL. 2013, Mutschler Arzneimittelwirkungen, 10. Auflage 2013

mit freundlicher Genehmigung der wissenschaftlichen Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart)

Nach NTX werden meist zwei oder drei Wirkstoffe mit verschiedenen Wirkmechanismen kombiniert. Dadurch kann nicht nur die Immunantwort effektiver unterdrückt werden, sondern durch eine niedrigere Dosierung der einzelnen Wirkstoffe können auch

Nebenwirkungen minimiert werden. Eine ideale Kombination der Wirkstoffe ist nach wie vor nicht gefunden worden (DENVANEY UND LEE 2008).

Einige Nebenwirkungen entstehen unabhängig von der eingesetzten Medikation generell durch die Suppression des Immunsystems. Zu Beginn der Behandlung besteht aufgrund der höheren Dosierung eine erhöhte Anfälligkeit für opportunistische Infektionen, wie z.B. Pneumocystis Pneumonie (PCP) oder CMV. Langfristig kann die dauerhafte Immunsuppression zu Malignitäten führen. Da häufig Nebenwirkungen auftreten, die sowohl die Adhärenz als auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten massiv einschränken, wird langfristig versucht, die Dosierungen so niedrig wie möglich anzusetzen. Zunehmend wird auch nach Möglichkeiten gesucht, eine immunologische Toleranz zu erreichen (AZZI UND SAYEGH 2009).

Zu den meist verordneten Immunsuppressiva nach NTX gehören die **Calcineurin-Inhibitoren** (CNI) Ciclosporin und Tacrolimus (KRÄMER ET AL. 2012). Sie unterdrücken die humorale und die zelluläre Immunreaktion (MUTSCHLER ET AL. 2013). Ciclosporin bindet nach Aufnahme in die T-Zellen an Cyclophilin. Der Komplex hemmt die Phosphatase-Aktivität des Calcineurin-Calmodulin-Komplexes. Dadurch werden die Dephosphorylierung von NFAT (*nuclear factor of activated T cells*) und die Translokation in den Nucleus verhindert. Die Synthese von IL-2 (Interleukin 2) wird dadurch gehemmt. Eine Aktivierung der T-Zelle zu zytotoxischen Zellen kann nicht stattfinden.

Im Unterschied zu Ciclosporin bindet Tacrolimus nach Aufnahme in die T-Zelle an FK-Bindungs-Protein 12. Der entstandene Komplex wirkt ebenfalls über eine Hemmung der Phosphatase-Aktivität des Calcineurin-Calmodulin-Komplexes. Zusätzlich zur Hemmung der T-Zell-Aktivierung hemmt Tacrolimus auch die B-Zellen-Aktivierung. Dies geschieht einerseits aufgrund der Wirkung auf die T-Zellen, andererseits wird auch die Transkription von TNF α (Tumornekrosefaktor α) verhindert.

Es stehen verschiedene Formulierungen zur Verfügung. Ciclosporin ist als Sandimmun® und in Form von Generika erhältlich. Der Zielspiegel liegt anfangs üblicherweise zwischen 150 und 300 ng/ml, später, in der Erhaltungsphase, zwischen 50 und 150 ng/ml (DENVANEY UND LEE 2008). Tacrolimus gibt es zur zweimal täglichen Dosierung als Prograf® oder als Generikum. Eine einmal tägliche Dosierung ist mit Advagraf® möglich.

Der Spiegel von Tacrolimus sollte anfangs zwischen 10 und 15 ng/ml betragen, später zwischen 5 und 10 ng/ml. Beide Wirkstoffe verhindern effektiv eine Abstoßungsreaktion. Nachteilig sind die zum Teil schweren Nebenwirkungen. Insbesondere sind CNIs nephrotoxisch (DANOVITCH 2005). Auch reversible Störungen der Leberfunktion, kardiotoxische Effekte, Tremor und Kopfschmerz können auftreten. Es kann zudem zu Hypertension, Hyperlipidämie und der Entwicklung von PTDM (Post-Transplant-Diabetes mellitus) kommen. Besonders unter Ciclosporin-Therapie werden außerdem kosmetische Nebenwirkungen wie Gingiva-Hyperplasie und vermehrter Haarwuchs beobachtet. Diese Nebenwirkungen werden besonders häufig mit Nicht-Adhärenz in Verbindung gebracht. Unter Tacrolimus-Therapie traten vermehrt neurotoxische Symptome, Schlafstörungen und Depression auf (MUTSCHLER ET AL. 2013). Da Tacrolimus jedoch seltener Nebenwirkungen verursacht und auch aufgrund der größeren Effektivität wird es meist bevorzugt (DENVANEY UND LEE 2008).

Auch **Antimetabolite** haben einen festen Platz in der immunsuppressiven Therapie (KRÄMER ET AL. 2012). Antimetabolite sind Wirkstoffe, die natürlichen Substraten ähnlich sind, die jedoch nicht weiter verwertet werden können und so den Zellstoffwechsel behindern. Zu dieser Gruppe zählen Mycophenolsäure-Derivate (MPA; *mycophenolic acid*), und Azathioprin. Azathioprin ist der ältere Wirkstoff und wird nur noch selten eingesetzt. Nach Umwandlung zum aktiven 6-Mercaptopurin, wird die De-novo-Purinsynthese blockiert. Da besonders T-Zellen und B-Zellen auf diesen Stoffwechselweg angewiesen sind und über keinen *salvage-Pathway* verfügen, kommt es in diesen Zellen zu einer Hemmung der DNA- Synthese sowie auch der RNA-Synthese. Die Proliferation von T-Zellen und B-Zellen wird dadurch verhindert. Nebenwirkungen sind vor allem schwere Leukopenie und Thrombozytopenie, gastrointestinale Störungen, seltener auch Hepatitis. Azathioprin wurde größtenteils durch die neueren Mycophenolsäure-Präparate ersetzt. Mycophenolsäure (MPA) ist der aktive Metabolit von Mycophenolat-Mofetil (MMF) (CellCept®), sowie von Mycophenolat-Natrium (EC-MPS; *enteric-coated mycophenolate-sodium*) (Myfortic®). Auch verschiedene Generika stehen zur Verfügung. MPA inhibiert die Inosin-Monophosphat-Dehydrogenase. Da dieses Enzym essentiell für die de-novo-Purinsynthese ist, kommt es, wie im Fall von Azathioprin, zu einer Hemmung der T- und B-Zell-Proliferation. MPA verringert die Häufigkeit von akuten

Abstoßungsreaktionen und auch die Rate chronischer Abstoßungsreaktionen wird vermindert (DANOVITCH 2005).

Der Patient RTR berichtete über teigigen Stuhl. Es wurde vermutet, dass es sich um eine Nebenwirkung von Myfortic (Mycophenolat-Natrium) handelte.

Diarrhoe und gastrointestinale Nebenwirkungen sind unter einer Therapie mit MPA häufig. Außerdem wurde über Hypertonie, Leukopenien, Thrombozytopenien und Anämien berichtet. Infektionen treten geringfügig häufiger auf als in MPA-freien Therapie-Regimen (MUTSCHLER ET AL. 2013).

Seltener kommen **mTOR-Inhibitoren** (*mammalian Target Of Rapamycin*-Inhibitoren) zum Einsatz (KRÄMER ET AL. 2012). Sirolimus (Rapamune®) und Everolimus (Certican®) werden dieser Wirkstoffklasse zugeordnet. Eine Bindung erfolgt nach Aufnahme in die T-Zelle ebenfalls über FK-Bindungs-Protein 12 (MUTSCHLER ET AL. 2013). Der entstandene Komplex inhibiert jedoch mTOR. Dieses Protein besitzt eine Phosphatidyl-Inositol-3-Kinase-Aktivität und wirkt auf die IL-2 Signaltransduktion ein. Die Zytokin-abhängige Zellproliferation von T-Zellen und B-Zellen wird gehemmt. Der Zielspiegel von Sirolimus liegt bei 5 bis 25ng/dl (DANOVITCH 2005). Beide Wirkstoffe bewirken, im Vergleich zu MPA, eine etwas stärkere Immunsuppression, die allerdings auch mit vermehrten Nebenwirkungen einhergeht. Zumeist werden mTOR-Inhibitoren zusammen mit Corticoiden und CNIs verwendet. Eine mögliche Nephrotoxizität wurde vor allem in Kombination mit CNIs beschrieben. Die Anfälligkeit der Patienten für PCP macht eine antibiotische Prophylaxe in der frühen Post-Transplantationsphase notwendig. Weitere Nebenwirkungen sind Diarrhö, Anämie, Thrombozytopenie, verzögerte Wundheilung, Hyperlipidämie und Infektionen der Harnwege (MUTSCHLER ET AL. 2013).

Nach wie vor Bestandteil der meisten Therapie-Regime nach NTX sind **Glucocorticoide**, insbesondere Prednisolon (KRÄMER ET AL. 2012). Hochdosiert wird es auch zur Behandlung akuter Abstoßungsreaktionen verwendet. Der Wirkmechanismus ist vielschichtig und komplex. Der wichtigste Effekt ist die Blockade der Zytokin-Freisetzung und der Expression von Zytokin-Rezeptoren (MUTSCHLER ET AL. 2013). Dadurch wird die Aktivierung der Lymphozyten verhindert und die Entwicklung von Makrophagen

gehemmt. Glucocorticoide binden an den intrazellulären Glucocorticoid-Rezeptor. Nach Translokation in den Zellkern bindet der Komplex an Glucocorticoid-responsive-Elemente (GRE), negative-Glucocorticoid-responsive-Elemente (nGRE) sowie an NF-κB.

NF-κB wandert nach seiner Aktivierung durch die IκB-Kinase in den Zellkern und startet als Transkriptionsfaktor die Synthese proinflammatorischer Proteine. GRE wirkt über die vermehrte Transkription eines inhibitorischen Proteins, das die Translokation von NF-κB verhindert und so bereits früh in das Immungeschehen eingreift. Über nGRE wird die Produktion von Zytokinen und Zytokin-Rezeptoren direkt gehemmt. Auch eine Hemmung von AP1, das ebenfalls die Zytokin-Produktion fördert, wurde beschrieben.

Nebenwirkungen, die rasch auftreten können sind psychische Störungen, Bluthochdruck, und Glucose-Intoleranz. Bei langfristiger Therapie sind unter anderem kosmetische Veränderungen, verzögerte Wundheilung und Osteoporose möglich. Da in der Erhaltungstherapie sehr niedrige Dosen ausreichend sind, können diese schweren Nebenwirkungen zumeist reduziert werden. Zunehmend gibt es auch Versuche Corticoid-freie Therapie-Regime zu etablieren (KRÄMER ET AL. 2012).

(3) Infektionsprophylaxe

Zur Infektionsprophylaxe erhielt der Patient

<i>Bactrim® forte (Cotrimoxazol)</i>	<i>800 mg SMZ + 160 mg TMP</i>	<i>1-0-0</i>
<i>Valcyte® (Valganciclovir)</i>	<i>450 mg</i>	<i>1-0-0</i>

SMZ = Sulfamethoxazol ; TMP = Trimethoprim;

Da in der frühen postoperativen Phase eine starke Immunsuppression nötig ist, kann es leicht zur Entwicklung opportunistischer Infektionen kommen. Um dies zu vermeiden werden prophylaktisch antibiotische und antivirale Medikamente gegeben (KELLER UND GEBERTH 2007c). Das im Fallbeispiel angesprochene Cotrimoxazol hat ein breites Wirkspektrum und soll Harnwegsinfekten und PCP vorbeugen. Valganciclovir wird zur CMV-Prophylaxe eingesetzt, wenn entweder Spender oder Empfänger CMV-positiv getestet wurden, wie z.B. im Fallbeispiel. Besteht keine Vorinfektion, so kann auch Aciclovir verwendet werden (KUBAK ET AL. 2005).

b) Medikation in der späteren postoperativen Phase

Derzeitige Medikation des Patienten RTR:

<i>Advagraf® (Tacrolimus)</i>	<i>0,5 mg</i>	<i>3-0-0</i>
<i>Myfortic® (Mycophenolat-Natrium)</i>	<i>180 mg</i>	<i>1-0-1</i>
<i>Aprednislon® (Prednisolon)</i>	<i>5 mg</i>	<i>1-0-0</i>

Magnesium Verla® Filmtabletten

*(Magnesiumcitrat 9H₂O; Magnesium-L-Glutamat Tetrahydrat;
entsprechend 60mg Mg²⁺)*

2-2-2

<i>Diamicron® (Gliclazid)</i>	<i>30 mg</i>	<i>0-1-0</i>
<i>Insulatard® (Insulin langwirkend)</i>		<i>14IE-0-0</i>
<i>Novorapid® (Insulin kurzwirksam)</i>		<i>nach Blutzucker</i>
<i>Pantoloc® (Pantoprazol)</i>	<i>20 mg</i>	<i>1-0-0</i>
<i>Lasix® (Furosemid)</i>	<i>40 mg</i>	<i>¼-¼-0</i>
<i>Dilatrend® (Carvedilol)</i>	<i>25 mg</i>	<i>1-0-0</i>
<i>Norvasc® (Amlodipin)</i>	<i>5 mg</i>	<i>1-0-1</i>
<i>Thrombo-ASS® (Acetylsalicylsäure)</i>	<i>100 mg</i>	<i>1-0-0</i>

(1) Immunsuppression

Anfang des Jahres erfolgte eine Umstellung von Prograf® auf Advagraf®. Grund dafür war, dass trotz der niedrigsten Dosierung von Prograf® der Plasmaspiegel mit 8,7 mg/dl über dem Zielspiegel lag. Nach der Umstellung auf Advagraf® schwankt der Spiegel auch nach einem Dreivierteljahr noch.

Die Dosierung der Immunsuppressiva sollte langfristig so niedrig wie möglich eingestellt werden (SAHADEVAN UND KASISKE 2005). Es findet eine ständige Anpassung der Dosierung statt, um die jeweiligen Zielspiegel (vgl. Kapitel A 4) zu erreichen.

(2) Medikation bei Komorbiditäten

Dem Patienten RTR wurde bereits vor der Nierentransplantation aufgrund einer signifikanten Stenose der proximalen Koronararterien ein Stent implantiert. Anfänglich erfolgte eine Therapie mit Clopidogrel, Acetylsalicylsäure und Atorvastatin. In der Vorbereitung auf die Transplantation wurde diese Medikation abgesetzt. Nach der Transplantation wurde die Therapie nur mehr mit Acetylsalicylsäure fortgesetzt. Ein zwischenzeitlicher Versuch, die Behandlung mit Atorvastatin wieder aufzunehmen, wurde aufgrund von Interaktionen abgebrochen.

Derzeit hat der Patient die folgenden Lipidwerte:

	Resultat	Referenzbereich
Triglyceride	267	<150 mg/dl
Cholesterin	186	< 160 mg/dl (Sekundärprävention)
HDL	60	≥ 60 mg/dl
Quotient Cholesterin/HDL	3,1	< 4
LDL	72,60	< 70 mg/dl (Sehr hohes Risiko)

Hyperlipidämie ist nach NTX sehr häufig (SAHADEVAN UND KASISKE 2005). Die Behandlung erfolgt meist mit HMG-CoA-Reduktase-Hemmern (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase-Hemmer). Bei Patienten, die CNIs einnehmen, muss die Dosis um die Hälfte reduziert werden, da der Abbau gehemmt wird. Auch die Behandlung mit Fibraten und Ionenaustauschern ist möglich. Bei Ionenaustauschern muss allerdings darauf geachtet werden, dass ein gewisser Mindestabstand zu der Einnahme anderer Medikamente gewahrt werden muss.

Erhöhte Lipid-Werte sind vor allem deshalb behandlungsbedürftig, da sie Atherosklerose und andere kardiovaskuläre Erkrankungen begünstigen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen sind die häufigste Todesursache bei Patienten mit ESRD (KRAMAR 2010). Zur Behandlung und Prävention werden einerseits Antikoagulantien wie Acetylsalicylsäure und Clopidogrel eingesetzt. Andererseits ist die effektive Behandlung von Erkrankungen wie Hypertonie und Diabetes mellitus notwendig (SAHADEVAN UND KASISKE 2005).

Der Patient erhält zur Einstellung des Blutdrucks Carvedilol und Amlodipin. Furosemid trägt ebenfalls zur Blutdrucksenkung bei. Bei der letzten Untersuchung wurde ein Blutdruck von 130/80 mmHg gemessen.

Hypertonie ist eine häufige Komorbidität bei Nierenerkrankungen. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz sollte der Blutdruck unter 130/80mmHg eingestellt werden, beim Vorliegen einer Proteinurie sogar unter 125/70 mmHg (GOHLKE 2010). Dieses Ziel kann jedoch häufig nicht erreicht werden. Generell sind alle Antihypertensiva zur Therapie geeignet (SAHADEVAN UND KASISKE 2005). Die Kombination eines β -Blockers, eines Calcium-Kanal-Blockers und eines Diuretikums empfiehlt sich besonders bei Patienten mit KHK. Häufig wird auch ein ACE-Hemmer statt des β -Blockers eingesetzt. Eine weitere Möglichkeit wäre die Kombination eines Vasodilatators mit einem β -Blocker und einem Diuretikum.

Bereits direkt nach der Transplantation entwickelte der Patient PTDM. Anfangs war die Behandlung mit oralen Antidiabetika ausreichend, doch der Patient wurde nach kurzer Zeit insulinpflichtig.

Beim letzten Kontrolltermin wurde ein Nüchtern-Blutzucker von 186 mg/dl gemessen. Der HbA1c betrug 7,7 (Referenzbereich 4-6%).

Trotz der Therapie mit Insulin und Gliclazid hat der Patient RTR also weiterhin erhöhte Blutzucker-Werte.

Diabetes mellitus kann einerseits die Ursache einer ESRD sein. Andererseits kann er auch, als Nebenwirkung der immunsuppressiven Therapie, nach der Transplantation als sogenannter PTDM auftreten. Diabetes wird ab einem Nüchtern-Blutzucker von > 126 mg/dl diagnostiziert. Genauere Auskunft gibt ein oraler Glucose-Toleranz-Test. Die Behandlung kann mit allen zur Verfügung stehenden Antidiabetika erfolgen. Allerdings sollte auf rein renal eliminierte Wirkstoffe wie Metformin eher verzichtet werden (KELLER UND GEBERTH 2007c).

Eine Therapie mit Insulin wird begonnen, sobald orale Antidiabetika nicht mehr ausreichend sind. Diabetes mellitus ist ein Risikofaktor für Funktionsverlust des Transplantats, Abstoßungsreaktionen und auch für das Auftreten von Infektionen (SAHADEVAN UND KASISKE 2005). Zudem wird das kardiovaskuläre Risiko erhöht.

Einer zentralen Rolle bei der Behandlung von Komorbiditäten kommen auch Lebensstil-Faktoren wie gesunde Ernährung, Bewegung und Gewichts-Management zu.

Nach der Transplantation blieb bei Herrn RTR eine unter der Dialyse-Behandlung aufgetretene Anämie zunächst bestehen. Eine Behandlung mit Aranesp® (Darbepoetin alfa) konnte nach 2 Monaten beendet werden.

Außerdem wurden Verschiebungen im Elektrolythaushalt festgestellt. Für den Patienten wurde ein Diätplan erstellt, und er erhielt Natrium-Bicarbonat, Natrium-Dihydrogenphosphat sowie Magnesium. Derzeit ist eine Behandlung mit Magnesium ausreichend.

Neben diesen häufigen Komorbiditäten treten bei Patienten nach NTX auch Anämien, Störungen des Elektrolyt-Haushalts sowie des Säure-Base-Haushalts auf (KELLER UND GEBERTH 2007c). Anämien gehen zumeist nach einer Transplantation zurück. Sollten sie dennoch bestehen bleiben, erfolgt eine Behandlung mit Erythropoetinen und/oder Eisen-Präparaten (SAHADEVAN UND KASISKE 2005). Häufig auch nach NTX treten hingegen Störungen im Säure-Base-Haushalt auf. Zum Ausgleich einer Azidose werden meist Natrium-Bicarbonat-Kapseln verordnet. Auch Elektrolyt-Störungen kommen vermehrt vor. Diese sollten durch eine Substitutions-Therapie ausgeglichen werden. Hypomagnesiämie ist als Nebenwirkung einer Tacrolimus-Therapie sehr häufig. Die Folgen können Muskelkrämpfe, Schwächegefühl und auch Reizbarkeit sein. Eine Störung des Calcium-Stoffwechsels kann unbehandelt langfristig zu Osteoporose führen. Zudem können Störungen des Harnsäurestoffwechsels auftreten. Bei der Behandlung mit Allopurinol muss darauf geachtet werden, dass bei gleichzeitiger Gabe von Azathioprin die Dosis zwingend reduziert werden muss (KELLER UND GEBERTH 2007c).

5. Besonderheiten nach Nierentransplantation

Der Patient kam anfangs jede Woche zur Kontrolluntersuchung. Im Laufe der Zeit verlängerten sich die Abstände. Derzeit wird eine Kontrolle alle 3 Monate durchgeführt. Seit der Transplantation wurde die Medikation mehrmals umgestellt.

a) Kontrolluntersuchungen

Nach NTX sind häufige Kontrolluntersuchungen essentiell. Der Spiegel des Immunsuppressivums wird bei jedem Termin gemessen. Bestimmt werden üblicherweise die Spiegel von CNIs und mTor-Inhibitoren. Der Zielspiegel wird individuell festgelegt in Abhängigkeit von der Zeit seit der Transplantation, dem Risiko einer Abstoßungsreaktion und dem Auftreten von Nebenwirkungen. Die Bestimmung der Plasmaspiegel erfolgt bei jedem Nachsorge-Termin.

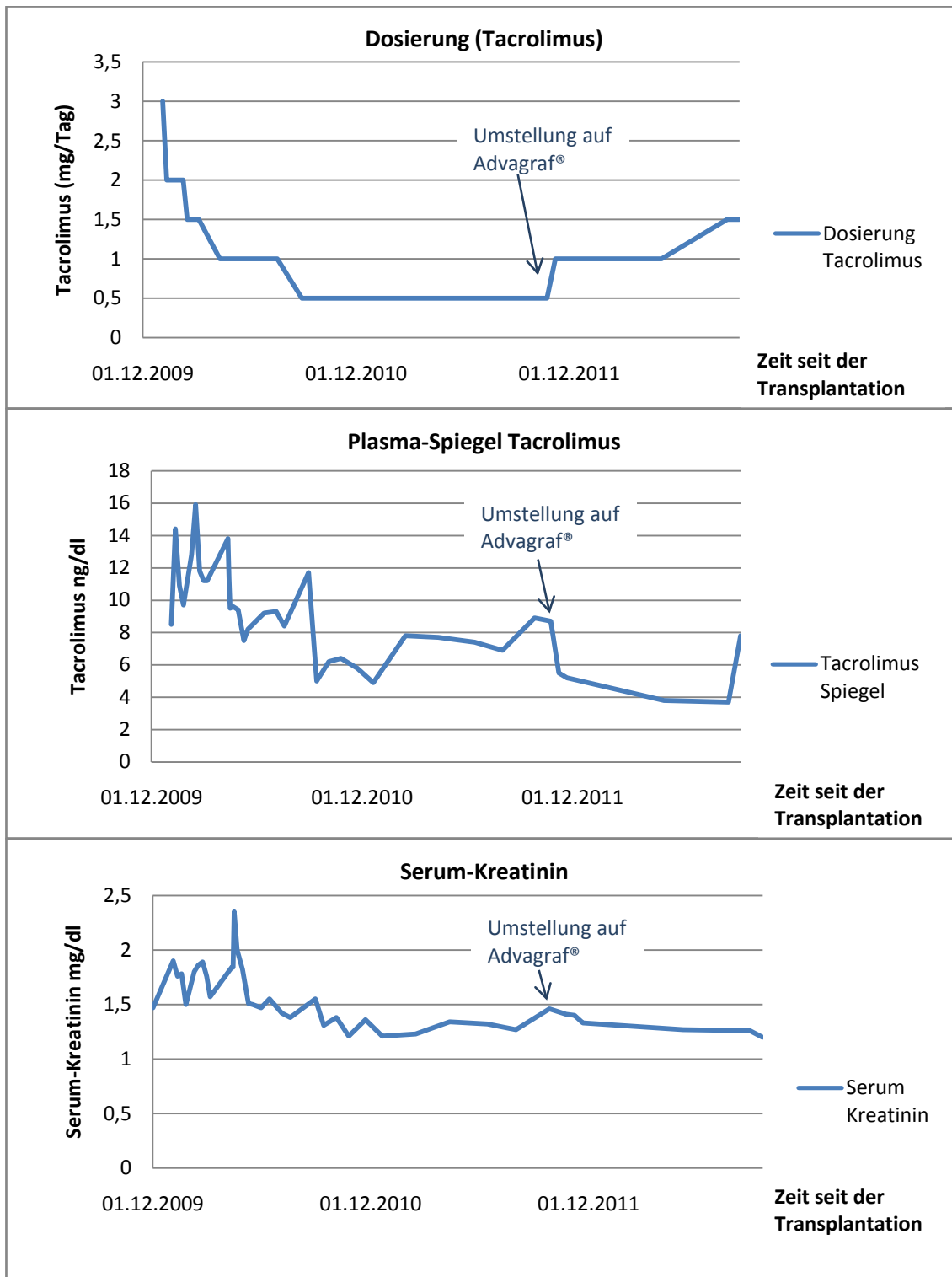
Zusätzlich werden Blutbildkontrollen und Harnuntersuchungen durchgeführt. Serum-Kreatinin und BUN (*Blood-Urea-Nitrogen*) als Parameter für die Nierenleistung werden ebenfalls bei jedem Termin kontrolliert. In regelmäßigen Abständen wird das Kreatinin im Harn bestimmt.

Bei der letzten Kontrolluntersuchung wurde bei Herrn RTR ein Serum-Kreatinin von 1,2 mg/dl gemessen.

Gemäß der MDRD-Formel ergibt das eine eGFR von 60,4 ml/min/1,73m².

Das entspricht einer chronischen Niereninsuffizienz Stadium 2.

In der frühen Post-Transplantations-Phase sind Kontrollen alle 2 Wochen üblich. Sobald sich der Zustand des Patienten stabilisiert hat, können die Abstände verlängert werden. Mindestens jedoch alle 3-4 Monate sollte eine Kontrolle erfolgen (GASTON 2010). Vorsorge-Untersuchungen zum Auftreten einer Malignität oder eines PTDM, sollten einmal jährlich beim Hausarzt oder entsprechenden Fachärzten durchgeführt werden.



Graphik 4: Dosierung, Tacrolimus-Spiegel und Kreatinin-Spiegel des Patienten RTR seit der Transplantation;

Schwankungen des Tacrolimus-Spiegels traten unabhängig von der Dosierung auf. Dennoch kam es langfristig zu einem Abfall des Serum-Kreatinins. Es wird deutlich, wie komplex die Zusammenhänge zwischen Dosierung, Plasmaspiegel und klinischem Ergebnis sind.

b) Dosisanpassung

Für viele Medikamente muss die Dosierung bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion angepasst werden (FERNANDES 2008). Dies betrifft alle Arzneimittel, die vorwiegend renal eliminiert werden, oder die aktive Metaboliten haben, die renal eliminiert werden. Zusätzlich ist bei Arzneimitteln mit hoher Plasmaprotein-Bindung Vorsicht geboten, da bei Niereninsuffizienz eine verstärkte Ausscheidung von Proteinen möglich ist und es dann zu einer Verminderung der Plasmaproteine kommt. Dadurch kann der Anteil der freien Wirkstoffmenge im Blut steigen. Idealerweise erfolgt die Dosis-Anpassung der Medikamente über eine Kontrolle der Plasmaspiegel (BROWN UND TOMLIN 2010). Da dies allerdings nur für wenige Arzneimittel möglich ist, wird in der Praxis mit verschiedenen Richtwerten gearbeitet.

Zur Ermittlung der benötigten Dosierung stehen einerseits verschiedene Nachschlagewerke zur Verfügung. Die dort enthaltenen Informationen reichen jedoch nicht in jedem Fall aus, um die ideale Dosis für jeden Patienten festzulegen (VIDAL ET AL. 2005).

In solchen Fällen kann die geeignete Dosis auch berechnet werden:

Dosisberechnung bei Niereninsuffizienz:

$$DR_{patient} = (1 - f_e) + f_e \times \frac{\text{berechnete } Cl_{Cr}}{\text{normale } Cl_{Cr}} \times DR_{normal}$$

wobei f_e = renal eliminierte Rate; DR= Dosis / Intervall

(BROWN UND TOMLIN 2010)

Zur Anpassung kann entweder eine Verringerung der Dosierung, oder eine Verlängerung des Dosierungsintervalls vorgenommen werden. Durch Verlängerung des Intervalls kann eher die Pharmakokinetik eines Gesunden erreicht werden. Der Zeitabstand zwischen den einzelnen Dosierungen sollte jedoch nicht zu lange werden, daher bietet sich in der Praxis eine Kombination beider Möglichkeiten an (BROWN UND TOMLIN 2010). Dies erfordert jedoch einige Erfahrung. Wichtig ist die Dosisanpassung besonders bei Wirkstoffen mit geringer therapeutischer Breite (DANOVITCH 2005).

c) *Interaktionen*

Interaktionen können aufgrund pharmakokinetischer oder pharmakodynamischer Prozesse auftreten. Beispielsweise kann die Einnahme eines Medikaments, die gastrointestinale Aufnahme anderer Medikamente oder deren Metabolisierung, verändern. Dadurch kann es zum vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen oder auch zum Wirkungsverlust kommen (BROWN UND TOMLIN 2010). Bei Patienten nach NTX ist insbesondere auf eine Induktion oder Hemmung von CYP 3A4 zu achten, da sowohl CNI als auch mTor-Inhibitoren über dieses Enzym metabolisiert werden (DANOVITCH 2005). Diese Effekte sind bei einer Dosisanpassung, bei einer Umstellung der Medikation oder auch der Ernährungsgewohnheiten zu beachten. Bei Patienten mit stabilem Medikations-Regime spielen Interaktionen eine untergeordnete Rolle.

Durch die Medikation des Patienten RTR könnten folgende Interaktionen auftreten:

Antidiabetika - Glucocortikoide:

Verminderte blutzuckersenkende Wirkung - Gefahr einer Hyperglykämie

→ Überwachung/Anpassung

Orale Antidiabetika - nicht kardioselektive Beta-Blocker:

Verstärkte und verlängerte Hypoglykämien möglich:

→ Überwachung/Anpassung

Nicht steroidale Antiphlogistika - Glukokortikoide:

Verstärkte ulzerogene Wirkung - gastrointestinale Blutungen:

→ Überwachung/Anpassung

Insuline - nicht kardioselektive Beta-Blocker:

Verstärkte und verlängerte Hypoglykämien möglich:

→ Überwachung/Anpassung

Beta-Blocker - Nifedipin und -Derivate:

Gegenseitige Verstärkung der Wirkung erwünscht;

In Einzelfällen Bradykardie, Hypotonie, Herzinsuffizienz:

→ Vorsichtshalber überwachen

Kaliuretische Diuretika - Glukokortikoide:

Verstärkter Kaliumverlust - erhöhte Gefahr einer Hypokaliämie:

→ Vorsichtshalber überwachen

Glukokortikoide - Ciclosporin, Tacrolimus:

Verstärkte oder verminderte Wirkungen möglich:

→ Vorsichtshalber überwachen

Nach ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR PHARMAZEUTISCHE INFORMATION 2012

Die Medikation erfordert daher eine regelmäßige Kontrolle; es sind jedoch keine schwerwiegenden Wechselwirkungen zu erwarten.

d) Komplexität

Der Patient RTR erhält 12 verschiedene Arzneimittel. Am Tag muss er 19 Dosen einnehmen. Dabei ist zum Teil die Einnahme mehrerer Tabletten des gleichen Wirkstoffs oder eine Teilung von Tabletten notwendig. Zusätzlich sollten bestimmte Zeitabstände eingehalten werden, sowohl zwischen den Arzneimitteln als auch zu den Mahlzeiten. Das Therapie-Schema hat einen Score von 30 Punkten auf dem Medication Regimen Complexity Index (vgl. Anhang D).

Die Komplexität der Therapie kann mit dem Medication Regimen Complexity Index (MRCI) gemessen werden (GEORGE ET AL. 2004). Der Score des Patienten RTR ist vergleichbar mit den Scores, die bei der Validierung der deutschen Version erreicht wurden. Dort wurden die Daten von Patienten einer Station für Innere Medizin sowie für Urologie untersucht, wobei auch die Daten einiger Patienten nach NTX ausgewertet wurden (STANGE ET AL. 2012). Der niedrigste Wert lag bei 6 Punkten, der höchste Wert bei 35,5.

Die Komplexität setzt sich aus verschiedenen Kenngrößen zusammen. Zunächst tragen die verwendeten Applikationsformen und die Häufigkeit der Einnahme zur Komplexität bei. Ebenso müssen zusätzliche Einnahme-Hinweise beachtet werden. Dazu zählen unter anderem das Teilen von Tabletten, die Einnahme mehrerer Einheiten eines Medikaments zur gleichen Zeit, die Einnahme zu einer bestimmten Uhrzeit sowie das Einhalten bestimmter Abstände von Mahlzeiten oder anderen Medikamenten (GEORGE ET AL. 2004). Da die Auswertung dieser Parameter sehr aufwendig ist, werden meist die Anzahl der Arzneimittel oder der Dosen als Surrogatmarker verwendet. Die Komplexität der Therapie ist vor allem deshalb wichtig, weil sie einen entscheidenden Einfluss hat auf die Adhärenz des Patienten.

B. Adhärenz

1. Definition

Adhärenz ist das Ausmaß in dem das Verhalten einer Person bezüglich der Einnahme von Medikamenten, des Einhaltens einer Diät und / oder einer Lebensstiländerung mit Empfehlungen eines *Health Care Professionals* übereinstimmt, denen diese Person zugestimmt hat (SABATÉ 2003). Einfacher ausgedrückt ist Adhärenz das Ausmaß, in dem eine Person an einer Therapie teilnimmt, nachdem sie dieser Therapie zugestimmt hat (MIHALKO ET AL. 2004). Die Zustimmung des Patienten ist dabei ein entscheidender Punkt. Adhärenz ist also abhängig vom Wissen, der Motivation, den Fähigkeiten und den Möglichkeiten des Patienten, den Empfehlungen des *Health Care Professionals* zu folgen (VRIJENS ET AL. 2012).

Diese Sichtweise auf die Arzt-Patienten-Beziehung, die hinter der Verwendung des Begriffs Adhärenz steht, unterscheidet sich von der Sichtweise, die dem Begriff Compliance zugrunde liegt. Obwohl die Begriffe häufig synonym verwendet werden, sieht der Begriff der Compliance den Patienten als passiven Part an, der den Anweisungen des Arztes Folge zu leisten hat (TILSON 2004).

Um diese unterschiedliche Sichtweise noch deutlicher zu machen wurde die Verwendung des Begriffs *Concordance* vorgeschlagen (ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREATBRITAIN 1997). Dabei wurde insbesondere betont, dass die Wünsche des Patienten sich nicht notwendigerweise mit denen des Arztes decken und dass die Therapie einvernehmlich festgelegt werden soll. In der Praxis wird jedoch zumeist der Begriff Adhärenz verwendet.

Für NTX-Patienten können die Begriffe Compliance, Adhärenz und Concordance als gleichwertig angesehen werden, da davon auszugehen ist, dass der Patient bei der Zustimmung zur Transplantation auch über die anschließend notwendige Therapie informiert ist und deren Einhaltung zustimmt.

Generell kann Adhärenz in drei Vorgänge aufgeteilt werden: den Therapiebeginn, also wann ein Patient das erste Mal die vereinbarte Maßnahme ergreift, die Implementierung der Therapie, welche die Durchführung der Therapie nach dem vereinbarten Schema

bezeichnet und der Persistenz, die die Dauer der Einhaltung dieser Therapie beschreibt (VRIJENS ET AL. 2012). Nach einer NTX beginnt die Therapie bereits im Krankenhaus direkt nach der Transplantation und ist lebenslang notwendig. Für Patienten nach NTX bezieht sich Adhärenz demnach ausschließlich auf die Implementierung der Therapie.

Diese Therapie beinhaltet neben der immunsuppressiven Medikation zumeist zusätzlich Medikamente gegen Komorbiditäten sowie Empfehlungen zum Lebensstil, wie z. B. eine bestimmte Diät oder ein Rauchverbot. Die Adhärenz zu diesen Domänen muss jeweils getrennt betrachtet werden (DEW ET AL. 2007). Da die Adhärenz zur immunsuppressiven Therapie von besonderer Wichtigkeit für den klinischen Outcome nach NTX ist, soll dieser Aspekt genauer betrachtet werden. Adhärenz wird daher im Folgenden gleichbedeutend mit Adhärenz zur immunsuppressiven Therapie verwendet.

Bei der Einnahme der Immunsuppressiva können verschiedene Probleme auftreten (CHISHOLM ET AL. 2005b). So ist es möglich, dass der Patient die Medikamente, die ihm verschrieben wurden, nicht aus der Apotheke abholt, oder dass er die Medikamente zwar holt, aber dennoch nicht einnimmt. Des Weiteren besteht die Möglichkeit, dass die Dosis der Medikamente erhöht oder vermindert wird. Es kann aber auch vorkommen, dass der Patient ein anderes Medikament einnimmt. Ein weiteres häufiges Problem besteht darin, dass die Medikation nicht zum vorgesehen Zeitpunkt eingenommen wird.

All diese Verhaltensweisen können als Nicht-Adhärenz zusammengefasst werden.

2. Bedeutung der Adhärenz nach Nierentransplantation

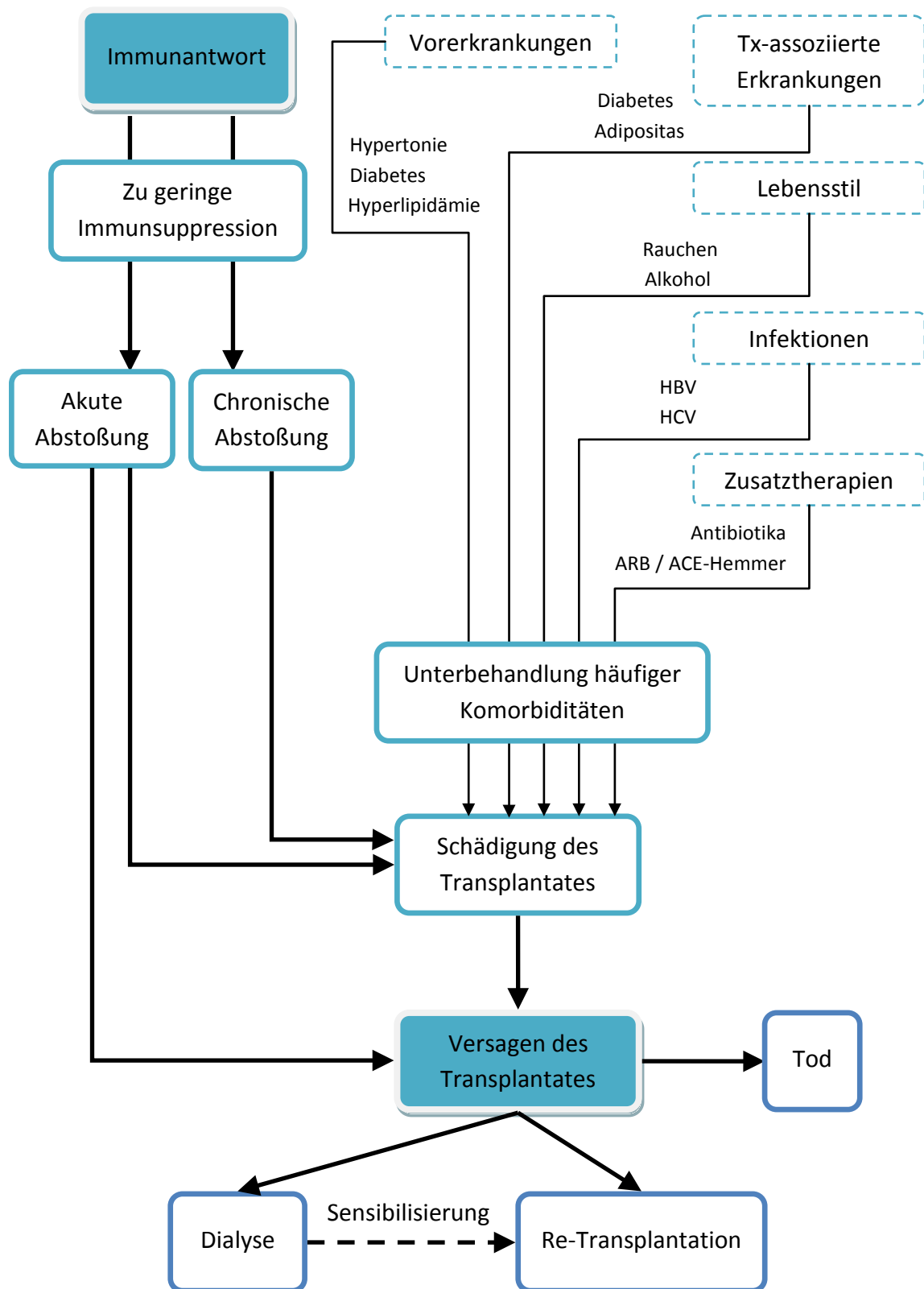
Die Adhärenz nach NTX wird mit 48% bis 72% angegeben (GRIVA ET AL. 2012). Diese Werte sind niedriger als nach anderen Organtransplantationen; so sind nach Herztransplantationen durchschnittlich 85% der Patienten adhärenz und nach Lebertransplantationen sogar 93%. Als Ursache wird vermutet, dass die Auswahl der Patienten für NTX möglicherweise nach weniger strengen psychosozialen Kriterien erfolgt. Ein weiterer Grund wird darin gesehen, dass den Patienten bei Versagen des Transplantats mit der Dialyse eine alternative Therapie zur Verfügung steht. Dadurch wird die Erkrankung möglicherweise nicht als akut lebensbedrohlich angesehen und eher als

chronische Erkrankung wahrgenommen (DEW ET AL. 2007). Dieser Eindruck könnte dadurch verstärkt werden, dass sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL; *health related quality of life*) weniger stark verbessert als nach anderen Transplantationen (PINSON ET AL. 2000). Diese Zusammenhänge könnten erklären, dass die Adhärenz nach NTX mit der Adhärenz bei chronischen Erkrankungen vergleichbar ist. Dort liegt die Adhärenz durchschnittlich bei 50%. Beispielsweise wird die Adhärenz zur antihypertensiven Therapie bei Patienten mit Hypertonie mit 52 bis 74% angegeben (SABATÉ 2003).

Die Folgen einer Nicht-Adhärenz nach NTX jedoch sind gravierend. Nicht-Adhärenz ist der häufigste vermeidbare Grund für das Versagen des Transplantats (CHISHOLM ET AL. 2005b). Bei nicht-adhärenenten Patienten kommt es vermehrt zu akuten Abstoßungsreaktionen, zu chronischen Abstoßungsreaktionen und schließlich auch zum endgültigen Verlust des Transplantats (MORRISSEY ET AL. 2007).

Beispielsweise kam es innerhalb von 5 Jahren bei nicht-adhärenenten Patienten in 21% der Fälle zu einer akuten Abstoßung, während nur 8% der adhärenenten Patienten betroffen waren (VLAMINCK ET AL. 2004). Nicht-adhärenente Patienten wiesen zudem höhere Kreatinin-Werte auf. Die Ursachen und Zusammenhänge hinter diesen Effekten zeigt Graphik 5. Insgesamt gewannen adhärenente Patienten durchschnittlich 1,108 QALYs¹ (*Quality adjusted life years*; Qualitätskorrigierte Lebensjahre) (CLEEMPUT ET AL. 2004b).

¹ Qualitätskorrigierte Lebensjahre werden als Kennzahl für den Wert eines Lebensjahres in Abhängigkeit vom Gesundheitszustand verwendet. Demnach werden bei voller Gesundheit die zu erwartenden Lebensjahre mit dem Faktor 1 multipliziert, bei eingeschränkter Gesundheit mit einem Faktor zwischen 0 und 1, wobei 0 einem Versterben entspricht. Qualitätskorrigierte Lebensjahre kommen in der Pharmakoökonomie zur Berechnung von Kosten-Nutzen-Analysen zur Anwendung.



Abkürzungen: Tx = Transplantation; HBV = Hepatitis-B-Virus; HCV = Hepatitis-C-Virus; ARB = Angiotensin-Rezeptor-Blocker; ACE = *Angiotensin Converting Enzyme* (Angiotensin-konvertierendes Enzym);
 Graphik 5: Zusammenhänge zwischen Nicht-Adhärenz und Outcome (nach FINE, et al. 2009)

Auch aus ökonomischer Sicht ist die Adhärenz der Patienten von Bedeutung. Es konnte gezeigt werden, dass die gesamten Gesundheitsausgaben der ersten 3 Jahre nach der Transplantation für adhärente Patienten geringer sind, als für nicht-adhärente Patienten (PINSKY ET AL. 2009).

