

Compliance- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten vor einer Nieren- oder Lebertransplantation

Dissertation

zur Erlangung des Grades
„Doktor der Naturwissenschaften“
im Promotionsfach Pharmazie

vorgelegt der

Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Fachbereich Chemie, Pharmazie und Geowissenschaften

Institut für Pharmazie und Biochemie

von Rita Marina Heeb

geboren am 19.02.1985 in Stuttgart

Mainz, Februar 2015

Dekan:

1. Berichterstatter:

2. Berichterstatter:

Tag der mündlichen Prüfung: April 2015

Für Moritz und meine Eltern

„Leicht beieinander wohnen die Gedanken,
doch hart im Raum stoßen sich die Sachen“

Aus Schillers Tragödie «Wallensteins Tod» (II, 2)

Inhaltsverzeichnis

TABELLENVERZEICHNIS	V
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XI
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	XVI
1 EINLEITUNG	1
1.1 Krankheitsbild vor Aufnahme auf die Warteliste bis nach einer Nieren-/ Leber- Transplantation.....	2
1.1.1 Aufnahme von potentiellen Nieren-/Lebertransplantatempfängern auf die Warteliste und Kriterien zur Organvergabe.....	2
1.1.2 Patienten nach einer Nieren-\Leber-Transplantation.....	7
1.2 Arzneimittelcompliance	10
1.2.1 Bedeutung der Arzneimittelcompliance	10
1.2.2 Arten der Compliancemessung.....	14
1.2.3 Compliancemessung nach einer Nieren-\Lebertransplantation.....	15
1.2.4 Compliancemessung vor einer Nieren-\Lebertransplantation	18
1.3 Pharmazeutische Betreuung	22
1.3.1 Pharmazeutische Betreuung nach einer Nieren-\Lebertransplantation.....	23
1.3.2 Pharmazeutische Betreuung vor einer Nieren-\Lebertransplantation.....	27
1.3.3 Erkennen von Non-Compliern für eine gezielte pharmazeutische Betreuung.....	28
2 FRAGESTELLUNG UND ZIELE	30
3 MATERIAL UND METHODEN.....	33
3.1 Studienprotokoll	33
3.1.1 Studiendesign	33
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	34
3.1.3 Ablauf-und Durchführung.....	34
3.2 Evaluation der Arzneimittelcompliance mittels MEMS™ bei Dialysepatienten	36
3.2.1 Dosing-/Taking-/Timing-Compliance und Drug Holidays	40

Inhaltsverzeichnis

3.2.2	Pill Count/Pharmacy Refill	42
3.2.3	Haltbarkeit von Tabletten in MEMS™	43
3.3	Evaluation der Angst-/Depressionsrate, Lebensqualität und des Krankheitsstadiums	54
3.3.1	HADS- Fragebogen zur Erfassung einer Depression.....	54
3.3.2	WHO- Fragebogen zur Lebensqualität (WHOQOL-BREF)	55
3.3.3	Krankheitsspezifische Lebensqualität.....	56
3.3.4	Evaluation der Krankheitsdauer und der Multimorbidität.....	57
3.4	Statistik und Auswertung	59
3.4.1	Primäre Ziele.....	62
3.4.2	Sekundäre Ziele.....	62
4	ERGEBNISSE.....	64
4.1	Demographische Daten.....	64
4.2	Evaluation der Arzneimittelcompliance mittels MEMS™ bei Dialysepatienten	71
4.2.1	Dosing-/Taking-/Timing Compliance und Drug Holidays	76
4.2.2	Pharmacy Refill	89
4.3	Evaluation der Angst-/Depressionsrate, Lebensqualität und des Krankheitsstadiums bei Dialysepatienten	93
4.3.1	Angst-/Depressionsrate gemäß HADS-Fragebogen	93
4.3.2	Lebensqualität gemäß WHOQOL-BREF-Fragebogen	103
4.3.3	Krankheitsspezifische Lebensqualität gemäß KDQOL-SF™-Fragebogen.....	112
4.3.4	Evaluation der Krankheitsdauer und der Multimorbidität.....	114
4.4	Korrelation der Angst-/Depressionsrate, Lebensqualität und des Krankheitsstadiums mit der Arzneimittelcompliance bei Dialysepatienten	116
4.4.1	Einfluss von Angst-/Depressionssymptomen auf die Arzneimittelcompliance.....	116
4.4.2	Einfluss der Lebensqualität auf die Arzneimittelcompliance	118
4.4.3	Einfluss des Krankheitsstadiums auf die Arzneimittelcompliance	119
4.5	Evaluation der Arzneimittelcompliance mittels MEMS™ bei Leberzirrhosepatienten	125
4.5.1	Dosing-/Taking-/Timing-Compliance und Drug Holidays	130
4.5.2	Pharmacy Refill	139
4.5.3	Haltbarkeit von Propranolol-Tabletten in MEMS™.....	143
4.6	Evaluation der Angst-/Depressionsrate, Lebensqualität und des Krankheitsstadiums bei Leberzirrhosepatienten.....	147
4.6.1	Angst-/Depressionsrate gemäß HADS-Fragebogen	147
4.6.2	Lebensqualität gemäß WHOQOL-BREF-Fragebogen	154

Inhaltsverzeichnis

4.6.3	Krankheitsspezifische Lebensqualität gemäß CLDQ-Fragebogen.....	161
4.6.4	Evaluation der Krankheitsdauer und der Multimorbidität.....	163
4.7	Korrelation der Angst-/Depressionsrate, Lebensqualität und des Krankheitsstadiums mit der Arzneimittelcompliance bei Leberzirrhosepatienten	165
4.7.1	Einfluss einer Angst/Depression auf die Arzneimittelcompliance	165
4.7.2	Einfluss der Lebensqualität auf die Arzneimittelcompliance	166
4.7.3	Einfluss des Krankheitsstadiums auf die Arzneimittelcompliance	167
4.8	Arzneimittelcompliance, Angst-/Depressionsrate und Lebensqualität im Vergleich für Dialyse- und Leberzirrhosepatienten	171
5	DISKUSSION.....	176
5.1	Studiendurchführung	176
5.2	Evaluation der Arzneimittelcompliance mit MEMS™.....	180
5.2.1	Dosing-/Taking-/Timing-Compliance und Drug Holidays	181
5.2.2	Pharmacy Refill	188
5.2.3	Haltbarkeit von Propranolol-Tabletten in MEMS™.....	189
5.3	Evaluation der Angst-/Depressionsrate, Lebensqualität und des Krankheitsstadiums ...	191
5.3.1	Angst-/Depressionsrate gemäß HADS-Fragebogen	192
5.3.2	Lebensqualität gemäß WHOQOL-BREF-Fragebogen	195
5.3.3	Krankheitsspezifische Lebensqualität.....	198
5.3.4	Evaluation der Krankheitsdauer und der Multimorbidität.....	203
5.4	Korrelation der Angst-/Depressionsrate, Lebensqualität und des Krankheitsstadiums mit der Arzneimittelcompliance bei Dialyse-/Leberzirrhosepatienten	203
5.4.1	Identifizierung von Non-Compliern.....	204
5.5	Arzneimittelcompliance, Angst-/ Depressionsrate und Lebensqualität im Vergleich bei Dialyse-/ Leberzirrhosepatienten.....	206
5.6	Lösungsansätze zur pharmazeutischen Betreuung und Schulung von Non-Compliern .	207
6	ZUSAMMENFASSUNG	211
7	LITERATURVERZEICHNIS	214
8	ANHANG	225