Eine theoretische Berechnung über die gesamte Lebensspanne kam allerdings zu dem Ergebnis, dass adhärente Patienten höhere Kosten verursachen (CLEEMPUT ET AL. 2004b). Dieser Effekt beruht vor allem auf der höheren Lebenserwartung.

3. Messung der Adhärenz

a) Voraussetzungen

Ein Patient kann nur dann adhären sein, wenn er der Behandlung zugestimmt hat und diese Entscheidung bewusst getroffen wurde. Dies setzt voraus, dass der Patient über die Therapiemöglichkeiten, die Wirkungen und Nebenwirkungen sowie über die korrekte Einnahme informiert wurde und diese Information auch verstanden hat (BUNGE ET AL. 2010). Ist das nicht der Fall, kann allein die Compliance gemessen werden. In der Praxis wird diese Unterscheidung jedoch nicht gemacht.

b) Messung

Zur Messung der Adhärenz werden unterschiedliche Methoden verwendet. Neben direkten Methoden wie der Messung der Plasmaspiegel oder der Beobachtung der Einnahme, werden vor allem auch indirekte Methoden wie elektronische Hilfsmittel, die Häufigkeit der Einlösung der Rezepte, Zählung der Medikation, Selbstberichte oder Berichte von Ärzten und Pflegepersonal eingesetzt (SCHÄFER-KELLER ET AL. 2008). Einen Überblick über die wichtigsten Methoden gibt Tabelle 6.

Methode	direkt / indirekt	Vorteile	Nachteile	Fehler zum tatsächlichen Wert
Plasmaspiegel-Kontrolle	direkt	objektiv, einfache Anwendung	Aussage nur für kürzlich erfolgte Einnahme, abhängig von pharmakokinetischen Variationen	Überschätzung
Elektronische Hilfsmittel	indirekt	genaue Messung von Datum und Einnahmezeitpunkt über längere Zeiträume	teuer, kann Einnahmeverhalten der Patienten verändern	Unterschätzung (das Öffnen der Box wird nicht immer registriert)
Zählmethoden	indirekt	einfache Anwendung	nur die Anzahl der vergessenen Dosen bekannt (Datum und Zeitpunkt nicht), kann vom Patienten leicht manipuliert werden	Überschätzung
Befragung der Betreuer	indirekt	einfache Anwendung	nur bei Befragung mehrerer Betreuer valide	Überschätzung
Befragung der Patienten	indirekt	einfache Anwendung	abhängig von den gestellten Fragen und den Fähigkeiten des Interviewers, zeitaufwendig für die Betreuer	Überschätzung (Vergessene Dosen evtl. nicht rememberlich, Patienten möchten die Nicht-Adhärenz verbergen)
Adhärenz-Fragebögen	indirekt	einfache Anwendung, kostengünstig, validierte Methoden	Genauigkeit vom verwendeten Instrument abhängig	Überschätzung (Vergessene Dosen evtl. nicht rememberlich, Patienten möchten die Nicht-Adhärenz verbergen)

Tabelle 6: Methoden zur Messung der Adhärenz

(1) Beobachtung

Die Beobachtung der Einnahme setzt voraus, dass der Patient die Medikation in Anwesenheit einer medizinischen Fachkraft einnimmt. Die Adhärenz für diese Dosis ist damit gesichert (SCHÄFER-KELLER ET AL. 2008). Über längere Zeiträume gesehen ist diese Form der Messung jedoch nicht praktikabel und kommt deshalb nicht zur Anwendung.

(2) Kontrolle der Plasmaspiegel

Auch die Kontrolle der Plasmaspiegel wird zur Adhärenz-Messung verwendet. Wie bereits zuvor erwähnt, wird die Messung der Plasmaspiegel standardmäßig bei jedem Kontroll-Termin durchgeführt. Dies ist notwendig, da sich die Aufnahme und Metabolisierung der Medikamente im Laufe der Zeit durch Umstellungen der Medikation oder der Lebensgewohnheiten des Patienten verändern kann (DANOVITCH 2005). Schwankungen des Plasmaspiegels können daher auch bei unverändertem Einnahmeverhalten des Patienten auftreten. Der Plasmaspiegel gibt zudem keinen Aufschluss über das Einnahmeverhalten des Patienten oder über eine seltenere Einnahme zwischen den Kontroll-Terminen. Eine sogenannte *White-Coat-Adherence*² kann nicht festgestellt werden (FARMER 1999). Tatsächlich wurden im Vergleich zu elektronischen Hilfsmitteln bis zu 66% der Patienten falsch eingestuft (BUTLER ET AL. 2004).

(3) Elektronische Hilfsmittel

Elektronische Hilfsmittel werden häufig als Gold-Standard im Bereich der Adhärenz-Messung angesehen (DE BLESER ET AL. 2010). Es stehen verschiedene Systeme zur Verfügung. Am häufigsten wird das *Medication Event Monitoring System* (MEMS) verwendet. Dieses System besteht aus einer Box, in deren Deckel ein Chip angebracht ist, der bei jedem Öffnen Datum und Zeitpunkt festhält. Damit kann über einen längeren Zeitraum die Einnahme der Medikamente genau verfolgt werden. Dennoch haben auch diese Systeme einige Nachteile. Zunächst wird angenommen, dass direkt im Anschluss an das Öffnen der Box die Einnahme der Medikation erfolgt. Eine Überprüfung, ob die

² White-Coat-Adherence bezeichnet das Phänomen, dass viele Patienten kurz vor Kontroll-Terminen, ihr Therapie-Schema besser befolgen als zwischen den Terminen.

Einnahme auch tatsächlich erfolgt, ist nicht möglich. Weiters kann den Patienten die Größe der Box Schwierigkeiten bereiten, da die Box einerseits sehr auffällig ist, andererseits zu klein um Blisterpackungen direkt hineinzugeben. Da Immunsuppressiva nicht unverblistert gelagert werden sollen, müsste in diesem Fall der Blister in Einzeldosen zerschnitten werden. Die veränderte Handhabung kann auch zu einer Veränderung der Einnahmegewohnheiten führen (DENHAERYNCK ET AL. 2008). Üblicherweise verwendete Pillen-Boxen können nicht in gleicher Weise verwendet werden, so dass die Adhärenz möglicherweise sinkt. Andererseits kann die Adhärenz erhöht werden, da den Patienten bewusst ist, dass die Einnahme aufgezeichnet wird. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass es 35 Tage nach der erstmaligen Verwendung zu einer Stabilisierung des Einnahmeverhaltens kam (DENHAERYNCK ET AL. 2008).

Ein weiteres Problem stellt die Funktionsfähigkeit der Boxen dar. Ein vollständig fehlerfreies Funktionieren konnte bei MEMS-Boxen mit 18 Monaten Batterie-Laufzeit nur für 20% der Geräte festgestellt werden. Bei Geräten mit 24 Monaten Batterie-Laufzeit traten hingegen keine Fehler auf. Bei den fehlerhaften Geräten wurde das Öffnen der Box einige Male nicht registriert. Die Geräte sollten daher, bevor sie in Studien oder im klinischen Alltag zur Verwendung kommen, getestet werden. Werden diese Einschränkungen beachtet, so können elektronische Hilfsmittel den Erwartungen, die an sie gestellt werden, gerecht werden (DE BLESER ET AL. 2010).

Aufgrund der vergleichsweise hohen Kosten kommen sie jedoch vor allem in klinischen Studien und weniger im klinischen Alltag zum Einsatz (FARMER 1999).

(4) Zählmethode

Bei dieser Methode werden die Einzeldosen gezählt, die der Patient nach einem bestimmten Intervall nicht eingenommen hat. Dem Patienten wird dazu zunächst eine festgelegte Anzahl an Dosen mitgegeben, die er nach dem vereinbarten Schema einnehmen soll. Nach Ablauf des Intervalls soll der Patient die nicht benötigten Einzeldosen zurückbringen. Die Differenz aus den vorgesehenen Dosen und den tatsächlich verwendeten Dosen wird berechnet und in Prozent umgerechnet. Die Vorteile dieser Methode liegen in der Einfachheit und den geringen Kosten. Sie hat jedoch den entscheidenden Nachteil, dass der Patient alle übrigen Dosen zurückbringen muss, und dass das Ergebnis vom Patienten sehr leicht manipuliert werden kann. Daher wird die

Adhärenz mit dieser Methode eher überschätzt (FARMER 1999). Über die Gründe für die Nicht-Einnahme und über bestimmte Einnahme-Muster können mit dieser Methode keine Informationen gewonnen werden.

(5) Einlösen von Rezepten

Die Häufigkeit des Einlösens der Rezepte (*refill rate*) wird bei dieser Methode zur Berechnung der Häufigkeit der Einnahme verwendet. Ähnlich wie bei der Zählmethode werden hier die Dosen berechnet, die der Patient über einen gewissen Zeitraum einnehmen sollte und mit den tatsächlich verbrauchten Dosen verglichen. Auch hier sind keine Aussagen über Einnahme-Muster möglich. Zusätzlich besteht bei dieser Methode die Unsicherheit, ob die Medikamente nach der Abholung aus der Apotheke auch tatsächlich eingenommen werden. Des Weiteren können die Daten nur erhoben werden, wenn der Patient immer die gleiche Apotheke aufsucht (HANSEN ET AL. 2007). Alternativ wäre eine Verwendung von Daten der Sozialversicherungen möglich.

(6) Befragung der Betreuer

Um Informationen über die Adhärenz eines Patienten zu bekommen, können auch das betreuende Pflegepersonal und Ärzte befragt werden. Diese Methode wird nur dann als valide angesehen, wenn die Einschätzungen mehrerer Betreuer zu einem kombinierten Wert zusammengefasst werden (SCHÄFER-KELLER ET AL. 2008). Generell wird die Adhärenz von den Betreuern jedoch überschätzt (MILLER ET AL. 2002). Dabei überschätzten Betreuer, die die Patienten bereits länger kannten, die Adhärenz weniger stark (DE BLESER ET AL. 2011).

(7) Selbstbericht

Unter Selbstbericht werden das Führen eines Patienten-Tagebuchs, Interviews mit den Patienten und die Verwendung standardisierter Fragebögen zusammengefasst.

Eine Zusammenstellung der Vor- und Nachteile wurde vom englischen *National Institute for Health and Clinical Excellence* (Nationales Institut für Gesundheit und klinische Qualität) vorgenommen (NUNES ET AL. 2009a) (vgl. Tabelle 7).

Vorteile

einfachste und kostengünstigste Methode

schnell und einfach administrierbar

Einsatz validierter Instrumente im klinischen Kontext praktikabel

Nicht-Adhärenz mit Sicherheit feststellbar;

Es kann davon ausgegangen werden, dass die Angabe, nicht adhärenz zu sein, ehrlich ist.

Informationen über soziale, situationsbedingte und verhaltensbestimmte Umstände;

Verhaltensweisen und Gründe für die Nicht-Adhärenz können festgestellt werden.

Nachteile

Überschätzung der Adhärenz

Fehler durch Vergessen, durch falsche Selbstbeobachtung oder durch sozial-erwünschte Antworten

Zeitraum, über den befragt wird, kann die Erinnerungsfähigkeit beeinflussen

Wortlaut, Art der Fragestellung und Fähigkeiten des Interviewers beeinflussen die Genauigkeit

Nicht wertende Befragung, Einführungen in die Fragen, Frage nach spezifischen Verhaltensweisen können die Validität verbessern

Tabelle 7: Vor- und Nachteile von Selbstberichten zur Adhärenzmessung (nach NUNES, et al. 2009)

In einem Patienten-Tagebuch soll der Patient jede Einnahme der Medikation vermerken. Diese Methode ist kostengünstig und sehr genau. Allerdings kann es vorkommen, dass Patienten die Tagebücher im Nachhinein ausfüllen, sie gar nicht führen oder die Einträge verändern, um als adhärenz zu erscheinen (NUNES ET AL. 2009a). Durch das Führen eines Tagebuchs wird das Therapie-Regime zusätzlich verkompliziert. Der Eingriff in das Alltagsleben des Patienten ist daher zu stark, als dass diese Methode in der klinischen Praxis geeignet wäre (GARFIELD ET AL. 2011). Die erhaltenen Werte zeigen eine moderate bis hohe Korrelation mit anderen Methoden (GARBER ET AL. 2004).

Eine direkte Befragung der Patienten zu ihrer Adhärenz ist eine weitere Möglichkeit. Die Ergebnisse sind jedoch von vielen Faktoren abhängig, insbesondere von den Fähigkeiten des Interviewers sowie von der genauen Fragestellung (FARMER 1999). Wird beim Patienten der Eindruck erweckt, für sein Verhalten beschuldigt zu werden, so wird nicht-adhärenz Verhalten eher verschwiegen. Um diese Unsicherheiten zu vermeiden wurden standardisierte Fragebögen entwickelt.

Fragebögen werden sehr häufig verwendet, da die Anwendung im klinischen Kontext am einfachsten ist. Die Korrelation zwischen den Werten bei Messung mittels elektronischer

Hilfsmittel und Fragebögen ist moderat (SHI ET AL. 2010; GARBER ET AL. 2004). Ein Fragebogen sollte idealerweise kurz, akzeptabel für die Patienten, valide und zuverlässig sein. Verschiedene Arten der Nicht-Adhärenz sollten unterschieden werden können. Des Weiteren sollte es möglich sein, den Fragebogen gemeinsam mit dem Betreuer auszufüllen, falls die Notwendigkeit besteht (GARFIELD ET AL. 2011).

Dobbels et al. haben einen Überblick über Fragebögen zusammengestellt, die zur Messung der Adhärenz bei Transplantations-Patienten eingesetzt werden (DOBBELS ET AL. 2010). Es konnten insgesamt 33 Fragebögen identifiziert werden. Tabelle 8 umfasst die Fragebögen, die in der Praxis angewendet werden mit dem Ziel die Adhärenz zu messen (*Transplant Audit for Medication Management, Basel Assessment of Adherence Immunosuppression Scale, Immunosuppressant Therapy Adherence Scale*), Fragebögen, die sich in der Literatur finden und für Patienten nach Transplantation entwickelt wurden (*Immunosuppressant Therapy Adherence Scale, Transplant Effects Questionnaire*) und die von der Arbeitsgruppe empfohlenen Fragebögen (*Basel Assessment of Adherence Immunosuppression Scale, Brief Antiretroviral Adherence Index, Medication Adherence Self-Report Inventory*).

Autor	Instrument	Konzept	Auswertung	Validität	Kommentar
Unbekannt (Fragebogen verwendet im Queen Elizabeth Hospital, Birmingham, UK)	<i>Transplant Audit for Medication Management</i> (= Erfassung zum Medikations- Management nach Transplantation)	Teil 1: 5 Fragen über generelle Adhärenz, Eintragung auf einer 10cm VAS-Skala ³ von Zustimmung bis Ablehnung; Teil 2: Fragen über die Einnahme bestimmter Medikamente; Nur Einnahme erfasst, kein Zeitpunkt; Frage 1 Erinnerungszeitraum 3 Monate, bei anderen Fragen kein Zeitraum angegeben	Kein Auswertungsverfahren verfügbar	Psycho-metrische Daten ⁴ nicht getestet	Entwickelt für Verwendung nach Transplantation; Einsatz im klinischen Alltag;
Leuven-Basel Adherence Research Group	BAAIS <i>Basel Assessment of Adherence Immuno- suppression Scale</i> (=Basler Bewertungsskala für Immunsuppressiva- Adhärenz)	kurzes Interview: 4 Fragen (Ja/Nein) Einnahme und Zeitpunkt erfasst 1 Monat Erinnerungszeitraum	Jede Ablehnung bei einer Frage wird als Nicht-Adhärenz gewertet; einfache Auswertung	Validität ⁵ getestet; Keine Daten zur Reliabilität ⁶ ;	Entwicklung für Verwendung nach Transplantation; Validiert bei HIV- Patienten; Einfache Anwendung Zur Verwendung nach Transplantation empfohlen

³ Eine VAS-Skala (Visuelle Analogskala) wird zur Messung des subjektiven Empfindens verwendet. Die Skala besteht aus einer Linie, die zwischen zwei Extremwerten liegt. Der Patient markiert auf dieser Skala den Punkt der nach seiner Einschätzung sein Verhalten am besten beschreibt.

⁴ Psychometrische Daten werden in der Psychologie zur Beurteilung von Testmethoden verwendet. Sie umfassen insbesondere Validität, Reliabilität und Objektivität.

⁵ Validität ist ein Kriterium für die Gültigkeit einer Methode. Es wird überprüft, ob tatsächlich gemessen wird, was gemessen werden soll, in diesem Fall also die Adhärenz.

⁶ Reliabilität ist ein Kriterium für die Genauigkeit einer Methode. Sie gibt an, ob ein Test unter den gleichen Rahmenbedingungen zum gleichen Ergebnis kommt. Eine hohe Reliabilität steht für einen geringen Einfluss zufälliger Fehler auf das Ergebnis.

Autor	Instrument	Konzept	Auswertung	Validität	Kommentar
CHISHOLM ET AL. 2005a	ITAS <i>Immunosuppressant Therapy Adherence Scale</i> (= Immunsuppressiva Adhärenz Skala)	Fragebogen: 4 Fragen (je 4 Antwortmöglichkeiten) Nur Einnahme erfasst, kein Zeitpunkt Erinnerungszeitraum 3 Monate	Antwortmöglichkeiten: 0% (3 Punkte); 1%–20% (2 Punkte); 21%–50% (1 Punkt), mehr als 50% (0 Punkte). Auswertungsverfahren im Artikel angegeben Gesamtsumme von 0 bis 12; Mehr Punkte stehen für größere Adhärenz	Validität und Reliabilität getestet (WILKS ET AL. 2010);	Entwicklung für Verwendung nach Transplantation; Antworten spiegeln einen großen Bereich wider, sodass geringe Abweichungen nicht erfasst werden können; Einsatz im klinischen Alltag; Literatur vorhanden
ZIEGELMANN ET AL. 2002	<i>Transplant Effects Questionnaire</i> (= Transplantations – Effekte Fragebogen)	Transplantationsspezifisches Instrument, emotionale und verhaltensbezogene Reaktionen werden abgefragt; Fragebogen: 51 Fragen, 9 Skalen (1 Skala über Adhärenz; beinhaltet 5 Fragen) Nur Einnahme erfasst, kein Zeitpunkt	Fragen werden mit einer 5-Punkte Likert-Skala von “stimme voll zu” bis “stimme überhaupt nicht zu” beantwortet. Auswertungsverfahren im Artikel angegeben. Gesamtsumme wird berechnet; Mehr Punkte stehen für größere Adhärenz	Validität und Reliabilität getestet;	Entwicklung für Verwendung nach Transplantation;

Autor	Instrument	Konzept	Auswertung	Validität	Kommentar
CHESNEY ET AL. 2000	<i>Brief Antiretroviral Adherence Index</i> (auch <i>Owen Clinic adherence index</i>) (Teil des <i>AIDS clinical trials group adherence questionnaire</i>)	Interview: vergessene Einzeldosen am Vortag, 2, 3 und 5 Tage zuvor; 1 Frage über die generelle Regelmäßigkeit (ohne Zeitrahmen) Einnahme und Zeitpunkt erfasst	Summe der Antworten nach einem bestimmten Verfahren in Werte zwischen 0 (schlechteste Adhärenz) und 100 (beste Adhärenz) umgerechnet; Auswertungsverfahren im Artikel angegeben. Auswertung bedarf einiger Übung	Validität und Reliabilität getestet;	Entwicklung für Verwendung bei HIV-Patienten; Wortlaut der Fragen eher schwierig, verschiedene Formulierungen im Umlauf; arbeitsintensiv; Zur Verwendung nach Transplantation empfohlen
WALSH ET AL. 2002	MASRI <i>Medication Adherence Self-Report Inventory</i> (= Medikations-Adhärenz Selbstberichts-Aufnahme)	Teil 1: 3 VAS-Skalen von 0-100% (Einnahmen, pünktliche Einnahmen, verspätete Einnahmen) Teil 2: Fragebogen mit 12 Fragen; 6 Fragen zur Regelmäßigkeit, 6 Fragen zum Zeitpunkt;	Kein Auswertungsverfahren verfügbar	Validität und Reliabilität getestet;	Entwicklung für Verwendung bei HIV-Patienten; stark abhängig vom persönlichen Referenzwert des Patienten, Vergleiche zwischen Patienten schwierig Zur Verwendung nach Transplantation empfohlen

Tabelle 8: Ausgewählte Fragebögen zur Adhärenzmessung (modifiziert nach DOBBELS, et al. 2010)

(8) Kombination von Methoden

Da nicht alle Autoren elektronische Hilfsmittel als Gold-Standard ansehen, muss für jede Situation ein passendes Instrument ausgewählt werden (GARFIELD ET AL. 2011; FARMER 1999). Alternativ werden immer wieder Kombinationen verschiedener Methoden verwendet, wie zum Beispiel Selbstbericht und Bericht von Betreuern (SCHÄFER-KELLER ET AL. 2008). Bei HIV-Patienten konnte gezeigt werden, dass eine Kombination von elektronischen Hilfsmitteln, Selbstbericht und Zählmethoden eine bessere Abschätzung des klinischen Ergebnisses erlaubt, als jede Methode für sich (LIU ET AL. 2001). Die Kombination der Methoden ist jedoch sehr aufwendig und für den klinischen Alltag daher nicht geeignet.

c) Auswertung der Ergebnisse

Die Auswertung der Messergebnisse und insbesondere ein Vergleich verschiedener Untersuchungen werden durch eine fehlende quantitative Definition des Begriffs Adhärenz erschwert. Einige Autoren sprechen bereits bei einer einzigen Dosis, die ausgelassen, vergessen, verändert oder verspätet eingenommen wurde, nicht mehr von einem adhärennten Patienten. Andere hingegen haben Adhärenz als die richtige Einnahme von mindestens 90% der verschriebenen Dosen definiert, während wieder andere schon bei 80% von Adhärenz sprechen (MORRISSEY ET AL. 2007). Üblicherweise wird eine Einnahme von 80 – 120% der verschriebenen Dosen als gute Adhärenz angesehen (JIN ET AL. 2008).

Es wird jedoch generell vorausgesetzt, dass die Adhärenz des Patienten auch das *Outcome* beeinflusst (CHAPMAN 2004). Demnach sollte der *Cut-off-point* so gewählt werden, dass bei dem größten Teil der Patienten, die sich zu einem bestimmten Prozentsatz an die vorgegebene Einnahme halten, der gewünschte Therapieeffekt eintritt. Bei Patienten nach NTX heißt das, dass die Nierenfunktion nachweislich stabil bleibt und es auch langfristig zu keiner Abstoßungsreaktion kommt. Ein solcher *Cut-off-Point* konnte jedoch im Bereich der Transplantationsmedizin noch nicht identifiziert werden (CHAPMAN 2004).

Auch die Frage, über welchen Zeitraum die Adhärenz gemessen werden soll, spielt bei der Quantifizierung eine Rolle (DEW ET AL. 2007). Beispielsweise wird eine vergessene Dosis in der Woche einen anderen Effekt haben, als eine vergessene Dosis im Monat. Bei Messungen über längere Zeiträume muss auch beachtet werden, dass die Adhärenz nicht eine Eigenschaft einer Person ist, sondern eine Verhaltensweise, die einem dynamischen Prozess unterliegt und sich mit der Zeit verändern kann (FINE ET AL. 2009). Eine Messung kann daher zu ganz unterschiedlichen Ergebnissen führen, je nachdem, über welchen Zeitraum die Beobachtungen durchgeführt wurden.

Bei der Beurteilung der Ergebnisse müssen also die unterschiedlichen Einflüsse der verwendeten Methoden, des gewählten *Cut-off-points* und der Zeitraum der Messung gesondert betrachtet werden, um einen Vergleich zu ermöglichen.

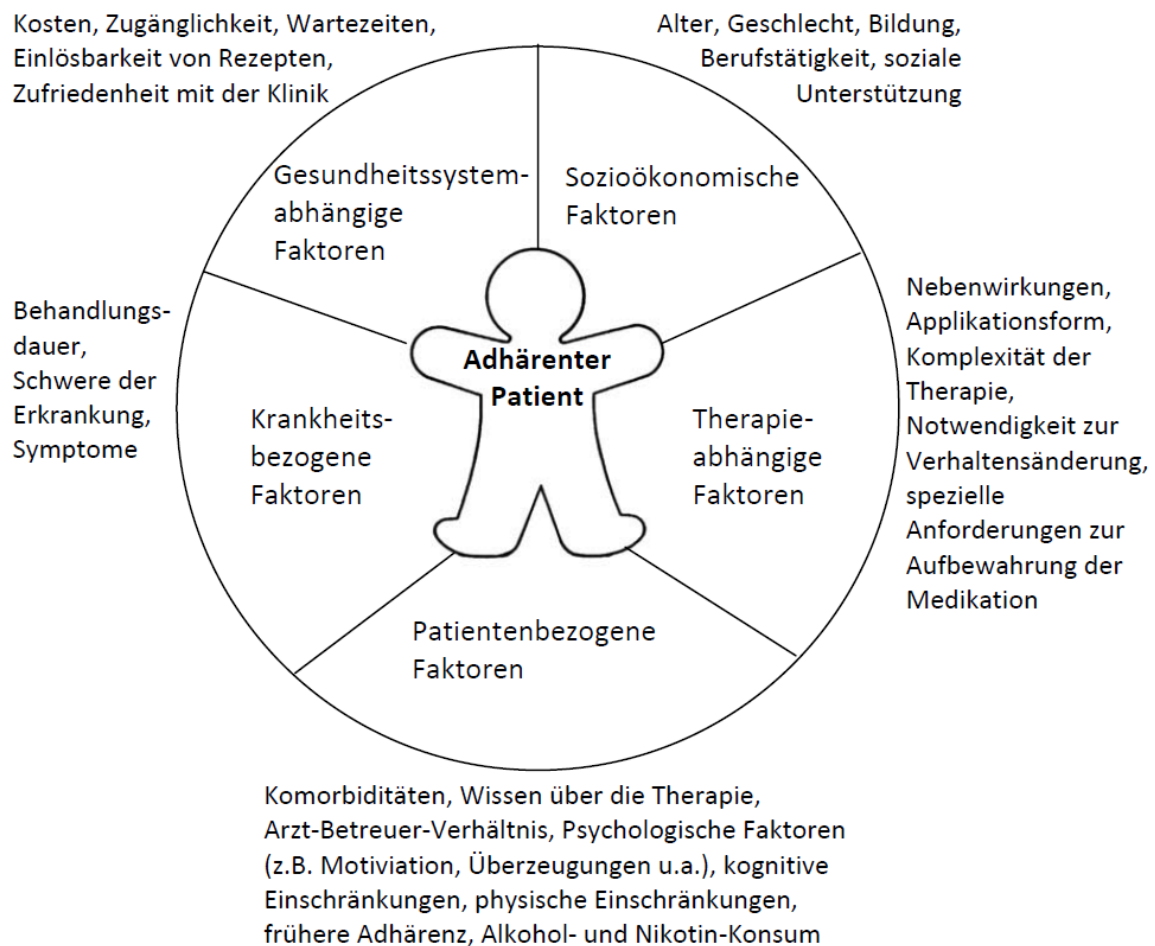
Unter anderem diese Schwierigkeiten führen dazu, dass die vorhandene Literatur im Bereich der Adhärenz-Forschung allgemein von methodisch schlechter Qualität ist (NUNES ET AL. 2009c).

d) *Anwendung*

Im Bereich der klinischen Forschung werden zumeist elektronische Hilfsmittel verwendet oder auch Kombinationen verschiedener Methoden zur Adhärenz-Messung (SCHÄFER-KELLER ET AL. 2008). Für die alltägliche Anwendung wird jedoch der Einsatz standardisierter Fragebögen empfohlen (GARFIELD ET AL. 2011). Grundsätzlich sollte die Adhärenz bei jedem Nachsorge-Termin gemessen werden (MORRISSEY ET AL. 2007).

4. Einflussfaktoren auf die Adhärenz

Bisher konnten zahlreiche Einflussfaktoren identifiziert werden, die fünf verschiedenen Bereichen zugeordnet werden können:



Graphik 6: Einflussfaktoren der Adhärenz (nach JIN ET AL. 2008; SABATÉ 2003)

a) Soziodemographische Faktoren

Der Einfluss des Geschlechts auf die Adhärenz ist unklar (JIN ET AL. 2008). Während in einigen Studien Frauen häufiger adhären waren, kamen andere Studien zu dem Ergebnis, dass Männer eher adhären sind. Manche Studien fanden gar keinen Zusammenhang zwischen Adhärenz und Geschlecht. Für Transplantations-Patienten konnte ebenfalls kein Zusammenhang hergestellt werden (DEW ET AL. 2007).

Unterschiede gibt es jedoch bezüglich des Alters. Nicht-Adhärenz tritt zwar in jedem Alter auf (SABATÉ 2003), in der Altersgruppe der über 55-jährigen sind, im Vergleich zu anderen Altersgruppen, jedoch die meisten Patienten adhärent. Allerdings entwickeln sich in höherem Alter häufig kognitive und physische Einschränkungen, die auch die Adhärenz der Patienten beeinträchtigen können. Bei erwachsenen Patienten unter 55 konnten keine Zusammenhänge zwischen Alter und Adhärenz festgestellt werden (DENHAERYNCK ET AL. 2005). Dass die Adhärenz bei diesen Patienten niedriger ist, wird darauf zurückgeführt, dass sie den Bereichen Beruf und Familie höhere Prioritäten einräumen (JIN ET AL. 2008).

Diese Annahme wird auch durch die Beobachtung gestützt, dass Arbeiten, die wenig Flexibilität erlauben, um die Medikamente zur richtigen Zeit einzunehmen oder einen Termin in der Klinik einzuhalten, mit einer geringeren Adhärenz verbunden sind (JIN ET AL. 2008). Ein Einfluss des sozioökonomischen Status konnte hingegen nicht festgestellt werden. Auch der Bildungsstatus hat keinen eindeutigen Einfluss auf die Adhärenz (DENHAERYNCK ET AL. 2005). Einige Studien ergaben eine höhere Adhärenz bei Patienten mit höherer Bildung. Andere Studien fanden heraus, dass Patienten mit einem niedrigen Bildungsniveau eher adhärent sind. Manche Studien konnten jedoch überhaupt keinen Zusammenhang feststellen (JIN ET AL. 2008).

Allerdings sind verheiratete Patienten häufiger adhärent als unverheiratete (DENHAERYNCK ET AL. 2005). Der Grund liegt vermutlich in der Unterstützung, die diese Patienten durch ihren Partner erfahren. Auch Patienten, die nicht allein leben oder generell eine stärkere soziale Unterstützung bekommen sind häufiger adhärent.

Die ethnische Herkunft spielt ebenfalls eine Rolle. Kaukasier wurden zumeist als adhärenter eingestuft (JIN ET AL. 2008). Die Ursache dafür können kulturelle Unterschiede und Überzeugungen sein (SABATÉ 2003). Zudem gehören Patienten anderer ethnischer Herkunft in den Ländern, in denen die meisten Studien durchgeführt wurden, zu einer Minderheit und können von sozialer Benachteiligung betroffen sein. Auch Sprachbarrieren können für dieses Ergebnis verantwortlich sein (JIN ET AL. 2008).

Insgesamt ist der Einfluss der sozioökonomischen Faktoren auf das Adhärenz-Verhalten nicht eindeutig belegt und eher als gering einzustufen.

b) Gesundheitssystem-abhängige Faktoren

Die Kosten, die der Patient zu tragen hat, sind eine häufig angeführte Ursache für Nicht-Adhärenz (JIN ET AL. 2008). Können sich Patienten die Medikamente nicht leisten, so versuchen sie häufig den Einkauf zu verzögern, nicht zum Arzt zu gehen oder die Dosis zu vermindern, um länger mit den Medikamenten auszukommen (NUNES ET AL. 2009d). Viele dieser Studien wurden in den USA durchgeführt, und da dort keine allgemeine Krankenversicherung existiert, die den Großteil der Kosten übernimmt, können diese Ergebnisse nicht direkt auf Europa übertragen werden.

Doch auch in Europa spielen die Kosten eine Rolle. Eine Studie, die für insgesamt 12 Länder die Ausgaben von Dialyse-Patienten verglich, kam zu dem Ergebnis, dass die Adhärenz vor allem davon beeinflusst wird, ob etwas zugezahlt werden muss und weniger davon, welche Summe das tatsächlich ist (HIRTH ET AL. 2008). Neben den Kosten spielt die Zugänglichkeit des Gesundheitssystems eine große Rolle (JIN ET AL. 2008).

Wichtig ist auch die Organisation der Betreuung der Patienten (JIN ET AL. 2008). Werden Patienten mit langen Wartezeiten konfrontiert, sind sie mit der Betreuung in der Klinik unzufrieden oder gibt es Schwierigkeiten beim Einlösen der Rezepte, so wird die Adhärenz negativ beeinflusst (JIN ET AL. 2008).

c) Krankheitsspezifische Faktoren

Generell gilt, dass die Adhärenz besser ist, wenn es sich um akute Erkrankungen handelt, wenn es sich um eine schwerere Erkrankung handelt, wenn diese Erkrankung sich mit spürbaren Symptomen äußert und wenn der Patient stärker unter der Erkrankung leidet (JIN ET AL. 2008). Diese Faktoren spielen auch bei NTX Patienten eine wichtige Rolle.

Wie bereits in Kapitel B 2 erwähnt, sind die Patienten nach NTX im Vergleich mit anderen Transplantationen weniger adhärent, was darauf zurückgeführt wird, dass mit der Dialyse eine weitere Therapie-Option zur Verfügung steht. Die Therapie könnte daher möglicherweise nicht als absolut lebensnotwendig empfunden werden (DEW ET AL. 2007).

Auch die geringe Besserung des subjektiven Gesundheitszustandes und die Notwendigkeit, die Medikation lebenslang einzunehmen, können die Adhärenz negativ beeinflussen. Die Zeit, die ein Patient auf eine Dialyse-Therapie angewiesen war, oder ob ein Patient bereits mehrmals ein Transplantat erhalten hatte, spielte keine Rolle für die Adhärenz (DENHAERYNCK ET AL. 2005).

d) *Medikationsbedingte Faktoren*

Das Auftreten von Nebenwirkungen zählt zu den am häufigsten genannten Ursachen für Nicht-Adhärenz (JIN ET AL. 2008). Auch bei Transplantations-Patienten sind auftretende Nebenwirkungen mit einer geringeren Adhärenz verknüpft (DENHAERYNCK ET AL. 2005).

Patienten beurteilen die Symptome nach ihrer Schwere, der Dauer und der Behandlungsfähigkeit. Leiden Patienten stärker unter den Folgen der immunsuppressiven Therapie, so legen sie häufiger Medikations-Pausen ein.

Obwohl nicht jedes Symptom einem Medikament direkt zugeordnet werden kann, unterscheiden sich die Medikamente in ihrem Einfluss auf die Adhärenz.

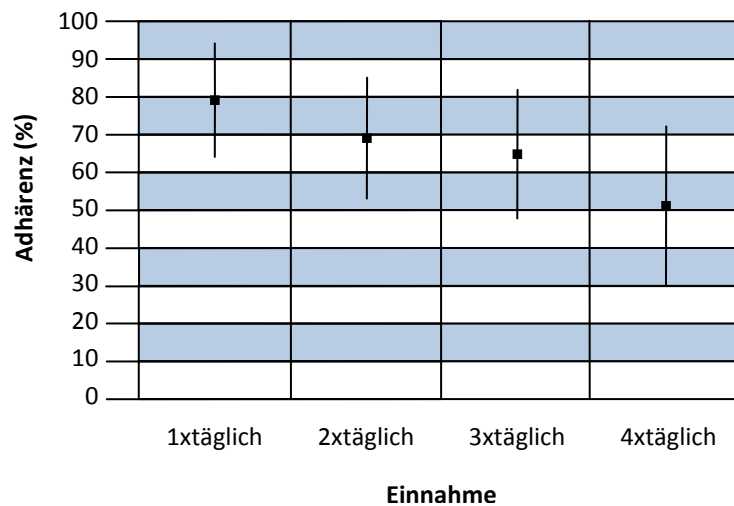
Glucocorticoide verursachen häufig Nebenwirkungen, vor allem in höheren Dosen, und führen daher auch zu Nicht-Adhärenz (KUGLER ET AL. 2009).

Es konnte auch gezeigt werden, dass Patienten, die Ciclosporin erhielten, häufiger nicht-adhärenz waren, als eine Vergleichsgruppe, die Tacrolimus erhielt (CHISHOLM ET AL. 2005b).

Die Zusammenhänge zwischen dem Auftreten der Symptome, der Belastung der Patienten und der Nicht-Adhärenz sind noch nicht geklärt. Die Beeinträchtigung durch die Nebenwirkungen können je nach den Lebensumständen von der Person sehr unterschiedlich empfunden werden (KUGLER ET AL. 2009).

Auch eine höhere Komplexität der Therapie beeinflusst die Adhärenz negativ. Dabei kommt es weniger auf die Anzahl der verschriebenen Medikamente an, als vielmehr auf die Einnahme-Frequenz (JIN ET AL. 2008). Generell gilt, dass die Adhärenz steigt, je seltener eine Einnahme erforderlich ist (NUNES ET AL. 2009d). Es ist unklar, ob diese Steigerung signifikant ist, wenn die Einnahme von zweimal täglich auf einmal täglich reduziert wird (NUNES ET AL. 2009d). In einer Studie von Claxton et al. konnte dies nicht

belegt werden (vgl. Graphik 7). Es wurde jedoch gezeigt, dass eine einmal tägliche Einnahme zu einer signifikant höheren Adhärenz führt, als eine dreimal oder sogar viermal tägliche Einnahme. Auch bei einer zweimal täglichen Einnahme ist die Adhärenz signifikant höher als bei viermal täglicher Einnahme (CLAXTON ET AL. 2001).



Graphik 7: Adhärenz nach Häufigkeit der Einnahme (Daten nach CLAXTON ET AL. 2001, Graphik nach HANSEN ET AL. 2007)

Die Schwierigkeit für die Patienten besteht vor allem darin, die Einnahme in den Alltag zu integrieren (NUNES ET AL. 2009d). Besonders wenn Medikamente in einem bestimmten Abstand voneinander oder von den Mahlzeiten eingenommen werden sollen, fällt das einigen Patienten schwer (GORDON ET AL. 2009). Die Komplexität eines Regimes kann auch durch unterschiedliche Dosierungen des gleichen Medikaments oder durch eine Einnahme nur jeden zweiten Tag erhöht werden. Dies wird von Patienten zusätzlich als Belastung empfunden. Ebenso können Änderungen der Dosierung oder der Medikation bei Patienten für Verwirrung sorgen (GORDON ET AL. 2009). Eine hohe Komplexität verlangt eine große Anpassung des Patienten an die Therapie.

Dabei erschwert gerade die Notwendigkeit, das übliche Verhalten zu verändern, die Adhärenz (JIN ET AL. 2008; NUNES ET AL. 2009d).

Für Patienten nach NTX spielt dieser Faktor eine bedeutende Rolle, da die Therapie nicht nur sehr komplex ist, sondern auch häufig verändert wird.

Daneben ist bekannt, dass auch die Applikationsform eines Arzneimittels direkte Auswirkungen auf die Adhärenz hat (SHAHIWALA 2011). Parenterale Formulierungen werden von den Patienten als unangenehm empfunden, während orale Formulierungen besser akzeptiert werden. Allerdings führen schlechter Geschmack oder Schluckbeschwerden zu Schwierigkeiten bei der Einnahme. Insbesondere die Einnahme großer Tabletten wird von den Patienten als Belastung empfunden (TONG ET AL. 2011).

e) Patientenspezifische Faktoren

Einen Überblick über patientenspezifische Faktoren und ihre Auswirkung auf die Adhärenz gibt Tabelle 9. Die meisten dieser Faktoren sind für alle chronischen Erkrankungen gleich.

Faktor		Auswirkung auf die Adhärenz	Autoren
Fitness	Kognitive Einschränkungen (Erinnerungsvermögen, ...)	↓	JIN ET AL. 2008
	Körperliche Einschränkungen (Schluckbeschwerden, Handhabung von Verpackungen und Tabletten, ...)	↓	
Konsum von Alkohol, Nikotin oder illegalen Drogen		↓	DEW ET AL. 2007
Komorbiditäten	Depression	↓	DENHAERYNCK ET AL. 2005
	Diabetes	↑	
Frühere Adhärenz	Gute Adhärenz	↑	CHISHOLM ET AL. 2007
	Schlechte Adhärenz	↓	
Persönlichkeits-Struktur ⁷	Gewissenhaftigkeit ⁸	↑	AXELSSON ET AL. 2011
	Neurotizismus ⁹	↓	
	Verträglichkeit ¹⁰	↑	
Psychologische Faktoren	Geringe Selbstwirksamkeit ¹¹	↓	DENHAERYNCK ET AL. 2005
	Externale Kontrollüberzeugung ¹²	↓	
Wissen über die Therapie	Patient kennt seine Therapie	↓	DENHAERYNCK ET AL. 2005
		↑	JIN ET AL. 2008
Arzt-/Patienten-Beziehung; Kontinuität der Betreuung	Vertrauensbasis vorhanden	↑	JIN ET AL. 2008
	Kaum Vertrauen	↓	

(↑ = höhere Adhärenz; ↓ = niedrigere Adhärenz)

Tabelle 9: Faktoren und ihre Auswirkungen auf die Adhärenz

⁷ Die Persönlichkeit einer Person kann nach dem Fünf-Faktoren-Modell beschrieben werden. Diese fünf Faktoren sind Neurotizismus, Extraversion, Offenheit für Erfahrungen, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit

⁸ Hohe Gewissenhaftigkeit steht unter anderem für Impulskontrolle, anforderungs- und zielgerichtetes Handeln, Belohnungsaufschub und das Einhalten von Regeln. Geringe Gewissenhaftigkeit ist hingegen mit Spontaneität, unsorgfältigem oder ungenauem Handeln verbunden.

⁹ Eine starke Ausprägung des Neurotizismus ist durch ängstliches, nervöses, launisches oder reizbares Verhalten gekennzeichnet, während Personen mit einer geringen Ausprägung entspannt, ruhig und zufrieden sind.

¹⁰ Verträglichkeit beschreibt den Umgang mit anderen Menschen. Personen, die eine große Verträglichkeit aufweisen, sind hilfsbereit und verhalten sich kooperativ, während Personen mit geringer Verträglichkeit eher misstrauisch sind und kompetitiv handeln.

¹¹ Selbstwirksamkeit steht für das Vertrauen in die eigene Fähigkeit, Ziele umsetzen zu können.

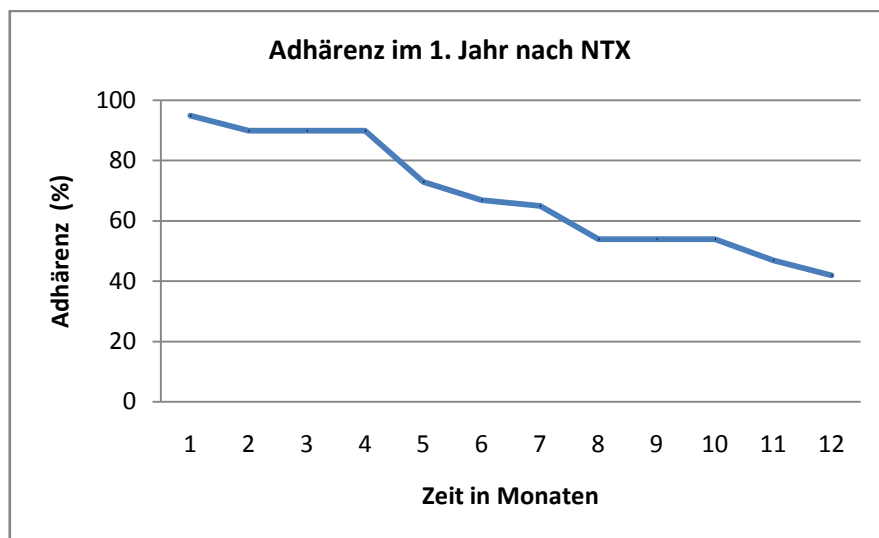
¹² Eine Person mit externaler Kontrollüberzeugung nimmt an, dass ein Ereignis, z.B. eine Abstoßungsreaktion, unabhängig vom eigenen Verhalten eintritt. Im Gegensatz dazu nimmt eine Person mit internaler Kontrollüberzeugung das Ereignis als Konsequenz des eigenen Verhaltens wahr.

Faktoren, die besonders Patienten mit NTX betreffen sind die Zeit an der Dialyse, die Zahl der Transplantationen, die Art der Spende und die Zeit seit der Transplantation. Weitere mögliche Faktoren, wie zum Beispiel ein Einfluss der Dialyseart, wurden bisher noch nicht untersucht.

Für die Zeit an der Dialyse und die Zahl der Transplantationen konnte kein Einfluss auf die Adhärenz festgestellt werden (DENHAERYNCK ET AL. 2005).