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1-1 Stadien der chronischen Nierenerkrankung nach KDIGO und nach KDOQI CKD-Guideline	4
Tabelle 1.1-2 Auflistung der Komplikationen und der Arzneimitteltherapie von Hämodialysepatienten .	4
Tabelle 1.1-3 Auflistung der Komplikationen und Arzneimitteltherapie von Patienten mit Leberzirrhose	7
Tabelle 1.1-4 Übersicht der Immunsuppressivatherapie nach Nierentransplantation im zeitlichen Verlauf	8
Tabelle 1.1-5 Infektionsprophylaxe im zeitlichen Verlauf	9
Tabelle 1.2-1 Die fünf Dimensionen nach WHO 2003 und Einflussfaktoren für Non-Compliance (45)	13
Tabelle 1.2-2 Studien und deren Ergebnisse zur Arzneimittelcompliance mit Immunsuppressiva bei nieren- und lebertransplantierten Patienten evaluiert mittels indirekter Compliancemesung	16
Tabelle 1.2-3 Einfluss der Dosis auf die Arzneimittelcompliance mit Immunsuppressiva bei nieren- und lebertransplantierten Patienten evaluiert mittels indirekter Compliancemesung	17
Tabelle 1.3-1 Studien zur Pharmazeutischen Betreuung bei organtransplantierten Patienten	24
Tabelle 3.2-1 Zugelassene Phosphatbinder und ihre Primärverpackung	44
Tabelle 3.2-2 Probennahmeplan für drei Untersuchungsreihen von Dociton®Tabletten zwecks Bestimmung des Propranolol-Gehaltes mit HPLC-UV/VIS und Zerfallszeittest	46
Tabelle 3.2-3 Erstellung der Kalibrierlösungen für die Bestimmung mittels Spherisorb-Säule.....	49
Tabelle 3.2-4 Einwaage an Propranolol-HCl für die Validierung des HPLC-Assays mittels Spherisorb-Säule	50
Tabelle 3.2-5 Erstellung der Kalibrierlösungen für die Bestimmung mittels µBondapak-Säule	52
Tabelle 3.2-6 Einwaage an Propranolol-HCl für die Validierung des HPLC-Assays mittels µBondapak-Säule	53
Tabelle 3.4-1 Statistische Verfahren zur Auswertung primärer und sekundärer Zielgrößen.....	60
Tabelle 4.1-1 Häufigkeitsverteilung von Gründen bei Leberzirrhosepatienten für die Nicht-Teilnahme bei Leberzeirrhosepatienten.....	65
Tabelle 4.1-2 Demographische Datender Studienteilnehmer	66
Tabelle 4.1-3 Dropouts nach erster Rekrutierungsphase bei Dialysepatienten	66
Tabelle 4.1-4 Charakterisierung der Dropouts und ausgewertete Datensätze von Dialysepatienten...	68
Tabelle 4.1-5 Charakterisierung der Dropouts und ausgewertete Datensätze von Leberzirrhosepatienten.....	68
Tabelle 4.1-6 Verteilung der rekrutierten Dialysepatienten auf die Warteliste und Dropouts.....	69

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.1-7 Verteilung der rekrutierten Leberzirrhosepatienten auf die Warteliste und Dropouts.....	69
Tabelle 4.1-8 Verschreibungshäufigkeit der verschiedenen Phosphatbinder-Präparate im Dialysepatientenkollektiv	70
Tabelle 4.1-9 Verschreibungshäufigkeit der verschiedenen Propranolol-Präparate im Leberzirrhosepatientenkollektiv.....	70
Tabelle 4.2-1 Dosing Compliance von Dialysepatienten ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™, n=36.....	76
Tabelle 4.2-2 Taking Compliance von Dialysepatienten ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™, n=36	77
Tabelle 4.2-3 Timing Compliance von Dialysepatienten ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™, n=32	77
Tabelle 4.2-4 Tageszeitbezogene Analyse der Timing Compliance von Dialysepatienten für Phosphatbinder, n=32	78
Tabelle 4.2-5 Drug Holidays von Dialysepatienten ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™, n=36... ..	78
Tabelle 4.2-6 Häufigkeit der Dialysepatienten, dichotomisiert nach Dosing/Taking/Timing/Drug Holiday compliant (c) bzw. non-compliant (nc), n=32.....	79
Tabelle 4.2-7 Anzahl an Dialysepatienten, die in ≥ 2 Complianceparametern als compliant (c) dichotomisiert wurden (nc = non-compliant)	79
Tabelle 4.2-8 Einfluss der Determinante Alter auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™	80
Tabelle 4.2-9 Einfluss der Determinante Geschlecht auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™	82
Tabelle 4.2-10 Einfluss der Determinante Wartelistenstatus auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™	84
Tabelle 4.2-11 Dosing Compliancerate von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom jeweiligen Dialysezentrum ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™	85
Tabelle 4.2-12 Dosing Compliancerate in Abhängigkeit von der verschriebenen Dosis/Tag bei Dialysepatienten (geprüft für Phosphatbinder).....	87
Tabelle 4.2-13 Vergleich der Taking Compliancerate mit der Pharmacy Refill Rate pro Dialysepatient (geprüft für Phosphatbinder)	91
Tabelle 4.2-14 Dichotomisierung der Dialysepatienten in compliant (c) bzw. non-compliant (nc) im Vergleich gemäß Taking Compliancerate und Pharmacy Refill Rate.....	92
Tabelle 4.3-1 Schweregrad der Angst-/Depressionssymptomatik von Dialysepatienten ermittelt mittels HADS-Fragebogen zu Beginn der Beobachtungszeit.....	94