Ob die Art der Spende eine Auswirkung auf die Adhärenz hat, ist noch fraglich. Tendenziell sind Empfänger von Lebendspenden eher gefährdet nicht adhärent zu sein. Die Ursachen dafür sind noch nicht geklärt (BUTLER ET AL. 2004).

Dass die Adhärenz bei den meisten chronischen Erkrankungen mit der Zeit abnimmt, ist schon bekannt (HANSEN ET AL. 2007). Bei Patienten nach NTX ist der Einfluss der Zeit seit der Transplantation noch nicht geklärt. Chisholm et al. konnten in einer Studie einen Einfluss feststellen (vgl. Graphik 8)(CHISHOLM ET AL. 2005b).



Graphik 8: Adhärenz in Abhängigkeit von der Zeit seit der Transplantation
(nach CHISHOLM, et al. 2005b)

Dieser Zusammenhang konnte allerdings in anderen Studien nicht bestätigt werden (BUTLER ET AL. 2004; CHISHOLM-BURNS ET AL. 2012b). Während Denhaerynck et al. 2005 in einem Review Hinweise auf einen Zusammenhang fanden (DENHAERYNCK ET AL. 2005), entschieden Dew et al. 2007, dass die Daten in diesem Bereich nicht ausreichen um einen Review zu erstellen (DEW ET AL. 2007). Butler et al. argumentieren, dass die Adhärenz mit

der Zeit sogar steigen müsste. Da eine Nicht-Adhärenz zum Verlust des Transplantats führen kann, sollten eher Patienten mit höherer Adhärenz übrigbleiben (BUTLER ET AL. 2004). Möglich wäre auch, dass beide Effekte sich ausgleichen und daher kein Einfluss feststellbar ist.

Weitere Forschung in diesem Bereich ist notwendig um zu klären, ob ein Zusammenhang zwischen der Zeit seit der Transplantation und der Adhärenz besteht.

5. Verhaltensmuster der Nicht-Adhärenz

Man unterscheidet verschiedene Verhaltensmuster nicht-adhärenter Patienten. So kann es vorkommen, dass eine einzige Dosis nicht eingenommen wurde, dass über einen längeren Zeitraum die Einnahme pausiert wird, dass die Einnahme überhaupt beendet wird, oder dass die Dosis vermindert oder erhöht wird (NUNES ET AL. 2009d).

Russel et al. haben die Einnahmemuster von NTX-Patienten untersucht. Das Risiko einer Abstoßungsreaktion für die einzelnen Gruppen wurde anschließend von MacLean et al. berechnet. Als Ausgangspunkt dieser Berechnungen wurde eine Therapie mit Ciclosporin angenommen, bei der der Zielspiegel zwischen 100 und 200 ng/ml lag. Es konnte festgestellt werden, dass sich das Verhalten der Patienten vier Gruppen zuordnen lässt. Die erste Gruppe umfasste Patienten, die ihre Medikation sowohl morgens als auch abends nahezu immer um die gleiche Uhrzeit einnahmen. Der zweiten Gruppe wurden Patienten zugeordnet, die zwar meistens morgens und abends die Medikation zur richtigen Zeit einnahmen, einzelne Dosen jedoch verschoben oder gar nicht einnahmen. Gruppe drei bestand aus Patienten, die ihre Medikamente sowohl morgens als auch abends häufig zu unterschiedlichen Zeiten einnahmen. In den Gruppen eins bis drei war der Spiegel nur bei einem Prozent der Patienten an mehr als 25% der Einnahme-Tage unterhalb des Zielspiegels. Für diese Patienten wurde das Risiko einer Abstoßungsreaktion als gering eingestuft. Der vierten Gruppe wurden jene Patienten zugeordnet, die viele ihrer Morgen- oder Abend-Dosen nicht einnahmen. Patienten, die in keine dieser Gruppen fielen wurden zu „andere“ zusammengefasst. Die Patienten, die Gruppe vier oder der Gruppe „andere“ zugeordnet wurden, waren einem größeren Risiko für eine Abstoßungsreaktion ausgesetzt (RUSSELL ET AL. 2006, MACLEAN ET AL. 2011). Diese Untersuchungen legen nahe, dass eine Einnahme der Medikamente zu unterschiedlichen Zeitpunkten oder das Auslassen einzelner Dosen nicht notwendigerweise das Risiko einer Abstoßungsreaktion erhöht. Durch eine unregelmäßige Einnahme mit einzelnen vergessenen Dosen oder häufiges Vergessen oder Auslassen steigt das Risiko deutlich.

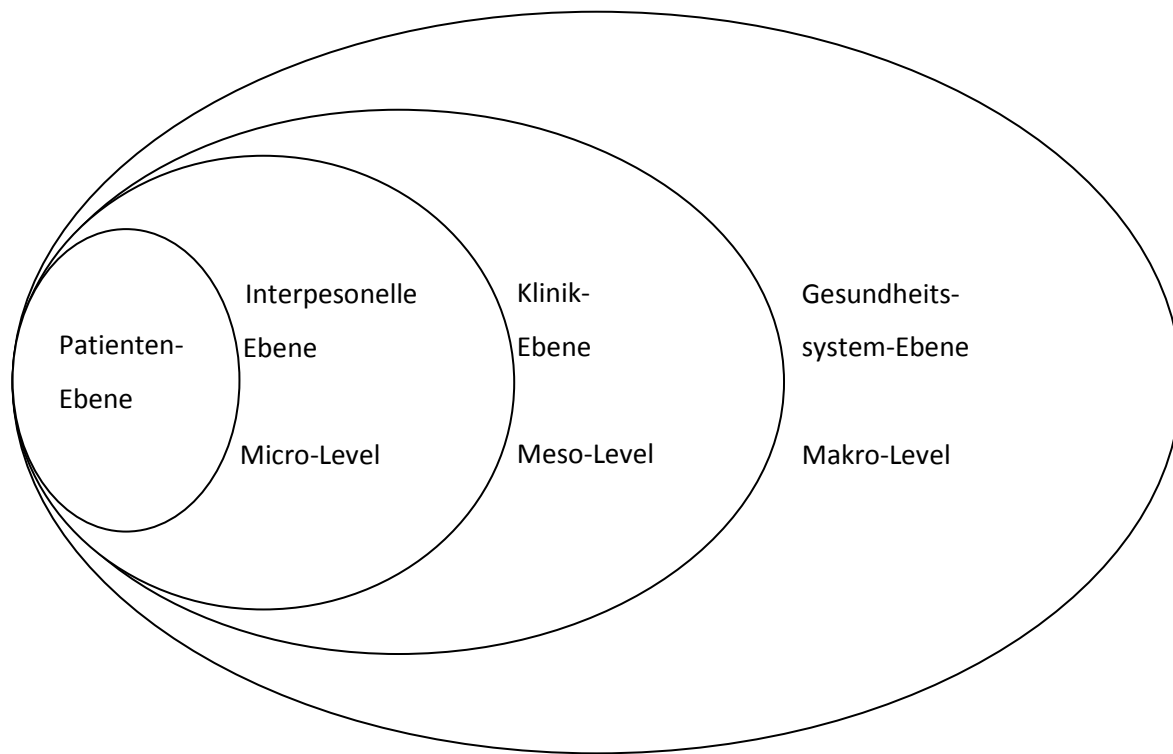
Es muss jedoch auch beachtet werden, dass den Verhaltensweisen unterschiedliche Ursachen zugrunde liegen können. So kann die Nicht-Adhärenz versehentlich passieren, oder der Patient entscheidet sich bewusst dafür.

Greenstein et al. haben diese Ursachen in einer großangelegten Studie untersucht. Von insgesamt 1402 Probanden wurden 22,4% als nicht-adhärenz eingestuft (GREENSTEIN UND SIEGAL 1998). Als häufigster Grund für die fehlende Therapietreue wurde von den Patienten angegeben, dass sie die Medikation vergessen hatten. Mit 47% wurde fast die Hälfte der Patienten dieser Gruppe zugeordnet. Diese Patienten waren jedoch von der Notwendigkeit der korrekten Einnahme größtenteils überzeugt. Vor allem ältere Patienten und Patienten mit Diabetes gaben das Vergessen als Grund an.

Es muss jedoch beachtet werden, dass ein Vergessen seinen Ursprung auch in der Einstellung des Patienten gegenüber der Therapie haben kann (GADKARI UND MCHORNEY 2012). Bei jüngeren Patienten fand sich häufiger der Glaube der „Unverletzbarkeit“ (GREENSTEIN UND SIEGAL 1998). Insgesamt 28% waren der Meinung, dass eine genaue Einnahme der Medikamente nicht unbedingt erforderlich sei. In dieser Gruppe war der Prozentsatz an Empfängern von Lebendspenden am höchsten. Die Patienten hatten, im Vergleich zu den anderen Gruppen, das Organ erst seit kürzerem und wiesen ein niedrigeres Bildungsniveau auf. Patienten mit höherer Bildung fanden sich vor allem in der Gruppe, die sich bewusst zur „Nicht-Adhärenz“ entschied. Immerhin 25 % wurden in diese Gruppe eingeordnet. Dabei überwog der Glaube, dass die Medikation langfristig wirksam sei, eine regelmäßige Einnahme also nicht erforderlich wäre. Die Patienten in dieser Gruppe hatten die Niere vergleichsweise bereits am längsten und waren größtenteils berufstätig. Diese Ergebnisse legen nahe, dass durch Erinnerungshilfen und umfangreiche, gezielte Aufklärung eine Verbesserung der Adhärenz möglich sein könnte. Die Erforschung dieser Verhaltensmuster soll helfen, Patienten mit hohem Risiko zu identifizieren und geeignete Programme zur Verbesserung der Adhärenz zur Verfügung zu stellen.

6. Möglichkeiten zur Verbesserung der Adhärenz

Die bisher beschriebenen Interventionen lassen sich vier Ebenen zuordnen (DE BLESER ET AL. 2009).



Graphik 9: Die vier Ebenen der Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz (nach DE BLESER, et al. 2009)

Auf der Patienten-Ebene wurden bisher Interventionen durchgeführt mit dem Ziel, durch Bereitstellung von Informationen, das Wissen der Patienten zu verbessern und damit die Adhärenz zu erhöhen. Die Maßnahmen wurden entweder individuell oder in Gruppen durchgeführt. Dabei wurden die Informationen, je nach Intervention, in Gesprächen, als Text oder auch als audio-visuelle Darstellung aufbereitet und weitergegeben.

Ebenfalls auf der Patienten-Ebene setzen Interventionen an, die die Patienten unterstützen sollen, die Anforderungen der Therapie und ihr Verhalten in Einklang zu bringen. Die Patienten werden stärker in die Betreuung miteinbezogen, so dass die

Fähigkeiten zum Selbst-Management¹³ verbessert werden, und die tägliche Routine positiv beeinflusst wird. In diesen Bereich sind auch Interventionen einzuordnen, die eine Verringerung der Dosierungshäufigkeit vorsehen. Ebenso zählen Medikamenten-Boxen, Erinnerungshilfen und ähnliche Hilfsmittel zu dieser Kategorie. Besonders für die Verwendung von Boxen und Erinnerungshilfen konnte gezeigt werden, dass eine Verbesserung der Adhärenz eintritt (MAHTANI ET AL. 2011).

Daneben werden auf Patienten-Ebene auch psychologische Interventionen durchgeführt (DE BLESER ET AL. 2009). Interventionen in diesem Bereich können auf die sozialen Beziehungen des Patienten wirken und durch eine Verbesserung der sozialen Unterstützung die Adhärenz positiv beeinflussen. Einen anderen Ansatz haben Interventionen, die auf der Gefühlsebene der Patienten wirken. Hier wären insbesondere Maßnahmen zu nennen, die auf verbesserte Bewältigungs-Strategien¹⁴ abzielen. Für Patienten nach NTX konnte gezeigt werden, dass optimistische und aktive Herangehensweisen zu einem effizienteren Umgang mit der Situation führen, als ausweichendes, schicksalsergebenes und emotionales Verhalten (LINDQVIST ET AL. 2004). Allerdings fand eine andere Studie eine positive Korrelation zwischen aktiven Bewältigungs-Strategien und schlechter Adhärenz (GREMIGNI ET AL. 2007).

Patienten, mit ausreichenden Bewältigungs-Strategien leiden jedoch generell weniger stark unter Nebenwirkungen (KUGLER ET AL. 2009). Als Folge sind diese Patienten häufiger adhärenz. Interventionen zur Verbesserung des Wissens, des Selbst-Managements und der Bewältigungs-Strategien werden auch gemeinsam in gemischten Interventionen erfolgreich eingesetzt.

Interventionen, die auf der interpersonellen Ebene ansetzen, versuchen durch eine Verbesserung des Patienten-Betreuer-Verhältnisses die Adhärenz zu erhöhen. Dabei wurden vor allem die Qualität der Beziehung und der Kommunikationsstil untersucht.

¹³ Selbst-Management ist die Fähigkeit durch selbstständige Motivation, Planung, Organisation und Lernfähigkeit eigene Ziele zu erreichen.

¹⁴ Bewältigungs-Strategien entwickeln sich als Reaktion auf negativen Stress (Distress). Eine Einteilung ist nach verschiedenen Gesichtspunkten möglich. Einerseits werden problembezogene, emotionsbezogene und bewertungsbezogene Bewältigungsstrategien unterschieden. Andererseits kann eine Einteilung in aktive und passive Strategien vorgenommen werden.

Ein Review verglich die Effektivität von Interventionen, die das Vertrauen des Patienten in den Arzt stärken sollten. Dazu zählen unter anderem verbesserte Kommunikations-Strategien, Kontinuität in der Betreuung oder auch die Demonstration der technischen Fähigkeiten des Arztes. Aufgrund der bisher vorliegenden Studien kann nicht entschieden werden, ob das Patienten-Arzt-Verhältnis durch Interventionen gezielt beeinflusst werden kann (MCKINSTRY ET AL. 2006). Eine andere Möglichkeit das Patienten-Betreuer-Verhältnis zu verbessern, stellt der Abschluss eines Vertrags über den Behandlungsverlauf dar. Darin wird festgehalten, was der Patient von der Behandlung erwarten kann und was er dafür tun muss. Der Abschluss eines Vertrags hatte teilweise kurzfristig eine Verbesserung der Adhärenz zur Folge, während in anderen Bereichen sogar eine niedrigere Adhärenz gemessen wurde. Langfristig konnten keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden (BOSCH-CAPBLANCH ET AL. 2007).

Auf der Ebene der klinischen Betreuung waren die durchgeführten Interventionen von den Voraussetzungen des jeweiligen Transplantations-Zentrums abhängig. Interventionen setzen den Schwerpunkt auf eine möglichst interdisziplinäre Zusammensetzung des Betreuungs-Teams, sowie auf eine Kontinuität der Betreuung.

Interventionen auf der Ebene des Gesundheitssystems sind selten. Die Interventionen sind abhängig von den jeweiligen gesellschaftlichen Gegebenheiten (DE BLESER ET AL. 2009). Im Mittelpunkt dieser Interventionen stehen die Kosten, die ein Patient selbst zu tragen hat.

Viele der bisher durchgeführten Interventionen setzen auf mehreren Ebenen an und kombinieren einzelne Maßnahmen.

Die Verbesserung der Adhärenz könnte die größte Chance sein, um effektiv gegen chronische Krankheiten vorzugehen (SABATÉ 2003). Es wird sogar davon ausgegangen, dass wirksame Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz einen stärkeren Einfluss auf die Gesundheit der Bevölkerung haben könnten, als jede Verbesserung der medikamentösen Therapie. Schon 2000 allerdings wurde festgestellt, dass die Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz sehr komplex und nicht effektiv sind

(HAYNES ET AL. 2000). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommt ein aktuellerer Review (HAYNES ET AL. 2008).

NICE hat 2009 außerdem festgestellt, dass die Literatur im Bereich der Adhärenz von geringer methodischer Qualität ist. Die Aussagekraft der Studien wird dadurch eingeschränkt. Insbesondere wird in den Studien nicht zwischen der Maßnahme selbst und der Art der Vermittlung unterschieden. Zudem werden häufig nicht einzelne Interventionen untersucht, sondern ein komplexes Programm verschiedener Interventionen (NUNES ET AL. 2009c).

Ein ähnliches Bild ergibt sich auch im Bereich der Transplantations-Medizin. Auch hier weisen viele Studien methodische Schwächen auf (DE BLESER ET AL. 2009).

Von 12 Studien, die in den Review eingeschlossen wurden, kam es bei fünf Studien zu einer signifikanten Verbesserung der Adhärenz. Allerdings konnte keine Intervention als eindeutig effektiv eingestuft werden. Eine Studie zeigte sogar eine Verbesserung der Adhärenz sowohl in der Interventions-Gruppe als auch in der Kontroll-Gruppe (DE GEEST ET AL. 2006). Allein die Teilnahme an der Studie führte also schon zu einer höheren Adhärenz. Das stärkt auch die Vermutung, dass Dauer und Häufigkeit einer Intervention eine wichtige Rolle für deren Erfolg spielen (DE BLESER ET AL. 2009). Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz bei Patienten nach NTX wurden anhand einer Untersuchung von Cleemput et al. (CLEEMPUT ET AL. 2004b) jedoch als nicht kosten-effizient eingestuft (NUNES ET AL. 2009b). Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass derzeit im Bereich chronischer Erkrankungen selbst die effektivsten Interventionen keine substanzielle Verbesserung der Adhärenz bewirken. Ein möglicher Grund könnte sein, dass die Interventionen nicht auf die Ursachen der Nicht-Adhärenz eingehen.

Daher wird empfohlen, Interventionen von Fall zu Fall durchzuführen und auf die jeweiligen Ursachen, sowie die Bedenken und Bedürfnisse der einzelnen Patienten direkt einzugehen.

7. Zusammenhänge zwischen Adhärenz und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL; *health related quality of life*) der Patienten spielt eine große Rolle bei der Adhärenz zu Langzeit-Therapien (HABWE 2006).

Daher kann die Verbesserung der HRQOL möglicherweise auch die Adhärenz zur Medikation verbessern (CHISHOLM-BURNS ET AL. 2012b). Doch umgekehrt beeinflusst auch die Adhärenz zur Therapie die HRQOL (DENHAERYNCK ET AL. 2005).

Für Patienten nach NTX ergab eine Studie eine geringere HRQOL bei Patienten mit niedrigerer Adhärenz (JÄGER ET AL. 2009).

Eine Meta-Analyse über die Verbindung der beiden Parameter bei HIV-Patienten fand 12 Studien. In 10 Studien bestand eine positive Korrelation zwischen Adhärenz und HRQOL, sodass Patienten mit größerer Adhärenz gleichzeitig eine größere HRQOL hatten. In einer Studie waren die HRQOL- Werte bereits zu Beginn sehr hoch, so dass in diesem Bereich keine weitere Steigerung festgestellt werden konnte, während es bei der Adhärenz zu einem Anstieg kam. Eine weitere Studie kam allerdings zu dem Ergebnis, dass eine negative Korrelation der beiden *Outcomes* besteht. Adhärentere Patienten erreichten in dieser Studie eine geringere HRQOL. Als Ursache wurde eine Einschränkung der HRQOL durch die, in öffentlichen Situationen möglicherweise unangenehmen, elektronischen Erinnerungshilfen genannt. Auch das vermehrte Auftreten von Nebenwirkungen bei größerer Adhärenz könnte die HRQOL der Patienten vermindert haben. Die kausalen Zusammenhänge und Hintergründe sind bisher kaum untersucht und werden noch kontrovers diskutiert (GEOCZE ET AL. 2010).

Adhärenz konnte jedoch als ein Mediator zwischen Persönlichkeit und HRQOL identifiziert werden (AXELSSON ET AL. 2012). Patienten mit größerer Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit sind demnach eher adhärenz und haben auch eine größere HRQOL.

Zudem sind einige Faktoren bekannt, die sowohl die HRQOL als auch die Adhärenz beeinflussen. Häufig wird vor allem das Auftreten von Nebenwirkungen als gemeinsamer Faktor genannt (DRENT ET AL. 2009). Dabei kann es durch das Absetzen der Medikation, und das daraus resultierende Abklingen der Nebenwirkungen, kurzfristig zu einer Verbesserung der HRQOL kommen (DENHAERYNCK ET AL. 2005). Langfristig wird jedoch

die Morbidität erhöht, was in der Folge zu einer Verschlechterung der HRQOL führt. Mit Interventionen zur Minimierung der Nebenwirkungen kann daher die Adhärenz und auch die HRQOL der Patienten erhöht werden (HABWE 2006). Auch eine Reduktion der einzunehmenden Dosen könnte zu einer Verbesserung von Adhärenz und HRQOL beitragen (MORALES ET AL. 2012).

C. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

1. Definitionen von Lebensqualität

Das Konzept der Lebensqualität wurde Anfang des 20. Jahrhunderts entwickelt um ökonomische und politische Ziele zu beschreiben. Mit der Gründung der Weltgesundheitsorganisation (WHO; *World Health Organisation*) 1948 und der Definition von Gesundheit als vollkommenes körperliches, geistiges und soziales Wohlergehen (WHO 1947) wurde der Grundstein für die Anwendung dieses Konzepts im Bereich der Medizin gelegt. Generell bezeichnet Lebensqualität die Wahrnehmung der eigenen Lebensumstände durch eine Person. Dabei müssen auch die Kultur, in der diese Person lebt und das Wertesystem beachtet werden und im Zusammenhang mit ihren Zielen, Erwartungen und Werten gesehen werden (WHO 1993).

Zur Abgrenzung von anderen Aspekten der Lebensqualität, wie zum Beispiel von finanziellen oder politischen Gesichtspunkten, wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL; *health related quality of life*) definiert. Angelehnt an die Definition der allgemeinen Lebensqualität beschreibt HRQOL das subjektive Empfinden und Wohlbefinden eines Patienten, abhängig von seinem Gesundheitszustand und der Therapie (CELLA 1995). HRQOL bezieht sich dabei ausschließlich auf den Einfluss des Gesundheitszustandes auf das normale Leben einer Person (REBOLLO UND ORTEGA 2002). Betrachtet werden müssen körperliche, mentale und soziale Faktoren, sowie das allgemeine Wohlbefinden (FIEBIGER ET AL. 2004).

Eine eindeutige und allgemeingültige Definition von Lebensqualität und insbesondere von HRQOL wird jedoch nach wie vor gesucht (HAMBLETON ET AL. 2009).

2. Bedeutung nach Nierentransplantation

Trotz der bisher ungenauen Definition konnte gezeigt werden, dass der HRQOL eine große Bedeutung für Personen nach NTX zukommt.

Für Patienten mit ESRD, die mit Dialyse behandelt werden, hat sich ein Zusammenhang zwischen verringerter HRQOL und erhöhter Mortalität gezeigt (MAPES ET AL. 2003). Auch

für nierentransplantierte Patienten ergab eine neuere Studie, dass eine bessere HRQOL eine selteneres Auftreten von schweren Ereignissen, wie z.B. Versagen der transplantierten Niere und Mortalität voraussagt (MOLNAR-VARGA ET AL. 2011). Dieser Zusammenhang konnte zuvor auch schon für Organtransplantationen insgesamt gezeigt werden (PHILLIPS ET AL. 2001).

HRQOL ist jedoch vor allem, auch unabhängig von der Beeinflussung anderer klinischer Endpunkte, ein eigenständiger wichtiger Endpunkt (BUTLER 1992). Der Sicht des Patienten wird zunehmend mehr Bedeutung bei der Beurteilung einer Therapie-Option beigemessen (THEOFILOU 2011). Dieser Entwicklung tragen sowohl FDA (*Food and Drug Administration*; Amerikanische Zulassungsbehörde) als auch EMA (*European Medicines Agency*; Europäische Arzneimittelagentur) Rechnung, indem eigene Richtlinien zur Verwendung von Ergebnissen aus Patientenberichten (*Patient-Reported Outcomes*) im Rahmen der Zulassung von Medikamenten herausgegeben wurden (BOTTOMLEY ET AL. 2009). Gerade wenn eine Heilung nicht möglich ist, wie das bei chronischen Erkrankungen der Fall ist, wird eine Verbesserung der HRQOL zum wünschenswerten und realistischsten Therapieziel (KHEIR ET AL. 2004). Mit den verlängerten Überlebenszeiten nach NTX rückt die HRQOL zunehmend auch bei dieser Patientengruppe in das Blickfeld (BUTT ET AL. 2008).

3. Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

a) Instrumente bei Nierentransplantation

Zur Messung der HRQOL steht eine Vielzahl an Instrumenten zur Verfügung. Um die derzeit am häufigsten verwendeten Instrumente zu identifizieren wurde eine Pubmed-Suche durchgeführt. Dazu wurde nach den Begriffen (*renal OR kidney transplantation AND Quality of life[MeSH Terms]*) gesucht. Diese Suche ergab 1177 Treffer. Nach Anwendung der Limits „Deutsch, Englisch, Human, 01.06.2002 – 01.06.2012“ verblieben 556 Artikel. Die Eingrenzung auf die Publikationen der letzten 10 Jahre garantiert, dass das Ergebnis den neuesten Stand zur HRQOL-Messung nach NTX wiedergibt. Die Artikel wurden einzeln durchgesehen. Wo kein Artikel zur Verfügung stand, wurde die Bewertung aufgrund des Abstracts durchgeführt. Ausgeschlossen wurden alle Reviews

und Kommentare, da die Verwendung in einzelnen Studien untersucht werden sollte. Weitere Artikel, die das Ziel der Suche verfehlten, wurden ebenfalls ausgeschlossen. Gründe hierfür waren vor allem, dass die HRQOL nicht untersucht wurde, dass die HRQOL der Spender untersucht wurde oder auch, dass es sich nicht um nierentransplantierte Patienten handelte. Studien, die mit Kindern oder Jugendlichen durchgeführt wurde, wurden ebenfalls nicht einbezogen, da in diesem Bereich andere Instrumente verwendet werden. Schließlich blieben 132 Artikel zur Auswertung. Es wurden diejenigen Instrumente extrahiert, bei denen angegeben war, dass sie zur Lebensqualitäts-Messung verwendet wurden. Insgesamt waren das 43 Instrumente. Tabelle 10 gibt die Instrumente wieder, die öfter als dreimal verwendet wurden. Instrumente, die auf der gleichen Grundlage beruhen, wie ein häufig verwendetes Instrument, z.B. Kurzformen, werden ebenfalls angeführt.

Instrument	Generisch/ Spezifisch	Häufigkeit
Medical Outcomes Study Short Form-36 (SF-36) SF-12	Generisch	81 3
Kidney Transplant Questionnaire (KTQ-25)	Spezifisch	8
Kidney Disease Quality of Life – Short Form (KDQoL-SF) KDQoL-36	Spezifisch	7 2
EuroQoL 5 Dimensions (EQ-5D)	Generisch	7
End-Stage Renal Disease Symptom Checklist Transplantation Modul (ESRD-SCL™)	Spezifisch	6
Gastrointestinal Quality of Life Index (GIQLI)	Spezifisch	6
WHOQOL-BREF World Health Organisation quality of life questionnaire (WHOQOL- 100)	Generisch	5 2
Psychological General Well-Being Index (PGWB)	Generisch	5
Karnofsky functional performance (FP) index	Generisch	4
Gastrointestinal Symptom Rating Scale (GSRS)	Spezifisch	4

Tabelle 10: Häufig verwendete Instrumente zur Messung der HRQOL bei Patienten nach NTX

Die *Medical Outcomes Study Short Form-36* (SF-36) ist das bei weitem am häufigsten verwendete Instrument zur Untersuchung der HRQOL. Drei der Instrumente sind spezifisch zur Messung der HRQOL nach NTX (KTQ-25, KDQOL-SF, ESRD-SCL™).

Auch zwei Instrumente, die die HRQOL bei gastrointestinalen Symptomen untersuchen (GIQLI, GSRS), werden häufiger verwendet.

Im folgenden Abschnitt werden die häufigsten Instrumente genauer beschrieben.

b) Generische Instrumente

Mit generischen Instrumenten wird die HRQOL erhoben, ohne besondere Faktoren einer bestimmten Krankheit detailliert zu betrachten. Man erhält Ergebnisse, die einen Vergleich auch mit Gesunden oder mit Patienten mit völlig anderen Erkrankungen erlauben.

SF-36 misst den Gesundheitsstatus. Der Fragebogen besteht aus acht Subskalen mit je 2-10 Items. Die Subskalen können zu zwei Hauptkomponenten zusammengefasst werden. Die körperliche Komponente umfasst dann die Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz und generelle Gesundheit. Die mentale Komponente beinhaltet die Subskalen Vitalität, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und psychisches Wohlbefinden. Je höher die Ergebnis-Werte sind, desto besser ist der Gesundheitsstatus des Patienten.

SF-36 wurde 1992 entwickelt (WARE UND SHERBOURNE 1992) und validiert (MCHORNEY ET AL. 1994). Eine deutsche Übersetzung wurde ebenfalls validiert (BULLINGER ET AL. 1995). Daneben ist der Fragebogen auch in vielen anderen Sprachen verfügbar, so dass eine Vergleichbarkeit von Studien aus verschiedenen Ländern gegeben ist. Für die Verwendung bei nierentransplantierten Patienten wurde eine Validierung der spanischen Version vorgenommen (GÓMEZ-BESTEIRO ET AL. 2004). Die Bearbeitungszeit durch die Patienten beträgt beim ersten Mal im Durchschnitt 6,5 Minuten für die Papierform und 5,5 Minuten für eine elektronische Fassung (RYAN ET AL. 2002).

Damit ist der SF-36 für einen Einsatz sowohl in Studien als auch im klinischen Alltag gut geeignet.

EQ-5D ist ebenfalls zur Messung des Gesundheitsstatus entwickelt worden. Es werden fünf Domänen abgefragt. Diese Domänen sind Mobilität, Selbstfürsorge, Alltagsaktivitäten, Schmerz/Unwohlsein und Angst/Depression. Eine ältere Version (EQ-5D-3L) gibt für jede dieser Domänen drei Antwortmöglichkeiten vor, bei einer neueren Version werden fünf Möglichkeiten (EQ-5D-5L) angeboten (HERDMAN ET AL. 2011). Nach NTX wurde bisher nur die ältere Version verwendet. Zusätzlich soll der Patient auf einer 20 cm langen vertikalen Skala von 0-100 seinen aktuellen Gesundheitszustand einzeichnen.

Eine Validierung wurde für beide Versionen vorgenommen (EUROQOLGROUP ; EUROQOLGROUP 1990). Auch eine Validierung für Patienten mit NTX ist erfolgt (CLEEMPUT ET AL. 2004a).

EQ-5D ist in vielen Sprachen erhältlich. Die Bearbeitung durch die Patienten benötigt wenige Minuten (EUROQOLGROUP).

WHOQOL-BREF ist eine Kurzfassung des WHOQOL und erhebt die Lebensqualität. Ziel der Entwicklung war es, die Lebensqualität weltweit vergleichen zu können, weshalb viele Übersetzungen zur Verfügung stehen. Der Fragebogen umfasst 24 Items, die den vier Domänen körperliche Gesundheit, psychische Gesundheit, soziales Umfeld und Umwelt zugeordnet werden können. Zwei zusätzliche Fragen zur Lebensqualität und generellen Gesundheit sind ebenfalls enthalten.

WHOQOL-BREF ist ein validierter Fragebogen (SKEVINGTON ET AL. 2004). Eine deutsche Version wurde evaluiert (STIEGLITZ 2001). Eine Validierung für den Einsatz bei NTX liegt jedoch weder für die englische noch für die deutsche Version vor.

PGWB erhebt das subjektive Wohlbefinden bzw. die subjektive Belastung. Der Fragebogen enthält 22 Items, die sich auf 6 Domänen verteilen. Diese Domänen sind Angst, depressive Stimmung, positives Wohlbefinden, Selbstkontrolle, generelle Gesundheit und Vitalität. Der PGWB ist ein evaluiertes Instrument (RASMUSSEN ET AL. 1999; GROSSI ET AL. 2006). Auch eine deutsche Version wurde validiert (BULLINGER ET AL. 1990). Allerdings liegt keine Validierung zum Einsatz bei NTX vor.

Karnofsky-FP ist das älteste Instrument und wurde für Patienten mit Krebs im Endstadium entwickelt (KARNOFSKY ET AL. 1948). Gemessen wird der Status der Leistungsfähigkeit. Es handelt sich dabei um eine eindimensionale Skala, auf der von 0% für Tod bis 100% für volle Leistungsfähigkeit der jeweilige Zustand eingetragen werden kann. Eine Evaluierung wurde für Krebspatienten durchgeführt (SCHAG ET AL. 1984) und 2007 nochmals bestätigt (BALLATORI ET AL. 2007). Der Einsatz erfolgt auch bei chronischen Erkrankungen wie COPD (ERNST ET AL. 2011) oder HIV (GANDHI ET AL. 2011). Insbesondere wurde durch einen Vergleich mit dem SF-36 der Einsatz bei Patienten mit HD-Therapie bestätigt (AROGUNDADE ET AL. 2004).

c) *Spezifische Instrumente*

Mit spezifischen Instrumenten kann gezielt die HRQOL bei Patienten mit einer Krankheit bestimmt werden. Dabei wird besonders auf die Auswirkungen dieser Krankheit und der

Nebenwirkungen der Therapie geachtet, so dass Veränderungen in diesem Bereich leichter erkennbar sind. Die Validierung erfolgt zumeist mit Hilfe generischer Instrumente.

Bei Patienten nach NTX werden vor allem *Kidney Transplant Questionnaire* (KTQ-25; Nierentransplantations-Fragebogen), *Kidney Disease Quality of Life – Short Form* (KDQoL-SF; Lebensqualität bei Nierenerkrankungen – Kurzfassung) und *End-Stage Renal Disease Symptom Checklist Transplantation Modul* (ESRD-SCLTM; Symptom-Checkliste für terminale Niereninsuffizienz - Transplantationsmodul) verwendet (vgl. Tabelle 10). Daneben kommen auch *Gastrointestinal Quality of Life Index* (GIQLI; Index für gastrointestinale Lebensqualität) und *Gastrointestinal Symptom Rating Scale* (GSRS; Gastrointestinale Symptom Skala) zur Anwendung.

KTQ-25 ist ein spezifisches Instrument zur Untersuchung der HRQOL bei nierentransplantierten Patienten (LAUPACIS ET AL. 1993). Der Fragebogen enthält 25 Items, die 5 Domänen zugeordnet werden. Die Domänen sind körperliche Symptome, Müdigkeit, Unsicherheit/Angst, Aussehen und emotionale Verfassung. Für jede Frage gibt es 7 Antwort-Möglichkeiten auf einer Likert-Skala. Je mehr Punkte erreicht werden, desto besser ist die Lebensqualität des Patienten.

Eine Validierung des Fragebogens wurde unter anderem im Spanischen vorgenommen (REBOLLO ET AL. 2003). Eine deutsche Version wurde nicht evaluiert, kam jedoch bereits zur Anwendung (NEIPP ET AL. 2006).

Die Bearbeitungszeit durch die Patienten ist mit durchschnittlich 12 Minuten noch im Rahmen für den Gebrauch im klinischen Alltag (REBOLLO ET AL. 2003).

KDQoL-SF wurde zur Messung der HRQOL und des Gesundheitsstatus bei Dialyse-Patienten entwickelt (HAYS ET AL. 1995). Der Fragebogen enthält 80 Fragen, 43 Fragen spezifisch für Niereninsuffizienz, 36 Fragen zur körperlichen und mentalen Gesundheit und eine Frage zum allgemeinen Gesundheitszustand. Eine vollständige Validierung wurde für die niederländische Version vorgenommen (KOREVAAR ET AL. 2002).

Eine deutsche Version ist nicht erhältlich (RAND). 2006 wurde eine Validierung für NTX vorgenommen (BAROTFI ET AL. 2006). Die Bearbeitung durch den Patienten nimmt in etwa 16 Minuten in Anspruch (RAND).

ESRD-SCL™ ist ein Instrument zur Erhebung der HRQOL bei nierentransplantierten Patienten (FRANKE ET AL. 1999). Der Fragebogen besteht aus 43 Fragen, die sich auf 6 Skalen verteilen. Diese Skalen sind eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit, eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit, kardiale und renale Dysfunktion, Cortison-Nebenwirkungen, verstärkter Haar- und Zahnfleischwuchs und Transplantations-assoziierte psychische Belastungen. Es können je fünf Antworten angekreuzt werden von 0 für „überhaupt nicht“ bis 4 für „sehr stark“. Die Antworten werden für jede Skala addiert und durch die Anzahl der Fragen geteilt. Die Mittelwerte dieser Skalen werden zusätzlich in einer Skala globale HRQOL zusammengefasst. Je größer die erhaltenen Werte sind, desto schlechter ist die HRQOL. Der ursprünglich auf Deutsch erstellte Fragebogen wurde validiert (FRANKE ET AL. 2000). Auch für Norwegisch (STAVEM UND GANSS 2006) und Spanisch (ORTEGA ET AL. 2007) wurde eine Validierung vorgenommen.

GIQLI + GSRS sind Instrumente, die die HRQOL bei gastrointestinalen Beschwerden messen (EYPASCH ET AL. 1995; SVEDLUND ET AL. 1988). Da es durch die immunsuppressive Therapie nach NTX sehr häufig zu gastrointestinalen Nebenwirkungen kommt, wurden diese Instrumente auch für den Einsatz bei nierentransplantierten Patienten validiert (KLEINMAN ET AL. 2006). Die Validierung wurde auf Deutsch und Englisch vorgenommen. Der GIQLI besteht aus 36 Fragen, die sich den fünf Subskalen gastrointestinale Beschwerden, emotionale Verfassung, körperliche Funktionsfähigkeit, soziale Funktionsfähigkeit und medikamentöse Nebenwirkungen zuordnen lassen. Höhere Werte bedeuten eine bessere HRQOL.

Der GSRS enthält 15 Items, die die Bereiche Reflux, Diarrhoe, Obstipation, abdominale Schmerzen und Verdauungsstörungen umfassen. Höhere Werte stehen hier für eine schlechtere HRQOL.

d) *Schwierigkeiten bei der Messung*

Ein großes Problem bei der Messung der HRQOL sind die verwendeten Instrumente.

Daten einer gesunden Vergleichsgruppe fehlen häufig. Diese wären notwendig, um tatsächlich den Einfluss der Erkrankung auf die allgemeine Lebensqualität messen zu können. Für die Anwendung ist zudem eine umfassende Zusammenstellung der

psychometrischen Daten notwendig. Dazu gehören Daten zur Reliabilität, Validität und Empfindlichkeit. Eine Übersicht über diese Eigenschaften fehlt jedoch für die meisten Instrumente.

Als Beispiel für Schwierigkeiten, die bereits bei dieser statistischen Beurteilung der Fragebögen auftreten, sei die *Minimum Important Difference* (MID; kleinster relevanter Unterschied) genannt. Die Messung der MID ist Teil der Prüfung auf Empfindlichkeit. Damit soll festgestellt werden, ob ein statistisch signifikanter Unterschied auch klinisch relevant ist. Es wurde vorgeschlagen, eine halbe Standardabweichung als groben Anhaltspunkt für die Berechnung der MID heranzuziehen (NORMAN ET AL. 2003). Da die MID jedoch abhängig ist von Population und Kontext, gibt es auch die Forderung, die Empfindlichkeit und die MID bei jeder Studienpopulation zu testen (REVICKI ET AL. 2006). Die Verwendung Verteilungs-basierter Methoden¹⁵ oder Anker-basierter Methoden¹⁶ für die Berechnung der MID ist weiterhin ein Diskussionspunkt (CROSBY ET AL. 2003).

Die fehlende Übersicht über die psychometrischen Daten erschwert die Beurteilung der Instrumente erheblich. Die Auswahl eines geprüften und für die jeweilige Fragestellung geeigneten Fragebogens wird bei der Vielzahl der zur Verfügung stehenden Fragebögen zur Schwierigkeit. Daher wurden immer wieder Empfehlungen herausgegeben.

2011 wurde für die Erhebung der HRQOL bei ESRD der WHOQOL-Bref als generisches Instrument und der KDQOL-SF als spezifisches Instrument empfohlen (GLOVER ET AL. 2011). 2008 empfehlen Butt et al. zwar die Verwendung eines spezifischen Instruments, sind jedoch der Meinung, dass keines der bestehenden Instrumente den Anforderungen genügt (BUTT ET AL. 2008). Eine andere Arbeitsgruppe wiederum empfiehlt den SF-36 für epidemiologische Studien und für sonstige Untersuchungen eine Kombination von *Brief Symptom Inventory*, einem generischen Fragebogen zur psychischen Belastung, und ESRD-SCLTM (FRANKE 2004). Als allgemeine Richtlinie zur Auswahl des Instruments wurde

¹⁵ Verteilungs-basierte Methoden greifen auf Parameter wie die Standard-Abweichung zurück. Die Festlegung der Grenzwerte erfolgt willkürlich.

¹⁶ Anker-basierte Methoden legen die MDI aufgrund eines externen Ankers fest. Z.B. können die Scores der HRQOL-Messung mit den Ergebnissen einer Befragung der Patienten zur Selbsteinschätzung ihrer HRQOL verglichen werden.

die Verwendung eines spezifischen Fragebogens für die Beobachtung eines Patienten oder einer kleinen Patientengruppe vorgeschlagen, die Verwendung eines *Utility Index* für den Vergleich alternativer Medikationen oder Therapieschemata und die Verwendung eines generischen Instruments, um verschiedene Therapieoptionen wie HD und NTX zu vergleichen (REBOLLO UND ORTEGA 2002).

Die Diskussion, die in den letzten 10 Jahren geführt wurde, kann noch nicht als abgeschlossen betrachtet werden. Die Entwicklung der HRQOL-Messung wird zeigen, welche Instrumente sich in der Verwendung durchsetzen. Allerdings wurde auch gefordert, neue Instrumente zu entwickeln, bei denen der Patient selbst die Möglichkeit bekommt, die Bereiche anzugeben, die für seine HRQOL entscheidend sind (DOBBELS ET AL. 2007).

Eine zusätzliche Schwierigkeit bei der Erhebung der HRQOL ist die Umsetzung im klinischen Alltag. Auch hier stellt sich die Frage nach den am besten geeigneten Instrumenten. Empfohlen wird eine Kombination eines generischen mit einem spezifischen Instrument (TIAN-HUI ET AL. 2005). Neben der Notwendigkeit der Anwendung vollständig validierter Instrumente, ist es im klinischen Alltag besonders wichtig, dass der Fragebogen leicht verständlich ist und die Bearbeitungsdauer nur kurz (TIAN-HUI ET AL. 2005). Einerseits wurde die Eignung der bestehenden Instrumente für die Routine-Anwendung grundsätzlich in Frage gestellt, da die HRQOL nicht in das Kommunikations-Schema zwischen Arzt und Patient passe (GREENHALGH 2009). Andererseits konnte berichtet werden, dass die Erhebung der HRQOL positive Auswirkungen auf die interpersonelle Kommunikation hat (OSOBA 2007; VELIKOVA ET AL. 2010). Entscheidend für den Erfolg ist die Umsetzung in der klinischen Routine. Eine Möglichkeit dazu ist der Einsatz Computer-unterstützter Verfahren. In einer Studie wurde an die Patienten ein Papierfragebogen ausgeteilt, der optisch gescannt und bewertet wurde (DETMAR ET AL. 2002). Anschließend wurde diese Bewertung als graphische Darstellung dem Arzt und dem Patienten ausgehändigt. Auch die Installation von Touchscreen-Computern im Rahmen der ambulanten Kontrolle wurde geprüft (GUTTELING ET AL. 2008). Den Patienten wurde dort ein speziell entwickeltes Computer-Programm angeboten, das die HRQOL-Fragebögen in mehreren Sprachen zur Verfügung stellte und die sofortige Auswertung übernahm. So konnte der Arzt direkt die HRQOL-Werte abfragen, was in 45% der Fälle als

hilfreich bewertet wurde. Die Erhebung der HRQOL führt vor allem zu einer Verbesserung des Patienten-Managements und der Kommunikation, direkte Auswirkungen auf die Therapie sind eher selten (GREENHALGH ET AL. 2005).

Eine Beurteilung des Einsatzes von HRQOL-Instrumenten im klinischen Alltag bleibt jedoch schwierig aufgrund unterschiedlicher Herangehensweisen in den Untersuchungen und methodischer Unklarheiten (VALDERAS ET AL. 2008; GREENHALGH 2009).

Neben der Verwendung der HRQOL im klinischen Alltag wurde auch die Anwendbarkeit im hausärztlichen Bereich getestet. Die Erhebung der HRQOL wurde von Patienten, Ärzten und Ordinationshilfen größtenteils positiv bewertet (ROGAUSCH ET AL. 2009).

Schwierigkeiten bei der Implementierung der HRQOL-Messung sind fehlender IT-Support, knappe Ressourcen an Zeit, Geld und Personal, die Unbrauchbarkeit der Instrumente, die Unterbrechung der klinischen Routine und die Skepsis der Ärzte, sowie deren fehlende Erfahrung im Umgang mit den Ergebnissen (GUTTELING ET AL. 2008).