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.3-2 Schweregrad der Angst-/Depressionssymptomatik von Dialysepatienten ermittelt mittels HADS-Fragebogen am Ende der Beobachtungszeit	95
Tabelle 4.3-3 Schweregrad der Angstsymptomatik von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Alter ermittelt mittels HADS-Fragebogen.....	96
Tabelle 4.3-4 Schweregrad der Depressionssymptomatik von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Alter ermittelt mittels HADS-Fragebogen	97
Tabelle 4.3-5 Schweregrad der Angst- und Depressionssymptomatik von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Geschlecht ermittelt mittels HADS-Fragebogen.....	98
Tabelle 4.3-6 Schweregrad der Angstsymptomatik von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Wartelistenstatus ermittelt mittels HADS-Fragebogen.....	99
Tabelle 4.3-7 Schweregrad der Depressionssymptomatik von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Wartelistenstatus ermittelt mittels HADS-Fragebogen.....	100
Tabelle 4.3-8 Schweregrad der Angst- und Depressionssymptomatik von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Dialysezentrum ermittelt mittels HADS-Fragebogen.....	102
Tabelle 4.3-9 Lebensqualität von Dialysepatienten, gemessen mittels WHOQOL-BREF, transformiert in eine Skala von 0-100 zu Beginn der Beobachtungszeit	103
Tabelle 4.3-10 Ergebnisse zur Lebensqualität von Dialysepatienten, gemessen mittels WHOQOL-BREF, transformiert in einer Skala von 0-100 am Ende der Beobachtungszeit	104
Tabelle 4.3-11 Lebensqualität von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Alter ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen.....	107
Tabelle 4.3-12 Lebensqualität von Dialysepatienten in Abhängigkeit des Wartelistenstatus ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen.....	110
Tabelle 4.3-13 Krankheitsspezifischen Lebensqualität von Dialysepatienten ermittelt mit dem KDQOL-SF™-Fragebogen mit einer Punkteskala von 0-100 zu Beginn der Beobachtungszeit.....	112
Tabelle 4.3-14 Krankheitsspezifischen Lebensqualität von Dialysepatienten ermittelt mit dem KDQOL-SF™ -Fragebogen mit einer Punkteskala von 0-100 am Ende der Beobachtungszeit.....	113
Tabelle 4.3-15 Erfassung der Multimorbidität von Dialysepatienten	114
Tabelle 4.3-16 Dichotomisierung gemäß der Multimorbidität im Dialysepatientenkollektiv	114
Tabelle 4.3-17 Dichotomisierung gemäß der Erkrankungsdauer im Dialysepatientenkollektiv	115
Tabelle 4.3-18 Dichotomisierung der Dialyседauer im Dialysepatientenkollektiv	115
Tabelle 4.4-1 Einfluss der Dialyседauer ermittelt mittels KDQOL-SF™-Fragebogen auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten.....	123
Tabelle 4.4-2 Dichotomisierung der Dialysepatienten in compliant/nicht-compliant in Abhängigkeit der Anzahl an Erkrankungen	124

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.5-1 Dosing Compliance von Leberzirrhosepatienten ermittelt für Propranolol-Tabletten mit MEMS™, n=33	130
Tabelle 4.5-2 Taking Compliance von Leberzirrhosepatienten ermittelt für Propranolol-Tabletten mit MEMS™, n=34	131
Tabelle 4.5-3 Timing Compliance von Leberzirrhosepatienten ermittelt für Propranolol-Tabletten mit MEMS™, n=27	132
Tabelle 4.5-4 Tageszeitbezogene Analyse der Timing Compliance von Leberzirrhosepatienten für Propranolol-Tabletten, n=24	132
Tabelle 4.5-5 Drug Holidays von Leberzirrhosepatienten ermittelt für Propranolol-Tabletten mit MEMS™, n=33	133
Tabelle 4.5-6 Häufigkeit der Leberzirrhosepatienten, dichotomisiert nach Dosing/Taking/Timing/Drug Holiday compliant (c) bzw. non-compliant (nc), n=27	134
Tabelle 4.5-7 Anzahl am Leberzirrhosepatienten, die in ≥ 2 Complianceparametern als compliant (c) dichotomisiert wurden (nc=non-compliant)	134
Tabelle 4.5-8 Einfluss der Determinante Alter auf die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten ermittelt für Propranolol-Tabletten mit MEMS™	135
Tabelle 4.5-9 Einfluss der Determinante Geschlecht auf die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten ermittelt für Propranolol-Tabletten mit MEMS™	137
Tabelle 4.5-10 Einfluss der Determinante Wartelistenstatus auf die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten ermittelt für Propranolol-Tabletten mit MEMS™	138
Tabelle 4.5-11 Wilcoxon-Vorzeichenrangtest für abhängige Stichproben bezüglich der Differenz der Mediane von Taking Compliancerate und Pharmacy Refill.....	139
Tabelle 4.5-12 Vergleich der Taking Compliancerate mit der Pharmacy Refill Rate pro Leberzirrhosepatient (geprüft für Propranolol-Tabletten)	141
Tabelle 4.5-13 Dichotomisierung der Leberzirrhosepatienten in compliant (c) bzw. non-compliant (nc) im Vergleich gemäß Taking Compliancerate und Pharmacy Refill Rate	142
Tabelle 4.5-14 Intra- und Interday-Präzision des HPLC-UV/VIS Assays mit der Spherisorb-Säule bei der Detektionswellenlänge 220 nm	143
Tabelle 4.5-15 Intra- und Interday-Präzision des HPLC-UV/VIS Assays mit der μ Bondapak-Säule bei der Detektionswellenlänge 220 nm	145
Tabelle 4.5-16 Gehalt von Propranolol-HCl in Dociton® 10 mg Tabletten bei Lagerung in MEMS™ mittels HPLC-UV/VIS mit Spherisorb-Säule von Monat 0 bis Monat 6, Monat 12 mit μ Bondapak-Säule (rot hinterlegt)	145
Tabelle 4.5-17 Gehalt von Propranolol-HCl in Dociton® 10 mg Tabletten bei Lagerung in MEMS™ mittels HPLC-UV/VIS mit Spherisorb-Säule von Monat 0 bis Monat 3, Monat 6 und 15 mit μ Bondapak-	

Tabellenverzeichnis

Säule (rot hinterlegt).....	146
Tabelle 4.5-18 Gehalt von Propranolol-HCl in Dociton® 10 mg Tabletten bei Lagerung in MEMS™ mittels HPLC-UV/VIS mit µBondapak-Säule.....	146
Tabelle 4.5-19 Zerfallszeit der ausgeblisterten Dociton® 10 mg Tabletten in Abhängigkeit von Ihrer Lagerungsdauer in der MEMS™.....	146
Tabelle 4.6-1 Schweregrad der Angst-/Depressionssymptomatik von Leberzirrhosepatienten ermittelt mittels HADS-Fragebogen zu Beginn der Beobachtungszeit	148
Tabelle 4.6-2 Schweregrad der Angst-/Depressionssymptomatik von Leberzirrhosepatienten ermittelt mittels HADS-Fragebogen am Ende der Beobachtungszeit.....	149
Tabelle 4.6-3 Schweregrad der Angstsymptomatik von Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit vom Alter ermittelt mittels HADS-Fragebogen	150
Tabelle 4.6-4 Schweregrad einer Depressionssymptomatik von Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit vom Alter ermittelt mittels HADS-Fragebogen	151
Tabelle 4.6-5 Schweregrad der Angst- und Depressionssymptomatik von Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit vom Geschlecht ermittelt mittels HADS-Fragebogen.....	152
Tabelle 4.6-6 Schweregrad der Angst- und Depressionssymptomatik von Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit vom Wartelistenstatus ermittelt mittels HADS-Fragebogen.....	153
Tabelle 4.6-7 Lebensqualität von Leberzirrhosepatienten, gemessen mittels WHOQOL-BREF, transformiert in eine Skala von 0-100 zu Beginn der Beobachtungszeit	154
Tabelle 4.6-8 Ergebnisse zur Lebensqualität von Leberzirrhosepatienten, gemessen mittels WHOQOL-BREF, transformiert in einer Skala von 0-100 am Ende der Beobachtungszeit.....	155
Tabelle 4.6-9 Lebensqualität von Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit vom Alter ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen.....	158
Tabelle 4.6-10 Ergebnisse der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Leberzirrhosepatienten ermittelt mit dem CLDQ -Fragebogen zu Beginn der Beobachtungszeit.....	161
Tabelle 4.6-11 Ergebnisse der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Leberzirrhosepatienten ermittelt mit dem CLDQ -Fragebogen am Ende der Beobachtungszeit.....	162
Tabelle 4.6-12 Häufigste Ursachen für eine Entstehung einer Leberzirrhose im Leberzirrhosepatientenkollektiv.....	163
Tabelle 4.6-13 Erfassung der Multimorbidität von Leberzirrhosepatienten.....	164
Tabelle 4.6-14 Dichotomisierung der Multimorbidität im Leberzirrhosepatientenkollektiv	164
Tabelle 4.6-15 Dichotomisierung der Erkrankungsdauer im Leberzirrhosepatientenkollektiv	164
Tabelle 4.7-1 Ethyltoxische Genese der Leberzirrhose als Einflussfaktor (ermittelt mithilfe von Arztbriefen) auf die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten	169