4. Einflussfaktoren auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bisher konnten verschiedene Faktoren festgestellt werden, die die HRQOL nach NTX beeinflussen. Tabelle 11 umfasst Faktoren die bei Patienten mit NTX eine Rolle spielen:

Sozioökonomischer Status			
Alter	Höheres Alter	↑	KONTODIMOPOULOS ET AL. 2009
Geschlecht	Männlich	↑	
Ethnische Herkunft	Kaukasier	↑	CHISHOLM ET AL. 2007
Familienstand	Verheiratet	↑	ROSENBERGER ET AL. 2006
Soziale Unterstützung		↑	
Bildung	Höhere Bildung	↑	CHISHOLM-BURNS ET AL. 2012a
Arbeit	Berufstätigkeit	↑	
Einkommen	Höheres Einkommen	↑	GRIVA ET AL. 2002
Transplantationsbezogene Faktoren			
Spenden-Art	Lebendspende	↑	GRIVA ET AL. 2011
Kalte Ischämiezeit	Kürzer	↑	AASEBØ ET AL. 2005
HLA-Mismatch	Geringer	↑	
Zeit seit NTX	Kürzer	↑	GRIVA ET AL. 2011
	mental körperlich	↓	
Medikation	Glucocorticoide	↓	HABWE 2006
	Ciclosporin/ Tacrolimus	↓/↑	
Nebenwirkungen		↓	
Laborparameter			
Serum-Kreatinin	Niedriger	↑	ROSENBERGER ET AL. 2006
Hämoglobin	Höher	↑	
BMI	Niedriger	↑	SPIEGEL ET AL. 2008
Komorbiditäten			
Hypertonie		↓	BOHLKE ET AL. 2009
Diabetes mellitus		↓	
Depression		↓	SZEIFERT ET AL. 2010
Chronischer Schmerz		↓	NOURBALA ET AL. 2007
Persönlichkeitsstruktur			
Neurotizismus		↓	PRIHODOVA ET AL. 2010
Extraversion		↑	
Distress		↓	
Selbst-Management		↑	WENG ET AL. 2010
Bewältigungs-Strategien	aktiv	↑	WHITE UND GALLAGHER 2010
Sexuelle Funktion			
Sexuelle Funktion	aktiv	↑	HABWE 2006

(↑ = bessere HRQOL; ↓ = schlechtere HRQOL)

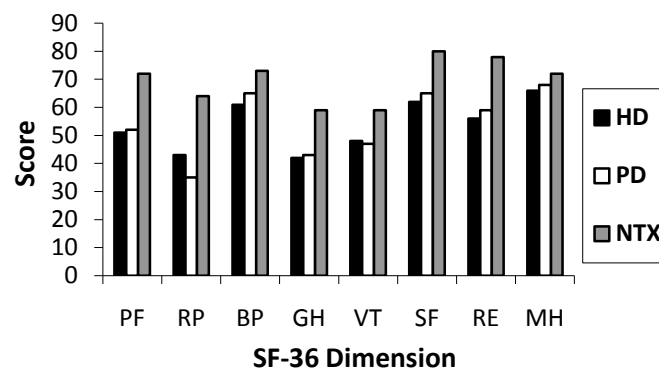
Tabelle 11: Einflussfaktoren der HRQOL bei Patienten nach NTX;

5. Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Nierentransplantation

a) *Gesundheitsbezogene Lebensqualität nach Nierentransplantation im Vergleich*

Bereits relativ geringe Einschränkungen der Nierenfunktion führen zu einer Verschlechterung der HRQOL (MUJAIS ET AL. 2009). Die HRQOL ist daher auch bei jeder Form der Nierenersatz-Therapie verringert (OGUTMEN ET AL. 2006).

Allerdings ist NTX anderen Nierenersatz-Therapien bezüglich der HRQOL überlegen. Dies wurde in mehreren Meta-Analysen, sowohl im Vergleich mit HD als auch mit PD, bestätigt (CAMERON ET AL. 2000; LIEM ET AL. 2007; TONELLI ET AL. 2011). Die Ergebnisse sind dabei unabhängig vom verwendeten Instrument.



HD, Hämodialyse; PD, Peritoneal-Dialyse; NTX, Nierentransplantation;
PF, körperliche Funktionsfähigkeit; RP, körperliche Rollenfunktion; BP, körperlicher Schmerz; GH, generelle Gesundheit; VT, Vitalität; SF, soziale Funktionsfähigkeit; RE, emotionale Rollenfunktionsfähigkeit; MH, mentales Wohlbefinden;
Graphik 10: HRQOL nach verschiedenen Nierenersatz-Therapien (nach LIEM 2007)

LIEM ET AL. haben 2007 eine Meta-Analyse zur HRQOL bei verschiedenen Nierenersatz-Therapien auf Basis des SF-36 durchgeführt (LIEM ET AL. 2007). Es konnten 52 Studien identifiziert werden, die alle Einschluss-Kriterien erfüllten. Bei der Analyse ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Dialyse und NTX mit höheren HRQOL-Werten für Transplantation. Einzig für mentale Gesundheit waren die Werte bei PD ähnlich den

Werten bei NTX. Die Unterschiede zwischen PD und HD waren gering, mit nicht signifikant höheren Werten für PD (vgl. Graphik 10).

Nach einer Anpassung der Werte für die Kovariaten Alter und Diabetes mellitus wurden die Unterschiede insgesamt geringer. Sowohl für PD als auch für HD waren die Werte für die Skalen Vitalität und soziale Leistungsfähigkeit im Vergleich mit NTX nicht mehr signifikant kleiner. Bei HD wurden zusätzlich die Unterschiede der Werte in den Skalen körperliche Leistungsfähigkeit, Rollen-Funktion aufgrund körperlicher Leistungsfähigkeit und körperlicher Schmerz nicht-signifikant. Die Werte in den Skalen für mentale Funktionsfähigkeit, Rollen-Funktion aufgrund emotionaler Leistungsfähigkeit und allgemeiner Gesundheitszustand blieben signifikant höher für NTX. Die Meta-Analyse hat also ergeben, dass NTX zu einer Verbesserung der HRQOL im Vergleich mit PD und HD führt. Die Werte waren jedoch weniger unterschiedlich als bisher angenommen wurde.

Auch bei Erhebung der HRQOL mittels des WHOQOL-100 war NTX der Dialyse für den Gesamt-Wert mit $14,17 \pm 2,40$ bzw. $11,84 \pm 2,56$ von 20 Punkten überlegen (WESOLOWSKI UND SZYBER 2003). Es wurde insbesondere für die Domänen generelle Gesundheit, körperliche Gesundheit, soziale Beziehungen und Umgebung eine bessere HRQOL festgestellt. Allerdings zeigte sich für den Teilbereich körperliches Aussehen eine geringe HRQOL bei NTX. Dies lässt auf den Einfluss von Nebenwirkungen durch die immunsuppressive Therapie schließen. Für den Teilbereich Abhängigkeit von Medikation und Therapie schnitten NTX und Dialyse gleich ab. Das Gefühl der Abhängigkeit beeinträchtigt also auch nach Transplantation die HRQOL der Patienten. Verschiedene andere Instrumente wie zum Beispiel EQ-5D oder Karnofsky-FP bestätigten eine bessere HRQOL nach NTX (LIEM ET AL. 2008; TONELLI ET AL. 2011).

Für den Vergleich mit Patienten auf der Warteliste für NTX gibt es bisher sehr unterschiedliche Ergebnisse. Einerseits wurde berichtet, dass die HRQOL nach NTX vergleichbar ist, mit der gesunder Vergleichspersonen, während die HRQOL der Wartelisten-Patienten signifikant schlechter ist (REIMER ET AL. 2002).

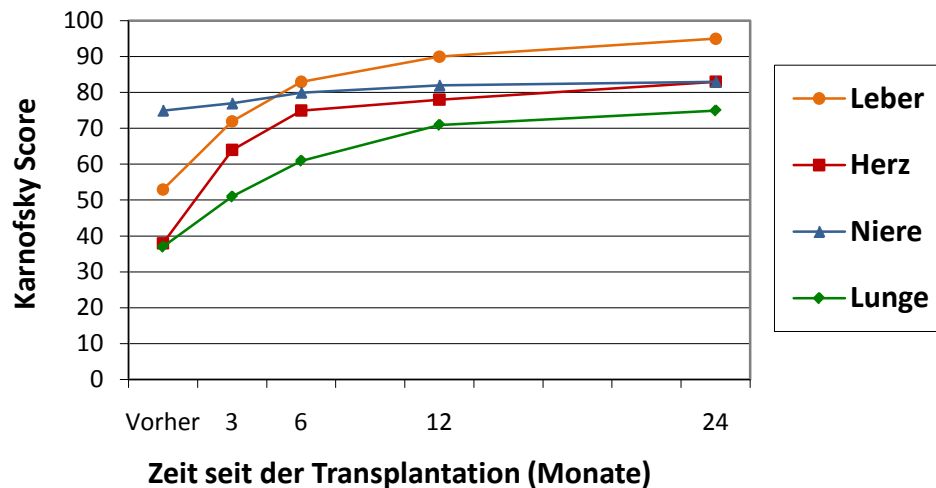
Bei Verwendung des KDQOL-SF, eines spezifischen Instruments, zeigten sich durch die krankheitsspezifischen Fragestellungen sogar noch deutlichere Unterschiede, die sogar nach Anpassung für verschiedene Variablen statistisch signifikant blieben (KOVACS ET AL.

2011). Andererseits fand eine neuere Studie (ROSENBERGER ET AL. 2010) keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten auf der Warteliste und transplantierten Patienten, wenn Personen mit vergleichbarem Alter, Geschlecht und Komorbiditäts-Index gegenüber gestellt wurden. In dieser Studie wurden die Patienten allerdings bereits 3 Monate und 12 Monate nach der Transplantation befragt. Dieser Zeitraum könnte für die Patienten zu kurz sein, um mit der neuen Situation vertraut zu sein, so dass noch kein stabiler, für diese Situation repräsentativer HRQOL-Wert zu ermitteln ist.

Um die Auswirkungen verschiedener Nierenersatz-Therapien auf die HRQOL abschließend beurteilen zu können sind weitere Studien notwendig, die insbesondere auf die Vergleichbarkeit der Patienten achten und nur Patienten einschließen, die bereits über einen längeren Zeitraum mit ihrer Therapieform behandelt werden.

Auch ein Vergleich der HRQOL für verschiedene Organ-Transplantationen wurde vorgenommen. Der körperliche Zustand vor einer Herz-, Lungen-, Leber- und Nieren-Transplantation ist generell schlechter als bei der allgemeinen Bevölkerung. Nach der Transplantation verbesserte sich der Zustand für alle Organe (vgl. Graphik 12). Allerdings ist dieser Effekt nach NTX am geringsten (PINSON ET AL. 2000).

In gleichem Maße wie der objektive körperliche Zustand verbesserte sich auch bei der HRQOL der Bereich der körperlichen Gesundheit. Auch hier war die Verbesserung nach NTX vergleichsweise gering. Der Wert für mentale Gesundheit stieg ebenfalls am stärksten für Herz- und Lungen-Transplantation, nur mäßig nach Leber-Transplantation und blieb nach NTX gleich.



Graphik 11: HRQOL nach verschiedenen Transplantationen (nach PINSON, ET AL. 2000)

Eine neuere Studie ergab für NTX, dass die Sorge um das Transplantat signifikant größer ist als nach Herz- und Lungen-Transplantationen. Diese Patienten erhalten verstärkt psychologische Hilfe, zeigten allerdings auch vermehrt Vermeidungs-Strategien. Schuldgefühle sind zwar selten, aber dennoch weiter verbreitet als nach Herz- und Lungen-Transplantation. Der Gesamt-Wert für HRQOL ist nach Lungen-Transplantationen am höchsten. Der Grund dafür wird in der stärkeren Verbesserung des Gesundheitszustands nach der Transplantation gesehen (GOETZMANN ET AL. 2008). Verglichen mit anderen Transplantationen ist der Gewinn an HRQOL nach NTX also eher gering.

b) Sozioökonomische Einflüsse

Über die HRQOL der Gesamtbevölkerung sind für Österreich bisher noch keine Daten veröffentlicht. Für Deutschland wurde die HRQOL in groß angelegten Studien unter Verwendung des SF-36 untersucht (KURTH UND ELLERT 2002). Die Ergebnisse geben insbesondere Aufschluss über den Einfluss sozioökonomischer Faktoren auf die HRQOL. Unter dem Begriff sozioökonomische Faktoren werden Faktoren zusammengefasst, die eine Aussage über die Position einer Person in der Gesellschaft erlauben.

Die HRQOL-Werte waren für Frauen in allen Subskalen niedriger als für Männer, ausgenommen der Subskala generelle Gesundheit bei der Altersgruppe < 45 Jahren. Mit

steigendem Alter nahmen die HRQOL-Werte ab, allerdings war dieser Effekt für die körperliche Komponente deutlicher ausgeprägt als für die mentale Komponente. In der Subskala psychisches Wohlbefinden steigen die Werte in der Altersgruppe > 65 Jahren sogar wieder leicht an (vgl. Tabelle 12).

Subskala	Geschlecht	<45 Jahre	45 – 64 Jahre	>65 Jahre
Körperliche Funktionsfähigkeit	m	94.43	84.32	74.47
	w	91.81	79.34	66.29
Körperliche Rollenfunktion	m	91.93	81.56	71.46
	w	86.69	75.88	66.42
Körperlicher Schmerz	m	75.89	66.41	64.39
	w	68.30	59.62	60.45
Generelle Gesundheit	m	71.24	63.15	59.46
	w	71.53	62.78	58.10
Vitalität	m	62.86	62.52	61.70
	w	57.44	57.94	57.25
Soziale Funktionsfähigkeit	m	89.92	87.32	87.08
	w	85.26	83.81	82.46
Emotionale Rollenfunktion	m	93.72	89.49	88.74
	w	88.55	85.58	84.24
Psychisches Wohlbefinden	m	75.31	74.59	76.46
	w	70.22	69.20	69.97

Tabelle 12: SF-36 Werte in der Gesamtbevölkerung (nach KURTH UND ELLERT 2002)

Ebenso konnte der Einfluss der sozialen Schicht auf die HRQOL-Werte gezeigt werden, wobei die Einstufung nach Bildung, Beruf und Einkommen vorgenommen wurde. Dabei erreichte die Oberschicht die größten HRQOL-Werte. Die HRQOL-Werte der Mittelschicht waren geringer, aber dennoch höher als die der Unterschicht (KURTH UND ELLERT 2002). Für den Vergleich zwischen Gesamtbevölkerung und Personen mit NTX muss allerdings beachtet werden, dass bei der Erhebung ein starker Ceiling-Effekt¹⁷ zu verzeichnen war. Ein direkter Vergleich der Werte ist daher nicht sinnvoll. Außerdem sollte in der Bewertung der Ergebnisse stets nach Geschlecht und Alter differenziert werden. Dazu kommt, dass sich die Werte zwischen verschiedenen Ländern und Regionen

¹⁷ Ceiling-Effekt bezeichnet das Phänomen, dass im oberen Punktebereich keine Trennung der Ergebnisse möglich ist, da sowohl gute als auch sehr gute Ergebnisse mit dem Maximalwert bezeichnet werden.

unterscheiden und stets mit den normierten Werten aus der Region verglichen werden sollten.

Die sozioökonomischen Faktoren haben bei Patienten mit ESRD weitgehend die gleichen Effekte wie bei der Gesamtbevölkerung (BOHLKE ET AL. 2009).

Auch bei nierentransplantierten Patienten nimmt die HRQOL mit dem Alter ab. Interessanterweise haben jüngere Patienten eine stärker verminderte HRQOL im Vergleich zur Gesamtbevölkerung, während ältere Patienten sogar höhere Werte erzielten (REBOLLO ET AL. 2001; KONTODIMOPOULOS ET AL. 2009). Rebollo et al. ermittelten für alle Subskalen des SF-36 bei Patienten über 65 nach Alter standardisierte Werte, die über den Werten von Patienten unter 65 lagen und auch über denen der Gesamtbevölkerung. Kontodimopoulos et al. hingegen fanden größere Werte im Vergleich mit der Gesamtbevölkerung bei Patienten über 60 bei Männern nur für die Subskalen generelle Gesundheit und mentales Wohlbefinden und bei Frauen für die Subskalen körperliche Rollenfunktion, körperlicher Schmerz, generelle Gesundheit und Vitalität. Bei jüngeren Patienten fiel vor allem auf, dass die Werte in der Subskala körperlicher Schmerz für Frauen in allen Altersgruppen höher waren als die Werte der Gesamtbevölkerung.

Insgesamt haben also ältere Patienten nach NTX höhere standardisierte Werte als jüngere Patienten und scheinen daher bezüglich der HRQOL mehr von NTX zu profitieren. Als möglicher Grund wird eine Überbewertung der HRQOL genannt oder auch die kontinuierliche medizinische Betreuung der NTX Patienten.

Für die Untersuchung des Einflusses der sozialen Schicht auf die HRQOL nach NTX muss beachtet werden, dass in Ländern ohne staatliches Krankenversicherungssystem die Finanzierung der Therapiekosten für die Patienten zu einer großen Last werden kann (CHISHOLM ET AL. 2007). Doch auch in Systemen mit einer staatlichen Krankenversicherung gibt es Unterschiede zwischen den sozialen Schichten. In einer Studie aus den Niederlanden war das Bildungsniveau ein wichtiger Faktor, sowohl für die körperliche als auch die mentale Komponente der HRQOL, wobei niedrigere Bildung mit einer geringeren HRQOL einherging (ROSENBERGER ET AL. 2005). Auch in England hatte ein höheres Einkommen positive Effekte auf die HRQOL, insbesondere in den Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit, körperlicher Schmerz, körperliche Rollenfunktion, generelle Gesundheit und emotionale Rollenfunktion (GRIVA ET AL. 2002).

Zusätzlich stehen eine höhere Bildung, eine qualifizierte Beschäftigung und ein höheres Einkommen in Zusammenhang mit höheren Überlebensraten des Transplantats und des Patienten (MISTRETTA ET AL. 2009).

Neben diesen Faktoren waren nach NTX weitere soziale Faktoren entscheidend für die HRQOL. Soziale Unterstützung spielte besonders für Patienten unter 40 Jahren eine wichtige Rolle (ROSENBERGER ET AL. 2006).

In Gesellschaften mit einem großen Bevölkerungsanteil ethnischer Minderheiten hatten Kaukasier zumeist eine höhere HRQOL (CHISHOLM ET AL. 2007; BOHLKE ET AL. 2009). Allerdings wiesen diese zumeist auch einen besseren sozialen Status auf.

c) *Transplantationsbezogene Faktoren*

Die HRQOL nach NTX ist stark abhängig von der medikamentösen Therapie. Die Nebenwirkungen der Medikamente sind der wichtigste Faktor für eine eingeschränkte HRQOL nach Nierentransplantation (ROSENBERGER ET AL. 2006).

Glucocorticoide haben zahlreiche Nebenwirkungen und führen auch zu einer eingeschränkten HRQOL (MOONS ET AL. 2002). Auch auf CNIs wird aufgrund der Nebenwirkungen immer häufiger verzichtet (KRÄMER ET AL. 2012). Wird ein CNI angewendet, so konnte belegt werden, dass Tacrolimus bezüglich der HRQOL gegenüber Ciclosporin zu besseren Ergebnissen führt (HATHAWAY ET AL. 2003). FRANKE et al. konnten 2006 zeigen, dass sich die krankheitsspezifische HRQOL nach einer Umstellung von Ciclosporin auf Tacrolimus rasch verbessert (FRANKE ET AL. 2006). Allerdings führt Tacrolimus zu vermehrten gastrointestinalen (GI) Nebenwirkungen, die die HRQOL einschränken können (EKBERG ET AL. 2007). Auch Sirolimus hat starke GI-Nebenwirkungen (EKBERG ET AL. 2007). Die alleinige Anwendung von Sirolimus in Kombination mit Steroiden führte im Vergleich mit einer zusätzlichen Anwendung von Ciclosporin zu höheren HRQOL-Werten (RUSS ET AL. 2007). MPA-Präparate sind nach den Calcineurin-Inhibitoren die meistverordneten Immunsuppressiva (KRÄMER ET AL. 2012). MPA führt ebenfalls zu GI-Nebenwirkungen. Durch eine Umstellung von MMF auf magensaftresistentes EC-MPS konnte die HRQOL der betroffenen Patienten jedoch verbessert werden (CHAN ET AL. 2006).

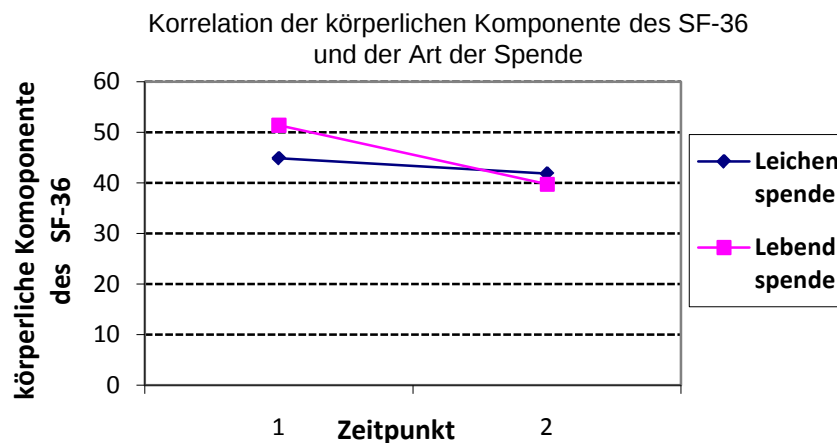
Ein Überblick über die Auswirkungen der Therapie auf die HRQOL wurde von Habwe zusammengestellt (HABWE 2006). Ein bezüglich der HRQOL generell zu bevorzugendes Medikationsregime konnte noch nicht identifiziert werden (OPPENHEIMER ET AL. 2009). Aufgrund der unterschiedlichen Empfindlichkeit der Patienten für unterschiedliche Nebenwirkungen muss die Therapie daher individuell gestaltet werden.

Ein wichtiger Faktor ist die langfristige Entwicklung der HRQOL nach NTX. Bisher gibt es dazu jedoch kaum Studien. Dennoch konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer funktionierenden Niere 15 Jahre nach der Transplantation eine gute HRQOL haben (NEIPP ET AL. 2006). Die Erhebung mittels SF-36 zeigte eine HRQOL, die für die Subskalen körperliche Rollenfunktion, soziale Funktionsfähigkeit, emotionale Rollenfunktion und

psychisches Wohlbefinden mit der HRQOL der Gesamtbevölkerung vergleichbar war. Die HRQOL war in allen Bereichen besser als bei Patienten auf der Warteliste.

Auch die Entwicklung der HRQOL innerhalb einer Studienpopulation nach 6 Jahren wurde untersucht (GRIVA ET AL. 2011). Die Patienten waren seit durchschnittlich 8 Jahren transplantiert. Die Überlebensrate betrug 81%, wobei für weitere 8% keine Daten mehr verfügbar waren. Von den Überlebenden hatten 65% ein funktionierendes Transplantat, über 13% war nichts Weiteres bekannt. Untersucht wurden Veränderungen der HRQOL bei Patienten mit funktionierendem Transplantat. Für die meisten Bereiche lagen die HRQOL-Werte innerhalb einer Standardabweichung vom Mittelwert der Gesamtbevölkerung. Ausnahmen waren körperliche Gesundheit und generelle Gesundheit mit etwas geringeren Werten. Insgesamt verschlechterte sich die körperliche Gesundheit im Laufe der Zeit, während sich die mentale Gesundheit signifikant verbesserte. Probleme, die in diesem Bereich auftraten, waren vor allem Sorgen um das Transplantat und das Gefühl der Verantwortlichkeit. Dennoch konnte hier gezeigt werden, dass NTX auf lange Sicht gesehen zu einer Verbesserung der HRQOL führt.

Die Art der Spende hat auf die klinischen Ergebnisse einer Transplantation einen entscheidenden Einfluss. Eine Lebendspende hat dabei einige Vorteile gegenüber einer Leichenspende. So kann der Zeitpunkt vorab bestimmt werden und erlaubt eine optimale Operationsvorbereitung, die Zeit der kalten Ischämie (Zeitraum ohne Sauerstoffzufuhr bei der Organkonservierung) ist kürzer und eine längere Zeit an der Dialyse kann vermieden werden (GRIVA ET AL. 2002). Auch die HRQOL wird von der Art der Spende beeinflusst.



Graphik 12: HRQOL nach Art der Spende zu verschiedenen Zeitpunkten (nach GRIVA, ET AL. 2011)

Unterschiede gibt es vor allem im Bereich der körperlichen Komponente (GRIVA ET AL. 2011). Die anfangs nach Lebendspende besseren Werte der körperlichen Komponente glichen sich im Laufe von 6 Jahren dem Wert nach Leichenspende an (vgl. Graphik 12). Damit war in diesem Zeitraum ein signifikant starker Abfall der HRQOL-Werte für Lebendspende verbunden. Ursachen für diese Entwicklung sind nicht bekannt.

Eine andere Studie untersuchte die Unterschiede nicht in Hinblick auf die Spenden-Art, sondern auf die Zeit der kalten Ischämie (AASEBØ ET AL. 2005). Eine längere kalte Ischämie erhöht das Risiko für eine verspätete Transplantat-Funktion, die eine Ursache für verschlechterte klinische Ergebnisse ist (PERICO ET AL. 2004). Dieser Zusammenhang könnte zumindest die anfänglichen Unterschiede in der körperlichen Komponente erklären.

Zusätzlich untersuchte die Studie (AASEBØ ET AL. 2005) die HRQOL für HLA-Mismatches. Mehr als ein HLA-Mismatch konnte mit einer schlechteren mentalen HRQOL in Verbindung gebracht werden.

d) Auswirkungen von Komorbiditäten

Auch Komorbiditäten tragen zur HRQOL bei nierentransplantierten Patienten bei. Zu den häufigsten Komorbiditäten nach NTX zählen Hypertonie (87%), Hyperlipidämie (53%), Diabetes mellitus (30%), aber auch psychische Probleme (13%) (MATAS ET AL. 2002).

Insbesondere die körperliche Komponente der HRQOL wird durch Komorbiditäten beeinträchtigt (BOHLKE ET AL. 2009).

Chronischer Schmerz tritt nach NTX zwar seltener auf als bei dauerhafter Dialyse, jedoch häufiger als in der Gesamtbevölkerung (NOURBALA ET AL. 2007). Die HRQOL wird dadurch sowohl in der körperlichen als auch in der mentalen Komponente vermindert.

Emotionale und psychische Beschwerden beeinträchtigen die HRQOL nach NTX jedoch am stärksten (MATAS ET AL. 2002). Depressionen führen generell zu einer verschlechterten HRQOL. Nach Nierentransplantationen wird die Häufigkeit depressiver Störungen mit 22% (SZEIFERT ET AL. 2010) bis 41% (TSUNODA ET AL. 2010) angegeben, was im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung mit durchschnittlich 11% (WITTICHEN ET AL. 2010) deutlich höher liegt.

Generell kann also gesagt werden, dass Komorbiditäten bei NTX-Patienten weit verbreitet sind und die HRQOL negativ beeinflussen.

e) Einfluss von Persönlichkeitsstruktur und Eigenschaften

Persönlichkeit ist eine dynamische Ordnung innerhalb eines Individuums. Diese Ordnung umfasst psychosoziale Systeme, die die für die Person charakteristischen Muster für Verhalten, Gedanken und Gefühle bestimmen. Zur Beschreibung der wichtigsten Persönlichkeits-Faktoren wurde das Five-Factors-Modell entwickelt. Danach sind die grundlegenden Eigenschaften Neurotizismus, Extraversion¹⁸, Offenheit für Erfahrungen¹⁹, Verträglichkeit und Gewissenhaftigkeit. Da die Persönlichkeit die Herangehensweise an Lebensumstände beeinflusst, wird auch die Sichtweise auf diese Lebensumstände beeinflusst und demnach die Lebensqualität (WROSCH UND SCHEIER 2003).

Alle fünf Faktoren wirken sich unabhängig voneinander auf die Lebensqualität aus (KOROTKOV UND HANNAH 2004). Eine signifikante und klinisch relevante Auswirkung wurde nur für den Faktor Gewissenhaftigkeit gefunden (CHAPMAN ET AL. 2009).

¹⁸ Extraversion steht für ein nach außen gerichtetes und geselliges Verhalten.

¹⁹ Offenheit für Erfahrungen steht unter anderem für Neugier, Einfallsreichtum und Aufmerksamkeit für eigene und fremde Emotionen

Gewissenhaftigkeit hat zudem eindeutige Auswirkungen auf das erreichte Bildungsniveau und auf das Gesundheitsverhalten. Es konnte nachgewiesen werden, dass der Zusammenhang zwischen Gewissenhaftigkeit und Lebensqualität zum Teil über diesen Weg erklärt werden kann (LODI-SMITH ET AL. 2009).

Untersuchungen mit Patienten nach NTX zeigten, dass die körperliche Komponente der HRQOL besonders von geringerem Neurotizismus und geringerem Distress²⁰ beeinflusst wurde, während für die mentale Komponente zusätzlich höhere Extraversion entscheidend war (PRIHODOVA ET AL. 2010).

Für Patienten mit chronischen Erkrankungen konnte auch eine Verbindung zwischen Persönlichkeit und Selbst-Management²¹ hergestellt werden (JERANT ET AL. 2010). Insbesondere Gewissenhaftigkeit hatte einen signifikanten Einfluss auf die Wirksamkeit eines Programms zur Verbesserung des Selbst-Managements bei chronischen Erkrankungen. Bei Patienten mit geringer Gewissenhaftigkeit zeigte das Programm einen positiven Effekt auf die Selbst-Management-Fähigkeiten und auf die mentale Komponente der HRQOL.

Selbst-Management schließt unter anderem die Bereiche Selbstwirksamkeit und *Self-Care*-Verhalten²² ein. Die Auswirkungen dieser Verhaltensweisen auf die HRQOL bei nierentransplantierten Patienten wurde untersucht (WENG ET AL. 2010). Höhere Selbstwirksamkeit führte zu signifikant höheren Werten für *Self-Care*, Problemlösungsverhalten und zu einem guten Patienten-Betreuer-Verhältnis. Auch hier waren die Werte für die mentale Komponente der HRQOL signifikant höher, während die körperliche Komponente nicht beeinflusst wurde.

Die Persönlichkeit beeinflusst zudem auch direkt die Bewältigungs-Strategie der Patienten (CARVER UND CONNOR-SMITH 2010). Problem-orientierte Bewältigung führte bei nierentransplantierten Patienten zu besseren HRQOL-Werten als Vermeidungs-Strategien (WHITE UND GALLAGHER 2010). Dabei werden bei schlechterem

²⁰ Distress ist negativer Stress, der als unangenehm, bedrohlich oder überfordernd empfunden wird. Distress entsteht durch ungenügende Bewältigungsstrategien.

²¹ Selbst-Management ist die Fähigkeit durch selbstständige Motivation, Planung, Organisation und Lernfähigkeit eigene Ziele zu erreichen.

²² *Self-Care*-Verhalten umfasst alle Handlungen einer Person zur eigenen Pflege. Dies umfasst sowohl Hygienemaßnahmen, als auch das Einhalten eines Therapie-Plans oder die Beobachtung von Symptomen.

Gesundheitszustand vermehrt Bewältigungs-Strategien benötigt, während gleichzeitig die Ressourcen zur Entwicklung solcher Strategien eingeschränkt sind (SCHULZ ET AL. 2012). Der Distress wächst dadurch.

Persönlichkeit und Eigenschaften der Patienten haben demnach einen großen Einfluss auf die HRQOL nach NTX. Diese Ergebnisse liefern mögliche Ansatzpunkte für Projekte zur Verbesserung der HRQOL nach NTX. Einerseits sollte für Patienten mit größerem Neurotizismus und größerem Distress gezielt Hilfe angeboten werden (PRIHODOVA ET AL. 2010). Andererseits kann die HRQOL bei Personen mit geringer Gewissenhaftigkeit durch gezielte Programme verbessert werden (WENG ET AL. 2010).

f) Sonstige Faktoren

Da die HRQOL ein sehr umfassendes Konzept ist, wurden viele weitere Faktoren identifiziert, die mit der HRQOL in Zusammenhang stehen. Laborparameter, die in Zusammenhang mit der HRQOL bei NTX gebracht wurden, weisen zumeist auf eine mögliche Anämie oder eine verschlechterte Nierenfunktion hin (SPIEGEL ET AL. 2008). Beide Zustände führen zu einer verschlechterten HRQOL (ROSS ET AL. 2003; MUJAIS ET AL. 2009). Laborparameter allein erlauben jedoch keine Aussage über die HRQOL insgesamt. Wie groß der Einfluss einzelner Faktoren ist und wie sich die Faktoren gegenseitig beeinflussen ist noch nicht endgültig geklärt. Hier könnte die Entwicklung von Instrumenten helfen, bei denen der Patient selbst die Bereiche der HRQOL bestimmt, die für ihn relevant sind (DOBBELS ET AL. 2007).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die HRQOL nach NTX besser ist als bei anderen Nierenersatz-Therapien, aber schlechter als in der Gesamtbevölkerung. Körperliche Beschwerden, die durch die Erkrankung und durch die Nebenwirkungen der Medikamente auftreten, verschlechtern die HRQOL. Auch Sorgen um die Funktion des Transplantats und Distress tragen zu einer geringeren HRQOL bei. Da die HRQOL die Sichtweise des Patienten wiedergibt, ist sie auch von dessen Erwartungshaltung abhängig (CARR ET AL. 2001). Patienten erhoffen sich von der NTX zumeist eine stärkere Verbesserung der HRQOL als diese tatsächlich eintritt (CLEEMPUT ET AL. 2003). Ärzte und Pflegepersonal lagen mit ihrer Einschätzung dagegen näher an den erreichten HRQOL-

Werten. Dennoch wird die HRQOL bei Patienten nach NTX von Ärzten deutlich überschätzt (EKBERG ET AL. 2007). Insbesondere gastrointestinale Nebenwirkungen wurden von Ärzten nur in 20% der Fälle vermutet, während 92% der Patienten über Symptome berichteten.

6. Möglichkeiten zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Ansatzpunkte für eine Verbesserung der HRQOL sind vielfältig. In einem ersten Schritt könnte eine ausführlichere und verständlichere Aufklärung der Patienten einer überzogenen Erwartungshaltung vorbeugen (CLEEMPUT ET AL. 2003).

Doch auch nach der Transplantation bieten sich viele Möglichkeiten, um die HRQOL zu verbessern. Dabei muss auf die individuellen Bedürfnisse der Patienten eingegangen werden. Beispielsweise kann eine Psychotherapie, zusätzliche soziale Unterstützung, spezielles Fitnesstraining, Hilfe beim beruflichen Wiedereinstieg, das Management von Nebenwirkungen oder ein Wechsel der Immunsuppressiva notwendig sein (HABWE 2006). Eine Studie untersuchte den Effekt einer Intervention, die einerseits auf einer intensiven Schulung der Patienten aufbaute. Zum anderen wurden Betreuer in das Team integriert, die die Patienten beim beruflichen Wiedereinstieg unterstützten und ihnen bei der optimalen Nutzung ihres sozialen Netzwerks halfen. Die Interventions-Gruppe erzielte eine höhere HRQOL, bei gleichzeitig besseren medizinischen Ergebnissen (CHANG ET AL. 2004).

Voraussetzung für eine Intervention ist zunächst eine Sensibilisierung der behandelnden Ärzte um mögliche Probleme aufzudecken. Unterstützung vor allem beim Erkennen von Nebenwirkungen und Beschwerden in Zusammenhang mit der Medikation sowie bei der Festlegung des idealen Therapie-Protokolls kann dabei ein Krankenhaus-Apotheker liefern. Eine grundlegende Aufgabe des Pharmazeuten ist die verantwortungsbewusste Bereitstellung einer medikamentösen Therapie, um letzten Endes die HRQOL des Patienten zu verbessern (KHEIR ET AL. 2004). Der Einfluss des Einsatzes von Krankenhaus-Apothekern bei Patienten mit chronischen Nierenkrankheiten wurde bereits untersucht und eine Verbesserung der HRQOL wurde festgestellt (STEMER UND LEMMENS-GRUBER

2011). Wichtig ist dabei, dass die Empfehlungen des Krankenhaus-Pharmazeuten in mehr als ¾ der Fälle von den Ärzten tatsächlich umgesetzt wurden.

Psychologen, Physiotherapeuten und Ernährungsberater sollten ebenso in die Betreuung der Patienten eingebunden werden, um den Patienten die bestmögliche Unterstützung zu geben. Dieser multidisziplinäre Ansatz kann den vielfältigen Facetten des Konzepts HRQOL am besten gerecht werden.

III. Ziel der Arbeit

In der vorliegenden Arbeit sollten die Adhärenz und die HRQOL von Patienten nach NTX untersucht werden. Das Ziel dieser Untersuchung war es, Einflussfaktoren von HRQOL und Adhärenz zu klären. Die Ermittlung von Risikogruppen, die eine geringe Adhärenz und/oder eine schlechtere HRQOL aufweisen, soll ein frühzeitiges Erkennen von gefährdeten Patienten möglich machen. Dies soll helfen, gezielte Interventionen zur Verbesserung der beiden Parameter zu entwickeln. Schließlich sollten Zusammenhänge zwischen Adhärenz und HRQOL untersucht werden.

IV. Methodik

Diese Arbeit wurde im Rahmen der Studie „Arzneimittelverordnungen, Wissen zur Medikation und Adhärenz zur Arzneimitteltherapie bei stabilen Patienten nach Nierentransplantation – eine Querschnittsstudie“ verfasst. Die Studie wurde von März 2012 bis Oktober 2012 an der Ambulanz für Nierentransplantation, Universitätsklinik für Innere Medizin 3, Klinische Abteilung für Nephrologie und Dialyse, des Allgemeinen Krankenhauses der Stadt Wien – Medizinischer Universitätscampus durchgeführt. Dort werden nierentransplantierte Patienten mit stabiler Nierenfunktion betreut. Mit knapp 200 Operationen im Jahr ist das Allgemeine Krankenhaus der Stadt Wien das größte Zentrum für NTX in Österreich (KRAMAR 2010).

Ein positiver Beschluss der Ethikkommission liegt vor.

Die Datensammlung wurde von Anfang März bis Anfang Oktober jeweils von Montag bis Mittwoch durchgeführt. Dazu wurde jeweils am Vortag eine willkürliche Stichprobe aus allen Patienten ausgewählt, die für den nächsten Tag einen Termin hatten. Den Akten der ausgewählten Patienten wurden die Patienteninformation und eine schriftliche Einverständniserklärung (vgl. Anhang), ITAS und ESRD-SCLTM beigelegt. Diese Unterlagen erhielten die Patienten bei der Anmeldung. Während der Wartezeiten war ausreichend

Zeit, um die Patienteninformation und die Einverständniserklärung durchzulesen und die Fragebögen auszufüllen. Im Anschluss an den Termin wurden diese Unterlagen bei den Studienbetreuern abgegeben. Den Patienten wurden Inhalte der Studie, Durchführung, Dauer und Konsequenzen erläutert. Es wurde den Patienten freigestellt an der Studie teilzunehmen. Gab der Patient sein ausdrückliches Einverständnis zur Teilnahme, so wurde das strukturierte Interview durchgeführt. Insgesamt umfasste der Zeitaufwand für den Patienten ca. 15 Minuten.

Eingeschlossen wurden alle an der Nierentransplantationsambulanz betreuten Patienten, die über 18 Jahre alt waren, eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben hatten und fähig waren, die Fragebögen zu bearbeiten und das Interview durchzuführen.

Zur Erhebung der Daten wurden folgende Fragebögen verwendet (vgl. Anhang):

- ITAS (Adhärenz)
- ESRD-SCLTM (HRQOL)
- Ein selbstentwickelter Fragebogen

Der ITAS-Fragebogen wurde zur Messung der Adhärenz ausgewählt, da er für die Verwendung im Transplantationsbereich entwickelt wurde, eine entsprechende Hintergrund-Literatur zu Validität und Reliabilität zur Verfügung steht und er bereits im klinischen Alltag eingesetzt wurde. Der Fragebogen besteht aus 4 Fragen, die sich auf die Adhärenz in den letzten 3 Monaten beziehen. Die Fragen können jeweils mit 0%, 1-20%, 21-50% und mehr als 50% beantwortet werden. Für jede Antwort werden Punkte von 3 (0%) bis 0 (mehr als 50%) vergeben. Die Gesamtsumme liegt daher bei 12 bis 0 Punkten, wobei mehr Punkte für größere Adhärenz stehen. In dieser Studie wurden Patienten als adhärenz eingestuft, die 12 oder 11 Punkte erreichten, also bei allen Fragen 0% ankreuzen oder bei maximal einer Frage eine Häufigkeit von nur 1-20% angeben. Patienten, die 10 - 0 Punkte erreichten, wurden als nicht-adhärenz eingestuft. Diese engen Grenzen wurden gewählt, da aufgrund der geringen therapeutischen Breite der Immunsuppressiva, Schwankungen im Plasmaspiegel nach Möglichkeit vermieden werden sollten. Dies setzt eine strikte Einhaltung des vereinbarten Therapieplans voraus. Da eine deutsche Übersetzung bisher nicht publiziert ist, wurde eine deutsche Übersetzung angefertigt. Diese wurde durch Hin- und Rückübersetzung geprüft.

Für die Messung der HRQOL wurde der Fragebogen ESRD-SCLTM gewählt. Die Auswahl dieses Instruments erfolgte, da es spezifisch für Patienten nach NTX entwickelt wurde und eine Validierung der deutschen Version vorliegt. Zudem nimmt die Bearbeitung durch den Patienten wenig Zeit in Anspruch. Der Fragebogen besteht aus 43 Fragen, die sich auf 6 Skalen verteilen. Diese Skalen sind eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit, eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit, kardiale und renale Dysfunktion, Cortison-Nebenwirkungen, verstärkter Haar- und Zahnfleischwuchs und Transplantations-assoziierte psychische Belastungen. Es können je fünf Antworten angekreuzt werden von 0 für „überhaupt nicht“ bis 4 für „sehr stark“. Die Antworten werden für jede Skala addiert und durch die Anzahl der Fragen geteilt. Die Mittelwerte dieser Skalen werden zusätzlich in einer Skala Gesamtscore zusammengefasst. Je größer die erhaltenen Werte sind, desto schlechter ist die HRQOL.

Der selbstentwickelte Fragebogen wurde als Grundlage für strukturierte Interviews mit den Patienten verwendet. Darin wurden zunächst sozioökonomische Daten und krankheitsbezogene Größen abgefragt. Der Fragebogen beinhaltet zudem eine offene Frage zur Adhärenz, eine Frage zur Schulung der Patienten, eine Frage zu Distress und eine Frage zur Verwendung von Erinnerungshilfen. Die übrigen Fragen beziehen sich auf das Wissen des Patienten über seine Medikation, sowie auf mögliche offene Fragen und einen zusätzlichen Beratungswunsch. Dieser Teil wird nicht in dieser Arbeit besprochen.

Zusätzliche Daten zu Transplantation, Komorbiditäten und aktueller Medikation wurden den Patienten-Akten entnommen und ergänzt.

Für die statistische Berechnung wurden die Daten nach den folgenden Kriterien ausgewertet:

Adhärenz wurde für Patienten angenommen, die bei ITAS entweder 12 oder 11 Punkte erreichten. Dies entspricht einem Cut-off-point von 80%. Als zusätzliches Kriterium wurden die Angaben zur Adhärenz im Interview herangezogen. Nur Patienten, die dort angaben ihre Medikation immer regelmäßig einzunehmen (4 Punkte) wurden als adhärenz angesehen. Da sowohl ITAS als auch Interview nur die Frage nach der Compliance beantworten, wurde zusätzlich überprüft, ob eine Aufklärung einen Einfluss

auf das Einnahmeverhalten hat. Der Plasmaspiegel des jeweiligen Immunsuppressivums wurde nicht zur Adhärenzmessung herangezogen, da Schwankungen von anderen Faktoren verursacht werden können und die Aussagekraft über die Adhärenz daher beschränkt ist. Als Aufklärung wurde nur eine Information sowohl über die Einnahmemodalitäten als auch über häufige Nebenwirkungen gewertet. Nur in diesem Fall kann davon ausgegangen werden, dass der Patient sein informiertes Einverständnis gegeben hat und tatsächlich von Adhärenz gesprochen werden kann.

Die HRQOL wurde ausschließlich auf der Grundlage des ESRD berechnet.

Als sozioökonomische Parameter wurden Geschlecht, Alter, Muttersprache, Soziale Unterstützung, Ausbildung und Arbeit erhoben.