Tabellenverzeichnis

Tabelle 4.8-1 Dichotomisierung der Dialyse-/Leberzirrhosepatienten in compliant/non-compliant bezüglich der Dosing Compliance.....	171
Tabelle 5.3-1 Vergleich der Ergebnisse des HADS-Fragebogens mit den Ergebnissen von Karaminia et al. und Guimaro et al. für vergleichbare Patientenkollektive	192
Tabelle 5.3-2 Vergleich der psychischen Gesundheit mittels HADS zwischen Leberzirrhosepatienten und LTx-Patienten abhängig von der Selbsteinschätzung des Allgemeinzustandes nach Rodriguez. et al.....	195
Tabelle 5.3-3 Vergleich der Ergebnisse des WHOQOL-BREF-Fragebogens mit den Normwerten der Deutschen Allgemeinbevölkerung nach Angermeyer et al.....	196
Tabelle 5.3-4 Vergleich der Ergebnisse des KDQOLS TM -Fragebogens für Monat 0 und 6 mit den Ergebnissen der europaweiten DOPPS-Studie	199
Tabelle 5.3-5 CLDQ-Score in Abhängigkeit vom Schweregrad der Lebererkrankung für Patienten in den USA (Younossi et al.) und in Deutschland (D) (Häuser et al).....	201
Tabelle 5.3-6 Vergleich der Ergebnisse des CLDQ-Fragebogens mit den Ergebnissen von Häuser et al. und Schulz et al.	202
Tabelle 5.6-1 Einfluss einer Angst/Depression auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten	249
Tabelle 5.6-2 Einfluss einer Angst/Depression auf die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten.....	250

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.2-1 Schematische Darstellung der der Arzneimittelcompliance/adherence im Zeitverlauf nach Vrijens et al.	11
Abbildung 1.2-2 Die fünf Dimensionen der Compliance nach WHO 2003	12
Abbildung 1.2-3 Vereinfachte Darstellung der Entstehung einer Hyperphosphatämie.....	18
Abbildung 3.2-1 Ablauf und Durchführung der Anwendungsbeobachtung	37
Abbildung 3.2-2 MEMS™-Dose von der Firma MWV mit Dociton 10 mg gefüllt und nach §14 der Apothekenbetriebsordnung gekennzeichnet.....	38
Abbildung 3.2-3 Größenunterschied einer Dociton®- vs. Calcet®-Tablette	38
Abbildung 3.2-4 Zählung der Resttableten mithilfe einer Schablone	43
Abbildung 4.1-1 Flussdiagramm zum Verlauf der Rekrutierung	64
Abbildung 4.1-2 Gründe für Dropouts im Verlauf der Studie.....	67
Abbildung 4.2-1 Chronologie-Diagramm eines Dialysepatienten mit fehlenden Einnahmen zu Mittag und an Dialysetagen.....	71
Abbildung 4.2-2 Kalender-Diagramm eines Dialysepatienten mit fehlenden Einnahmen an Dialysetagen.....	72
Abbildung 4.2-3 Chronologie-Diagramm eines Dialysepatienten mit nicht regelhafter dreimal täglicher Einnahme	73
Abbildung 4.2-4 Chronologie-Diagramm eines Dialysepatienten mit fehlender Einnahme zum Frühstück.....	73
Abbildung 4.2-5 Chronologie-Diagramm eines Dialysepatienten mit Wechsel zur Dosette im Beobachtungszeitraum, Teil 1	74
Abbildung 4.2-6 Chronologie-Diagramm eines Dialysepatienten mit Wechsel zur Dosette im Beobachtungszeitraum, Teil 2	74
Abbildung 4.2-7 Chronologie-Diagramm eines Dialysepatienten mit regelhafter dreimal täglicher Einnahme der Phosphatbinder, Teil 1.....	75
Abbildung 4.2-8 Chronologie-Diagramm eines Dialysepatienten mit regelhafter dreimal täglicher Einnahme der Phosphatbinder, Teil 2.....	75
Abbildung 4.2-9 Streudiagramm der Dosing Compliancerate in Abhängigkeit vom Alter der Dialysepatienten ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™	81
Abbildung 4.2-10 Balkendiagramm der Dosing Compliance in Abhängigkeit vom Geschlecht der Dialysepatienten ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™	83
Abbildung 4.2-11 Balkendiagramm mit Standardfehler der Dosing Compliancerate abhängig vom	