Das Alter der Patienten wurde einerseits als kontinuierlicher Datensatz ausgewertet und zusätzlich für die Kategorien unter 55 Jahren und über 55 Jahren. Dieses Alter wurde gewählt, da es Hinweise gibt, dass diese Gruppen sich bezüglich der Adhärenz unterscheiden. Das Kriterium Muttersprache wurde eingeführt, da erhoben werden sollte, ob Adhärenz und HRQOL sozialer Minderheiten sich von der deutschsprachigen Mehrheit unterscheiden. Auch soziale Unterstützung wird häufig als Einflussfaktor genannt. Um dieses Merkmal zu erheben wurden alle Patienten, die verheiratet waren, die nicht allein lebten oder die Hilfe bei der Vorbereitung der Medikamente erhielten, zusammengefasst. Im Bereich Ausbildung erfolgte die Einteilung nach dem jeweils höchsten Schulabschluss. Dazu wurden die drei Kategorien Pflichtschule, Mittlere Schule und Höhere Schule gebildet. Für den Bereich Beruf fand eine Kategorisierung nach berufstätig, pensioniert und Sonstiges statt. In der Gruppe Sonstiges wurden Arbeitssuchende, in Ausbildung befindliche und ausschließlich im Haushalt tätige Personen zusammengefasst.

Krankheitsbezogene Parameter, die in dieser Studie erhoben wurden, waren Zeit an der Dialyse, Stadium der Niereninsuffizienz, Zeit seit der Transplantation, Zahl der Transplantationen, Grunderkrankung und Medikation.

Die Nierenfunktion wurde sowohl anhand der eGFR, als auch nach dem Stadium der Niereninsuffizienz beurteilt. Die Zeit nach der Transplantation wurde als kontinuierlicher Datensatz ausgewertet. Die Zahl der Transplantationen hingegen wurde für die Kategorien 1 und mehrere ausgewertet, um eine für die statistische Auswertung ausreichende Gruppengröße zu erhalten. Bei Grunderkrankung wurden mögliche

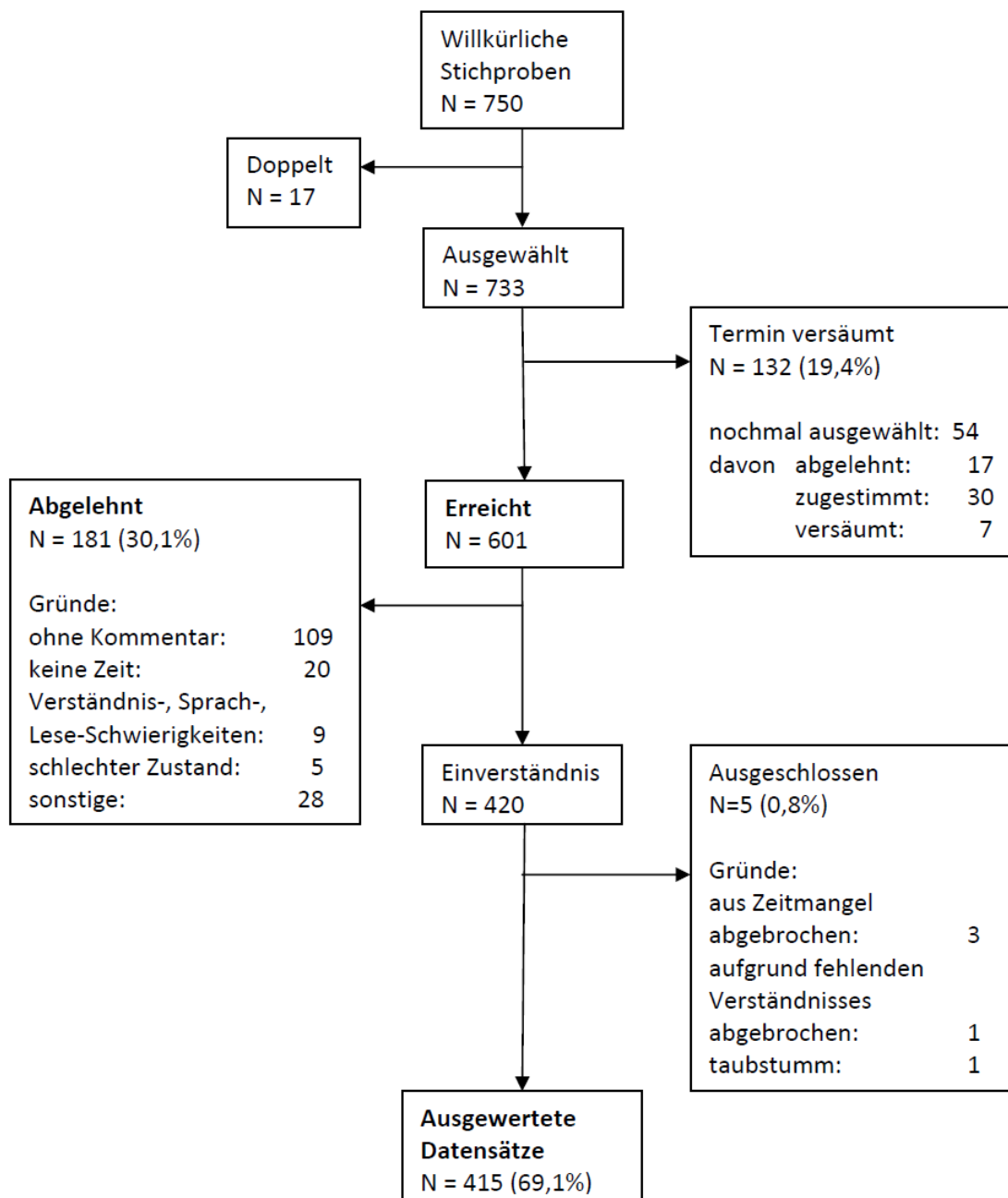
Unterschiede zwischen den häufigsten Grunderkrankungen berechnet. Im Bereich Medikation wurden die Auswirkungen der Einnahme von Tacrolimus, Ciclosporin und Prednisolon untersucht. Bei Patienten, die MPA erhielten, wurde zusätzlich untersucht, ob es Unterschiede zwischen der Einnahme von EC-MPS und der Einnahme von MMF gab. Zusätzliche Einflussfaktoren, die untersucht wurden, waren die Verwendung von Erinnerungshilfen (Medikamenten-Boxen, Wecker), adäquates Wissen, Distress, Komorbiditäten (Depression, Diabetes, Hypertension), Gewicht und Komplexität der Therapie. Als adäquates Wissen wurde die richtige Aufzählung von Medikament, Dosierung und Einnahmezeitpunkt für alle (3/3, 2/2) oder den Großteil der Medikamente (2/3) angenommen. Distress wurde bei einer völligen oder ziemlichen Zustimmung zu der Aussage, dass die Einnahme dem Patienten Sorgen bereite, festgestellt. Das Vorliegen von Komorbiditäten wurde bei einer entsprechenden Diagnose im Patientenakt, oder bei entsprechender Medikation angenommen. Für die Auswertung für den Parameter Gewicht wurde einerseits der BMI (*Body Mass Index*) herangezogen, andererseits wurden die Kategorien Untergewicht (BMI < 18), Normalgewicht (BMI 18 -25), Übergewicht (BMI 25-30) und Adipositas (BMI > 30) gebildet. Als Surrogatmarker für die Komplexität der Therapie wurden die Anzahl der Arzneimittel pro Tag und die Anzahl der Dosen pro Tag verwendet.

Die elektronische Erfassung der Daten erfolgte durch Eintragung in Excel-Tabellen. Die statistische Auswertung wurde mit SPSS Version 20 durchgeführt. Verwendet wurden entsprechend der vorliegenden Daten Chi-Quadrat-Test, biseriale Rang-Korrelation, Spearmans Rang-Korrelation, einfaktorielle ANOVA, Kruskal-Wallis-Test und Mann-Whitney-U-Test. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% angesetzt. Eine Signifikanz von 1% wurde als hoch signifikant gewertet, 10% wurden als tendenziell signifikant angesehen.

V. Ergebnisse

A. Studienpopulation

Insgesamt wurden bei 750 willkürlichen Stichproben 733 Patienten ausgewählt. Davon konnten 601 Probanden erreicht werden. 420 Personen gaben ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Das Patientenflussdiagramm (Graphik 13) gibt Aufschluss über den Ablauf der Rekrutierung.



Graphik 13: Fluss der Rekrutierung der Studienteilnehmer

Innerhalb der Studienpopulation hatte das Geschlecht keinen Einfluss darauf, ob ein Patient den Termin versäumte, die Teilnahme ablehnte, oder sein Einverständnis gab (vgl. Tabelle 13). Patienten, die ihren Termin versäumten waren jedoch im Durchschnitt jünger. Auch bei den Patienten, die ihren Termin wahrnahmen gab es Unterschiede bezüglich des durchschnittlichen Alters. So waren Patienten, die eine Teilnahme an der Studie ablehnten, älter als Patienten, die ihr Einverständnis erklärten. Die Unterschiede bezüglich des Alters waren signifikant.

		Einverständnis	Abgelehnt	Versäumt	Signifikante Unterschiede
Geschlecht	männlich	249 (59,4%)	117 (27,9%)	53 (12,6%)	Nein ($\chi^2=3,356$; $p=0,187$)
	weiblich	171 (66,0%)	64 (24,7%)	24 (9,3%)	
Alter	Median	57,0	60,0	56,0	Ja ($r_{pb}=-0,103$; $p<0,01$)
	Mittelwert	55,6	58,3	53,9	
	Standardabweichung	($\pm$ 13,0)	($\pm$ 14,5)	($\pm$ 15,0)	

Tabelle 13: Alter und Geschlecht der Studienteilnehmer im Vergleich mit Patienten, die eine Teilnahme ablehnten

Tabelle 14 zeigt die soziodemographischen Merkmale der Studienteilnehmer:

Sozioökonomische Merkmale		Anzahl (N)	Verteilung (%)		
Geschlecht	männlich	246	59,3		
	weiblich	169	40,7		
Alter	< 55	233	56,1		
	> 55	182	43,9		
Muttersprache	deutsch	347	83,6		
	andere	68	16,4		
Soziale Unterstützung	Nein	85	20,5		
	Ja	330	79,5		
Ausbildung	Pflichtschule	97	23,5		
	Mittlere Schule	201	48,7		
	Höhere Schule	115	27,8		
Arbeit	Berufstätig	132	31,8		
	Pension	249	60,0		
	Sonstige	34	8,2		
	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Standardabweichung
Alter	21	89	57,00	55,63	13,041

Tabelle 14: Sozioökonomische Merkmale der Studienteilnehmer

Die krankheitsbedingten Faktoren der Studienteilnehmer fasst Tabelle 15 zusammen:

Krankheitsbedingte Merkmale		Anzahl (N)	Verteilung (%)
Grunderkrankung	Diabetische Nephropathie	39	9,4
	Glomerulonephritis	103	24,8
	Refluxnephropathie	12	2,9
	Schrumpfniere	84	20,2
	Zystennieren	73	17,6
	Vaskulär	9	2,2
	Unklare Ursache	12	2,9
	Andere	82	19,8
Zahl der Transplantationen	1	348	83,9
	> 1	67	16,1
Zeit seit NTX	< 1 Jahr	60	14,5
	< 2 Jahre	38	9,2
	< 3 Jahre	49	11,8
	< 4 Jahre	30	7,2
	< 5 Jahre	30	7,2
	< 10 Jahre	80	19,3
	< 15 Jahre	63	15,2
	< 20 Jahre	31	7,5
	> 20 Jahre	34	8,2
Stadium der Niereninsuffizienz	2	62	14,9
	3	258	62,2
	4	79	19,0
	5	16	3,9
Tacrolimus	Ja	291	70,1
	Nein	124	29,9
Ciclosporin	Ja	95	22,9
	Nein	320	77,1
Prednisolon	Ja	355	85,5
	Nein	60	14,5

	Minimum	Maximum	Median	Mittelwert	Standard abweichung
Zeit an der Dialyse (Monate)	0,00	1334,30	30,30	45,43	121,00
Zeit seit NTX (Monate)	0,40	459,30	60,23	91,32	84,34
eGFR	6,00	61,00	41,90	41,32	14,99

Tabelle 15: Krankheitsbedingte Merkmale der Studienteilnehmer

Die häufigsten Grunderkrankungen waren Glomerulonephritiden (24,8%), Schrumpfnieren (20,2%) und Zystennieren (17,6%). Nur 7% der Studienteilnehmer erhielten keinen CNI. Immerhin 14,5% waren auf ein corticosteroidfreies Therapie-Schema eingestellt. Am häufigsten wurde eine Kombination aus Tacrolimus, Mycophenolsäure und Prednisolon verschrieben.

Zusätzliche Merkmale, die für die Auswertung herangezogen wurden, sind in Tabelle 16 aufgeführt.

Sonstige Merkmale		Anzahl (N)		Verteilung (%)	
Gewicht	Adipositas	88		21,2	
	Übergewicht	141		34,2	
	Normalgewicht	175		42,2	
	Untergewicht	10		2,4	
Hypertension	Ja	386		93,0	
	Nein	29		7,0	
Diabetes	Ja	98		23,6	
	Nein	317		76,4	
Depression	Ja	54		13,0	
	Nein	360		87,0	
Erinnerungshilfen	Ja	309		83,5	
	Nein	61		16,5	
Distress	Ja	28		6,8	
	Nein	382		93,2	
Adäquates Wissen	Ja	247		59,8	
	Nein	166		40,2	
Minimum		Maximum	Median	Mittelwert	Standard abweichung
BMI	16,4	49,60	25,67	26,34	5,03
Anzahl Arzneimittel	2	21	9	9,58	3,59
Anzahl Dosen	3	36	14	14,57	6,08

Tabelle 16: Sonstige Merkmale der Studienteilnehmer

Mit 93% ist Hypertension die häufigste Komorbidität. Auch Adipositas und Übergewicht sind ein häufiges Problem. 55,4% der Patienten erreichten einen BMI über 25. Fast ¼ der Patienten hatten Diabetes mellitus. Bei 13,0% der Patienten wurde eine Depression diagnostiziert. Komorbiditäten tragen zur Komplexität der Therapie bei und dies spiegelt sich auch in der großen Anzahl der Arzneimittel und Dosen wider, die die Patienten durchschnittlich erhielten. Bemerkenswert ist eine maximale Anzahl von 36 Dosen pro Tag. Die Verwendung von Erinnerungshilfen soll helfen, den Überblick über die Medikation zu behalten und wird daher häufig angewandt. 83,5% der Patienten verwendeten Medikamenten-Boxen, Wecker oder andere Hilfen. Dennoch gaben 6,8% der Teilnehmer an, dass sie die Einnahme als Belastung empfinden und unter Distress litten. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Depression und Distress bestand nicht ($X^2=2,11$; $p=0,146$). Nur bei 59,8% der Patienten war ein adäquates Wissen vorhanden.

B. Quantitative Analyse von Adhärenz und gesundheitsbezogener Lebensqualität

1. Adhärenz

Tabelle 17 fasst die Kriterien zur Beurteilung der Adhärenz zusammen:

Adhärenz		N	%
	Ja	308	74,3
	Nein	107	25,7
ITAS	12	202	48,7
	11	124	29,9
	10	60	14,5
	9	21	5,1
	8	6	1,4
	7	1	0,2
Interview	4	1	0,2
	3	50	12,1
	2	1	0,2
	1	1	0,2

Tabelle 17: Adhärenz der Studienteilnehmer

74% der Patienten wurden als adhärenz eingestuft, während 26% in die Kategorie „nicht-adhärenz“ fielen. Die Einstufung nach ITAS und nach der Befragung unterschieden sich hoch signifikant ($X^2=63,53$; $p<0,01$).

Zusätzlich wurde geprüft, ob die Aufklärung der Patienten einen Einfluss auf die Adhärenz hatte. Die Gruppe in der eine Aufklärung stattgefunden hatte, und jene in der dies nicht der Fall war, unterschieden sich bezüglich des Einnahmeverhaltens nicht signifikant ($X^2=0,77$; $p=0,381$). In der weiteren Arbeit werden daher die Daten aller Teilnehmer für die Auswertungen herangezogen.

		Aufklärung	
		Nein	Ja
Adhärenz	Nein	31	76
	Ja	76	232

Tabelle 18: Aufklärung und Adhärenz der Studienteilnehmer

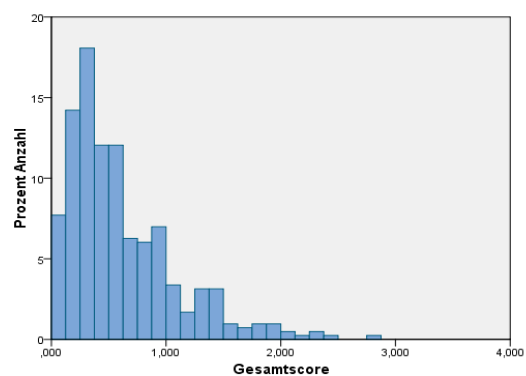
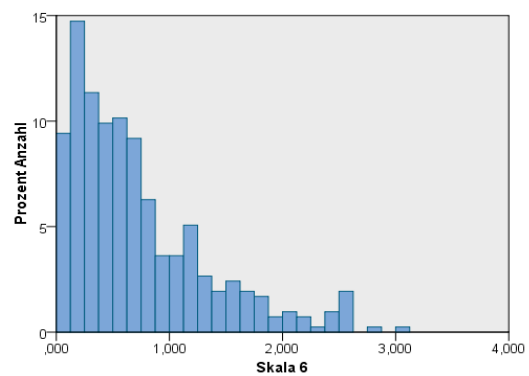
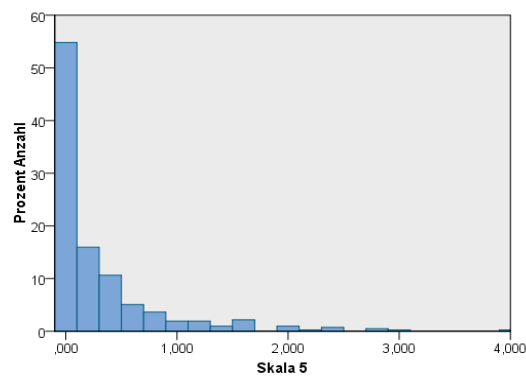
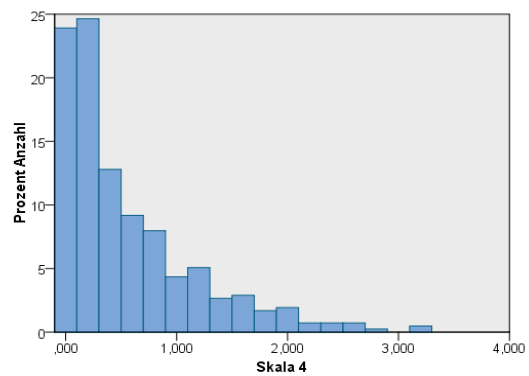
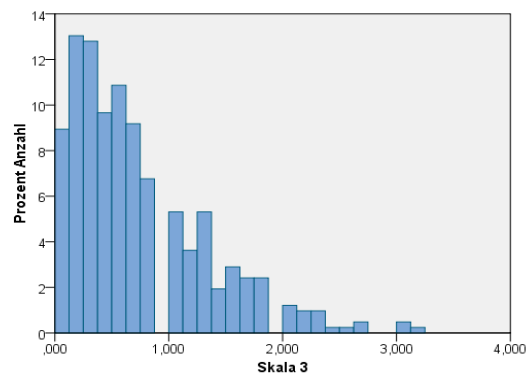
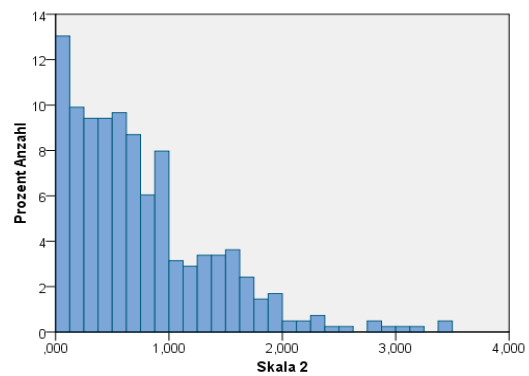
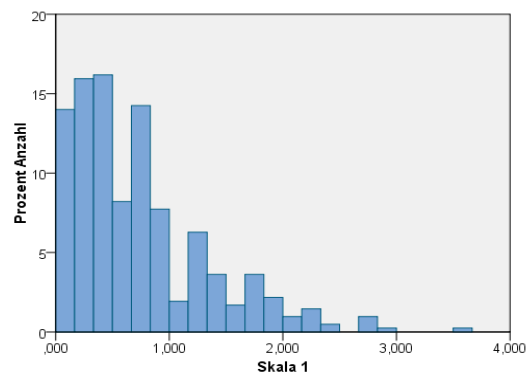
2. Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Bei der Erhebung der HRQOL zeigte sich, dass in allen Skalen eine rechtsschiefe Verteilung vorlag. Dies lässt auf einen Ceiling-Effekt schließen. Dies wird auch dadurch deutlich, dass in allen Skalen das Minimum bei 0,000 lag (vgl. Tabelle 19). Der Ceiling-Effekt war besonders in Skala 5 (Verstärkter Haar- und Zahnfleischwuchs) ausgeprägt. In dieser Skala erreichten 50% der Patienten einen Wert von 0,000. Gleichzeitig trat in Skala 5 mit 4,000 Punkten allerdings auch der schlechteste Wert auf. Auch in Skala 1 (Eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit), Skala 2 (Eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit), Skala 3 (Kardiale und renale Dysfunktion), Skala 4 (Cortison-Nebenwirkungen) und Skala 6 (Transplantations-assoziierte psychische Belastung) lagen die Maximalwerte zwischen 3,000 und 3,600. Der Maximal-Wert für den Gesamt-Score war mit 2,758 etwas niedriger. In allen Skalen erreichten jedoch 75% der Patienten einen Wert unter 1,000. In den Skalen 4 und 5, sowie für den Gesamt-Score waren diese Werte sogar noch niedriger.

	Skala 1	Skala 2	Skala 3	Skala 4	Skala 5	Skala 6	Gesamtscore
Minimum	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000
Maximum	3,600	3,375	3,143	3,200	4,000	3,000	2,758
25	0,300	0,250	0,286	0,200	0,000	0,250	0,277
Perzentile 50 (Median)	0,600	0,500	0,571	0,400	0,000	0,500	0,473
75	1,000	1,000	1,000	0,800	0,400	1,000	0,839

Tabelle 19: HRQOL der Studienteilnehmer

Gesundheitsbezogene Lebensqualität



- Skala 1** Eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit
- Skala 2** Eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit
- Skala 3** Kardiale und renale Dysfunktion
- Skala 4** Kortisonnebenwirkung
- Skala 5** Verstärkter Haar- und Zahnfleischwuchs
- Skala 6** Transplantations-assoziierte psychische Belastung

Graphik 14: HRQOL der Studienteilnehmer

C. *Signifikante Einflussfaktoren*

1. Soziodemographische Faktoren

Die untersuchten soziodemographischen Faktoren hatten sowohl auf die Adhärenz als auch auf die HRQOL eine Auswirkung (vgl. Tabelle 21). Einzig die Muttersprache hatte weder auf die Adhärenz, noch auf die HRQOL einen signifikanten Einfluss. Für die Adhärenz waren Alter, Bildung und Berufstätigkeit signifikante Einflussfaktoren. Adhärente Patienten waren mit durchschnittlich 57 Jahren deutlich älter als nicht-adhärente Patienten, die durchschnittlich 51 Jahre waren. 63% der nicht-adhären Patienten waren unter 55 Jahre alt. Der Zusammenhang zwischen Alter und Adhärenz ist damit hoch signifikant ($\chi^2=22,33$; $p < 0,01$). Die Auswirkungen des Alters auf die HRQOL sind nicht so eindeutig. Eine signifikant größere HRQOL älterer Patienten konnte in Skala 4 (Kortisonnebenwirkungen) ($r_s = -0,127$; $p<0,01$), Skala 5 (Verstärkter Haar- und Zahnfleischwuchs) ($r_s = -0,236$; $p<0,01$ sowie Mann-Whitney-U-Test $<55/>55$: $p<0,01$) und Skala 6 (Transplantations-assoziierte psychische Belastung) ($r_s = -0,105$; $p<0,05$) festgestellt werden. In Skala 3 (Kardiale und renale Dysfunktion) hatten ältere Patienten hingegen eine signifikant schlechtere HRQOL ($r_s = 0,124$; $p=0,012$). Das Geschlecht spielte für die Adhärenz keine Rolle. Allerdings war die HRQOL von Frauen in den Skalen 1 (Eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit) (Median: männlich=0,600; weiblich=0,700), 4 (Median: männlich=0,200; weiblich=0,600) und 6 (Median: männlich=0,375; weiblich=0,625) sowie für den Gesamt-Score (Median: männlich=0,436; weiblich=0,545) niedriger. Der Einfluss in diesen Skalen war hoch signifikant. Bezüglich des Bildungsniveaus konnten Unterschiede vor allem für die Adhärenz festgestellt werden. Mit 87% der Patienten, die einen Pflichtschul-Abschluss hatten, war in dieser Gruppe der Anteil adhären Patienten mit Abstand am größten. Zwischen Patienten mit mittlerer Bildung und Patienten mit höherer Bildung waren die Unterschiede in der Adhärenz mit 73% bzw. 68% weniger deutlich. Patienten mit unterschiedlichem Bildungsniveau unterschieden sich auch bezüglich der Adhärenz signifikant ($\chi^2 = 10,95$; $p<0,05$). Für die HRQOL hatte das Bildungsniveau einen signifikanten Einfluss nur in Skala 4 (Kortison-Nebenwirkungen) ($F_w=3,07$; $p<0,05$). In den Skalen 1 (Eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit) und für den Gesamt-Score ergaben sich tendenzielle Unterschiede. Patienten mit höherer Bildung hatten in diesen Bereichen eine bessere

HRQOL. Im Bereich der soziodemographischen Daten war Berufstätigkeit der größte gemeinsame Einflussfaktor von Adhärenz und HRQOL. Für die HRQOL war Berufstätigkeit ein zentraler Faktor. In allen Skalen, mit Ausnahme von Skala 5 (Verstärkter Haar- und Zahnfleischwuchs), war die Berufstätigkeit ein signifikanter Einflussfaktor auf die HRQOL. Berufstätige Patienten erreichten niedrigere Werte und zeichneten sich durch eine bessere HRQOL aus (vgl. Tabelle 20).

		Berufstätigkeit			Signifikanz
		berufstätig	pensioniert	sonstiges	
HRQOL (Median)	Skala 1	0,500	0,600	0,800	$F_w=3,81; p<0,05$
	Skala 2	0,375	0,625	0,750	$F_w=5,84; p<0,01$
	Skala 3	0,290	0,710	0,643	$F_w=8,07; p<0,01$
	Skala 4	0,200	0,400	0,700	$F_w=4,53; p<0,05$
	Skala 5	0,000	0,000	0,200	$F_w=2,66; p=0,08$
	Skala 6	0,500	0,500	1,000	$F_w=5,43; p<0,01$
	Gesamt	0,366	0,514	0,730	$F_w=5,01; p<0,01$

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen HRQOL und Berufstätigkeit

Auch für die Adhärenz ergaben sich signifikante Unterschiede ($\chi^2=11,08; p<0,05$). Allerdings waren berufstätige Patienten nur zu 64% adhären, während 80% der pensionierten Patienten adhären waren. Diese Gruppe machte jedoch mit 48% fast die Hälfte der nicht-adhären Patienten aus. Soziale Unterstützung führte in Skala 5 sogar zu einer signifikanten Verschlechterung der HRQOL. Im Bereich Verstärkter Haar- und Zahnfleischwuchs kamen Patienten mit sozialer Unterstützung durchschnittlich auf 0,329 Punkte, während Patienten ohne Unterstützung durchschnittlich 0,172 Punkte erreichten. Auch für den Gesamt-Score konnte eine tendenziell schlechtere HRQOL festgestellt werden. Patienten, die verheiratet waren oder nicht allein lebten hatten für Skala 1 eine hoch signifikant schlechtere HRQOL. Eine Hilfe bei der Vorbereitung der Arzneimittel hatte keinen Einfluss auf die HRQOL.

Einflussfaktor	Adhärenz	HRQOL Skala 1	HRQOL Skala 2	HRQOL Skala 3	HRQOL Skala 4	HRQOL Skala 5	HRQOL Skala 6	HRQOL Gesamt
Geschlecht (w)	→	↓	→	→	↓	→	↓	↓
höheres Alter	↑	→	→	↓	↑	↑	↑	→
Muttersprache (deutsch)	→	→	→	→	→	→	→	→
Soziale Unterstützung	→	→	→	→	→	↓	→	→↓
Bildung	Pflicht ↑	Höhere →↑	→	→	Höhere ↑	→	→	Höhere →↑
Berufstätigkeit	Beruf ↓ Pension ↑	Beruf ↑	Beruf ↑	Beruf ↑	Beruf ↑	Sonstige →↓	Beruf ↑	Beruf ↑

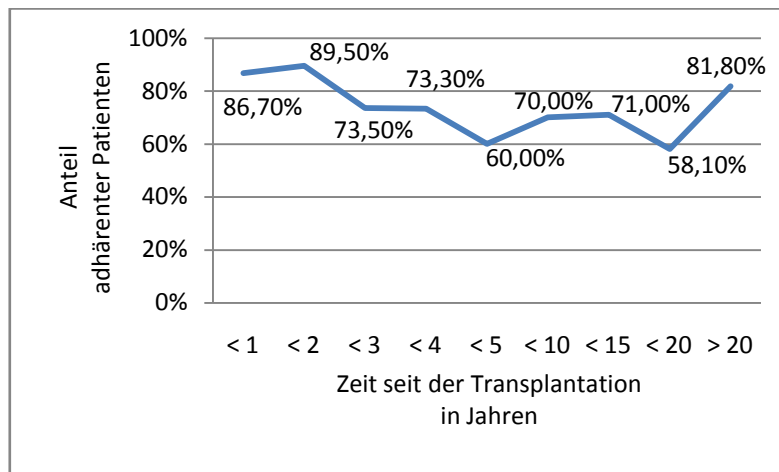
(Signifikante Faktoren wurden dunkel hinterlegt und fett gedruckt; ↑ = signifikant bessere Adhärenz/HRQOL; ↓ = signifikant schlechtere Adhärenz/HRQOL; →↑ = tendenzieller Einfluss in die entsprechende Richtung; → = keine signifikanten Einflüsse)

Tabelle 21: Einfluss soziodemographischer Faktoren auf Adhärenz und HRQOL;

2. Krankheitsabhängige Faktoren

Krankheitsabhängige Faktoren waren vor allem in Skala 5 (Verstärkter Haar- und Zahnfleischwuchs) von Bedeutung (vgl. Tabelle 23). In diesem Bereich konnte ein Zusammenhang mit der Zahl der Transplantationen, die Zeit seit der Transplantation und auch für die Medikation hergestellt werden. Patienten, die Tacrolimus erhielten, hatten eine hoch signifikant bessere HRQOL (Median: Tacrolimus=0,000; kein Tacrolimus=0,200), während Patienten, die Ciclosporin einnahmen, eine hoch signifikant schlechtere HRQOL erreichten (Median: Ciclosporin=0,400; kein Ciclosporin=0,000). Die Einnahme von Prednisolon war mit einer hoch signifikant besseren HRQOL verbunden (Median: Prednisolon=0,270; kein Prednisolon=0,457). In den anderen Skalen konnte kein Einfluss festgestellt werden. Insbesondere ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Prednisolon und Skala 4, kortisonabhängige Nebenwirkungen, konnte nicht festgestellt werden (Mann-Whitney-U-Test $p=0,713$). Bei Patienten die MPA erhielten, ergaben sich bezüglich der HRQOL oder der Adhärenz keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die MMF oder EC-MPS erhielten. Insgesamt wurde kein signifikanter Einfluss der Medikation auf die Adhärenz gefunden.

Die Zahl der Transplantationen erreichte ebenfalls nur für Skala 5 Signifikanz. Mehr als eine Transplantation führte zu einer schlechteren HRQOL (Median: 1Transplantation=0,000; >1Transplantation=0,200). Eine länger zurückliegende Transplantation war mit einer hoch signifikant schlechteren HRQOL in Skala 5 verbunden ($r_s = 0,186$; $p < 0,01$). Die Adhärenz sank mit der Zeit ebenfalls signifikant ab (vgl. Graphik 15).



Graphik 15: Adhärenz der Studienteilnehmer in Abhängigkeit der Zeit seit der Transplantation

Waren nach 3 Jahren 27% der Patienten nicht-adhärenz, so waren es nach 20 Jahren schon 42%. Allerdings wurden nur 18% der Patienten, die ihre Niere seit mehr als 20 Jahren hatten, als nicht-adhärenz eingestuft. Bei der Auswertung der kontinuierlichen Daten wurde nur ein tendenzieller Zusammenhang gefunden. Die Grunderkrankung spielte für die Adhärenz keine Rolle. Für die HRQOL konnte ein signifikanter Einfluss der Grunderkrankung in den Skalen 2 (Eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit) (Kruskal-Wallis-Test; $p=0,035$) und 5 (Kruskal-Wallis-Test; $p=0,039$) festgestellt werden, für Skala 6 (Kruskal-Wallis-Test; $p=0,074$) wurde eine Tendenz beobachtet. Der wichtigste Einflussfaktor aus dem Bereich der krankheitsabhängigen Faktoren war jedoch die Nierenfunktion (vgl. Tabelle 22).

		Nierenfunktion				Signifikanz
		Stadium 2	Stadium 3	Stadium 4	Stadium 5	
HRQOL (Median)	Skala 1	0,500	0,600	0,700	0,600	F=2,04; p = 0,108
	Skala 2	0,625	0,500	0,625	0,500	F=0,38; p=0,768
	Skala 3	0,429	0,571	0,857	0,714	F _w =3,94; p<0,05
	Skala 4	0,200	0,200	0,600	0,800	F=5,89; p<0,01
	Skala 5	0,200	0,000	0,000	0,100	F _w =1,64; p=0,191
	Skala 6	0,375	0,500	0,750	0,625	F=2,86; p<0,05
	Gesamt	0,376	0,451	0,597	0,604	F= 4,191; p<0,01
Adhärenz	Ja	62,9%	78,6%	71,8%	62,5%	X ² =8,20; p<0,05
	Nein	37,1%	21,4%	28,2%	37,5%	

Tabelle 22: Zusammenhänge zwischen HRQOL bzw. Adhärenz und Stadium der Nierenfunktion

Die eGFR hatte einen hochsignifikanten Einfluss auf Skala 1 (Eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit) ($r_s = -0,202$; $p < 0,01$), Skala 3 (Kardiale und renale Dysfunktion) ($r_s = -0,258$; $p < 0,01$), Skala 4 ($r_s = -0,235$; $p < 0,01$), Skala 6 (Transplantations-assoziierte psychische Belastungen) ($r_s = -0,156$; $p < 0,01$) sowie auf den Gesamt-Score ($r_s = -0,228$; $p < 0,01$). Patienten mit höherer eGFR hatten eine bessere HRQOL. Für die Skalen 2 und 5 konnte kein signifikanter Einfluss festgestellt werden. Auch das Stadium der Niereninsuffizienz konnte als Faktor der HRQOL in den Skalen 3, 4, 6 und für den Gesamt-Score identifiziert werden. Ein höheres Stadium, und also eine schlechtere Nierenfunktion, führte auch hier zu einer schlechteren HRQOL. Das Stadium der Niereninsuffizienz war zudem ein signifikanter Faktor für die Adhärenz (vgl. Tabelle 22). Patienten, mit Stadium 2 oder 5 waren seltener adhärenz (je 63%) als Patienten mit Stadium 3 (78,6%) oder 4 (71,8%). Die Zeit, die Patienten auf eine Dialyse-Therapie angewiesen waren, hatte keinen Einfluss auf die Adhärenz oder auf die HRQOL. Patienten, die ihr Transplantat allerdings präemptiv erhalten hatten, zeigten eine signifikant bessere HRQOL für Skala 5.

Einflussfaktor	Adhärenz	HRQOL Skala 1	HRQOL Skala 2	HRQOL Skala 3	HRQOL Skala 4	HRQOL Skala 5	HRQOL Skala 6	HRQOL Gesamt
Zeit an Dialyse (Monate)	→	→	→	→	→	→	→	→
Zahl NTX (> 1)	→	→	→	→	→	↓	→	→
NTX länger zurückliegend	↓	→	→	→	→	↓	→	→
größere eGFR	→	↑	→	↑	↑	→	↑	↑
späteres Stadium	↓	→	→	↓	↓	→	↓	↓
Tacrolimus	→	→	→	→	→	↑	→	→
Ciclosporin	→	→	→	→	→	↓	→	→
Prednisolon	→	→	→	→	→	↑	→	→

Tabelle 23: Einfluss krankheitsbedingter Faktoren auf Adhärenz und HRQOL

3. Sonstige Faktoren

Sonstige Faktoren hatten einen starken Einfluss auf die HRQOL (vgl. Tabelle 25). Ein größeres Körpergewicht wirkte sich negativ auf die HRQOL der Patienten aus. Ein höherer BMI war mit einer niedrigeren HRQOL in den Skalen 3 (Kardiale und renale Dysfunktion) ($r_s = 0,107$; $p < 0,05$) und 4 (Kortisonnebenwirkungen) ($r_s = 0,161$; $p < 0,01$) verbunden. Für die Skalen 4 ($F=8,72$; $p < 0,01$) und 6 ($F=3,49$; $p < 0,05$) erreichten auch die kategorischen Daten Signifikanz. Hypertension und Diabetes mellitus waren erwartungsgemäß signifikante Einflussfaktoren in Skala 3 (Kardiale und renale Dysfunktion). Für Diabetes zeigte sich eine hohe Signifikanz. Für alle anderen Skalen spielte das Auftreten dieser Komorbiditäten keine Rolle. Depression hingegen führte zu einer deutlichen Einschränkung der HRQOL. In den Skalen 1, 2 (Eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit), 3, 4, 6 und für den Gesamt-Score wurde ein signifikanter Einfluss festgestellt, der mit Ausnahme von Skala 3 hoch-signifikant war. Die Komplexität der Therapie war sowohl für HRQOL als auch für die Adhärenz ein wichtiger Einflussfaktor.

Die Anzahl der Arzneimittel und die Anzahl der Dosen waren für die Skalen 1, 2, 3, 4, 6 und für den Gesamt-Score hoch signifikant (vgl. Tabelle 24).

		Komplexität	
		Anzahl der Arzneimittel	Anzahl der Dosen
HRQOL (Median)	Skala 1	$r_s = 0,20; p < 0,01$	$r_s = 0,25; p < 0,01$
	Skala 2	$r_s = 0,13; p < 0,01$	$r_s = 0,17; p < 0,01$
	Skala 3	$r_s = 0,33; p < 0,01$	$r_s = 0,39; p < 0,01$
	Skala 4	$r_s = 0,20; p < 0,01$	$r_s = 0,19; p < 0,01$
	Skala 5	$r_s = 0,00; p = 0,99$	$r_s = 0,04; p = 0,40$
	Skala 6	$r_s = 0,15; p < 0,01$	$r_s = 0,12; p < 0,05$
	Gesamt	$r_s = 0,29; p < 0,01$	$r_s = 0,24; p < 0,01$
Adhärenz		$r_b = 0,16; p < 0,01$	$r_b = 1,35; p < 0,05$

Tabelle 24: Signifikanz des Zusammenhangs zwischen Komplexität und HRQOL bzw. Adhärenz

Je komplexer die Therapie war, desto schlechter war die HRQOL der Patienten. Interessanterweise war eine komplexere Therapie jedoch mit einer signifikant höheren Adhärenz verbunden. Die tatsächlichen Unterschiede sind jedoch gering. Adhärente Patienten nahmen durchschnittlich 10 verschiedene Arzneimittel und 15 Dosen täglich ein, während nicht-adhärente Patienten 9 Arzneimittel und 14 Dosen erhielten. Es konnte jedoch ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der Anzahl der Arzneimittel ($r_b = 0,18; p < 0,01$) sowie der Anzahl der Dosen ($r_b = 0,22; p < 0,01$), und der Verwendung von Erinnerungshilfen festgestellt werden. Die Nutzung von Erinnerungshilfen selbst hatte allerdings keinen signifikanten Einfluss auf die Adhärenz. Stattdessen wurde in Skala 5 eine bessere HRQOL bei Patienten festgestellt, die Erinnerungshilfen verwendeten. Einen stärkeren Einfluss auf die HRQOL hatte die Belastung der Patienten durch die Therapie. Patienten, die Distress empfanden, hatten in den Skalen 1 und 6 sowie für den Gesamt-Score eine signifikant schlechtere HRQOL. In Skala 2 zeigte sich eine starke Tendenz in diese Richtung. Auch ein adäquates Wissen über die Therapie führte zu einer schlechteren HRQOL. In den Skalen 5 und 6 konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen Wissen und einer Verschlechterung der HRQOL festgestellt werden, für den Gesamt-Score zeigte sich eine tendenzielle Verschlechterung.

Einflussfaktor	Adhärenz	HRQOL Skala 1	HRQOL Skala 2	HRQOL Skala 3	HRQOL Skala 4	HRQOL Skala 5	HRQOL Skala 6	HRQOL Gesamt
Größeres Körpergewicht	→	→	→	↓	↓	→	↓	→↓
Hypertension	→	→	→	↓	→	→	→↓	→
Diabetes mellitus	→	→	→	↓	→	→	→↓	→
Depression	→	↓	↓	↓	↓	→	↓	↓
größere Komplexität	↑	↓	↓	↓	↓	→	↓	↓
Erinnerungs-Hilfen	→	→	→	→	→	↑	↑	→
Distress	→	↓	→↓	→	→	→	↓	↓
Wissen	→	→	→	→	→	↓	↓	→↓

Tabelle 25: Einfluss sonstiger Faktoren auf Adhärenz und HRQOL

Insgesamt konnten als stärkste Einflussfaktoren der HRQOL Berufstätigkeit, Nierenfunktion, Depression und Komplexität der Therapie festgestellt werden. Die Adhärenz wurde von Alter, Bildung, Berufstätigkeit, Zeit seit NTX, Stadium der Niereninsuffizienz und Komplexität beeinflusst. Beruf, Nierenfunktion und die Komplexität der Therapie waren starke gemeinsame Einflussfaktoren von Adhärenz und HRQOL.

D. Zusammenhänge zwischen Adhärenz und gesundheitsbezogener Lebensqualität

Adhärenz war in allen Skalen, außer im Bereich kardiale und renale Dysfunktion (Skala 3) mit einer besseren HRQOL verbunden (Tabelle 26).

		Adhärenz	
		Ja	Nein
HRQOL (Median)	Skala 1	0,600	0,700
	Skala 2	0,500	0,625
	Skala 3	0,517	0,517
	Skala 4	0,200	0,400
	Skala 5	0,000	0,200
	Skala 6	0,500	0,625
	Gesamt	0,461	0,545

Tabelle 26: HRQOL nach Adhärenz

Die Untersuchung zeigte einen hoch signifikanten Einfluss in Skala 1 (Eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit). Auch für die Skalen 5 (Verstärkter Haar- und Zahnfleischwuchs) und 6 (Transplantations-assoziierte psychische Belastung) konnte ein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden (vgl. Tabelle 27). Zudem ergab sich eine tendenziell bessere HRQOL für den Gesamt-Score.

HRQOL		Statistischer Test	Signifikant
Skala 1	Eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit	Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben Signifikanz 0,01; p= 0,009	Ja
Skala 2	Eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit	Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben Signifikanz 0,05; p= 0,296	Nein
Skala 3	Kardiale und renale Dysfunktion	Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben Signifikanz 0,05; p= 0,917	Nein
Skala 4	Kortisonnebenwirkung	Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben Signifikanz 0,05; p= 0,146	Nein
Skala 5	Verstärkter Haar- und Zahnfleischwuchs	Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben Signifikanz 0,05; p= 0,021	Ja
Skala 6	Transplantations-assoziierte psychische Belastung	Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben Signifikanz 0,05; p= 0,042	Ja
Gesamt - Score		Mann-Whitney-U-Test unabhängiger Stichproben Signifikanz 0,10; p= 0,070	Nein (Tendenz)

Tabelle 27: Korrelation zwischen Adhärenz und HRQOL

VI. Diskussion

A. Studienpopulation

20% der Termine wurden von den Patienten nicht wahrgenommen. 11% der Patienten erschienen nicht zu dem Kontrolltermin, an dem die Befragung stattfinden sollte. Dieser Prozentsatz ist etwas höher als in einer Studie an Patienten nach Herztransplantation, wo die Rate bei 7% lag (DE GEEST ET AL. 2000). Im Vergleich mit anderen Ambulanzen, in denen 15 - 33% der Patienten ihren Termin versäumen, ist der Wert jedoch niedrig (DEYO UND INUI 1980). Die Autoren gaben vor allem Vergessen, Einstellung zur Therapie, schlechte Patienten-Betreuer-Beziehung und organisatorische Schwierigkeiten als Gründe für das Versäumen der Kontrolltermine an. Auch soziodemographische Faktoren spielen eine Rolle. Dass in der vorliegenden Studie vor allem jüngere Patienten ihren Termin versäumten, entspricht den bisherigen Erfahrungen.

Die Teilnehmerquote von 69% ist allerdings eher niedrig. Eine mögliche Ursache könnte darin liegen, dass die Patienten nach Ende des eigentlichen Kontrolltermins befragt wurden. Einige Patienten könnten daher durch den zusätzlichen Zeitaufwand abgeschreckt worden sein. Eine Befragung während der Wartezeit war jedoch aufgrund der fehlenden Privatsphäre in der Wartezone nicht möglich. Da 60% der ablehnenden Patienten ohne Kommentar ablehnten, bleiben die Ursachen jedoch unklar.