Abbildungsverzeichnis

Phosphatbinderprodukt der Dialysepatienten	86
Abbildung 4.2-12 Balkendiagramm der Dosing Compliancerate von Dialysepatienten in Abhängigkeit von der Tablettenanzahl Phosphatbinder/Tag	88
Abbildung 4.2-13 Streudiagramm des Pharmacy Refills in Abhängigkeit von der Taking Compliancerate von Dialysepatienten mit Phosphatbindern, n=36	89
Abbildung 4.3-1 Dichotomisierung der Dialysepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst und Depression gemäß HADS-Fragebogen zu Beginn der Beobachtungszeit.....	93
Abbildung 4.3-2 Dichotomisierung der Dialysepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst und Depression gemäß HADS-Fragebogen am Ende der Beobachtungszeit	94
Abbildung 4.3-3 Dichotomisierung der Dialysepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst gemäß HADS-Fragebogen in Abhängigkeit vom Alter.....	96
Abbildung 4.3-4 Dichotomisierung der Dialysepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Depression gemäß HADS-Fragebogen in Abhängigkeit vom Alter	97
Abbildung 4.3-5 Dichotomisierung der Dialysepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst gemäß HADS-Fragebogen in Abhängigkeit vom Wartelistenstatus	100
Abbildung 4.3-6 Dichotomisierung der Dialysepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Depression gemäß HADS-Fragebogen in Abhängigkeit vom Wartelistenstatus.....	101
Abbildung 4.3-7 Ausschnitt aus dem WHOQOL-BREF-Fragebogen: Selbsteinschätzung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes von Dialysepatienten zu Beginn der Beobachtungszeit	104
Abbildung 4.3-8 Ausschnitt aus dem WHOQOL-BREF-Fragebogen: Selbsteinschätzung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes von Dialysepatienten am Ende der Beobachtungszeit	105
Abbildung 4.3-9 Balkendiagramm der Ergebnisse der Lebensqualität von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Alter ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen.....	106
Abbildung 4.3-10 Balkendiagramm der Ergebnisse der Lebensqualität von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Geschlecht ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen.....	108
Abbildung 4.3-11 Balkendiagramm der Ergebnisse der Lebensqualität von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Wartelistenstatus ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen	109
Abbildung 4.3-12 Balkendiagramm der Ergebnisse der Lebensqualität von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Zentrum ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen	111
Abbildung 4.4-1 Einfluss einer Angst ermittelt mittels HADS-Fragebogen auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten.....	116
Abbildung 4.4-2 Einfluss einer Depression ermittelt mittels HADS-Fragebogen auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten.....	117

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.4-3 Einfluss der Lebensqualität ermittelt mittels WHOQOL-BREF-Fragebogen auf die Dosing Compliancerate bei Dialysepatienten	118
Abbildung 4.4-4 Einfluss der Domäne „Auswirkung der Erkrankung auf den Alltag“, ermittelt mittels KDQOL-SF™-Fragebogen auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten.....	119
Abbildung 4.4-5 Einfluss der Krankheitslast/Burden, ermittelt mittels KDQOL-SF™-Fragebogen auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten	120
Abbildung 4.4-6 Einfluss der Berufstätigkeit, ermittelt mittels KDQOL-SF™-Fragebogens auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten	121
Abbildung 4.4-7 Einfluss der Krankheitsdauer ermittelt mittels KDQOL-SF™-Fragebogen auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten	122
Abbildung 4.4-8 Einfluss der Zahl der Erkrankungen ermittelt mittels KDQOL-SF™ -Fragebogen auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten.....	124
Abbildung 4.5-1 Chronologie-Diagramm eines Leberzirrhosepatienten mit Nicht-Einnahme der Tabletten	125
Abbildung 4.5-2 Chronologie-Diagramm eines Leberzirrhosepatienten mit nicht regelhafter dreimal täglicher Einnahme von Propranolol-Tabletten	126
Abbildung 4.5-3 Chronologie-Diagramm eines Leberzirrhosepatienten mit Wechsel zur Dosette	127
Abbildung 4.5-4 Chronologie-Diagramm eines Leberzirrhosepatienten mit nicht regelhafter dreimal täglicher Einnahme und Drug Holidays von Propranolol-Tabletten.....	127
Abbildung 4.5-5 Chronologie-Diagramm eines Leberzirrhosepatienten mit regelhafter dreimal täglicher Einnahme von Propranolol-Tabletten Teil 1	128
Abbildung 4.5-6 Kalender-Diagramm eines Leberzirrhosepatienten mit regelhafter dreimal täglicher Einnahme von Propranolol-Tabletten	129
Abbildung 4.5-7 Chronologie-Diagramm eines Leberzirrhosepatienten mit regelhafter dreimal täglicher Einnahme von Propranolol-Tabletten	129
Abbildung 4.5-8 Streudiagramm der Dosing Compliancerate in Abhängigkeit vom Alter der Leberzirrhosepatienten ermittelt für Propranolol-Tabletten mit MEMS™	136
Abbildung 4.5-9 Streudiagramm des Pharmacy Refills in Abhängigkeit der Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten mit Propranolol-Tabletten, n=34	140
Abbildung 4.5-10 Beispielhaftes HPLC-UV/VIS-Chromatogramm von Propranolol-HCl bei der Detektionswellenlänge 220 nm	144
Abbildung 4.5-11 Kalibriergerade von Propranolol-HCl der HPLC-UV/VIS Methode bei der Detektionswellenlänge 220 nm und Trennung mittels µBondapak-Säule.....	144
Abbildung 4.6-1 Dichotomisierung der Leberzirrhosepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst und Depression gemäß HADS-Fragebogen zu Beginn der Beobachtungszeit.....	147

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 4.6-2 Dichotomisierung der Leberzirrhosepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst und Depression gemäß HADS-Fragebogen am Ende der Beobachtungszeit	148
Abbildung 4.6-3 Dichotomisierung der Leberzirrhosepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst gemäß HADS-Fragebogen in Abhängigkeit vom Alter.....	150
Abbildung 4.6-4 Dichotomisierung der Leberzirrhosepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Depression gemäß HADS-Fragebogen in Abhängigkeit vom Alter	151
Abbildung 4.6-5 Ausschnitt aus dem WHOQOL-BREF-Fragebogen: Selbsteinschätzung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes von Leberzirrhosepatienten zu Beginn der Beobachtungszeit.....	155
Abbildung 4.6-6 Ausschnitt aus dem WHOQOL-BREF-Fragebogen: Selbsteinschätzung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes von Leberzirrhosepatienten am Ende der Beobachtungszeit.....	156
Abbildung 4.6-7 Balkendiagramm der Ergebnisse der Lebensqualität von Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit vom Alter ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen.....	157
Abbildung 4.6-8 Balkendiagramm der Ergebnisse der Lebensqualität von Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit vom Geschlecht ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen.....	159
Abbildung 4.6-9 Balkendiagramm der Ergebnisse der Lebensqualität von Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit vom Wartelistenstatus ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen	160
Abbildung 4.6-10 Vergleich des CLDQ-Gesamtwerts zu Beginn (Monat 0) und am Ende der Beobachtungszeit (Monat 6) pro Leberzirrhosepatienten	162
Abbildung 4.7-1 Einfluss einer Angst ermittelt mittels HADS-Fragebogen auf die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten	165
Abbildung 4.7-2 Einfluss einer Depression ermittelt mittels HADS-Fragebogen auf die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten	166
Abbildung 4.7-3 Einfluss der Lebensqualität ermittelt mittels WHOQOL-BREF-Fragebogen auf die Dosing Compliancerate bei Leberzirrhosepatienten	166
Abbildung 4.7-4 Einfluss der Erkrankungsdauer (ermittelt mithilfe von Arztbriefen) auf die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten	167
Abbildung 4.7-5 Korrelation der Erkrankungsdauer (ermittelt mithilfe von Arztbriefen) und der Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten	167
Abbildung 4.7-6 Untersuchung der Korrelation der Anzahl an Erkrankungen (ermittelt mithilfe von Arztbriefen) und der Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten	168
Abbildung 4.7-7 Einfluss der krankheitsspezifischen Lebensqualität ermittelt mittels CLDQ-Fragebogen auf die Dosing Compliancerate bei Leberzirrhosepatienten.....	170
Abbildung 4.8-1 Vergleich der Complianceraten von Dialysepatienten und Leberzirrhosepatienten	

Abbildungsverzeichnis

ermittelt mittels MEMS™.....	171
Abbildung 4.8-2 Vergleich der durchschnittlichen Skalenwerte der Angst/-Depression ermittelt mittels HADS-Fragebogen von Dialyse-/Leberzirrhosepatienten.....	172
Abbildung 4.8-3 Vergleich der Dialyse-und Leberzirrhosepatienten nach Dichotomisierung in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst gemäß HADS-Fragebogen.....	173
Abbildung 4.8-4 Vergleich der Dialyse-und Leberzirrhosepatienten nach Dichotomisierung in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Depression gemäß HADS-Fragebogen.....	173
Abbildung 4.8-5 Vergleich der Lebensqualität von Dialyse- und Leberzirrhosepatienten ermittelt mittels WHOQOL-BREF-Fragebogen.....	174
Abbildung 4.8-6 Vergleich der Lebensqualität in Abhängigkeit vom Alter von Dialyse- und Leberzirrhosepatienten ermittelt mittels WHOQOL-BREF-Fragebogen.....	175

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
§	Paragraph
Ø	Im Durchschnitt
AASLD	American Association for the Study of Liver Disease
AbP	Arzneimittelbezogene Probleme
ADKA	Bundesverband Deutscher Krankenhausapotheker
ApoBetrO	Apothekenbetriebsordnung
CAPD	Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis
Ch.B.	Chargenbezeichnung
CLDQ	Chronic Liver Disease Questionnaire
CI	Confidence Interval
cm	Zentimeter
CMV	Zytomegalievirus
CrCL	Creatinin-Clearance
DC	Dosing Compliance
DH	Drug Holidays
dl	Deziliter
DSO	Deutsche Stiftung Organtransplantation
d.t.p.	Direct post transplant
EPO	Erythropoeitin

Abkürzungsverzeichnis

FDA	Food and Drug Administration
g	Gramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
GI	Gastro-Intestinal
h	Stunde
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HDPE	High Density Polyethylen
HLA	Human Leukocyte Antigen
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography (Hochleistungsflüssigkeitschromatographie)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IL-2	Interleukin-2
INR	International Normalized Ratio
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI CKD	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative Chronic Kidney Disease
KDQOL-SF	Kidney Disease Quality of Life Short Form
KG	Kontrollgruppe
l	Liter
labMELD	Labaratory Model for End-Stage Liver Disease
ln	Natürlicher Logarithmus
LTx-Patienten	Patienten nach einer Lebertransplantation

Abkürzungsverzeichnis

m	Männlich
m ²	Quadratmeter
max.	Maximum
MELD	Model for End-stage Liver Disease
MEMS™	Medication Event Monitoring System
µg	Microgramm
µl	Microliter
mg	Milligramm
min	Minute
min.	Minimum
ml	Mililiter
mm	Milimeter
m.p.t.	Months post transplant
N	Normal
n	Anzahl
nm	Nanometer
NTx-Patienten	Patienten nach einer Nierentransplantation
p	Power
PD	Peritonealdialyse
PDA	Photodioden Array Detektor
PEG	Polyethylenglykol

Abkürzungsverzeichnis

PTH	Parathormon
RFID	Radio Frequency Identification
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
tgl.	Täglich
TC	Taking Compliance
TiC	Timing Compliance
TPG	Transplantationsgesetz
UNOS	United Network for Organ Sharing
UV/VIS	Ultraviolettes und sichtbares Licht
vs	Versus
w	Weiblich
WHO	World Health Organization
y.p.t.	Years post transplant

1 Einleitung

In Deutschland standen im Jahr 2013 genau 7908 Patienten mit einer Nierenerkrankung und 1534 Patienten mit einer Lebererkrankung auf der Warteliste zur Transplantation eines neuen Organs. Davon wurden 2272 Patienten eine Niere und 970 Patienten eine Leber transplantiert. Dies entspricht einer Transplantationsrate von 29% bei Niereninsuffizienten und 63% bei Leberzirrhosepatienten. Achtundsechzig Prozent der Nierentransplantierten erhielten das Organ von einem postmortalen Organspender und 32% von einem Lebendspender (1;2).

Die Daten belegen den Mangel an Spenderorganen. Die Anzahl der Patienten auf der Warteliste zur Transplantation steigt jährlich. Auf der Warteliste zu stehen, kann, je nach Organ, eine Wartezeit von bis zu sechs Jahren bedeuten (2). Im Jahr 2013 starben 576 Nierenkranke Patienten und 487 Leberkranke Patienten bevor ein geeignetes Organ zur Verfügung stand (2). Potentielle Nierentransplantatempfänger können mit einem Nierenersatzverfahren überleben; aber mit dem Beginn der Dialyse, beginnen auch die Restriktionen im alltäglichen Leben. Einige Patienten sehen die Dialyse als reine Lebenserhaltungsmaßnahme. Doch sehr viele Dialysepatienten sind aufgrund ihres hohen Alters, ihrer Polymorbidität oder ihrer schwerwiegenden Erkrankung von einer Transplantation ausgeschlossen (3). Für diese Patienten ist die Dialyse die einzige Chance zu überleben.

Nach einer Transplantation erwarten die Patienten nicht nur viele Nachsorgeuntersuchungen sondern auch neue Arzneimittel, die lebenslang eingenommen werden müssen. Das Immunsuppressivum ist eines davon (4;5). Die Arzneimittelcompliance der transplantierten Patienten ist eine Grundvoraussetzung für den Erfolg der Transplantation und kann unter anderem durch pharmazeutische Betreuung gefördert werden. Eine pharmazeutische Betreuung erhöht die Compliancerate mit den Immunsuppressiva und verringert die Gefahr einer Transplantatabstoßung (6-8).

1.1 Krankheitsbild vor Aufnahme auf die Warteliste bis nach einer Nieren-/ Leber-Transplantation

1.1.1 Aufnahme von potentiellen Nieren-/Lebertransplantatempfängern auf die Warteliste und Kriterien zur Organvergabe

Über die Aufnahme auf die Warteliste entscheidet eine ständige, interdisziplinäre, organspezifische Transplantationskonferenz in dem jeweiligen Zentrum, in der mindestens ein unabhängiger Mediziner über die Aufnahme mitentscheiden muss. Pro Entnahmezentrum muss es einen Transplantationsbeauftragten geben, der den Ablauf im Sinne des Transplantationsgesetzes (TPG) kontrolliert (1;3). Bei Wartelistenpatienten werden die Labordaten und die Diagnose in einem bestimmten Rhythmus, der vom Krankheitsstadium des Patienten abhängig ist, an die Vermittlungsstelle nach §12 TPG das Eurotransplant-Zentrum in Leiden, NL verschickt. Dort werden für die Länder Belgien, Deutschland, Kroatien, Luxemburg, Niederlande, Österreich, Slowenien und Ungarn gemeinsame Wartelisten geführt. In Deutschland ist für die Vermittlung die Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) zuständig, die die Organe nach Dringlichkeit und Erfolgsaussichten verteilt (1). Gründe für die Nicht-Aufnahme oder die Streichung von der Warteliste sind die Polymorbidität, schwerwiegende fortgeschrittene Krankheiten oder Non-Compliance in Bezug auf ärztliche Ratschläge (3;9).