Ein Vergleich der Daten der Studienpopulation mit den Daten der Gesamtpopulation aller nierentransplantierten Patienten in Österreich ist schwierig. Für soziodemographische Daten liegen Vergleichswerte für Alter und Geschlecht der im letzten Jahr frisch transplantierten Patienten vor. In der Gesamtpopulation waren 50% der Patienten über 55 Jahre, während in der Studienpopulation nur 44% in diese Altersklasse fielen (EUROTRANSPLANT 2013). Bei der Geschlechtsverteilung liegt die Studienpopulation genau im Durchschnitt der Gesamtpopulation. Während dort 39% der Transplantierten weiblich und 61% männlich waren, nahmen an der Studie zu 41% Frauen und zu 59% Männer teil (GOEG 2012). Bei den krankheitsspezifischen Faktoren fällt ein deutlicher Unterschied der Grunderkrankungen zur Gesamtpopulation auf. Insbesondere wurden bei der Studienpopulation diabetische Nephropathie und vaskuläre Ursachen seltener diagnostiziert, während Glomerulonephritis und Schrumpfnieren häufiger vorkamen

(KRAMAR 2010). Die immunsuppressive Therapie der Patienten steht im Einklang mit den aktuellen Guidelines (KASISKE ET AL. 2010). Dort wird als *first-line* Therapie die Verordnung von Tacrolimus und MPA empfohlen. Die Studie hat gezeigt, dass diese Vorschläge umgesetzt werden. Weiters wurde das Absetzen von Glucocorticoiden innerhalb der ersten Woche nach NTX befürwortet, während ein späteres Absetzen kritisch gesehen wird. 65% der untersuchten Patienten wurden vor mehr als 3 Jahren transplantiert. Da die Empfehlungen erst 2010 veröffentlicht wurden, könnte das den mit 86% hohen Anteil an Patienten erklären, die Prednisolon einnehmen. Das Wissen der Patienten zu ihrer immunsuppressiven Medikation war mit 60% im Vergleich zu bisherigen Berichten von 80% niedriger (CHAU ET AL. 2011). Die Verwendung von Erinnerungshilfen ist mit 84% weit verbreitet. Dies entspricht bisherigen Berichten, wobei bisher allerdings keine genauen Zahlen vorliegen (MAHTANI ET AL. 2011). Die häufige Nutzung von Erinnerungshilfen zeigt, dass viele Patienten diese Strategie bereits verwenden, um die komplexen Therapieregime zu bewältigen. Patienten, die diese Möglichkeit bisher nicht nutzen, sollten darauf hingewiesen werden, dass die Verwendung helfen kann, die Effektivität der Therapie zu erhöhen (HAYNES ET AL. 2000). Mit durchschnittlich 15 Dosen am Tag waren die Therapie-Schemata ähnlich komplex, wie in einer vergleichbaren Studie (JÄGER ET AL. 2009).

Die Inzidenz von Hypertension lag mit 93% über den in der Literatur angegebenen Werten von 60 – 80% finden (SAHADEVAN UND KASISKE 2005). Diabetes mellitus war mit 24% ähnlich verbreitet, wie in bisherigen Beschreibungen. Die Rate von 13% der Patienten, bei denen eine Depression diagnostiziert wurde, oder die sich in medikamentöser Behandlung befinden, ist vergleichsweise sehr gering. Bisherige Studien kamen bei Patienten nach Nierentransplantation auf 22 – 41% betroffener Patienten (SZEIFERT ET AL. 2010; TSUNODA ET AL. 2010). Es besteht die Möglichkeit, dass in diesem Bereich eine höhere Dunkelziffer existiert.

B. Adhärenz

Das bewusste Einverständnis zur Therapie macht adhärentes Verhalten erst möglich, da sonst ausschließlich eine *Compliance* möglich ist. Eine gezielte Aufklärung sollte der Therapie-Entscheidung daher vorrausgehen (BUNGE ET AL. 2010). In der vorliegenden Studie hatte eine Aufklärung der Patienten keinen signifikanten Einfluss auf die Adhärenz, so dass die Daten aller befragten Patienten für die statistische Auswertung herangezogen wurden. Einige Patienten konnten sich jedoch nur mit Mühe erinnern, ob eine Aufklärung stattgefunden hat, zu welchem Zeitpunkt, in welchem Umfang und mit welchen Inhalten. Häufig wurde angegeben, dass der Großteil des Wissens im Laufe der Zeit erworben wurde. Da die Aufnahme großer Mengen an Informationen im Rahmen einer einmaligen Aufklärung als schwierig empfunden wurde, ist eine kontinuierliche Bereitstellung von Informationen wichtig. Im Laufe der Befragung konnte festgestellt werden, dass Patienten, die mehr über die Therapie erfahren wollten, häufig gezielt nach Informationen suchten. Bei diesen Patienten kann davon ausgegangen werden, dass ein bewusstes Einverständnis zur Therapie vorliegt. Andere Patienten gaben hingegen an, dass sie nichts über mögliche Nebenwirkungen wissen möchten, um nicht verunsichert zu werden. Diese unterschiedlichen Herangehensweisen könnten auf die Anwendung verschiedener Bewältigungs-Strategien zurückgeführt werden. Patienten mit passivem Verhalten sind häufiger adhärent (GREMIGNI ET AL. 2007), allerdings neigen sie auch zu einer schlechteren HRQOL (WHITE UND GALLAGHER 2010). Der Umfang der Informationen und der Schwerpunkt der Betreuung sollte den jeweiligen Strategien der Patienten angepasst werden, um einerseits die Adhärenz bei Patienten mit aktivem Bewältigungsverhalten zu verbessern, und andererseits Patienten mit passiven Vermeidungs-Strategien eine bessere HRQOL zu ermöglichen.

Die Adhärenz liegt mit 74% verglichen mit anderen Studien im oberen Bereich (GRIVA ET AL. 2012). Sowohl Fragebögen als auch Interviews sind dafür bekannt, die Adhärenz eher zu überschätzen (NUNES ET AL. 2009a). In dieser Studie wurden für beide Methoden signifikant andere Ergebnisse erzielt. Daher kann davon ausgegangen werden, dass sich die beiden Methoden ergänzen. Die Kombination eines standardisierten Fragebogens und einer direkten Frage nach der regelmäßigen Einnahme der Medikamente lässt sich auch

im klinischen Alltag leicht umsetzen und könnte die Abschätzung der Adhärenz verbessern. Allerdings wird dabei nur die selbstbeobachtete Adhärenz erfasst. Die Patienten überschätzen jedoch zumeist ihre Adhärenz, da Einnahmefehler vergessen werden können oder eine falsche Selbstbeobachtung zugrunde liegen kann (NUNES ET AL. 2009a).

Die Auswertung ergab verschiedene signifikante Einflussfaktoren für die Adhärenz. Soziodemographische Faktoren hatten den größten Einfluss auf die Adhärenz. Ein höheres Alter war ein entscheidendes Kriterium für Adhärenz. Es wurde sowohl eine höhere Adhärenz bei Patienten > 55 Jahre festgestellt, als auch generell ein Anstieg der Adhärenz mit zunehmendem Alter. Diese Ergebnisse decken sich mit bisherigen Ergebnissen (JIN ET AL. 2008). Jüngere Patienten haben also ein höheres Risiko für Nicht-Adhärenz. Eine Ursache könnte sein, dass Gesundheit und Vorsorge generell mit dem Alter als zunehmend wichtiger empfunden wird. Neben dem Alter hatten auch Bildungsniveau und Berufstätigkeit einen signifikanten Einfluss auf die Adhärenz. Beide Faktoren werden in der Literatur zwar als mögliche Einflussfaktoren genannt, wobei allerdings bisher nicht geklärt ist, ob tatsächlich ein Zusammenhang besteht und falls ja, in welche Richtung (DENHAERYNCK ET AL. 2005, JIN ET AL. 2008). In der vorliegenden Studie zeigte sich eine signifikant größere Adhärenz bei Patienten mit niedrigerem Bildungsniveau. Eine Ursache könnte das größere Vertrauen in den Arzt sein, während Patienten mit höherer Bildung die Therapie möglicherweise eher hinterfragen und eine negative Einstellung entwickeln. Andererseits könnten Patienten mit höherer Bildung mehr Selbstsicherheit an den Tag legen, und nicht-adhärentes Verhalten daher seltener verschweigen. Wahrscheinlich ist auch, dass Patienten mit höherer Bildung häufiger auch nach der Transplantation berufstätig sind (CHISHOLM-BURNS ET AL. 2012a). In der vorliegenden Studie wiesen Patienten, die berufstätig waren, eine schlechtere Adhärenz auf. Dies wurde schon in früheren Studien festgestellt (JIN ET AL. 2008). Gründe können sein, dass die Therapie schlecht in den Arbeitsalltag integriert werden kann, oder dass die Prioritäten der Patienten weniger auf dem Gesundheitsbereich liegen.

Andere soziodemographische Faktoren wie Geschlecht, Muttersprache und soziale Unterstützung hatten in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die Adhärenz. Für diese Faktoren finden sich auch in der Literatur konträre Ergebnisse (DENHAERYNCK ET AL.

2005; JIN ET AL. 2008). Dass die Muttersprache in der vorliegenden Studie keine Rolle für die Adhärenz spielte, könnte daran liegen, dass nur Patienten eingeschlossen wurden, die ein ausreichendes Sprachverständnis aufwiesen. Gerade aber sprachliche Barrieren können eine Ursache für Nicht-Adhärenz sein, so dass die Adhärenz in der vorliegenden Studie möglicherweise überschätzt wurde. Soziale Unterstützung hatte vor allem in neueren Studien keinen Einfluss auf die Adhärenz. Möglicherweise ist dies auf einen gesellschaftlichen Wandel zurückzuführen. Die bisher herangezogenen Kriterien Familienstand oder gemeinsamer Haushalt, sind eventuell nicht mehr ausreichend, um die soziale Unterstützung, die ein Patient erfährt tatsächlich widerzuspiegeln.

Auch krankheitsbezogene Faktoren hatten einen Einfluss auf die Adhärenz. Die Zeit seit der Transplantation ist als Faktor in der Literatur noch umstritten (DEW ET AL. 2007), zeigte sich in der vorliegenden Studie allerdings als signifikant. Der Anstieg der Adhärenz im zweiten Jahr könnte damit erklärt werden, dass bei Patienten, die nicht-adhären sind, sehr früh Komplikationen auftreten könnten. In der Folge könnte eine Sensibilisierung für die Wichtigkeit der regelmäßigen Einnahme stattfinden, oder durch fortdauernde Nicht-Adhärenz könnte es zu einem Funktionsverlust des Transplantats kommen, so dass diese Patienten nicht weiter erfasst wurden. Langfristig gesehen ergab sich in der vorliegenden Studie ein U-förmiger Zusammenhang zwischen der Zeit seit der Transplantation und der Adhärenz. Dies spricht dafür, dass einerseits die Adhärenz der Patienten im Laufe der Zeit abnimmt, was auch in anderen Studien beschrieben wurde (DENHAERYNCK ET AL. 2005). Andererseits wurde auch argumentiert, dass es zu einem Anstieg der Adhärenz kommen sollte, da nicht-adhären Patienten aufgrund eines Transplantat-Verlusts nicht mehr in Studien mit einbezogen würden (BUTLER ET AL. 2004). Dieser Effekt könnte bei Patienten, die seit mehr als 20 Jahren mit dem Transplantat leben, überwiegen und so den Anstieg der Adhärenz in dieser Gruppe erklären. Das Stadium der Niereninsuffizienz war der zweite signifikante Einflussfaktor im Bereich der krankheitsbezogenen Faktoren. Dass Patienten mit Stadium 2 eine schlechtere Adhärenz hatten, könnte dadurch erklärt werden, dass die Patienten möglicherweise weniger unter den Symptomen der Niereninsuffizienz leiden. Das Auftreten von Symptomen führt generell zu einer besseren Adhärenz (JIN ET AL. 2008). Die abnehmende Adhärenz von Stadium 3 bis Stadium 5 ist vermutlich eher die Ursache der Verschlechterung der Nierenfunktion als eine Folge

davon. Nicht-Adhärenz steht in dieser Studie in klarem Zusammenhang mit schlechteren klinischen Outcomes. Damit wurde einerseits die Forderung erfüllt, dass die Kriterien der Adhärenzmessung so gewählt werden, dass ein Einfluss auf die klinischen Ergebnisse sichtbar wird (CHAPMAN 2004). Andererseits bestätigt dieses Ergebnis auch frühere Studien, in denen ein eindeutiger Zusammenhang gezeigt werden konnte (HANSEN ET AL. 2007). Die Medikation hatte, anders als bisher beschrieben (KUGLER ET AL. 2009), in der vorliegenden Studie keinen Einfluss auf die Adhärenz. Weder die Einnahme von Prednisolon, noch eine Einnahme von Tacrolimus oder Ciclosporin zeigten einen signifikanten Zusammenhang mit der Adhärenz. Häufig werden das Auftreten von Nebenwirkungen und eine daraus resultierende Verschlechterung der HRQOL für den Einfluss der Medikation auf die Adhärenz verantwortlich gemacht. In der vorliegenden Studie hatte die Medikation tatsächlich einen signifikanten Einfluss auf Skala 5, Verstärkter Haar- und Zahnfleischwuchs. Dort wird die Belastung des Patienten durch mögliche Nebenwirkungen erfasst. Dass eine unterschiedliche Belastung durch Nebenwirkungen keinen Unterschied in der Adhärenz zur Folge hatte, spricht dafür, dass mögliche Zusammenhänge zwischen der Medikation und der Adhärenz noch nicht vollständig geklärt sind. Die Zeit an der Dialyse und die Zahl der Transplantationen wurden als Einflussfaktoren der Adhärenz untersucht, wobei bisher kein Zusammenhang hergestellt werden konnte (DENHAERYNCK ET AL. 2005). Auch die vorliegende Studie fand keinen Einfluss dieser Faktoren. Auch präemptive Transplantation, die als Einflussfaktor vorgeschlagen worden war, hatte keinen Einfluss auf die Adhärenz.

Während die Medikation selbst keinen signifikanten Einfluss auf die Adhärenz hatte, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Komplexität der Therapie und der Adhärenz. Im Gegensatz zu der in der Literatur beschriebenen Abnahme der Adhärenz durch eine höhere Komplexität (NUNES ET AL. 2009d), war in der vorliegenden Studie sowohl eine größere Anzahl an Arzneimitteln, als auch eine größere Anzahl an Dosen mit einer höheren Adhärenz verbunden. Möglicherweise bleibt bei einem komplexeren Therapie-Regime, die vergessene Einnahme einzelner Dosen leichter unbemerkt und kann daher nicht berichtet werden. Als Ursache wäre auch denkbar, dass bei einer höheren Komplexität der Therapie den Patienten die Wichtigkeit der richtigen Einnahme stärker bewusst wird. In der Folge könnten sie häufiger versuchen ein System

zu entwickeln, um den Anforderungen der Therapie gerecht werden zu können. Dafür spricht auch die hoch signifikant häufigere Verwendung von Erinnerungshilfen bei Patienten, die eine komplexere Therapie benötigen. Die Nutzung von Erinnerungshilfen selbst hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Adhärenz. Da mit 84% der Patienten bereits der Großteil auf diese Hilfsmittel zurückgreift, wäre es möglich, dass Patienten, denen dadurch die Adhärenz erleichtert wird, bereits Erinnerungshilfen nutzen. Aufgrund der Verwendung von Medikamenten-Dispensern im stationären Bereich sollte allen Patienten diese Möglichkeit der Arzneimittelorganisation bekannt sein. Patienten, die sich gegen die Verwendung von Erinnerungshilfen entschieden haben, könnten demnach andere erfolgreiche Strategien entwickelt haben, die Therapie einzuhalten. Möglicherweise fällt eine vergessene Einnahme dann jedoch gar nicht auf. Eine Empfehlung von Erinnerungshilfen bei Patienten, die Schwierigkeiten mit der Organisation ihrer Arzneimittel-Therapie haben, könnte daher trotzallem eine Möglichkeit darstellen, die Adhärenz zu verbessern (NUNES ET AL. 2009c). Andere Faktoren hatten in der vorliegenden Studie keinen signifikanten Einfluss auf die Adhärenz. Das Auftreten von Komorbiditäten, dem ein Einfluss zugeschrieben wurde (DENHAERYNCK, ET AL. 2005), konnte nicht als Faktor identifiziert werden. Ebenso wenig konnte ein Einfluss adäquaten Wissens auf die Adhärenz des Patienten festgestellt werden. Dieser Einfluss wird jedoch auch in der Literatur kontrovers diskutiert (DENHAERYNCK, ET AL. 2005; JIN, ET AL. 2008).

Fasst man die Ergebnisse der vorliegenden Studie zusammen, so waren vor allem sozioökonomische Faktoren für das Adhärenz-Verhalten entscheidend. Besonders jüngere Patienten, Patienten mit mittlerer oder höherer Bildung, sowie berufstätige Patienten, waren gefährdet, nicht-adhärent zu sein. Auch Patienten, deren Transplantation bereits über 3 Jahre zurückliegt, wiesen ein erhöhtes Risiko für Nicht-Adhärenz auf. Da auch Patienten mit guter Nierenfunktion und weniger komplexen Therapie-Schemata häufiger nicht-adhärent waren, sollte darauf geachtet werden, die Notwendigkeit der Adhärenz gerade in diesen Gruppen zu betonen. Obwohl mit 25% der Anteil der nicht-adhärenenten Patienten vergleichsweise gering ist (GRIVA ET AL. 2012), könnten gezielte Programme helfen, die Adhärenz weiter zu verbessern. In einem ersten Schritt sollten Nicht-Adhärenz und ihre Ursachen bei den Kontrollterminen erhoben

werden (MORRISSEY ET AL. 2007). Jüngere Patienten sind häufig der Meinung, dass eine genaue Einnahme der Medikamente nicht erforderlich sei und sind daher eher nachlässig. Patienten mit höherer Bildung, die berufstätig sind und die bereits seit längerer Zeit mit der transplantierten Niere leben, entscheiden sich hingegen eher bewusst zur Nicht-Adhärenz. Zumeist geschieht dies ebenfalls aufgrund der Annahme, dass eine regelmäßige Einnahme nicht notwendig sei (GREENSTEIN UND SIEGAL 1998). In der vorliegenden Studie waren gerade diese beiden Gruppen von Nicht-Adhärenz gefährdet. Zur Aufrechterhaltung der Adhärenz wird empfohlen gezielte Interventionen in regelmäßigen Abständen durchzuführen (DE BLESER ET AL. 2009). Eine Aufklärung und gezielte Information der Patienten im Rahmen regelmäßig durchgeführter Programme könnte daher eine erfolgversprechende Möglichkeit sein, die Adhärenz zu verbessern.

C. *Gesundheitsbezogene Lebensqualität*

Die HRQOL liegt im Vergleich mit einer anderen Studie, in der ebenfalls die ESRD-SCL™ zur Messung der HRQOL eingesetzt wurde, im oberen Bereich (JÄGER ET AL. 2009). In allen Skalen mit Ausnahme von Skala 2 (Eingeschränkte kognitive Leistungsfähigkeit) erreichten die Patienten in der vorliegenden Studie eine bessere HRQOL. Da in allen Skalen ein Ceiling-Effekt auftrat und alle Minimal-Werte bei 0,000 lagen, kann davon ausgegangen werden, dass die HRQOL sogar eher unterschätzt wurde. Dieser Effekt war in Skala 5, verstärkter Haar- und Zahnfleischwuchs, besonders stark. Eine Ursache könnte sein, dass Ciclosporin, bei dem diese Nebenwirkungen vermehrt auftreten, mittlerweile häufig durch Tacrolimus ersetzt wird. Gleichzeitig trat in Skala 5 mit 4,000 Punkten allerdings auch der schlechteste Wert auf. Daraus wird deutlich, wie belastend das Auftreten dieser Nebenwirkungen für den Patienten im Einzelfall sein kann. Auch in den anderen Skalen erreichten einzelne Patienten sehr schlechte Werte. Die Auswertungen ergaben verschiedene Einflussfaktoren, die mit einer eingeschränkten HRQOL verbunden waren.

Frauen erreichen generell eine schlechtere HRQOL und auch für Patienten nach NTX ist dieser Effekt belegt (MORALES ET AL. 2012). In der vorliegenden Studie waren Einschränkungen der HRQOL bei Frauen auf die Bereiche körperliche Leistungsfähigkeit (Skala 1), Kortison-Nebenwirkungen (Skala 4) und Transplantations-assoziierte psychische Belastung (Skala 6) beschränkt und führten zu einem schlechteren Gesamt-Score. Auch für ältere Patienten wurde eine schlechtere HRQOL beschrieben. Dies konnte für den Bereich kardiale und renale Dysfunktion (Skala 3) bestätigt werden. In den Bereichen verstärkter Haar- und Zahnfleischwuchs (Skala 5), transplantations-assoziierte psychische Belastung (Skala 6) und Kortison-Nebenwirkungen (Skala 4) zeigte sich hingegen eine mit dem Alter zunehmende HRQOL. Dass in den Skalen für eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit (Skala 1), eingeschränkte geistige Leistungsfähigkeit (Skala 2) und für den Gesamt-Score keine signifikanten Unterschiede festgestellt wurden, könnte daran liegen, dass Patienten ihre HRQOL zumeist im Vergleich mit Personen ihres Alters bewerten. Einschränkungen in diesen Bereichen könnten daher von den Patienten als für ihr Alter gewöhnlich, und daher nicht erwähnenswert, eingestuft werden. Die bessere HRQOL in Skala 6 spricht auch dafür, dass ältere Patienten weniger unter ihrem

gesundheitlichen Zustand leiden als jüngere Patienten. Dies könnte ebenfalls daran liegen, dass jüngeren Patienten die Diskrepanz zwischen ihrer Situation und der Gleichaltriger verstärkt wahrnehmen. Möglicherweise entwickeln ältere Patienten jedoch verbesserte Bewältigungs-Strategien und sind eher bereit ihre Erwartungen an ihre Situation anzupassen. Da in anderen Studien die HRQOL älterer Patienten mit NTX sogar über der HRQOL der Gesamtbevölkerung lag (KONTODIMOPOULOS ET AL. 2009), könnte dieser Effekt tatsächlich eine große Rolle spielen. Die bessere HRQOL in Skala 4 und Skala 5 könnte darauf zurückzuführen sein, dass ältere Patienten möglicherweise die, durch eine Therapie verursachten, kosmetischen Nebenwirkungen nicht als so störend empfinden.

Kosmetische Nebenwirkungen werden für die Patienten anscheinend vor allem im Umgang mit anderen zur Belastung. Dies könnte erklären, weshalb soziale Unterstützung mit einer schlechteren HRQOL in Skala 5 verbunden war. Dass in anderen Skalen kein Einfluss feststellbar war, könnte daran liegen, dass bei einigen Patienten soziale Unterstützung einen positiven, bei anderen jedoch einen negativen Einfluss auf die HRQOL hat. So hatten einige Patienten berichtet, dass sie fürchten, den Ansprüchen ihrer Partner nicht mehr gerecht werden zu können. Auch hat eine Studie nachgewiesen, dass eine psychische Belastung der Angehörigen, die HRQOL von Patienten nach einer Transplantation verschlechtert (PÉREZ-SAN-GREGORIO ET AL. 2008). Allerdings ist auch für den Bereich der HRQOL wahrscheinlich, dass der fehlende Einfluss auf andere Skalen auf die möglicherweise nicht mehr ausreichenden Kriterien „Familienstand“ und „Anzahl der Personen im Haushalt“ zurückgeführt werden kann.

Dass höhere Bildung und Berufstätigkeit wie in der vorliegenden Studie zu einer höheren HRQOL führen, ist sowohl bei Patienten nach NTX (CHISHOLM-BURNS ET AL. 2012a), als auch für die Gesamtbevölkerung nachgewiesen worden (KURTH UND ELLERT 2002). Wie auch im Bereich der Adhärenz hatte die Muttersprache keinen Einfluss auf die Ergebnisse. Die Ursache könnte auch hier darin liegen, dass nur Patienten mit ausreichendem Sprachverständnis eingeschlossen wurden.

Krankheitsbezogene Faktoren spielten ebenfalls eine große Rolle für die HRQOL. Eine bessere Nierenfunktion war in allen Bereichen, außer für die geistige Leistungsfähigkeit (Skala 2) und die Belastung durch verstärkten Haar- und Zahnfleischwuchs (Skala 5), mit

einer besseren HRQOL verbunden. Dies bestätigt Untersuchungen, die gezeigt haben, dass bereits geringfügige Verschlechterungen der Nierenfunktion Einbußen bei der HRQOL der Patienten bewirken (MUJAI ET AL. 2009). Diese Studie zeigt, dass auch jede Verschlechterung der Nierenfunktion einen signifikanten Einfluss auf die HRQOL von Patienten nach NTX ausübt. Interessanterweise war auch die Grunderkrankung der Patienten ein Faktor für die HRQOL. In den Skalen 2 und 5 erlangte der Einfluss Signifikanz, für Skala 6 konnte eine Tendenz festgestellt werden. Für die klinischen Ergebnisse wurde nur eine geringe Rolle der Grunderkrankung beschrieben (TERASAKI ET AL. 1993). Die Unterschiede könnten daher vor allem aufgrund der Einstellung der Patienten zu ihrer Erkrankung aufzutreten. Die Zeit, die ein Patient auf eine Dialyse-Therapie angewiesen war, hatte keinen Einfluss auf die HRQOL. Bei Patienten, die präemptiv transplantiert wurden, war die HRQOL im Bereich verstärkter Haar- und Zahnfleischwuchs jedoch besser. Bei mehr als einer Transplantation war die HRQOL in diesem Bereich verschlechtert. Diese Effekte wurden bisher noch nicht beschrieben und bedürfen weiterer Untersuchungen. Auch die Zeit seit der Transplantation hatte einen signifikanten Einfluss nur auf Skala 5. Dies bestätigt frühere Studien, die feststellten, dass die HRQOL über längere Zeit nahezu gleich bleibt (NEIPP ET AL. 2006, GRIVA ET AL. 2011). In diesen Untersuchungen war jedoch eine Verschlechterung der körperlichen Komponente und eine Verbesserung der mentalen Komponente festgestellt worden. Gleichzeitig kam es dort zu einer zunehmenden psychischen Belastung der Patienten. Diese Veränderungen traten in der vorliegenden Studie nicht auf. Dass die HRQOL der Patienten über die Zeit gleich bleibt, kann auch daran liegen, dass Patienten, die zu einer schlechteren HRQOL neigen früher ihr Transplantat verlieren, da eine geringere HRQOL mit schlechteren klinischen Ergebnissen einhergeht (MOLNAR-VARGA ET AL. 2011). Die langfristige Verschlechterung der HRQOL im Bereich verstärkter Haar- und Zahnfleischwuchs könnte möglicherweise darauf zurückzuführen sein, dass die Patienten annehmen, dass diese Nebenwirkungen mit der Reduktion der Dosis im Laufe der Zeit nachlassen. Bleiben die Nebenwirkungen jedoch weiter bestehen, so könnten die Patienten vermehrt darunter leiden.

Dass ein enger Zusammenhang mit der Medikation besteht, zeigt auch dass diese einen hoch signifikanten Einfluss auf die HRQOL in Skala 5 hatte. Wie zu erwarten litten Patienten, die Ciclosporin erhielten verstärkt unter verstärktem Haar- und

Zahnfleischwuchs, während Patienten, die Tacrolimus erhielten eine bessere HRQOL erzielten. Diese Ergebnisse sind auf die bei Ciclosporin-Therapie vermehrt auftretenden Nebenwirkungen in diesem Bereich zurückzuführen. Auch in der Literatur finden sich vergleichbare Ergebnisse (HATHAWAY ET AL. 2003). Die verbesserte HRQOL in dieser Skala bei Patienten, die Prednisolon einnahmen, und der fehlende Einfluss der Einnahme von Prednisolon auf Skala 4, Kortison-Nebenwirkungen, sind erstaunlich und bedürfen jedenfalls einer Überprüfung. Ein Unterschied in der HRQOL zwischen Patienten, die MMF erhielten und jenen die EC-MPS bekamen, konnte ebenfalls nicht festgestellt werden. Ein Zusammenhang wurde nur bei Patienten beschrieben, die an GI-Nebenwirkungen litten (CHAN ET AL. 2006). Möglicherweise erhalten Patienten, die unter diesen Nebenwirkungen litten bereits EC-MPS. Wahrscheinlich ist jedoch, dass diese Nebenwirkungen mit der ESRD-SCLTM nur unzureichend erfasst werden, da sie nicht direkt angesprochen werden. Dass in den Skalen 1, 2, 3, 4, 6 und für den Gesamt-Score kein Einfluss der Medikation bemerkbar war, könnte jedoch dafür sprechen, dass das Management der Nebenwirkungen bei den untersuchten Patienten adäquat war. Möglicherweise wurden jedoch keine signifikanten Zusammenhänge gefunden, da einige Nebenwirkungen, die HRQOL und Adhärenz beeinflussen könnten, sowohl aufgrund einer Therapie mit Glucocorticoiden, als auch bei einer Therapie mit CNIs auftreten können. Dazu zählen auch die häufigen Komorbiditäten Hypertonie und Diabetes mellitus.

Das Auftreten dieser Komorbiditäten hatte ausschließlich einen Einfluss auf Skala 3 (kardiale und renale Dysfunktion). Damit konnte der schon früher beschriebene Einfluss auf die körperliche Komponente (BOHLKE ET AL. 2009) einerseits bestätigt werden, andererseits wurde aber auch gezeigt, dass für diesen Effekt vor allem auch kardiale und renale Dysfunktion verantwortlich ist. In Skala 1, eingeschränkte körperliche Leistungsfähigkeit zeigt sich hingegen kein Effekt. Auch Gewichtszunahme ist eine häufige Nebenwirkung sowohl von Glucocorticoiden als auch von CNIs. Ein signifikanter Effekt des BMI konnte in den Bereichen kardiale und renale Dysfunktion (Skala 3), Kortison-Nebenwirkungen (Skala 4) und transplantations-assoziierte psychische Belastungen (Skala 6) festgestellt werden. Auch der Gesamt-Score war tendenziell schlechter bei Patienten mit höherem BMI. Dieses Ergebnis deckt sich teilweise mit früheren Untersuchungen (SPIEGEL ET AL. 2008). Eine Untersuchung fand ebenfalls einen negativen Einfluss auf die

körperliche und die mentale Komponente der HRQOL, zwei weitere Untersuchungen fanden einen Einfluss lediglich auf die körperliche Komponente und eine Untersuchung fand keinen signifikanten Einfluss. Damit bedarf der Einfluss des BMI auf die HRQOL nach NTX weiterer Klärung. Auch Depression ist eine häufige Komorbidität. Depressionen haben einen starken Einfluss auf die HRQOL (PRIHODOVA ET AL. 2010). Dieser Effekt konnte auch in der vorliegenden Studie belegt werden. Eine schlechtere HRQOL wurde in allen Skalen, außer in Skala 5, gefunden. Dies zeigt im Gegenzug allerdings auch, wie stark die Beeinträchtigung der HRQOL bei Patienten ist, die an vermehrtem Haar- und Zahnfleischwuchs leiden. Depressionen wurden in der Studienpopulation vergleichsweise selten diagnostiziert und medikamentös behandelt (SZEIFERT ET AL. 2010; TSUNODA ET AL. 2010). Da möglicherweise eine hohe Dunkelziffer besteht, sollte vermehrt auf depressive Symptome geachtet werden, um Patienten mit psychischen Beschwerden erkennen und behandeln zu können. Angesichts der Tatsache, dass Depressionen zu einer massiven Einschränkung der HRQOL führen, könnte dies eine einfache Methode zur Verbesserung der HRQOL darstellen. Neben Depressionen führte auch Distress zu einer Verschlechterung der HRQOL. Analog zu bisherigen Untersuchungen (PRIHODOVA ET AL. 2010) wurden Effekte auf die körperliche Leistungsfähigkeit (Skala 1), auf transplantations-assoziierte psychische Belastung (Skala 6) und auf die allgemeine HRQOL (Gesamt-Score) festgestellt. Zu einer tendenziellen Verschlechterung kam es auch im Bereich der geistigen Leistungsfähigkeit (Skala 2). Da ein signifikanter Zusammenhang zwischen Depression und Distress nicht nachweisbar war, sollte auch vermehrt auf Patienten geachtet werden, die angeben, die Therapie als Belastung zu empfinden. Auch diese Patienten sind stark von einer schlechteren HRQOL gefährdet.

Ebenso sind Patienten mit einer komplexeren Therapie von einer Verschlechterung der HRQOL gefährdet. Zu diesem Ergebnis kam auch eine andere kürzlich durchgeführte Studie (MORALES ET AL. 2012). Patienten empfinden die Komplexität der Therapie als belastend (GORDON ET AL. 2009). Wahrscheinlich ist die notwendige Anpassung der täglichen Routine an das Therapie-Schema die Ursache hierfür (NUNES ET AL. 2009d). Dies könnte die negativen Auswirkungen auf die Bereiche geistige Leistungsfähigkeit (Skala 2) und transplantations-assoziierte psychische Belastung (Skala 6) erklären. Die Einschränkungen in den Bereichen körperliche Leistungsfähigkeit (Skala 1), kardiale und renale Dysfunktion (Skala 3) und Kortison-Nebenwirkungen (Skala 4) könnten in

Zusammenhang mit Komorbiditäten stehen, deren Behandlung die komplexe Therapie notwendig macht. Auch ein vermehrtes Auftreten von Wechselwirkungen könnte für die in diesen Skalen verringerte HRQOL verantwortlich sein.

Die Verwendung von Erinnerungshilfen beeinflusste in der vorliegenden Studie die HRQOL im Bereich verstärkter Haar- und Zahnfleischwuchs (Skala 5) positiv. Bisher wurden Erinnerungshilfen nur im Zusammenhang mit Adhärenz erwähnt. Auf welche Weise der signifikante Einfluss auf die HRQOL zustande kommt muss weiter untersucht werden. Denkbar wäre ein Zusammenhang mit verbesserten Bewältigungs-Strategien. Patienten, die Erinnerungshilfen verwendeten, könnten vermehrt Strategien entwickelt haben, um die Therapie und ihre Nebenwirkungen bewältigen zu können. Auch der Zusammenhang zwischen Wissen über die Therapie und HRQOL könnte über solche Bewältigungs-Strategien vermittelt werden. In der Literatur finden sich Hinweise, dass aktive Bewältigungs-Strategien bei Patienten nach NTX mit einer verbesserten HRQOL einhergehen (WHITE UND GALLAGHER 2010). In der vorliegenden Studie fand sich allerdings ein negativer Einfluss von Wissen auf die Bereiche vermehrter Haar- und Zahnfleischwuchs (Skala 5) und transplantations-assoziierte psychische Belastung (Skala 6). Tendenziell war Wissen auch mit einer insgesamt schlechteren HRQOL (Gesamt-Score) verbunden. Möglich wäre entweder, dass Patienten, die mehr über die Medikation wissen, auch häufiger unter den bekannten Nebenwirkungen leiden, oder aber dass Patienten, bei denen vermehrt Nebenwirkungen auftreten, sich besser über ihre Medikation informieren. Untersuchungen zu diesen Zusammenhängen wären besonders wichtig, da die Ergebnisse für die Vermittlung von Wissen relevant sind. Würde eine Information z.B. über Nebenwirkungen der Therapie tatsächlich zu einer verstärkten körperlichen und psychischen Belastung führen, wäre es notwendig, neue Konzepte für die Schulung der Patienten zu entwickeln. Sollten jedoch vor allem Patienten mit eingeschränkter HRQOL nach Informationen zur Therapie suchen, so sollten für jene Patienten gezielt Programme zur Wissensvermittlung und zum Umgang mit auftretenden Nebenwirkungen angeboten werden. Die Ergebnisse zeigen jedenfalls, dass die Aufklärung der Patienten einen Ansatzpunkt für Programme zur Verbesserung der HRQOL bietet.

Insgesamt zeigten in der vorliegenden Studie soziodemographische Daten den stärksten Einfluss auf die HRQOL. Besonders Frauen, jüngere Patienten und Patienten, die nicht berufstätig waren, hatten ein erhöhtes Risiko für eine verschlechterte HRQOL. Patienten mit schlechterer Nierenfunktion wiesen häufig ebenfalls eine schlechtere HRQOL auf. Ein weiterer Faktor, der mit einer schlechteren HRQOL in Zusammenhang stand, war die Komplexität der Therapie. Nicht zuletzt beeinflusste auch das Vorliegen einer Depression die HRQOL der Patienten negativ.

Um diese, von einer schlechteren HRQOL gefährdeten Patienten zu unterstützen, wären verschiedene Ansatzpunkte denkbar. Zunächst sollte das Therapie-Schema so einfach wie möglich gehalten werden (HABWE 2006). Zusätzlich sollte vermehrt auf eine psychische Belastung der Patienten und Anzeichen für das Vorliegen einer Depression geachtet werden. Das Angebot einer psychologischen Beratungsstelle im Rahmen der regelmäßigen Kontrolltermine könnte dabei helfen, betroffene Patienten zu identifizieren. Diesen Patienten könnte eine gezielte psychologische Betreuung, gegebenenfalls unter Einbeziehung der Angehörigen, helfen eine bessere HRQOL zu erreichen. Um die psychische Belastung von vorn herein zu minimieren, könnte bereits bei der Aufklärung der Patienten über die Möglichkeit und die Konsequenzen einer Transplantation angesetzt werden. So könnte es den Patienten möglicherweise helfen, neben der Bereitstellung von Informationen darauf zu achten, dass Vertrauen und Unterstützung vermittelt werden. Ebenso sollte überzogenen Erwartungen vorgebeugt werden (CLEEMPUT ET AL. 2003). Einige Patienten äußerten den Wunsch nach einem persönlicheren Umgang und mehr Kontinuität in der Betreuung. Ob ein besseres Patienten-Betreuer-Verhältnis zu einer Verbesserung der HRQOL beitragen könnte, wurde allerdings noch nicht untersucht (DOBBELS ET AL. 2007). Interventionen, die im interpersonellen Bereich, auf Klinik-Ebene oder im Gesundheits-System ansetzen wurden bisher nicht durchgeführt. Den Gesprächen mit den Patienten konnte jedoch entnommen werden, dass auch längere Wartezeiten und eine notwendige jährliche Bewilligung der immunsuppressiven Therapie durch die Krankenkassen als Belastung empfunden werden. Interventionen in diesen Bereichen könnten daher erfolgsversprechend sein. Eine weitere Möglichkeit zur Verbesserung der HRQOL, könnte vermehrte Hilfe beim Wiedereinstieg in das Berufsleben sein (HABWE 2006).

D. *Gesundheitsbezogene Lebensqualität und Adhärenz*

Die positive Korrelation zwischen HRQOL und Adhärenz entspricht den Ergebnissen anderer Studien (GEOCZE ET AL. 2010; JÄGER ET AL. 2009). Ein signifikanter Zusammenhang konnte für die Bereiche körperliche Leistungsfähigkeit (Skala 1), vermehrter Haar- und Zahnfleischwuchs (Skala 5), sowie für transplantations-assoziierte psychische Belastung (Skala 6) festgestellt werden. Für den Gesamt-Score ergab sich ein tendenzieller Zusammenhang. Der signifikante Zusammenhang zwischen Adhärenz und Skala 5 spricht dafür, dass Nebenwirkungen tatsächlich zwischen Adhärenz und HRQOL vermitteln. Dies wird in unterschiedlichen Studien zur Erklärung des Einflusses herangezogen, wobei die Richtung des Einflusses noch kontrovers diskutiert wird (DENHAERYNCK ET AL. 2005; HABWE 2006). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie stehen jedoch im Einklang mit dem Großteil der bisher veröffentlichten Literatur und zeigen eine bessere Adhärenz bei Patienten mit höherer HRQOL. Sowohl körperliche als auch psychische Faktoren vermittelten den Zusammenhang zwischen Adhärenz und HRQOL. Der Einfluss des körperlichen Faktors war, anders als in einer früheren Studie (JÄGER ET AL. 2009), stärker ausgeprägt. Dort hatten Patienten mit niedrigerer Adhärenz vor allem auch eine geringere psychische HRQOL (Skala 6). Körperliche (Skala 1) und kognitive (Skala 2) Leistungsfähigkeit waren ebenfalls eingeschränkt. In der hier vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang mit der kognitiven Leistungsfähigkeit festgestellt werden. Eine eingeschränkte Leistungsfähigkeit könnte zu einem gehäuftem Vergessen der Nicht-Adhärenz führen. Da die Adhärenz in beiden Studien mittels Fragebogen erhoben wurde, können die unterschiedlichen Ergebnisse dadurch allerdings nicht erklärt werden. Eine gegenseitige Beeinflussung von Adhärenz und HRQOL konnte auch in der vorliegenden Studie auch für die körperliche Leistungsfähigkeit und die psychische Belastung nachgewiesen werden. Im psychischen Bereich war Depression ein starker Einflussfaktor für die HRQOL, zeigte jedoch keinen Einfluss auf die Adhärenz. Der Effekt wird daher vermutlich durch Faktoren vermittelt, die in dieser Studie nicht erfasst wurden. Eventuell könnte ein Zusammenhang mit der Persönlichkeit des Patienten bestehen (AXELSSON ET AL. 2012). Der Effekt auf den körperlichen Bereich könnte möglicherweise durch die Nierenfunktion vermittelt werden, die in dieser Studie als gemeinsamer Einflussfaktor fungierte. Die langfristige Erhaltung einer guten Nierenfunktion steht sowohl im

Zusammenhang mit größerer Adhärenz als auch mit besserer HRQOL. Dieses Ergebnis ist analog zu bisherigen Studien (MUJAIS ET AL. 2009, VLAMINCK ET AL. 2004). Den Patienten sollte daher von Anfang an deutlich gemacht werden, dass Adhärenz zur Therapie langfristig eine gute HRQOL erhalten kann (DENHAERYNCK ET AL. 2005).

Als weitere gemeinsame Einflussfaktoren von Adhärenz und HRQOL konnten Alter, Berufstätigkeit und die Komplexität der Therapie identifiziert werden.

Höheres Alter war sowohl mit größerer Adhärenz als auch mit besseren Ergebnissen in den Bereichen Kortison-Nebenwirkungen (Skala 4), vermehrter Haar- und Zahnfleischwuchs (Skala 5) und transplantations-assoziiierter Belastung verbunden. Möglicherweise wird dieser Zusammenhang durch bessere Bewältigungs-Strategien und verbessertes Selbst-Management vermittelt. Es ist bekannt, dass Patienten mit besserem Selbst-Management sowohl eine bessere Adhärenz als auch eine bessere HRQOL erreichen (WENG ET AL. 2010). Für den Faktor Berufstätigkeit sind die Zusammenhänge besser untersucht. Die verringerte Adhärenz, die in dieser Studie bei berufstätigen Patienten gemessen wurde, reiht sich in die Ergebnisse bisheriger Studien ein (JIN ET AL. 2008). Ebenso wurde auch eine verbesserte HRQOL bereits beschrieben (CHISHOLM-BURNS ET AL. 2012a). Einerseits ist eine Förderung der Berufstätigkeit wünschenswert, um die HRQOL der Patienten zu verbessern. Dabei sollte allerdings darauf geachtet werden, den Patienten eine Integration der Therapie in den Alltag zu erleichtern (HABWE 2006). Dies könnte sowohl durch eine Vereinfachung der Therapie, als auch durch Unterstützung bei der Entwicklung von Strategien zur Bewältigung des Therapie-Schemas möglich sein. Von solchen Programmen könnten möglicherweise auch andere Patienten profitieren. Eine größere Komplexität war signifikant mit höherer Adhärenz verbunden. Möglicherweise sehen also gerade Patienten mit einer weniger komplexen Therapie nicht die Notwendigkeit, sich intensiv mit der Integration der Therapie in den Alltag auseinanderzusetzen. Diesen Patienten könnte gezielt Hilfe bei der Entwicklung geeigneter Strategien angeboten werden, um das Therapie-Schema umzusetzen. Da eine geringere Komplexität des Therapie-Schemas in Zusammenhang mit einer verbesserten HRQOL steht, sollte bei der Therapie darauf geachtet werden, die Zahl der Arzneimittel, der Dosen und der unterschiedlichen Einnahmezeiten möglichst gering zu halten (HABWE 2006, MOLNAR-VARGA ET AL. 2011).

Zusammenfassend hat die vorliegende Studie gezeigt, dass Adhärenz und HRQOL der untersuchten Patienten durchschnittlich sehr gut sind. Als signifikante Einflussfaktoren der Adhärenz konnten Alter, Bildung, Berufstätigkeit, Zeit seit der Transplantation, Nierenfunktion und Komplexität der Therapie identifiziert werden. Die HRQOL wurde stark von Geschlecht, Alter, Berufstätigkeit, Nierenfunktion, Depression und Komplexität der Therapie beeinflusst. In der vorliegenden Studie konnte die positive Korrelation von Adhärenz und HRQOL bestätigt werden. Ein signifikanter Zusammenhang bestand zwischen Adhärenz und HRQOL in den Bereichen eingeschränkter körperlicher Funktionsfähigkeit, vermehrtem Haar- und Zahnfleischwuchs und transplantations-assoziierte psychische Belastung. Gemeinsame Einflussfaktoren waren Alter, Berufstätigkeit, Nierenfunktion und Komplexität der Therapie. Mögliche Ansatzpunkte zur Verbesserung der Adhärenz und der HRQOL bietet eine Reduktion der Komplexität des Therapie-Schemas. Bei der Aufklärung der Patienten sollte darauf geachtet werden, überzogenen Erwartungen an die Transplantation vorzubeugen. Regelmäßige Programme zur Vermittlung von Wissen, zum Umgang mit Belastungen durch die Transplantation und zur psychologischen Unterstützung könnten Adhärenz und HRQOL ebenfalls positiv beeinflussen.

E. Limitationen

Zunächst soll darauf hingewiesen werden, dass die Auswahl der Patienten willkürlich erfolgte. Durch die Auswahl aus den für den nächsten Tag bestellten Patienten, war die Wahrscheinlichkeit höher, Patienten zu erreichen, die häufiger zu Kontrollterminen kommen. Dazu zählen Patienten, die erst kürzlich transplantiert wurden und Patienten bei denen Komplikationen auftraten. Diese könnten ein anderes Adhärenzverhalten und eine andere HRQOL aufweisen, als andere Patienten, so dass die Auswahl möglicherweise nicht repräsentativ war. Auch, dass ein signifikanter Unterschied bezüglich des Alters zwischen teilnehmenden und ablehnenden Patienten bestand, könnte zu veränderten Ergebnissen geführt haben. Daher ist eine Übertragbarkeit und Verallgemeinerung der Ergebnisse nicht ohne Weiteres möglich.

Bei einer Befragung besteht immer die Möglichkeit, dass es durch einen unbewussten Einfluss des Interviewers auf die Antworten zu veränderten Ergebnissen kommen kann. Limitationen der Studie bestehen andererseits auch durch die ausgewählten Instrumente. Sowohl im Bereich der Adhärenzmessung (NUNES ET AL. 2009c) als auch bei der Messung der HRQOL (REVICKI ET AL. 2006) werden immer wieder methodische Schwächen beklagt. Das Ziel der vorliegenden Studie war die Messung der Adhärenz und der HRQOL, wobei auf bereits vorhandene Instrumente zurückgegriffen wurde. Für den verwendeten Adhärenzfragebogen ITAS liegen Daten zur Validität und Reliabilität vor. Allerdings wurden die psychometrischen Daten für die Übersetzung nicht untersucht. Die Antwortmöglichkeiten des ITAS erlauben nur eine grobe Einschätzung der Adhärenz, sodass geringe Abweichungen nicht erfasst werden können (DOBBELS ET AL. 2010). Dennoch konnte in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang mit dem klinischen Outcome hergestellt werden. Die Verwendung einer nicht evaluierten Übersetzung führte zu einigen Schwierigkeiten. Während im originalen Wortlaut bei Frage 2 das Wort „careless“ verwendet wird (CHISHOLM ET AL. 2005b), wird in der deutschen Version statt nach „Nachlässigkeit“ nach „sorgloser“ Einnahme gefragt. Dies führte häufig zu Verständnisschwierigkeiten und Nachfragen. Es könnte daher zu einer Verfälschung der Ergebnisse gekommen sein. Da die Fragebögen jedoch mit den Patienten durchgesehen wurden, sollte ein solches Missverständnis nicht vorgekommen sein. Auch lautet die Frage „ In the last 3 months how often did you miss taking your immunosuppressant

medication(s) for any reason” in der deutschen Übersetzung “ Wie oft haben Sie in den letzten 3 Monaten die Einnahme ihrer Immunsuppressiva zum vorgesehenen Zeitpunkt aus irgendeinem Grund verabsäumt?“. Die deutsche Version fragt also direkt nach einer pünktlichen Einnahme, während im Original ausschließlich verschiedene Ursachen der Nicht-Einnahme abgefragt werden. Im Rahmen der Auswertung finden diese Ursachen jedoch keine weitere Beachtung. Da in der vorliegenden Studie lediglich die allgemeine Situation erfasst werden sollte, war dies jedoch nicht von Bedeutung. Eine genauere Untersuchung der zugrundeliegenden Ursachen wäre notwendig um gezielte Programme zur Verbesserung der Adhärenz durchführen zu können (GREENSTEIN UND SIEGAL 1998).

Der zur Messung der HRQOL verwendete Fragebogen ESRD-SCL ist leider nicht auf Englisch erhältlich und es gibt wenige Studien, die einen Vergleich der Ergebnisse ermöglichen. Auch Werte einer gesunden Vergleichsgruppe stehen nicht zur Verfügung. Zudem besteht eine starke Fokussierung auf die Nebenwirkungen der Medikation, während andere Bereiche der HRQOL nicht angesprochen werden. Idealerweise sollte der Patient selbst über die für ihn relevanten Bereiche entscheiden (DOBBELS ET AL. 2007). Ein Instrument für Patienten nach NTX, das nach diesem Prinzip vorgeht, wurde jedoch noch nicht entwickelt. Einige bekannte Einflussfaktoren der HRQOL wurden in dieser Studie daher nicht erhoben. Dazu zählen chronischer Schmerz, die Art der Spende und HLA-Mismatch. Der Einfluss dieser Faktoren sollte in weiteren Studien noch genauer untersucht werden.

VII. Schlussfolgerungen

HRQOL und Adhärenz finden zunehmend Beachtung in der klinischen Forschung. In beiden Bereichen finden sich noch offenen Fragen zur Methodik, zur Interpretation der Ergebnisse und zu Zusammenhängen mit verschiedenen Einflussfaktoren.

In der vorliegenden Studie konnte der Einfluss verschiedener soziodemographischer, krankheitsspezifischer und sonstiger Faktoren geklärt werden. Dadurch war eine Beschreibung von Risikogruppen möglich. Als starke gemeinsame Faktoren von Adhärenz und HRQOL konnten Alter, Berufstätigkeit, Nierenfunktion und Komplexität der Therapie identifiziert werden. Ebenso bestand ein Zusammenhang zwischen Adhärenz und HRQOL. Mögliche Ansatzpunkte zur Verbesserung von Adhärenz und HRQOL bieten daher eine Reduktion der Komplexität des Therapie-Schemas, Unterstützung bei der Integration der Therapie in den Alltag, sowie entsprechende Informationen bei der Aufklärung der Patienten.

VIII. Zusammenfassung

Ziel Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQOL) ist ein wichtiges Outcome für Patienten nach Nierentransplantation. Die Adhärenz zur immunsuppressiven Therapie ist für diese Patienten lebenswichtig. Das Ziel dieser Untersuchung war es Einflussfaktoren auf HRQOL und Adhärenz zu klären. Risikofaktoren für Nicht-Adhärenz und geringe HRQOL sollten identifiziert werden. Auf dieser Basis könnten in weiterer Folge gezielte Interventionen zur Verbesserung der beiden Parameter entwickelt werden. Zusammenhänge zwischen Adhärenz und HRQOL wurden ebenfalls untersucht.

Methoden Die Immunosuppressant Therapy Adherence scale (ITAS) wurde zur Messung der Adhärenz ausgewählt. Die End-Stage Renal Disease Symptom Checklist – Transplantation Module (ESRD-SCL™) wurde zur Messung der HRQOL verwendet. Zusätzliche Informationen wurden mittels eines strukturierten Interviews erhoben und aus den Patientenakten ergänzt. Daten von 415 Patienten mit Nierentransplantation wurden ausgewertet.

Ergebnisse 74% der Patienten waren adhärenz. Der Gesamtscore der HRQOL lag im Mittel bei 0,473 Punkten. Verschiedene Einflussfaktoren für Adhärenz oder HRQOL wurden gefunden. Als signifikante Einflussfaktoren der Adhärenz konnten Alter, Bildung, Berufstätigkeit, Zeit seit der Transplantation, Nierenfunktion und Komplexität der Therapie identifiziert werden. Die HRQOL wurde stark von Geschlecht, Alter, Berufstätigkeit, Nierenfunktion, Depression und Komplexität der Therapie beeinflusst. Starke gemeinsame Einflussfaktoren waren Alter, Bildung, Berufstätigkeit und Komplexität der Therapie. Es bestand eine positive Korrelation von Adhärenz und HRQOL. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Adhärenz und HRQOL wurde in den Bereichen eingeschränkter körperlicher Funktionsfähigkeit, vermehrtem Haar- und Zahnfleischwuchs und transplantations-assoziierte psychische Belastung identifiziert. Ebenso bestand ein tendenzieller Zusammenhang zwischen Adhärenz und Gesamt-Score der HRQOL.

Zusammenfassung Die Adhärenz und die HRQOL der untersuchten Patienten waren durchschnittlich sehr gut. Faktoren, die beide Parameter beeinflussen waren Alter, Berufstätigkeit, Nierenfunktion und Komplexität der Therapie. Mögliche Ansatzpunkte zur Verbesserung von Adhärenz und HRQOL bieten eine Reduktion der Komplexität des

Therapie-Schemas, Unterstützung bei der Integration der Therapie in den Alltag, sowie entsprechende Informationen bei der Aufklärung der Patienten. Dadurch könnte die Belastung durch die Erkrankung und die Therapie für den Patienten minimiert werden.

IX. Abstract

Purpose Health related Quality of life (HRQOL) is an important outcome in kidney transplant recipients. Adherence to immunosuppressive therapy is essential for survival of these patients. The aims of the present study were to explore factors influencing HRQOL and adherence. Risk factors for non-adherence or reduced HRQOL should be identified with the goal to develop targeted interventions directed at adherence enhancement and improvement of HRQOL. Moreover, the relation of adherence and HRQOL should be evaluated.

Methods Different Instruments for measuring adherence and HRQOL were reviewed. The Immunosuppressant Therapy Adherence scale (ITAS) was chosen to identify adherent patients. The End-Stage Renal Disease Symptom Checklist – Transplantation Module (ESRD-SCLTM) was used to assess HRQOL. Additional information was collected during a structured interview and extracted from the patients' medical records. Data of 415 kidney transplant patients were analysed.

Results 74% of patients were adherent. The median score for Overall-HRQOL was 0,473. Several influencing factors of either adherence or HRQOL were found. Age, educational level, employment, time since transplantation, kidney function and complexity of the medical regime were significantly linked to adherence. HRQOL was strongly associated with gender, age, employment status, kidney function, occurrence of depression and complexity of medical regime. Factors in common were age, employment, kidney function and complexity of the medical regime. A positive correlation between adherence and HRQOL was observed. Significant interactions between adherence and HRQOL were observed for the scales for physical ability, hair- and gum-growth and transplant-associated distress. In addition a trend for overall HRQOL was observed.

Conclusion HRQOL and adherence of patients in this study appeared to be very good. Both investigated parameters do not only have shared influencing factors, but also influence each other. Strategies for improvement of adherence and HRQOL should aim at the reduction of complexity of the medical regime, support for integration of the medical regime into everyday life and appropriate education. Thus the limitations due to the disease and the therapy could be minimized for the patient.

X. Abkürzungen

ACE	<i>Angiotensin Converting Enzym</i>
AP1	Aktivator-Protein 1
ARB	Angiotensin Rezeptor-Blocker
BAAIS	<i>Basel Assessment of Adherence Immunosuppression Scale</i>
BMI	<i>Body Mass Index</i>
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
KDQoL-SF	<i>Kidney Disease Quality of Life – Short Form</i>
Cl _{Cr}	Kreatinin-Clearance
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CMV	Cytomegalie-Virus
CNI	Calcineurininhibitoren
EC-MPS	<i>Enteric-coated mycophenolat-sodium</i>
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D	EuroQoL 5 Dimensions
ESRD-SCL TM	<i>End-Stage Renal Disease Symptom Checklist Transplantation Module</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FKBP	FK506-binding Protein
GI	Gastrointestinal
GIQLI	<i>Gastrointestinal Quality of Life Index</i>
GRE	Glucocorticoid-responsive-Elemente
GSRS	<i>Gastrointestinal Symptom Rating Scale</i>
HBV	Hepatitis-B-Virus
HBC	Hepatitis-C-Virus
HD	Hämodialyse
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HMG-CoA	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A
HRQOL	<i>Health Related Quality Of Life</i>
IKK	I κ B-Kinase
IL-2	Interleukin-2
ITAS	<i>Immunosuppressant Therapy Adherence Scale</i>
JAK3	Janus-Kinase 3
Karnofsky-FP	<i>Karnofsky functional performance index</i>
KHK	Koronare Herzkrankheit

KDQoL-36	<i>Kidney Disease Quality of Life – 36</i>
KTQ-25	<i>Kidney Transplant Questionnaire</i>
MAP-Kinase	Mitogen-aktivierte Protein – Kinase
MASRI	<i>Medication Adherence Self-Report Inventory</i>
MEMS	<i>Medication Event Monitoring System</i>
MHC	<i>Major Histocompatibility Complex</i>
MID	<i>Minimum Important Difference</i>
MMF	Mycophenolat-Mofetil
MPA	Mycophenolsäure
MRCI	<i>Medication Regimen Complexity Index</i>
mRNA	<i>Messenger RNA</i>
mTOR	<i>Mammalian Target Of Rapamycin</i>
nGRE	Negative-Glucocorticoid-responsive-Elemente
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>
NFAT	<i>Nuclear factor of activated T cells</i>
NF-κB	<i>Nuclear factor kappa B</i>
PD	Peritonealdialyse
PGWB	<i>Psychological General Well-Being Index</i>
PI3K	Phosphoinositid- 3- Kinase
PRA	<i>Panel reactive antibodies</i>
PTDM	Post-Transplant-Diabetes mellitus
NTX	Nierentransplantation
SF-12	<i>Medical Outcomes Study Short Form-12</i>
SF-36	<i>Medical Outcomes Study Short Form-36</i>
SMZ	Sulfamethoxazol
TMP	Trimethoprim
TZR	T-Zell-Rezeptor
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	<i>World Health Organisation</i>
WHOQOL-100	<i>World Health Organisation quality of life questionnaire</i>
WHOQOL-Bref	<i>World Health Organisation quality of life questionnaire brief form</i>

XI. Literaturverzeichnis

- AASEBØ W, MIDTVEDT K, HARTMANN A, STAVEM K Predictors of Health-Related Quality of Life in Hypertensive Recipients Following Renal Transplantation. *Clinical Transplantation* 2005; 19 (6) 756-762
- ARBEITSGEMEINSCHAFT FÜR PHARMAZEUTISCHE INFORMATION Arzneimittel-Interaktionen Mikropharm 2012/2013 Register Und Monographien. Österreichische Apotheker-Verlagsgesellschaft Wien, 2012 978-3852002217
- AROGUNDADE FA, ZAYED B, DABA M, BARSOUM RS Correlation between Karnofsky Performance Status Scale and Short-Form Health Survey in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Journal of the National Medical Association* 2004; 96 (12) 1661-1667
- AXELSSON M, BRINK E, LUNDGREN J, LÖTVALL J The Influence of Personality Traits on Reported Adherence to Medication in Individuals with Chronic Disease: An Epidemiological Study in West Sweden. *PLoS ONE* 2011; 6 (3) e18241
- AXELSSON M, LÖTVALL J, CLIFFORDSON C, LUNDGREN J, BRINK E Self-Efficacy and Adherence as Mediating Factors between Personality Traits and Health-Related Quality of Life. *Quality of Life Research* 2012; 10.1007/s11136-012-0181-z1-9
- AZZI J, SAYEGH MH Clinical Transplantation Tolerance: A Myth No More, but.... *American Journal of Kidney Diseases* 2009; 54 (6) 1005-1011
- BALLATORI E, PORZIO G, ROILA F, RUGGERI B, MATTEI A, CORTESI E Is There Still a Role for the Uniscale Assessment of Quality of Life? *Tumori* 2007; 93 (1) 78-81
- BAROTFI S, MOLNAR MZ, ALMASI C, KOVACS AZ, REMPORT A, SZEIFERT L, SZENTKIRALYI A, VAMOS E, ZOLLER R, EREMENCO S, NOVAK M, MUCSI I Validation of the Kidney Disease Quality of Life-Short Form Questionnaire in Kidney Transplant Patients. *Journal of Psychosomatic Research* 2006; 60 (5) 495-504
- BOHLKE M, MARINI S, ROCHA M, TERHORST L, GOMES R, BARCELLOS F, IRIGOYEN M, SESSO R Factors Associated with Health-Related Quality of Life after Successful Kidney Transplantation: A Population-Based Study. *Quality of Life Research* 2009; 18 (9) 1185-1193
- BOSCH-CAPBLANCH X, ABBA K, PRICTOR M, GARNER P Contracts between Patients and Healthcare Practitioners for Improving Patients' Adherence to Treatment, Prevention and Health Promotion Activities. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2007; (2) CD004808
- BOTTOMLEY A, JONES D, CLAASSENS L Patient-Reported Outcomes: Assessment and Current Perspectives of the Guidelines of the Food and Drug Administration and the Reflection Paper of the European Medicines Agency. *European Journal of Cancer* 2009; 45 (3) 347-353
- BRAUN M Niere. in *Basislehrbuch Innere Medizin*; 3. Auflage; S. 878 - 953 H. RENZ-POLSTER, S. KRAUTZIG und J. BRAUN; Urban & Fischer Verlag 2004 (978-3-437-44460-9)
- BROWN D, TOMLIN M Pharmacokinetic Principles. in *Pharmacology & Pharmacokinetics*; S. 13 - 51 M. TOMLIN; Springer Verlag 2010 (978-1-84996-145-5)
- BULLINGER M, HEINISCH M, LUDWIG M, GEIER S Skalen Zur Erfassung Des Wohlbefindens. Psychometrische Ueberpruefung Des Profile of Mood States (Poms) Und Des Psychological General Well-Being Index (Pgwbi) *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie* 1990; (11) 53-61
- BULLINGER M, KIRCHBERGER I, WARE J Der Deutsche Sf-36 Health Survey Übersetzung Und Psychometrische Testung Eines Krankheitsübergreifenden Instruments Zur Erfassung Der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität. *Journal of Public Health* 1995; 3 (1) 21-36
- BUNGE M, MÜHLHAUSER I, STECKELBERG A What Constitutes Evidence-Based Patient Information? Overview of Discussed Criteria. *Patient education and counseling* 2010; 78 (3) 316-328
- BUTLER JA, PEVELER RC, RODERICK P, HORNE R, MASON JC Measuring Compliance with Drug Regimens after Renal Transplantation: Comparison of Self-Report and Clinician Rating with Electronic Monitoring. *Transplantation* 2004; 77 (5) 786-789

BUTLER RN Quality of Life: Can It Be an Endpoint? How Can It Be Measured? The American Journal of Clinical Nutrition 1992; 55 (6) 1267S-1270S

BUTT Z, YOUNT SE, CAICEDO JC, ABECASSIS MM, CELLA D Quality of Life Assessment in Renal Transplant: Review and Future Directions. Clinical Transplantation 2008; 22 (3) 292-303

CAMERON JI, WHITESIDE C, KATZ J, DEVINS GM Differences in Quality of Life across Renal Replacement Therapies: A Meta-Analytic Comparison. American Journal of Kidney Diseases : the official Journal of the National Kidney Foundation 2000; 35 (4) 629-637

CARR AJ, GIBSON B, ROBINSON PG Is Quality of Life Determined by Expectations or Experience? British Medical Journal 2001; 322 (7296) 1240-1243

CARVER CS, CONNOR-SMITH J Personality and Coping Annual Review of Psychology 2010; 61 679-704

CELLA DF Methods and Problems in Measuring Quality of Life. Supportive Care in Cancer 1995; 3 (1) 11-22

CHAN L, MULGAONKAR S, WALKER R, ARNS W, AMBÜHL P, SCHIAVELLI R Patient-Reported Gastrointestinal Symptom Burden and Health-Related Quality of Life Following Conversion from Mycophenolate Mofetil to Enteric-Coated Mycophenolate Sodium. Transplantation 2006; 81 (9) 1290-1297

CHANG CF, WINSETT RP, GABER AO, HATHAWAY DK Cost-Effectiveness of Post-Transplantation Quality of Life Intervention among Kidney Recipients. Clinical Transplantation 2004; 18 (4) 407-414

CHAPMAN BP, FRANKS P, DUBERSTEIN PR, JERANT A Differences between Individual and Societal Health State Valuations: Any Link with Personality? Medical Care 2009; 47 (8) 902-907

CHAPMAN JR Compliance: The Patient, the Doctor, and the Medication? Transplantation 2004; 77 (5) 782-786

CHAU I, KORB-SAVOLDELLI V, TRINQUART L, CARUBA T, PROGNON P, DURIEUX P, PIKETTY C, SABATIER B Knowledge of Oral Drug Treatment in Immunocompromised Patients on Hospital Discharge. Swiss medical weekly 2011; 141 w13204

CHESNEY MA, ICKOVICS JR, CHAMBERS DB, GIFFORD AL, NEIDIG J, ZWICKL B, WU AW Self-Reported Adherence to Antiretroviral Medications among Participants in Hiv Clinical Trials: The Aactg Adherence Instruments. Patient Care Committee & Adherence Working Group of the Outcomes Committee of the Adult Aids Clinical Trials Group (Aactg). AIDS care 2000; 12 (3) 255-266

CHISHOLM-BURNS M, ERICKSON SR, SPIVEY CA, KAPLAN B Health-Related Quality of Life and Employment among Renal Transplant Recipients. Clinical Transplantation 2012a; 26 (3) 411-417

CHISHOLM-BURNS M, PINSKY B, PARKER G, JOHNSON P, ARCONA S, BUZINEC P, CHAKRAVARTI P, GOOD M, COOPER M Factors Related to Immunosuppressant Medication Adherence in Renal Transplant Recipients. Clinical Transplantation 2012b; 10.1111/j.1399-0012.2011.01589.x

CHISHOLM MA, LANCE CE, WILLIAMSON GM, MULLOY LL Development and Validation of the Immunosuppressant Therapy Adherence Instrument (Itas). Patient Education and Counseling 2005a; 59 (1) 13-20

CHISHOLM MA, MULLOY LL, DIPIRO JT Comparing Renal Transplant Patients' Adherence to Free Cyclosporine and Free Tacrolimus Immunosuppressant Therapy. Clinical Transplantation 2005b; 19 (1) 77-82

CHISHOLM MA, SPIVEY CA, NUS AV Influence of Economic and Demographic Factors on Quality of Life in Renal Transplant Recipients. Clinical Transplantation 2007; 21 (2) 285-293

CLAXTON AJ, CRAMER J, PIERCE C A Systematic Review of the Associations between Dose Regimens and Medication Compliance. Clinical Therapeutics 2001; 23 (8) 1296-1310

CLEEMPUT I, KESTELOOT K, DE GEEST S, DOBBELS F, VANRENTERGHEM Y Health Professionals' Perceptions of Health Status after Renal Transplantation: A Comparison with Transplantation Candidates' Expectations. Transplantation 2003; 76 (1) 176-182

CLEEMPUT I, KESTELOOT K, MOONS P, VANRENTERGHEM Y, VAN HOOFF JP, SQUIFFLET J-P, DE GEEST S The Construct and Concurrent Validity of the Eq-5d in a Renal Transplant Population. Value in health : the Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2004a; 7 (4) 499-509

- CLEEMPUT I, KESTELOOT K, VANRENTERGHEM Y, DE GEEST S The Economic Implications of Non-Adherence after Renal Transplantation. *PharmacoEconomics* 2004b; 22 (18) 1217-1234
- CROSBY RD, KOLOTKIN RL, WILLIAMS GR Defining Clinically Meaningful Change in Health-Related Quality of Life. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003; 56 (5) 395-407
- CURRIE A, DUNLEAVY J Renal Replacement Therapy. in *Introduction to Renal Therapeutics*; S. 85-105 C. ASHLEY und C. MORLIDGE; Pharmaceutical Press 2008 (978 0 85369 688 9)
- DANOVITCH GM Immunosuppressive Medications and Protocols for Kidney Transplantation. in *Handbook of Kidney Transplantation*; 4th Edition; S. 72 - 134 G. M. DANOVITCH; Lippincott Williams & Wilkins 2005 (978-0-7817-5322-7)
- DE BLESER L, DE GEEST S, VANDENBROECK S, VANHAECKE J, DOBBELS F How Accurate Are Electronic Monitoring Devices? A Laboratory Study Testing Two Devices to Measure Medication Adherence. *Sensors (Basel, Switzerland)* 2010; 10 (3) 1652-1660
- DE BLESER L, DOBBELS F, BERBEN L, VANHAECKE J, VERLEDEN G, NEVENS F, DE GEEST S The Spectrum of Nonadherence with Medication in Heart, Liver, and Lung Transplant Patients Assessed in Various Ways. *Transplant International* 2011; 24 (9) 882-891
- DE BLESER L, MATTESON M, DOBBELS F, RUSSELL C, DE GEEST S Interventions to Improve Medication-Adherence after Transplantation: A Systematic Review. *Transplant International* 2009; 22 (8) 780-797
- DE GEEST S, DOBBELS F, MARTIN S, WILLEMS K, VANHAECKE J Clinical Risk Associated with Appointment Noncompliance in Heart Transplant Recipients. *Progress in Transplantation* 2000; 10 (3) 162-168
- DE GEEST S, SCHÄFER-KELLER P, DENHAERYNCK K, THANNBERGER N, KÖFER S, BOCK A, SURBER C, STEIGER J Supporting Medication Adherence in Renal Transplantation (Smart): A Pilot Rct to Improve Adherence to Immunosuppressive Regimens. *Clinical Transplantation* 2006; 20 (3) 359-368
- DENHAERYNCK K, DOBBELS F, CLEEMPUT I, DESMYTTERE A, SCHÄFER-KELLER P, SCHAUB S, DE GEEST S Prevalence, Consequences, and Determinants of Nonadherence in Adult Renal Transplant Patients: A Literature Review. *Transplant International* 2005; 18 (10) 1121-1133
- DENHAERYNCK K, SCHAFER-KELLER P, YOUNG J, STEIGER J, BOCK A, DE GEEST S Examining Assumptions Regarding Valid Electronic Monitoring of Medication Therapy: Development of a Validation Framework and Its Application on a European Sample of Kidney Transplant Patients. *BioMedCentral Medical Research Methodology* 2008; 8 (1) 5
- DENVANEY A, LEE M Renal Transplantation. in *Introduction in Renal Therapeutics*; S. 107 - 125 C. ASHLEY und C. MORLIDGE; Pharmaceutical Press 2008 (978 0 85369 688 9)
- DETMAR S, MULLER M, SCHORNAGEL J, WEVER L, AARONSON N Health-Related Quality-of-Life Assessments and Patient-Physician Communication: A Randomized Controlled Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 2002; 288 (23) 3027-3034
- DEW MA, DIMARTINI AF, DE VITO DABBS A, MYASKOVSKY L, STEEL J, UNRUH M, SWITZER GE, ZOMAK R, KORMOS RL, GREENHOUSE JB Rates and Risk Factors for Nonadherence to the Medical Regimen after Adult Solid Organ Transplantation. *Transplantation* 2007; 83 (7) 858-873
- DEYO RA, INUIT S Dropouts and Broken Appointments: A Literature Review and Agenda for Future Research. *Medical Care* 1980; 18 (11) 1146-1157
- DOBBELS F, BERBEN L, DE GEEST S, DRENT G, LENNERLING A, WHITTAKER C, KUGLER C, FORCE TTT The Psychometric Properties and Practicability of Self-Report Instruments to Identify Medication Nonadherence in Adult Transplant Patients: A Systematic Review. *Transplantation* 2010; 90 (2) 205-219 210.1097/TP.1090b1013e3181e1346cd
- DOBBELS F, DE BLESER L, DE GEEST S, FINE RN Quality of Life after Kidney Transplantation: The Bright Side of Life? *Advances in chronic kidney disease* 2007; 14 (4) 370-378
- DRENT G, GEEST SD, DOBBELS F, KLEIBEUKER JH, HAAGSMA EB Symptom Experience, Nonadherence and Quality of Life in Adult Liver Transplant Recipients. *The Netherlands Journal of Medicine* 2009; 67 (5) 161-168

EKBERG H, KYLLÖNEN L, MADSEN S, GRAVE G, SOLBU D, HOLDAAS H Clinicians Underestimate Gastrointestinal Symptoms and Overestimate Quality of Life in Renal Transplant Recipients: A Multinational Survey of Nephrologists. *Transplantation* 2007; 84 (8) 1052-1054

ERA-EDTA R Era-Edta Registry Annual Report 2009. Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands, 2011 978-90-817480-0-1

ERNST A, ODELL DD, MICHAUD G, MAJID A, HERTH FFJ, GANGADHARAN SP Central Airway Stabilization for Tracheobronchomalacia Improves Quality of Life in Patients with Copdtracheobronchomalacia and Copd. *CHEST Journal* 2011; 140 (5) 1162-1168

EUROQOLGROUP [Http://www.euroqol.org](http://www.euroqol.org) abgerufen am 12.7.2012

EUROQOLGROUP Euroqol--a New Facility for the Measurement of Health-Related Quality of Life. *Health policy* 1990; 16 (3) 199 -208

EUROTRANSPLANT 2012 Yearly Statistc 2011 <http://www.eurotransplant.org/cms/mediaobject.php?file=Year-Statistics-20113.pdf> abgerufen am 23.11.12

EUROTRANSPLANT 2013 Kidney-Only Transplants (Deceased Donor) in 2012, by Country, by Characteristic <http://statistics.eurotransplant.org/reportloader.php?report=40474-30866-14213&format=html&download=0> abgerufen am 12.02.2013

EYPASCH E, WILLIAMS JI, WOOD-DAUPHINEE S, URE BM, SCHMULLING C, NEUGEBAUER E, TROIDL H Gastrointestinal Quality of Life Index: Development, Validation and Application of a New Instrument. *British Journal of Surgery* 1995; 82 (2) 216-222

FARMER KC Methods for Measuring and Monitoring Medication Regimen Adherence in Clinical Trials and Clinical Practice. *Clinical Therapeutics* 1999; 21 (6) 1074-1090

FERNANDES R Chronic Renal Failure. in *Introduction to Renal Therapeutics*; S. 35 - 44 C. ASHLEY und C. MORLIDGE; Pharmaceutical Press 2008 (978 0 85369 688 9)

FIEBIGER W, MITTERBAUER C, OBERBAUER R Health-Related Quality of Life Outcomes after Kidney Transplantation. *Health and Quality of Life Outcomes* 2004; 2

FINE RN, BECKER Y, DE GEEST S, EISEN H, ETTENGER R, EVANS R, RUDOW DL, MCKAY D, NEU A, NEVINS T, REYES J, WRAY J, DOBBELS F Nonadherence Consensus Conference Summary Report. *American Journal of Transplantation* 2009; 9 (1) 35-41

FRAHM SO Immunpathologie Und Entzündungslehre. in *Kurzlehrbuch Pathologie*; S. 44 - 47 M. KRAMS, S. O. FRAHM, U. KELLNER und C. MAWRIN; Georg Thieme Verlag 2010 (978-3-13-143251-3)

FRANKE G, REIMER J, LÜTKES P, KOHNLE M, GERKEN G, PHILIPP T, HEEMANN U Die Esrd-Symptom-Checkliste – Transplantations-Modul (Esrd-Scl-Tm) – Ein Diagnostisches Verfahren Zur Erfassung Der Krankheitsspezifischen Lebensqualität Von Patienten Nach Nierentransplantation. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2000; (29) 233-244

FRANKE GH Assessment of Quality of Life: The Example of Kidney Transplantation – State of the Art. *Transplantationsmedizin* 2004; (16) 142 - 147

FRANKE GH, REIMER J, KOHNLE M, LUETKES P, MAEHNER N, HEEMANN U Quality of Life in End-Stage Renal Disease Patients after Successful Kidney Transplantation: Development of the Esrd Symptom Checklist - Transplantation Module. *Nephron* 1999; 83 (1) 31-39

FRANKE GH, TRAMPENAU C, REIMER J Switching from Cyclosporine to Tacrolimus Leads to Improved Disease-Specific Quality of Life in Patients after Kidney Transplantation. *Transplantation proceedings* 2006; 38 (5) 1293-1294

GADKARI A, MCHORNEY C Unintentional Non-Adherence to Chronic Prescription Medications: How Unintentional Is It Really? *BioMedCentral Health Services Research* 2012; 12 (1) 98

GANDHI N, SKOLASKY R, PETERS K, MOXLEY R, CREIGHTON J, ROOSA H, SELNES O, MCARTHUR J, SACKTOR N A Comparison of Performance-Based Measures of Function in Hiv-Associated Neurocognitive Disorders. *Journal of NeuroVirology* 2011; 17 (2) 159-165

- GARBER MC, NAU DP, ERICKSON SR, AIKENS JE, LAWRENCE JB The Concordance of Self-Report with Other Measures of Medication Adherence: A Summary of the Literature. *Medical Care* 2004; 42 (7) 649-652
- GARFIELD S, CLIFFORD S, ELIASSON L, BARBER N, WILLSON A Suitability of Measures of Self-Reported Medication Adherence for Routine Clinical Use: A Systematic Review. *BioMedCentral Medical Research Methodology* 2011; 11 (1) 149
- GASTON RS Evaluation of Renal Allograft Dysfunction. in *Kidney Transplantation: A Guide to the Care of Kidney Transplant Recipients*; S. 153 - 169 D. B. MCKAY und S. M. STEINBERG; Springer Verlag 2010 (978-1-4419-1689-1)
- GEOCZE L, MUCCI S, DE MARCO MA, NOGUEIRA-MARTINS LA, CITERO VDA Qualidade De Vida E Adesão Ao Tratamento Anti-Retroviral De Pacientes Portadores De HIV [Quality of Life and Adherence to Haart in HIV-Infected Patients]. *Revista de Saúde Pública* 2010; 44 743-749
- GEORGE J, PHUN YT, BAILEY MJ, KONG DC, STEWART K Development and Validation of the Medication Regimen Complexity Index. *The Annals of Pharmacotherapy* 2004; 38 (9) 1369-1376
- GLOVER C, BANKS P, CARSON A, MARTIN CR, DUFFY T Understanding and Assessing the Impact of End-Stage Renal Disease on Quality of Life: A Systematic Review of the Content Validity of Self-Administered Instruments Used to Assess Health-Related Quality of Life in End-Stage Renal Disease. *The Patient* 2011; 4 (1) 19-30
- GOEG 2012 Transplantation Daten/Statistik http://www.goeg.at/cxdata/media/download/tx_statistik_2002_2011.pdf abgerufen am 12.02.2013
- GOETZMANN L, RUEGG L, STAMM M, AMBÜHL P, BOEHLER A, HALTER J, MUELLHAUPT B, NOLL G, SCHANZ U, WAGNER-HUBER R, SPINDLER A, BUDDEBERG C, KLAGHOFER R Psychosocial Profiles after Transplantation: A 24-Month Follow-up of Heart, Lung, Liver, Kidney and Allogeneic Bone-Marrow Patients. *Transplantation* 2008; 86 (5) 662-668 610.1097/TP.1090b1013e3181817dd3181817
- GOHLKE P Arterieller Hypertonus. in *Kurzlehrbuch Pharmakologie Und Toxikologie*; 2.Auflage; S. 67 - 82 T. HERDEGEN; Georg Thieme Verlag 2010 (978-3-13-142292-7)
- GÓMEZ-BESTEIRO MI, SANTIAGO-PÉREZ MI, ALONSO-HERNÁNDEZ Á, VALDÉS-CAÑEDO F, REBOLLO-ÁLVAREZ P Validity and Reliability of the Sf-36 Questionnaire in Patients on the Waiting List for a Kidney Transplant and Transplant Patients. *American Journal of Nephrology* 2004; 24 (3) 346-351
- GORDON EJ, GALLANT M, SEHGAL AR, CONTI D, SIMINOFF LA Medication-Taking among Adult Renal Transplant Recipients: Barriers and Strategies. *Transplant International* 2009; 22 (5) 534-545
- GREENHALGH J The Applications of Pros in Clinical Practice: What Are They, Do They Work, and Why? *Quality of Life Research* 2009; 18 (1) 115-123
- GREENHALGH J, LONG AF, FLYNN R The Use of Patient Reported Outcome Measures in Routine Clinical Practice: Lack of Impact or Lack of Theory? *Social Science & Medicine* (1982) 2005; 60 (4) 833-843
- GREENSTEIN S, SIEGAL B Compliance and Noncompliance in Patients with a Functioning Renal Transplant: A Multicenter Study^{1,2}. *Transplantation* 1998; 66 (12) 1718-1726
- GREMIGNI P, BACCHI F, TURRINI C, CAPPELLI G, ALBERTAZZI A, BITTI PER Psychological Factors Associated with Medication Adherence Following Renal Transplantation. *Clinical Transplantation* 2007; 21 (6) 710-715
- GRIVA K, DAVENPORT A, HARRISON M, NEWMAN S Non-Adherence to Immunosuppressive Medications in Kidney Transplantation: Intent Vs. Forgetfulness and Clinical Markers of Medication Intake. *Annals of Behavioral Medicine* 2012; 44 (1) 85-93
- GRIVA K, STYGALL J, NG JH, DAVENPORT A, HARRISON MJ, NEWMAN S Prospective Changes in Health-Related Quality of Life and Emotional Outcomes in Kidney Transplantation over 6 Years. *Journal of Transplantation* 2011; 2011
- GRIVA K, ZIEGELMANN JP, THOMPSON D, JAYASENA D, DAVENPORT A, HARRISON M, NEWMAN SP Quality of Life and Emotional Responses in Cadaver and Living Related Renal Transplant Recipients. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2002; 17 (12) 2204-2211
- GROSSI E, GROTH N, MOSCONI P, CERUTTI R, PACE F, COMPARE A, APOLONE G Development and Validation of the Short Version of the Psychological General Well-Being Index (PgwB-S). *Health and Quality of Life Outcomes* 2006; 4 88

- GUTTELING J, BUSSCHBACH J, DE MAN R, DARLINGTON A-S Logistic Feasibility of Health Related Quality of Life Measurement in Clinical Practice: Results of a Prospective Study in a Large Population of Chronic Liver Patients. *Health and Quality of Life Outcomes* 2008; 6 (1) 1-9
- HABWE VQ Posttransplantation Quality of Life: More Than Graft Function. *American Journal of Kidney Diseases* 2006; 47 (4, Supplement 2) 98-110
- HAMBLETON P, KEELING S, MCKENZIE M The Jungle of Quality of Life: Mapping Measures and Meanings for Elders. *Australasian Journal on Ageing* 2009; 28 (1) 3-6
- HANSEN R, SEIFELDIN R, NOE L Medication Adherence in Chronic Disease: Issues in Posttransplant Immunosuppression. *Transplantation proceedings* 2007; 39 (5) 1287-1300
- HATHAWAY D, WINSETT R, PRENDERGAST M, SUBAIYA I The First Report from the Patient Outcomes Registry for Transplant Effects on Life (Portel): Differences in Side-Effects and Quality of Life by Organ Type, Time since Transplant and Immunosuppressive Regimens. *Clinical Transplantation* 2003; 17 (3) 183-194
- HAYNES RB, ACKLOO E, SAHOTA N, MCDONALD HP, YAO X Interventions for Enhancing Medication Adherence. *Cochrane database of systematic reviews* (Online) 2008; (2) CD000011
- HAYNES RB, MONTAGUE P, OLIVER T, MCKIBBON KA, BROUWERS MC, KANANI R Interventions for Helping Patients to Follow Prescriptions for Medications. *Cochrane database of systematic reviews* (Online) 2000; (2) CD000011
- HAYS R, KALLICH J, MAPES D, COONS S, AMIN N, CARTER W Kidney Disease Quality of Life Short Form (Kdql-Sf™), Version 1.3: A Manual for Use and Scoring. CA: RAND, Santa Monica, 1995
- HERDMAN M, GUDEX C, LLOYD A, JANSSEN MF, KIND P, PARKIN D, BONSEL G, BADIA X Development and Preliminary Testing of the New Five-Level Version of Eq-5d (Eq-5d-5l). *Quality of Life Research* 2011; 20 (10) 1727-1736
- HIRTH RA, GREER SL, ALBERT JM, YOUNG EW, PIETTE JD Out-of-Pocket Spending and Medication Adherence among Dialysis Patients in Twelve Countries. *Health Affairs* 2008; 27 (1) 89-102
- JÄGER S, FRANKE GH, REIMER J, GALL C, HAFERKAMP L, TÜRK T, WITZKE O Der Zusammenhang Zwischen Medikamenten-Compliance Und Gesundheitsbezogener Lebensqualität Bei Nierentransplantierten. *Psychische Störungen in der somatischen Rehabilitation* 2009; S. 79-93
- JERANT A, CHAPMAN B, DUBERSTEIN P, FRANKS P Effects of Personality on Self-Rated Health in a 1-Year Randomized Controlled Trial of Chronic Illness Self-Management. *British Journal of Health Psychology* 2010; 15 (2) 321-335
- JIN J, SKLAR GE, MIN SEN OH V, CHUEN LI S Factors Affecting Therapeutic Compliance: A Review from the Patient's Perspective. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2008; 4 (1) 269-286
- KARNOFSKY DA, ABELMANN WH, CRAVER LF, BURCHENAL JH The Use of the Nitrogen Mustards in the Palliative Treatment of Carcinoma. With Particular Reference to Bronchogenic Carcinoma. *Cancer* 1948; 1 (4) 634-656
- KASISKE BL, ZEIER MG, CHAPMAN JR, CRAIG JC, EKBERG H, GARVEY CA, GREEN MD, JHA V, JOSEPHSON MA, KIBERD BA, KREIS HA, MCDONALD RA, NEWMANN JM, OBRADOR GT, VINCENTI FG, CHEUNG M, EARLEY A, RAMAN G, ABARIGA S, WAGNER M, BALK EM, NULL Kdigo Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipients: A Summary. *Kidney International* 2010; 77 (4) 299-311
- KELLER CK, GEBERTH SK Nephrologische Diagnostik. in *Praxis Der Nephrologie*, 2. Auflage; S. 14 - 39 C. K. KELLER und S. K. GEBERTH; Springer Medizin Verlag 2007a (978-3-540-48555-1)
- KELLER CK, GEBERTH SK Nierenersatztherapie. in *Praxis Der Nephrologie*, 2. Auflage; S. 228 - 278 C. K. KELLER und S. K. GEBERTH; Springer Medizin Verlag 2007b (978-3-540-48555-1)
- KELLER CK, GEBERTH SK Nierentransplantation. in *Praxis Der Nephrologie*, 2. Auflage; S. 283 - 321 C. K. KELLER und S. K. GEBERTH; Springer Medizin Verlag 2007c (978-3-540-48555-1)
- KELLER U Niere Und Ableitende Harnwege. in *Kurzlehrbuch Pathologie* S. 301 - 322 M. KRAMS, S. O. FRAHM, U. KELLNER und C. MAWRIN; Georg Thieme Verlag 2010 (978-3-13-143251-3)
- KHEIR NM, FOPPE VAN MIL JW, SHAW JP, SHERIDAN JL Health-Related Quality of Life Measurement in Pharmaceutical Care Targeting an Outcome That Matters. *Pharmacy World & Science* 2004; 26 (3) 125-128

KLEINMAN L, KILBURG A, MACHNICKI G, FAULL R, WALKER R, PRASAD R, AMBUEHL P, BAHNER U, MARGOLIS M Using Gi-Specific Patient Outcome Measures in Renal Transplant Patients: Validation of the Gsr and Gqli. *Quality of Life Research* 2006; 15 (7) 1223-1232

KONTODIMOPOULOS N, PAPPA E, NIAKAS D Gender- and Age-Related Benefit of Renal Replacement Therapy on Health-Related Quality of Life. *Scandinavian Journal of Caring Sciences* 2009; 23 (4) 721-729

KOREVAAR JC, MERKUS MP, JANSEN MAM, DEKKER FW, BOESCHOTEN EW, KREDIET RT Validation of the Kdql-SF™: A Dialysis-Targeted Health Measure. *Quality of Life Research* 2002; 11 (5) 437-447

KOROTKOV D, HANNAH TE The Five-Factor Model of Personality: Strengths and Limitations in Predicting Health Status, Sick-Role and Illness Behaviour. *Personality and Individual Differences* 2004; 36 (1) 187-199

KOVACS AZ, MOLNAR MZ, SZEIFERT L, AMBRUS C, MOLNAR-VARGA M, SZENTKIRALYI A, MUCSI I, NOVAK M Sleep Disorders, Depressive Symptoms and Health-Related Quality of Life—a Cross-Sectional Comparison between Kidney Transplant Recipients and Waitlisted Patients on Maintenance Dialysis. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011; 26 (3) 1058-1065

KRAMAR R 2010 Nierenersatztherapie in Österreich 2011 <http://www.nephro.at/oedr2011/oedr2011.htm> abgerufen am 23.11.12