Für die Aufnahme in die Warteliste sind Diagnosen nach ICD-10 und definierte Laborwerte entscheidend. So steht im Jahresbericht 2013 der Deutschen Stiftung Organtransplantation, dass die häufigste Hauptdiagnose nach ICD-10 für Neuanmeldungen auf die Warteliste für eine Lebertransplantation die Fibrose und Zirrhose der Leber, gefolgt von der alkoholischen Leberkrankheit sind. Die Gründe für die Aufnahme bei Nierenpatienten waren 2013 am häufigsten das chronische nephritische Syndrom und die zystische und chronische Nierenkrankheit, gefolgt von Diabetes. Für die Vergabe einer Niere werden die Blutgruppe, die Human Leucocyte Antigen Merkmale und nachpräformierte Antikörper (Panel active Antibodies) im Blut von Empfänger und Spender untersucht (3). Die Human Leucocyte Antigen Eigenschaften (HLA) spielen eine wichtige Rolle bei der Immunantwort und müssen zwischen Spender und Empfänger ähnlich sein. Je besser die Antigene übereinstimmen, umso geringer ist die Wahrscheinlichkeit einer Abstoßung. Dafür wird die Zahl der „Mismatches“ addiert. Wenn Spender und Empfänger vollständig übereinstimmen, gilt die 0-Mismatch Allokationsregel: Die

Einleitung

Patienten erhalten dann, mit wenigen Ausnahmen, bevorzugt das Spenderorgan. In zweiter Linie bestimmt die Wartezeit über die Vergabe einer Niere. Die Wartezeit beginnt mit der Dialyse. Pro Jahr werden 33 Punkte angerechnet (3).

Für die Aufnahme auf die Warteliste und die Vergabe einer Leber wird der Model for End-stage Liver Disease-Score (MELD) - Score bestimmt, welcher ein Maß für die Dringlichkeit ist. Der MELD-Score wurde durch das United Network for Organ Sharing (UNOS) eingeführt (9). Er setzt sich aus drei Laborparametern zusammen:

- Serumkreatinin
- Bilirubin
- Blutgerinnungszeit (INR-Wert) (9)

Der MELD-Score korreliert mit der 3-Monats-Mortalität. Je höher der MELD-Score, umso dringlicher wird eine Transplantation. Ein Patient mit einem MELD-Score von 6 hat eine 3-Monats-Mortalität von 1%, bei einem MELD-Score von 30 steigt die Mortalitätswahrscheinlichkeit auf 49%. Bei einem MELD Score von 40 beträgt die 3-Monats-Überlebensrate nur 2%. Je höher der MELD-Score ist, desto häufiger müssen die zugrunde liegenden Laborparameter kontrolliert werden. Für eine kleine Patientengruppe mit schwerwiegenden Erkrankungen reicht der laboratory MELD (labMELD) nicht zur Bestimmung der Dringlichkeit und Erfolgsaussicht aus. Für diese Patientengruppe wird der matchMELD berechnet, indem die Patienten aufgrund ihrer Erkrankung Zusatzpunkte erhalten (9).

1.1.1.1 Krankheitsbild und Behandlung einer chronischen Niereninsuffizienz

Die häufigsten Ursachen für eine chronische Niereninsuffizienz stellen die Entwicklung von Glomerulonephritiden, vaskuläre Nephropathien und Diabetes mellitus (Typ II) dar (1). Eine leicht abnehmende Nierenfunktion verläuft symptomlos. In diesem Stadium wird höchstens über Müdigkeit oder Leistungsschwäche geklagt. Beim Fortschreiten der Niereninsuffizienz treten zusätzliche Symptome wie Juckreiz, Appetitlosigkeit, gastrointestinale und neuromuskuläre Symptome sowie Knochenschmerzen auf (10). Wichtige Laborparameter sind bei der terminalen Niereninsuffizienz die Kreatinin- und die Harnstoff-Clearance. Kreatinin wird zusätzlich im proximalen Tubulus sezerniert und ergibt dadurch verfälschte Werte. Die Harnstoff-Clearance korrigiert den Wert der Kreatinin-Clearance. Aus diesem Grund kann die Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bei der terminalen Niereninsuffizienz aus beiden Werten berechnet werden. Je nach

GFR wird die Niereninsuffizienz in fünf Stadien eingeteilt (11).

Tabelle 1.1-1 Stadien der chronischen Nierenerkrankung nach KDIGO und nach KDOQI CKD-Guideline

Stadien	Beschreibung	GFR (ml/min/1,73 m ²)
1	Nierenschaden mit normaler oder ↑ GFR	≥90
2	Nierenschaden mit leicht ↓ GFR	60-89
3	Moderat ↓ GFR	30-59
4	Schwer ↓ GFR	15-29
5	Nierenversagen	< 15 (oder Dialyse)

Zusätzlich führt eine Niereninsuffizienz auch zu einer verminderten Erythropoese und zu niedrigen Calcitriol-Spiegeln. Zu metabolischen Folgen mit der Erhöhung des Phosphatspiegels siehe Abschnitt 1.2.4. Der erhöhte Harnstoffgehalt im Blut kann zu Gelenkerkrankungen und zu kardiovaskulären Folgekrankheiten führen, siehe Tabelle 1.1-2 Auflistung der Komplikationen und der Arzneimitteltherapie. (10).

Tabelle 1.1-2 Auflistung der Komplikationen und der Arzneimitteltherapie von Hämodialysepatienten

Begleiterkrankungen	Arzneimitteltherapie
Anämie	Erythropoietin, Eisensubstitution (12;13)
Kalzifizierende urämische Arteriopathie	Wundmanagement, Schmerztherapeutika, ggf. Antibiotika (14)
Kardiovaskuläre Erkrankungen	ACE-Antagonisten, AT1-Antagonisten, Beta-Blocker (10;15)
Osteomalazie	1-hydroxylierte Vitamin-D-Analoga, Calcium oder Phosphatbinder (16;17)
Pruritus	Lokal: Capsaicin (18;19), Tacrolimus (20) Verlängerung der Dialysedauer (21), UVB-Strahlen (22)
Gicht	Allopurinol, Benzbromaron (23)

Nierenersatzverfahren

Gemäß der Empfehlung der NFK-DOQI-Guidelines 2001 ist eine Dialyse bei einer wöchentlichen Harnstoff-Clearance <2 und mindestens einem der nachfolgenden Kriterien indiziert:

- Instabiles Körpergewicht mit Ödemen
- Serumalbumin $<3,5$ g/dl
- Malnutrition
- Weitere urämische Symptome (24)

Ein früherer Beginn mit der Dialyse würde zu höheren Kosten im Gesundheitssystem führen und zusätzlich die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen. Zudem wurde bisher kein Vorteil eines früheren Dialysebeginns festgestellt (25;26).