KRÄMER BK, BENCK U, SCHNÜLLE P, KRÜGER B Stand Der Nierentransplantation Im Jahr 2012. *Der Nephrologe* 2012; 7 (2) 163-174

KUBAK BM, MAREE CL, PEGUES DA, ANDY H Infections in Kidney Transplantation. in *Handbook of Kidney Transplantation*; S. 279 - 333 G. M. DANOVITCH; Lippincott Williams & Wilkins 2005 (978-0-7817-5322-7)

KUGLER C, GEYER S, GOTTLIEB J, SIMON A, HAVERICH A, DRACUP K Symptom Experience after Solid Organ Transplantation. *Journal of psychosomatic research* 2009; 66 (2) 101-110

KURTH B-M, ELLERT U The Sf-36 Questionnaire and Its Usefulness in Population Studies: Results of the German Health Interview and Examination Survey 1998. *Sozial- und Präventivmedizin/Social and Preventive Medicine* 2002; 47 (4) 266-277

LAUPACIS A, PUS N, MUIRHEAD N, WONG C, FERGUSON B, KEOWN P Disease-Specific Questionnaire for Patients with a Renal Transplant. *Nephron* 1993; 64 (2) 226-231

LEVEY AS, ECKARDT K-U, TSUKAMOTO Y, LEVIN A, CORESH J, ROSSERT J, ZEEUW DD, HOSTETTER TH, LAMEIRE N, EKNOYAN G Definition and Classification of Chronic Kidney Disease: A Position Statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Kdigo). 2005; 67 (6) 2089-2100

LIEM YS, BOSCH JL, ARENDS LR, HEIJENBROK-KAL MH, HUNINK MG Quality of Life Assessed with the Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey of Patients on Renal Replacement Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2007; 10 (5) 390-397

LIEM YS, BOSCH JL, HUNINK MG Preference-Based Quality of Life of Patients on Renal Replacement Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research* 2008; 11 (4) 733-741

LINDQVIST R, CARLSSON M, SJÖDÉN P-O Coping Strategies of People with Kidney Transplants. *Journal of Advanced Nursing* 2004; 45 (1) 47-52

LIU H, GOLIN CE, MILLER LG, HAYS RD, BECK CK, SANANDAJI S, CHRISTIAN J, MALDONADO T, DURAN D, KAPLAN AH, WENGER NS A Comparison Study of Multiple Measures of Adherence to Hiv Protease Inhibitors. *Annals of Internal Medicine* 2001; 134 (10) 968-977

LODI-SMITH J, JACKSON J, BOGG T, WALTON K, WOOD D, HARMS P, ROBERTS BW Mechanisms of Health: Education and Health-Related Behaviours Partially Mediate the Relationship between Conscientiousness and Self-Reported Physical Health. *Psychology & Health* 2009; 25 (3) 305-319

MACLEAN JR, PFISTER M, ZHOU Z, ROY A, TUOMARI VA, HEIFETS M Quantifying the Impact of Nonadherence Patterns on Exposure to Oral Immunosuppressants. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2011; 7 149-156

MAHTANI KR, HENEGHAN CJ, GLASZIOU PP, PERERA R Reminder Packaging for Improving Adherence to Self-Administered Long-Term Medications. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2011; (9) CD005025

MAPES DL, LOPES AA, SATAYATHUM S, MCCULLOUGH KP, GOODKIN DA, LOCATELLI F, FUKUHARA S, YOUNG EW, KUROKAWA K, SAITO A, BOMMER J, WOLFE RA, HELD PJ, PORT FK Health-Related Quality of Life as a Predictor of Mortality and Hospitalization: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (Dopps). Kidney International 2003; 64 (1) 339-349

MATAS AJ, HALBERT RJ, BARR ML, HELDERMAN JH, HRICIK DE, PIRSCH JD, SCHENKEL FA, SIEGAL BR, LIU H, FERGUSON RM Life Satisfaction and Adverse Effects in Renal Transplant Recipients: A Longitudinal Analysis. Clinical Transplantation 2002; 16 (2) 113-121

MATZKE GR, ARONOFF GR, ATKINSON AJ, BENNETT WM, DECKER BS, ECKARDT KU, GOLPER T, GRABE DW, KASISKE B, KELLER F, KIELSTEIN JT, MEHTA R, MUELLER BA, PASKO DA, SCHAEFER F, SICA DA, INKER LA, UMANS JG, MURRAY P Drug Dosing Consideration in Patients with Acute and Chronic Kidney Disease-a Clinical Update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (Kdigo). Kidney International 2011; 80 (11) 1122-1137

MCHORNEY CA, WARE JEJ, RACHEL LU JF, SHERBOURNE CD The Mos 36-Item Short-Form Health Survey (Sf-36): Tests of Data Quality, Scaling Assumptions, and Reliability across Diverse Patient Groups. Medical Care 1994; 32(1)40-66

MCKINSTRY B, ASHCROFT RE, CAR J, FREEMAN GK, SHEIKH A Interventions for Improving Patients' Trust in Doctors and Groups of Doctors. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2006; (3) CD004134

MIHALKO SL, BRENES GA, FARMER DF, KATULA JA, BALKRISHNAN R, BOWEN DJ Challenges and Innovations in Enhancing Adherence. Controlled Clinical Trials 2004; 25 (5) 447-457

MILLER LG, LIU H, HAYS RD, GOLIN CE, BECK CK, ASCH SM, MA Y, KAPLAN AH, WENGER NS How Well Do Clinicians Estimate Patients' Adherence to Combination Antiretroviral Therapy? Journal of General Internal Medicine 2002; 17 (1) 1-11

MISTRETTA A, VEROUX M, GROSSO G, CONTARINO F, BIONDI M, GIUFFRIDA G, GAGLIANO M, GIAQUINTA A, ZERBO D, TALLARITA T, CORONA D, VEROUX P Role of Socioeconomic Conditions on Outcome in Kidney Transplant Recipients. Transplantation proceedings 2009; 41 (4) 1162-1167

MOLNAR-VARGA M, MOLNAR MZ, SZEIFERT L, KOVACS AZ, KELEMEN A, BECZE A, LASZLO G, SZENTKIRALYI A, CZIRA ME, MUCSI I, NOVAK M Health-Related Quality of Life and Clinical Outcomes in Kidney Transplant Recipients. American Journal of Kidney Diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2011; 58 (3) 444-452

MOONS P, VANRENTERGHEM Y, VAN HOOFF JP, SQUIFFLET JP, MARGODT D, MULLENS M, THEVISSSEN I, DE GEEST S Steroids May Compromise Quality of Life of Renal Transplant Recipients on a Tacrolimus-Based Regimen. Transplantation proceedings 2002; 34 (5) 1691-1692

MORALES JM, VARO E, LÁZARO P Immunosuppressant Treatment Adherence, Barriers to Adherence and Quality of Life in Renal and Liver Transplant Recipients in Spain. Clinical Transplantation 2012; 26 (2) 369-376

MORRISSEY PE, FLYNN ML, LIN S Medication Noncompliance and Its Implications in Transplant Recipients. Drugs 2007; 67 (10) 1463-1481

MUJAIS SK, STORY K, BROUILLETTE J, TAKANO T, SOROKA S, FRANEK C, MENDELSSOHN D, FINKELSTEIN FO Health-Related Quality of Life in Ckd Patients: Correlates and Evolution over Time. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2009; 4 (8) 1293-1301

MUTSCHLER E, GEISSLINGER G, KROEMER HK, MENZEL S, RUTH P Immunsystem Und Immunologisch Wirksame Stoffe. in Mutschler Arzneimittelwirkungen: Pharmakologie - Klinische Pharmakologie - Toxikologie; S. 940 - 949 E. MUTSCHLER, G. GEISSLINGER, H. K. KROEMER, S. MENZEL und P. RUTH; Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft 2013 (978-3804728981)

NEIPP M, KARAVUL B, JACKOBS S, ZU VILSENDORF AM, RICHTER N, BECKER T, SCHWARZ A, KLEMPNAUER J Quality of Life in Adult Transplant Recipients More Than 15 Years after Kidney Transplantation. Transplantation 2006; 81 (12) 1640-1644

NORMAN GR, SLOAN JA, WYRWICH KW Interpretation of Changes in Health-Related Quality of Life: The Remarkable Universality of Half a Standard Deviation. Medical Care 2003; 41 (5) 582-592

NOURBALA MH, HOLLISAAZ MT, NASIRI M, BAHAELOO-HOREH S, NAJAFI M, ARAGHIZADEH H, REZAIE Y, LAK M Pain Affects Health-Related Quality of Life in Kidney Transplant Recipients. Transplantation proceedings 2007; 39 (4) 1126-1129

NUNES V, NEILSON J, O'FLYNN N, CALVERT N, KUNTZE S, SMITHSON H, BENSON J, BLAIR J, BOWSER A, CLYNE W, CROME P, HADDAD P, HEMINGWAY S, HORNE R, JOHNSON S, KELLY S, PACKHAM B, PATEL M, STEEL J Assessment of Adherence. in Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: Involving Patients in Decisions About Prescribed Medicines and Supporting Adherence; S. 178 - 179 National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS 2009a

NUNES V, NEILSON J, O'FLYNN N, CALVERT N, KUNTZE S, SMITHSON H, BENSON J, BLAIR J, BOWSER A, CLYNE W, CROME P, HADDAD P, HEMINGWAY S, HORNE R, JOHNSON S, KELLY S, PACKHAM B, PATEL M, STEEL J Health Economics and Interventions to Increase Adherence. in Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: Involving Patients in Decisions About Prescribed Medicines and Supporting Adherence; S. 303 - 321 National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS 2009b

NUNES V, NEILSON J, O'FLYNN N, CALVERT N, KUNTZE S, SMITHSON H, BENSON J, BLAIR J, BOWSER A, CLYNE W, CROME P, HADDAD P, HEMINGWAY S, HORNE R, JOHNSON S, KELLY S, PACKHAM B, PATEL M, STEEL J Interventions to Increase Adherence to Prescribed Medicine. in Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: Involving Patients in Decisions About Prescribed Medicines and Supporting Adherence; S. 201 - 278 National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS 2009c

NUNES V, NEILSON J, O'FLYNN N, CALVERT N, KUNTZE S, SMITHSON H, BENSON J, BLAIR J, BOWSER A, CLYNE W, CROME P, HADDAD P, HEMINGWAY S, HORNE R, JOHNSON S, KELLY S, PACKHAM B, PATEL M, STEEL J Patients' Experience of Medicine-Taking. in Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: Involving Patients in Decisions About Prescribed Medicines and Supporting Adherence; S. 155 - 172 National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners ROYAL COLLEGE OF GENERAL PRACTITIONERS 2009d

OGUTMEN B, YILDIRIM A, SEVER MS, BOZFAKIOGLU S, ATAMAN R, EREK E, CETIN O, EMEL A Health-Related Quality of Life after Kidney Transplantation in Comparison Intermittent Hemodialysis, Peritoneal Dialysis, and Normal Controls. Transplantation proceedings 2006; 38 (2) 419-421

OPPENHEIMER F, REBOLLO P, GRINYO JM, ORTEGA F, SANCHEZ-PLUMED J, GONZALEZ-MOLINA M, HERNANDEZ D, ANAYA F, EKBERG H Health-Related Quality of Life of Patients Receiving Low-Toxicity Immunosuppressive Regimens: A Substudy of the Symphony Study. Transplantation 2009; 87 (8) 1210-1213

ORTEGA T, VALDÉS C, REBOLLO P, ORTEGA F, TRANSPLANTATION OBORNO Evaluation of Reliability and Validity of Spanish Version of the End-Stage Renal Disease Symptom Checklist-Transplantation Module. Transplantation 2007; 84 (11) 1428-1435

OSOBA D Translating the Science of Patient-Reported Outcomes Assessment into Clinical Practice. Journal of the National Cancer Institute Monographs 2007; 2007 (37) 5-11

PÉREZ-SAN-GREGORIO MA, MARTÍN-RODRÍGUEZ A, PÉREZ-BERNAL J Influence of the Psychological State of Relatives on the Quality of Life of Patients at 1 Year after Transplantation. Transplantation proceedings 2008; 40 (9) 3109-3111

PERICO N, CATTANEO D, SAYEGH MH, REMUZZI G Delayed Graft Function in Kidney Transplantation. The Lancet 2004; 364 (9447) 1814-1827

PHILLIPS AL, WALKER EL, MARTIN JE, FIRST MR, HANTO DW, WHITING JF Quality of Life as a Predictor of Morbidity, Mortality, and Resource Utilization after Solid Organ Transplant. Transplantation proceedings 2001; 33 (1-2) 1922

PINSKY BW, TAKEMOTO SK, LENTINE KL, BURROUGHS TE, SCHNITZLER MA, SALVALAGGIO PR Transplant Outcomes and Economic Costs Associated with Patient Noncompliance to Immunosuppression. American Journal of Transplantation 2009; 9 (11) 2597-2606

PINSON CW, FEURER ID, PAYNE JL, WISE PE, SHOCKLEY S, SPEROFF T Health-Related Quality of Life after Different Types of Solid Organ Transplantation. Annals of Surgery 2000; 232 (4) 597-607

PRIHODOVA L, NAGYOVA I, ROSENBERGER J, ROLAND R, VAN DIJK JP, GROOTHOF JW Impact of Personality and Psychological Distress on Health-Related Quality of Life in Kidney Transplant Recipients. Transplant International 2010; 23 (5) 484-492

- RAND http://www.rand.org/health/surveys_tools/kdqol.html abgerufen am 18.7.2012
- RASMUSSEN N, NORHOLM V, BECH P The Internal and External Validity of the Psychological General Well-Being Schedule (Pgw). *Quality of Life News Letter* 1999; (22) 7
- REBOLLO P, ORTEGA F New Trends on Health Related Quality of Life Assessment in End-Stage Renal Disease Patients. *International Urology and Nephrology* 2002; 33 (1) 195-202
- REBOLLO P, ORTEGA F, BALTAR JM, ALVAREZ-UDE F, ALVAREZ NAVASCUÉS R, ALVAREZ-GRANDE J Is the Loss of Health-Related Quality of Life During Renal Replacement Therapy Lower in Elderly Patients Than in Younger Patients? *Nephrology, Dialysis, Transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2001; 16 (8) 1675-1680
- REBOLLO P, ORTEGA F, ORTEGA T, VALDÉS C, GARCÍA-MENDOZA M, GÓMEZ E Spanish Validation of the "Kidney Transplant Questionnaire": A Useful Instrument for Assessing Health Related Quality of Life in Kidney Transplant Patients. *Health and Quality of Life Outcomes* 2003; 1 (1) 1-9
- REIMER J, FRANKE GH, LÜTKES P, KOHNLE M, GERKEN G, PHILIPP T, HEEMANN U Die Lebensqualität Von Patienten Vor Und Nach Nierentransplantation. [Quality of Life in Patients before and after Kidney Transplantation]. *Psychotherapie Psychosomatik Medizinische Psychologie* 2002; 52 (1) 16-23
- REVICKI DA, CELLA D, HAYS RD, SLOAN JA, LENDERKING WR, AARONSON NK Responsiveness and Minimal Important Differences for Patient Reported Outcomes. *Health and Quality of Life Outcomes* 2006; 4 70
- ROGAUSCH A, SIGLE J, SEIBERT A, THÜRING S, KOCHEN M, HIMMEL W Feasibility and Acceptance of Electronic Quality of Life Assessment in General Practice: An Implementation Study. *Health and Quality of Life Outcomes* 2009; 7(1)1-11
- ROSENBERGER J, VAN DIJK JP, NAGYOVA I, ROLAND R, GECKOVA AM, VAN DEN HEUVEL WJ, GROOTHOFF JW Do Dialysis- and Transplantation-Related Medical Factors Affect Perceived Health Status? *Nephrology, Dialysis, Transplantation* : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2005; 20 (10) 2153-2158
- ROSENBERGER J, VAN DIJK JP, NAGYOVA I, ZEZULA I, GECKOVA AM, ROLAND R, VAN DEN HEUVEL WJ, GROOTHOFF JW Predictors of Perceived Health Status in Patients after Kidney Transplantation. *Transplantation* 2006; 81 (9) 1306-1310
- ROSENBERGER J, VAN DIJK JP, PRIHODOVA L, MAJERNIKOVA M, NAGYOVA I, GECKOVA AM, ROLAND R, VAN DEN HEUVEL WJA, GROOTHOFF JW Differences in Perceived Health Status between Kidney Transplant Recipients and Dialyzed Patients Are Based Mainly on the Selection Process. *Clinical Transplantation* 2010; 24 (3) 358-365
- ROSS SD, FAHRBACH K, FRAME D, SCHEYE R, CONNELLY JE, GLASPY J The Effect of Anemia Treatment on Selected Health-Related Quality-of-Life Domains: A Systematic Review. *Clinical Therapeutics* 2003; 25 (6) 1786-1805
- ROYAL PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREATBRITAIN From Compliance to Concordance: Towards Shared Goals in Medicine Taking. *Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London*, 1997
- RUSS G, JAMIESON N, OBERBAUER R, ARIAS M, MURGIA MG, BLANCHO G, SATO R, STOECKL M, REVICKI DA Three-Year Health-Related Quality-of-Life Outcomes for Sirolimus-Treated Kidney Transplant Patients after Elimination of Cyclosporine. *Transplant International* 2007; 20 (10) 875-883
- RUSSELL CL, CONN VS, ASHBAUGH C, MADSEN R, HAYES K, ROSS G Medication Adherence Patterns in Adult Renal Transplant Recipients. *Research in Nursing & Health* 2006; 29 (6) 521-532
- RYAN JM, CORRY JR, ATTEWELL R, SMITHSON MJ A Comparison of an Electronic Version of the Sf-36 General Health Questionnaire to the Standard Paper Version. *Quality of Life Research* 2002; 11 (1) 19-26
- SABATÉ E Adherence to Long-Term Therapies : Evidence for Action *World Health Organisation, Geneva*, 2003
- SAHADEVAN M, KASISKE BL Long-Term Posttransplant Management and Complications. in *Handbook of Kidney Transplantation*; 4th Edition; S. 234 - 279 G. M. DANOVIČH; Lippincott Williams & Wilkins 2005 (978-0-7817-5322-7)
- SCHÄFER-KELLER P, STEIGER J, BOCK A, DENHAERYNCK K, DE GEEST S Diagnostic Accuracy of Measurement Methods to Assess Non-Adherence to Immunosuppressive Drugs in Kidney Transplant Recipients. *American Journal of Transplantation* 2008; 8 (3) 616-626

- SCHAG CC, HEINRICH RL, GANZ PA Karnofsky Performance Status Revisited: Reliability, Validity, and Guidelines. *Journal of Clinical Oncology* 1984; 2 (3) 187-193
- SCHULZ T, NIESING J, STEWART RE, WESTERHUIS R, HAGEDOORN M, PLOEG RJ, HOMAN VAN DER HEIDE JJ, RANCHOR AV The Role of Personal Characteristics in the Relationship between Health And psychological Distress among Kidney Transplant Recipients. *Social Science & Medicine* 2012; 10.1016/j.socscimed.2012.05.028
- SHAHIWALA A Formulation Approaches in Enhancement of Patient Compliance to Oral Drug Therapy. *Expert Opinion on Drug Delivery* 2011; 8 (11) 1521-1529
- SHI L, LIU J, FONSECA V, WALKER P, KALSEKAR A, PAWASKAR M Correlation between Adherence Rates Measured by Mems and Self-Reported Questionnaires: A Meta-Analysis. *Health and Quality of Life Outcomes* 2010; 8 (1) 1-7
- SIS B, MENGEL M, HAAS M, COLVIN RB, HALLORAN PF, RACUSEN LC, SOLEZ K, BALDWIN WM, BRACAMONTE ER, BROECKER V, COSIO F, DEMETRIS AJ, DRACHENBERG C, EINECKE G, GLOOR J, GLOTZ D, KRAUS E, LEGENDRE C, LIAPIS H, MANNON RB, NANKIVELL BJ, NICKELEIT V, PAPADIMITRIOU JC, RANDHAWA P, REGELE H, RENAUDIN K, RODRIGUEZ ER, SERON D, SESHAN S, SUTHANTHIRAN M, WASOWSKA BA, ZACHARY A, ZEEVI A Banff '09 Meeting Report: Antibody Mediated Graft Deterioration and Implementation of Banff Working Groups. *American Journal of Transplantation* 2010; 10 (3) 464-471
- SKEVINGTON SM, LOTFY M, O'CONNELL KA The World Health Organization's Whoqol-Bref Quality of Life Assessment: Psychometric Properties and Results of the International Field Trial. A Report from the Whoqol Group. *Quality of Life Research* 2004; 13 (2) 299-310
- SPIEGEL BMR, MELMED G, ROBBINS S, ESRAILIAN E Biomarkers and Health-Related Quality of Life in End-Stage Renal Disease: A Systematic Review. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2008; 3 (6) 1759-1768
- STANGE D, KRISTON L, LANGEBRAKE C, CAMERON LK, WOLLACOTT JD, BAEHR M, DARTSCH DC Development and Psychometric Evaluation of the German Version of the Medication Regimen Complexity Index (Mrci-D). *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2012; 18 (3) 515-522
- STAVEM K, GANSS R Reliability and Validity of the Esrd Symptom Checklist - Transplantation Module in Norwegian Kidney Transplant Recipients. *BioMedCentral Nephrology* 2006; 7 (1) 17
- STEMER G, LEMMENS-GRUBER R Clinical Pharmacy Activities in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease Patients: A Systematic Literature Review. *BioMedCentral Nephrology* 2011; 12 (1) 35
- STIEGLITZ R-D Whoqol-100 Und Whoqol-Bref. Handbuch Für Die Deutschsprachige Version Der Who-Instrumente Zur Erfassung Von Lebensqualität. *Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie* 2001; 30 (2) 138-139
- SVEDLUND J, SJÖDIN I, DOTEVALL G GsrS—a Clinical Rating Scale for Gastrointestinal Symptoms in Patients with Irritable Bowel Syndrome and Peptic Ulcer Disease. *Digestive Diseases and Sciences* 1988; 33 (2) 129-134
- SZEIFERT L, MOLNAR MZ, AMBRUS C, KOCZY AB, KOVACS AZ, VAMOS EP, KESZEI A, MUCSI I, NOVAK M Symptoms of Depression in Kidney Transplant Recipients: A Cross-Sectional Study. *American Journal of Kidney Diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2010; 55 (1) 132-140
- TERASAKI PI, YUGE J, CECKA JM, GJERTSON DW, TAKEMOTO S, CHO Y Thirty-Year Trends in Clinical Kidney Transplantation. *Clinical Transplants* 1993; 553-562
- THEOFILOU P Why Is It Important to Assess Health - Related Quality of Life? *Journal of Palliative Care & Medicine* 2011; 1 (e104)
- TIAN-HUI C, LU L, MICHAEL M K A Systematic Review: How to Choose Appropriate Health-Related Quality of Life (Hrqol) Measures in Routine General Practice? *Journal of Zhejiang University - Science B* 2005; 6 (9) 936-940
- TILSON HH Adherence or Compliance? Changes in Terminology. *The Annals of Pharmacotherapy* 2004; 38 (1) 161-162
- TONELLI M, WIEBE N, KNOLL G, BELLO A, BROWNE S, JADHAV D, KLARENBACH S, GILL J Systematic Review: Kidney Transplantation Compared with Dialysis in Clinically Relevant Outcomes. *American Journal of Transplantation* 2011; 11 (10) 2093-2109
- TONG A, HOWELL M, WONG G, WEBSTER AC, HOWARD K, CRAIG JC The Perspectives of Kidney Transplant Recipients on Medicine Taking: A Systematic Review of Qualitative Studies. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2011; 26(1) 344-354

- TSUNODA T, YAMASHITA R, KOJIMA Y, TAKAHARA S Risk Factors for Depression after Kidney Transplantation. *Transplantation proceedings* 2010; 42 (5) 1679-1681
- VALDERAS J, KOTZEVA A, ESPALLARGUES M, GUYATT G, FERRANS C, HALYARD M, REVICKI D, SYMONDS T, PARADA A, ALONSO J The Impact of Measuring Patient-Reported Outcomes in Clinical Practice: A Systematic Review of the Literature. *Quality of Life Research* 2008; 17 (2) 179-193
- VELIKOVA G, KEDING A, HARLEY C, COCKS K, BOOTH L, SMITH AB, WRIGHT P, SELBY PJ, BROWN JM Patients Report Improvements in Continuity of Care When Quality of Life Assessments Are Used Routinely in Oncology Practice: Secondary Outcomes of a Randomised Controlled Trial. *European Journal of Cancer* 2010; 46 (13) 2381-2388
- VIDAL L, SHAVIT M, FRASER A, PAUL M, LEIBOVICI L Systematic Comparison of Four Sources of Drug Information Regarding Adjustment of Dose for Renal Function. *British Medical Journal (Clinical research ed.)* 2005; 331 (7511) 263
- VLAMINCK H, MAES B, EVERS G, VERBEKE G, LERUT E, VAN DAMME B, VANRENTERGHEM Y Prospective Study on Late Consequences of Subclinical Non-Compliance with Immunosuppressive Therapy in Renal Transplant Patients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2004; 4 (9) 1509-1513
- VRIJENS B, DE GEEST S, HUGHES DA, KARDAS P, DEMONCEAU J, RUPPAR T, DOBBELS F, FARGHER E, MORRISON V, LEWEK P, MATYJASZCZYK M, MSHELIA C, CLYNE W, ARONSON JK, URQUHART J A New Taxonomy for Describing and Defining Adherence to Medications. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2012; 73 (5) 691 - 705
- WALSH JC, MANDALIA S, GAZZARD BG Responses to a 1 Month Self-Report on Adherence to Antiretroviral Therapy Are Consistent with Electronic Data and Virological Treatment Outcome. *AIDS (London, England)* 2002; 16 (2) 269-277
- WARE JEJ, SHERBOURNE CD The Mos 36-Item Short-Form Health Survey (Sf-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Medical Care* 1992; 30 (6) 473-483
- WENG L-C, DAI Y-T, HUANG H-L, CHIANG Y-J Self-Efficacy, Self-Care Behaviours and Quality of Life of Kidney Transplant Recipients. *Journal of Advanced Nursing* 2010; 66 (4) 828-838
- WESOLOWSKI T, SZYBER P A Trial of Objective Comparison of Quality of Life between Chronic Renal Failure Patients Treated with Hemodialysis and Renal Transplantation. *Annals Of Transplantation* 2003; 8 (2) 48-54
- WHITE C, GALLAGHER P Effect of Patient Coping Preferences on Quality of Life Following Renal Transplantation. *Journal of Advanced Nursing* 2010; 66 (11) 2550-2559
- WHO Constitution of the World Health Organisation. *Chronicle of the WHO, Geneva* (1947) 1947; 1
- WHO Study Protocol for the World Health Organization Project to Develop a Quality of Life Assessment Instrument (Whoqol). *Quality of Life Research* 1993; 2 (2) 153-159
- WILKS SE, SPIVEY CA, CHISHOLM-BURNS MA Psychometric Re-Evaluation of the Immunosuppressant Therapy Adherence Scale among Solid-Organ Transplant Recipients. *Journal of Evaluation in Clinical Practice* 2010; 16 (1) 64-68
- WITTICHEN H-U, JACOBI F, KLOSE M, RYL L Depressive Erkrankungen Robert-Koch Institut, Berlin, 2010 Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 51
- WROSCH C, SCHEIER MF Personality and Quality of Life: The Importance of Optimism and Goal Adjustment. *Quality of Life Research* 2003; 12 (0) 59-72
- ZIEGELMANN JP, GRIVA K, HANKINS M, HARRISON M, DAVENPORT A, THOMPSON D, NEWMAN SP The Transplant Effects Questionnaire (Txeq): The Development of a Questionnaire for Assessing the Multidimensional Outcome of Organ Transplantation - Example of End Stage Renal Disease (Esrd). *British Journal of Health Psychology* 2002; 7 (4) 393-408

XII. Anhang

A. *Abbildungsverzeichnis*

1. Graphiken

Graphik 1:	Primären Diagnosen von Patienten die 2011 in Österreich erstmals eine chronische Nierenersatz-Therapie benötigten (nach KRAMAR 2010)	9
Graphik 2:	Lage der transplantierten Niere (BRAUN 2004)	12
Graphik 3:	Immunsuppressiva und ihre Angriffspunkte (MUTSCHLER ET AL. 2013)	17
Graphik 4:	Verlauf von Kreatinin- und Tacrolimus-Spiegel des Patienten RTR	27
Graphik 5:	Zusammenhänge zwischen Nicht-Adhärenz und Outcome (nach FINE ET AL. 2009)	35
Graphik 6:	Einflussfaktoren der Adhärenz (nach JIN ET AL. 2008; SABATÉ 2003)	49
Graphik 7:	Adhärenz nach Häufigkeit der Einnahme (Daten nach CLAXTON ET AL. 2001, Grafik nach HANSEN ET AL. 2007)	53
Graphik 8:	Adhärenz in Abhängigkeit von der Zeit seit der Transplantation (nach CHISHOLM ET AL. 2005b)	56
Graphik 9:	Die vier Ebenen der Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz (nach DE BLESER ET AL. 2009)	60
Graphik 10:	HRQOL nach verschiedenen Nierenersatz-Therapien (nach LIEM 2007)	78
Graphik 11:	HRQOL nach verschiedenen Transplantationen (nach PINSON ET AL. 2000)	81
Graphik 12:	HRQOL nach Art der Spende zu verschiedenen Zeitpunkten (nach GRIVA ET AL. 2011)	81
Graphik 13:	Fluss der Rekrutierung der Studienteilnehmer	98
Graphik 14:	HRQOL der Studienteilnehmer	104
Graphik 15:	Adhärenz der Studienteilnehmer in Abhängigkeit von der Zeit seit der Transplantation	108

2. Tabellen

Tabelle 1:	Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (modifiziert nach LEVEY ET AL. 2005)	10
Tabelle 2:	Prozentsatz der überlebenden Patienten bei verschiedenen Nierenersatz-Therapien zu unterschiedlichen Zeitpunkten (nach ERA-EDTA 2011)	11

Tabelle 3:	Klassifikation der Abstoßungsreaktionen nach BANFF (nach SIS ET AL. 2010)	14
Tabelle 4:	Risikofaktoren einer chronische Transplantatnephropathie (nach SAHADEVAN UND KASISKE 2005)	15
Tabelle 5:	Nach Nierentransplantation verwendete Antikörper (modifiziert nach DENVANEY UND LEE 2008, DANOVIATCH 2005 und KELLER UND GEBERTH 2007c)	16
Tabelle 6:	Methoden zur Messung der Adhärenz	35
Tabelle 7:	Vor- und Nachteile von Selbstberichten zur Adhärenzmessung; nach NUNES ET AL. 2009a	42
Tabelle 8:	Ausgewählte Fragebögen zur Adhärenzmessung; modifiziert nach DOBBELS ET AL. 2010	44
Tabelle 9:	Faktoren und ihre Auswirkungen auf die Adhärenz	55
Tabelle 10:	Häufig verwendete Instrumente zur Messung der HRQOL bei Patienten nach NTX	69
Tabelle 11:	Einflussfaktoren der HRQOL bei Patienten nach NTX	77
Tabelle 12:	SF-36 Werte in der Gesamtbevölkerung (nach KURTH UND ELLERT 2002)	87
Tabelle 13:	Alter und Geschlecht der Studienteilnehmer im Vergleich mit Patienten, die eine Teilnahme ablehnten	99
Tabelle 14:	Sozioökonomische Merkmale der Studienteilnehmer	99
Tabelle 15:	Krankheitsbedingte Merkmale der Studienteilnehmer	100
Tabelle 16:	Sonstige Merkmale der Studienteilnehmer	101
Tabelle 17:	Adhärenz der Studienteilnehmer	102
Tabelle 18:	Aufklärung und Adhärenz der Studienteilnehmer	102
Tabelle 19:	HRQOL der Studienteilnehmer	103
Tabelle 20:	Zusammenhang zwischen HRQOL und Berufstätigkeit	106
Tabelle 21:	Einfluss sozioökonomischer Faktoren auf Adhärenz und HRQOL	107
Tabelle 22:	HRQOL und Adhärenz nach Stadium der Nierenfunktion	109
Tabelle 23:	Einfluss krankheitsbedingter Faktoren auf Adhärenz und HRQOL	110
Tabelle 24:	Signifikanz des Zusammenhangs zwischen Komplexität der Therapie und HRQOL bzw. Adhärenz	111
Tabelle 25:	Einfluss sonstiger Faktoren auf Adhärenz und HRQOL	112
Tabelle 26:	HRQOL nach Adhärenz	113
Tabelle 27:	Korrelation zwischen Adhärenz und HRQOL	114

B. Verwendete Fragebögen

1. ITAS

a) Originale Version

Circle the letter of the response that best estimates the percentage of time described in each of the 5 questions.

	0% (none)	1% - 20%	21% - 50%	Greater than 50% (very frequent)
1. In the last 3 months, how often did you forget to take your immunosuppressant medication(s)?	A	B	C	D
2. In the last 3 months, how often were you careless about taking your immunosuppressant medication(s)?	A	B	C	D
3. In the last 3 months, how often did you stop taking your immunosuppressant medication(s) because you felt worse?	A	B	C	D
4. In the last 3 months, how often did you miss taking your immunosuppressant medication(s) for any reason?	A	B	C	D

Coded: 3 for "0% (none) of the time"; 2 for "1%-20% of the time"; 1 for "21%-50% of the time"; 0 for "greater than 50% of the time"

Scoring: high – low; low of 0 to a high of 12.

Fig. 1. Immunosuppressant therapy adherence scale (ITAS).

b) Deutsche Übersetzung

Erhebungsdatum

ITAS

No.

Bitte kreuzen Sie die am ehesten zutreffende Antwort an.

Wie oft haben Sie in den letzten 3 Monaten ihre Immunsuppressiva vergessen einzunehmen?							
☐	0% (nie)	☐	1-20%	☐	21-50%	☐	>50% (sehr häufig)

Wie oft waren Sie in den letzten 3 Monaten sorglos gegenüber der Einnahme ihrer Immunsuppressiva?							
☐	0% (nie)	☐	1-20%	☐	21-50%	☐	>50% (sehr häufig)

Wie oft haben Sie in den letzten 3 Monaten die Einnahme ihrer Immunsuppressiva beendet, weil Sie sich schlechter fühlten?							
☐	0% (nie)	☐	1-20%	☐	21-50%	☐	>50% (sehr häufig)

Wie oft haben Sie in den letzten 3 Monaten die Einnahme der Immunsuppressiva zum vorgesehenen Zeitpunkt aus irgendeinem Grund verabsäumt?							
☐	0% (nie)	☐	1-20%	☐	21-50%	☐	>50% (sehr häufig)

2. ESRD-SCL

Erhebungsdatum

No.

ESRD-SCL™

Die folgende Liste stellt Ihnen viele körperliche und seelische Beschwerden vor, die man manchmal hat. Bitte kreuzen Sie bei jeder Fragestellung die Zahl an, die am besten auf Sie zutrifft. Bitte beantworten Sie jede Frage!

Wie sehr leiden Sie zur Zeit unter ...

Kategorie	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
Zahl	0	1	2	3	4

1.	Einem schlechten Gesundheitszustand	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
2.	Einer eingeschränkten körperlichen Leistungsfähigkeit	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
3.	Ihrem Aussehen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
4.	Einer eingeschränkten geistigen Leistungsfähigkeit	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
5.	Gedanken über eine / meine Transplantation	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
6.	Grübeln über den Organspender	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
7.	Der Frage, wie lange das Transplantat funktionieren wird	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
8.	Alpträumen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
9.	Kopfschmerzen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
10.	Schlaflosigkeit	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
11.	Mißstimmung	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
12.	Konzentrationsstörungen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
13.	Nervosität	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
14.	Starkem Schwindel	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
15.	Angstzuständen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
16.	Vergesslichkeit	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
17.	Verschlechtertem Sehvermögen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
18.	Verschlechtertem Hörvermögen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			

Bitte wenden!

Wie sehr leiden Sie zur Zeit unter ...

Kategorie	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	stark	sehr stark
Zahl	0	1	2	3	4

19.	Ohrgeräuschen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
20.	Stimmungsschwankungen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
21.	Herz-Rhythmusstörungen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
22.	Zu hohem Blutdruck	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
23.	Knochenschmerzen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
24.	Gelenkschmerzen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
25.	Muskelschmerzen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
26.	Erkältungen oder Grippe	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
27.	Einer verstärkten Körperbehaarung	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
28.	Zahnfleischwucherungen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
29.	Zahnfleischblutungen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
30.	Einem aufgequollenen Gesicht	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
31.	Verstärkten Infektionen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
32.	Geschwollenen Füßen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
33.	Magenschmerzen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
34.	Gefühlsstörungen in den Beinen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
35.	Dem Gefühl, abgeschlagen oder erschöpft zu sein	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
36.	Zahnfleischveränderungen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
37.	Vermehrtem Haarwuchs	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
38.	Einem geschwollenen Gesicht am Morgen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
39.	Gewichtsveränderungen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
40.	Geschwollenen Beinen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
41.	Der Neigung zu blauen Flecken	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
42.	Vermehrtem Durst	0 - 1 - 2 - 3 - 4			
43.	Erinnerungsstörungen	0 - 1 - 2 - 3 - 4			

3. Datenerhebungsbogen

Erhebungsdatum	Patientenetikette	No.
----------------	-------------------	-----

Arzneimittelverordnungen, Wissen zur Medikation und Adhärenz zur Arzneimitteltherapie bei stabilen Patienten nach Nierentransplantation– eine Querschnittsstudie

Datenerhebungsbogen

# ¹ Geschlecht			
# Alter			
Familienstand			
Σ Personen im Haushalt lebend			
Muttersprache			
Höchste, abgeschlossene Schulbildung			
Beruf			
Größe (m)			
Gewicht (kg)		BMI (kg/m ²)	
# Anzahl der NTX			
# Datum der (letzten) NTX			
# Monate seit (letzter) NTX			
# Art der NET (PD, HD, präemptiv)			
# Beginn der NET			
# Grunderkrankung			
# ² GFR (mL/min/1,73m ²) (MDRD)	Datum:		
# ³ Kreatinin (mg/dL)	Datum:		
# Komorbiditäten/Diagnosen/ CVD Risikofaktoren	☐ Hypertension oder relevante Arzneimitteltherapie ☐ Dyslipidämie oder relevante Arzneimitteltherapie ☐ Diabetes / NODAT oder relevante Arzneimitteltherapie ☐ KHK oder andere atherosklerotische Gefäßerkrankungen oder Aspirin ☐ Infektionserkrankungen (Hep B, C) oder andere oder relevante Arzneimitteltherapie ☐ Psychiatrische Erkrankung oder relevante Arzneimitteltherapie ☐ ☐		

¹ Registerdaten

² Registerdaten mit aktuellstem Laborbefund abgleichen

³ Registerdaten mit aktuellstem Laborbefund abgleichen

Verordnung lt. Dokumentation			Datum:
Präparat	Stärke	Dosierung	Bemerkungen

# Monate seit NTX	# GFR (mL/min/1,73m ²) (MDRD)
# Immunosuppressiva (Arzneistoffe, Dosis)	
Zielspiegel - CNIs, mTOR	
Spiegel (TDM) - CNI, mTOR Spiegel (ng/mL)	Datum:
CMV Status	D: R:
Anzahl Arzneimittel/Tag	
Anzahl Dosen/Tag	
ITA Score (von Handout)	

Patienteninterview

Fragen zur Immunsuppression							
1	Kennen Sie den Begriff/ das Wort/ die Bezeichnung „Immunsuppressiva“?						
	PatientIn kennt die Bedeutung		Ja		Nein		
2	Nennen Sie bitte die Namen, Dosierungen und Einnahmezeitpunkte Ihrer Medikamente für die transplantierte Niere .	Name		Dosierung		Einnahmezeitpunkt	
	PatientIn kennt	Name	0	1/3	1/2	2/3	2/2 bzw 3/3
		Dosis:	0	1/3	1/2	2/3	2/2 bzw 3/3
		Timing:	0	1/3	1/2	2/3	2/2 bzw 3/3
3	Nennen Sie bitte den Grund für die Einnahme dieser Medikamente.						
	PatientIn kennt den Grund		Ja		Nein		
4	Wurden Ihnen nach Ihrer Transplantation Einnahmehinweise gegeben?		Ja		Nein		
5	Wurden Ihnen nach Ihrer Transplantation häufige Nebenwirkungen erklärt?		Ja		Nein		
6	Wenn ja, von wem erfolgte die Erklärung? (Berufsgruppe)						
7	Nehmen Sie die Medikamente für die transplantierte Niere regelmäßig ein?		Nie	Selten	Gelegentlich	Oft	Immer
8	Was müssen Sie tun, wenn Sie die Einnahme der Medikamente für die transplantierte Niere vergessen?						
	PatientIn kennt die richtige Antwort		Ja		Nein		
9	Welche offenen Fragen haben Sie zu diesen Medikamenten?						

Fragen zu anderen Arzneimitteln (ausser Immunsuppressiva)						
10	Nennen Sie bitte alle Ihre anderen Medikamente .					
	PatientIn kennt die Arzneimittel nach Namen	0%	0-33%	33-66%	66-99%	100%
11	Wurden Ihnen bei der Neuverordnung Einnahmehinweise zu diesen Medikamenten gegeben?	Ja			Nein	
13	Wurden Ihnen bei der Neuverordnung häufige Nebenwirkungen dieser Medikamente erklärt?	Ja			Nein	
14	Wenn ja, von wem? (Berufsgruppe)					
15	Nehmen Sie Ihre anderen Medikamente regelmäßig ein?	Nie	Selten	Gelegentlich	Oft	Immer
16	Die Einnahme Ihrer anderen Medikamente bereitet Ihnen Stress/Sorgen (Menge, Zeitpunkte, nicht zu vergessen).	Tritt gar nicht zu	Tritt wenig zu	Tritt teilweise zu	Tritt ziemlich zu	Tritt völlig zu
17	Welche offenen Fragen haben Sie zu Ihren anderen Medikamenten?					
18	Kaufen Sie zusätzlich rezeptfreie Präparate (OTC, NEM, pflanzliche Präparate, Homöopathika) in der Apotheke?	Ja			Nein	
19	Wenn ja, welche?	OTC-Schmerzmittel			Johanniskraut	
		Ginkgo			Grapefruit	
		<u>Andere:</u>				
Allgemeine Fragen						
21	Kümmern Sie sich selbst um die Organisation Ihrer Arzneimittel? (z.B. Vorbereitung, Einnahme o.dgl.)	Ja			Nein	
22	Wenn nein, wer unterstützt Sie dabei?					
23	Wie organisieren Sie die Einnahme Ihrer Medikamente (Boxen, Erinnerungsfunktionen etc.)?					
24	Haben Sie eine bestimmte (immer die gleiche) Apotheke, die über Ihre Transplantation und Ihre Medikamente Bescheid weiss?	Ja			Nein	
25	Bekommen Sie dort zusätzliche Informationen und Beratung zu neu verordneten Medikamenten?	Ja			Nein	
26	Wenn ja, welcher Art?					
27	Würden Sie sich bei Aufenthalten im Krankenhaus zusätzlich Beratung und Information durch einen Apotheker wünschen?	Ja			Nein	

C. Medical Regime Complexity Index für den Patienten RTR

Sektion A

Applikationsform		Wertung
Oral	Kapseln und Tabletten	2
Andere	Injektionen (Fertigspritzen)	3
Summe		5

Sektion B

Anwendungshäufigkeit	Arzneimittel	Anzahl	Wertung	Anzahl x Wertung
1x täglich	Advagraf, Aprednison, Diamicon, Insulatard, Pantoloc, Dilatrend, Thrombo-ASS	7	1	7
2x täglich	Myfortic, Lasix, Norvasc	3	2	6
3x täglich	Magnesium	1	3	3
			Summe	16

Sektion C

Zusätzliche Anweisungen	Arzneimittel	Anzahl	Wertung	Anzahl x Wertung
Tabletten teilen	Lasix	1	1	1
Mehrere Einheiten zur selben Zeit	Advagraf, Magnesium	2	1	2
Abhängig von Mahlzeiten	Advagraf, Aprednison, Diamicon, Novorapid, Pantoloc, Lasix	6	1	6
			Summe	9

Komplexität des Medikationsregimes = Summe(A) + Summe(B) + Summe(C) = 5 + 16 + 9 = **30**

Curriculum vitae

Melanie Groß

■ Persönliche Daten

Geburtstag: 07.07.1987 in München
Anschrift: Pantzergasse 11/8, 1190 Wien
melanie-grosz@hotmail.com
Familienstand: ledig
Staatsangehörigkeit: deutsch

■ Schulbildung

1993 – 1997 Besuch der Volksschule in München
(Grundschule an der Berg-am-Laim Straße;)
1997 – 2006 Besuch des Michaeli Gymnasiums München
(Abitur)
2003/2004 Auslandsjahr in England am Eastbourne-College
(AS-Levels)

■ Studium

10/2006 Beginn des Studiums der Pharmazie (Uni Wien)
04/2008 Abschluss des 1. Abschnitts
04/2012 Abschluss des 2. Abschnitts

Wien, April 2013