Bei den hauptsächlich eingesetzten Nierenersatzverfahren werden die Hämodialyse und die Peritonealdialyse unterschieden. Bei der Hämodialyse erhalten die Patienten 3-mal in der Woche (jeden 2. Tag) eine Dialyse von 4-5 h in ihrem Dialysezentrum. Im Gegensatz zur Hämofiltration (Filtration) beruht die Hämodialyse auf osmotischer Diffusion entlang eines Konzentrationsgradienten. Das Blut wird durch eine Säule mit einer Membran im Gegenstromprinzip gepumpt und von kleinen Molekülen, aufgrund der Diffusion vom Blut in die Dialyselösung, gereinigt (27).

Bei der Peritonealdialyse (PD) fungiert das Bauchfell als Dialysemembran. Die Dialyselösung wird durch einen Katheter in den Bauchraum appliziert und abgelassen. Die Dialyselösung von 2-3 L wird 3-5-mal täglich ersetzt. Wie bei der Hämodialyse gehen die harnpflichtigen Substanzen durch Diffusion und Konvektion in die Dialyselösung über (28). Zusätzlich wird bei der PD auch von einem 3-Poren-Modell gesprochen. Je nach Porengröße gelangen bei einer kleinen Porengröße nur Wasser, bei einer mittleren Porengröße auch klein- und mittelmolekulare Substanzen und bei größeren Poren auch Makromoleküle wie z.B. Eiweiße durch die Membran (28;29). Durch Zusatz von Glucose oder anderen osmotisch wirksamen Substanzen zur Dialyselösung, kann dem Patienten zusätzlich Wasser entzogen werden (30).

1.1.1.2 Krankheitsbild und Behandlung einer chronischen Leberzirrhose

Eine Leberzirrhose kann viele Ursachen haben. Sie kann viral z.B. durch Hepatitis A-C Viren, ethyltoxisch, durch Arzneimittel, Stoffwechselstörungen oder durch eine Autoimmunkrankheit entstehen. Um die Leberzirrhose zu klassifizieren und eine längerfristige Voraussage zu der Überlebenswahrscheinlichkeit zu treffen, hat sich die Einteilung nach Child-Pugh bewährt. Je nach Komorbidität und Laborwerten werden Punkte von 1-3 verteilt und addiert. Dabei werden die 5 folgenden Parameter berücksichtigt: Quick-Wert, Bilirubin-, Albuminkonzentration im Serum, Aszites und hepatische Enzephalopathie. Die Punkteskala reicht von 5 bis 15 und die Zuordnung zu den Schweregraden ist wie folgt:

Child-Pugh A: 5-6 Punkte

Child-Pugh B: 7-9 Punkte

Child-Pugh C: 10-15 Punkte

Das 1- bis 5-Jahresüberleben kann abhängig vom Stadium der Leberzirrhose geschätzt werden. Das 1-Jahresüberleben im Stadium Child-Pugh C ist sehr niedrig, weshalb eine Lebertransplantation dringend notwendig wäre, allerdings ist der Allgemeinzustand der Patienten meistens schon zu schlecht für eine Transplantation. (31;32) Deswegen wird für die Vermittlung einer Spenderleber der MELD-Score, mit der 3-Monats-Mortalität zugrunde gelegt (siehe Abschnitt 1.1.1).

Eine weitere Komplikation der Leberzirrhose, welche nicht in die Child-Pugh Klassifizierung eingeht, sind die durch portale Hypertension bedingten Ösophagusvarizen. Unbehandelt führen diese zum Tod (siehe Abschnitt 1.2.4.2) (33;34).

Die Therapie der Leberzirrhose erfolgt Ursachen orientiert. So wird die Hepatitis C bedingte Leberzirrhose mit PEG-Interferon-alpha und einem Virustatikum, wie Ribavirin, therapiert (35). Im Vergleich zu den niereninsuffizienten Patienten müssen die leberinsuffizienten Patienten weniger Arzneimittel einnehmen, was in den Funktionen und Aufgaben der Organe begründet ist.

Tabelle 1.1-3 Auflistung der Komplikationen und Arzneimitteltherapie von Patienten mit Leberzirrhose

Begleiterkrankung	Arzneimitteltherapie
Portale Hypertension und GI-Blutungen	Propranolol oder Carvedilol (s. Abschnitt 1.2.4.2), wenn Shunt nicht ausreicht (36;37)
Aszites	Spirolacton, (\pm Schleifendiuretikum), Parazentese, Shunt (38)
Hepatorenales Syndrom	Humanalbumin und Terlipressin (38)
Spontane bakterielle Peritonitis	Antibiotikum (z.B Chinolon oder Cephalosporin) (38)
Hepatische Enzephalopathie	Lactulose (39)
Hepatozelluläres Karzinom	Antineoplastische Chemotherapie

1.1.2 Patienten nach einer Nieren-\Leber-Transplantation

Erfolgsaussichten einer Nieren-\Lebertransplantation

Die Fünf-Jahres-Transplantatfunktionsrate beträgt bei Nierentransplantatempfängern einer postmortal gespendeten Niere rund 71%. Bei einer Lebendspende liegt die Funktionsrate um rund 18% höher. Im Vergleich dazu liegt die Fünf-Jahres-Transplantatfunktionsrate bei den Lebertransplantatempfängern deutlich niedriger bei 53% nach einer postmortal gespendeten Leber, beziehungsweise bei 61% nach einer Lebendspende (1). Um eine hohe Transplantatfunktionsrate zu gewährleisten, müssen unter anderem die Arzneimittel nach Therapieplan eingenommen werden. Die Arzneimitteltherapie von Nierentransplantatempfängern erfolgt in der Regel der KDIGO-Leitlinie entsprechend (4). Die amerikanische Gesellschaft, American Association for the Study of Liver Disease (AASLD), hat 2012 eine Guideline zum Langzeit-Management von erwachsenen Lebertransplantierten erstellt. Die immunsuppressive Therapie ist demnach abhängig von der Krankheitsgeschichte des Patienten (40). Im Unterschied dazu, existieren in Deutschland für die Betreuung von Lebertransplantatempfängern keine nationalen Leitlinien. Jedes Transplantationszentrum befolgt eigene Standards, die auf eigener Erfahrung und dem aktuellen Stand des Wissens beruhen (4).

Die KDIGO-Leitlinie zur Betreuung von Nierentransplantatempfängern ist in fünf Abschnitte untergliedert: Immunsuppression, Transplantat-Monitoring, Infektionen, kardiovaskuläre Erkrankungen, maligne Erkrankungen und andere Komplikationen. (4) Die Abschnitte beschreiben die wesentlichen Punkte um Abstoßungsreaktionen durch regelmäßige Kontrolluntersuchungen gering zu halten. Die wichtigsten Arzneimittel nach einer Transplantation sind die Immunsuppressiva mit denen eine Unterdrückung der

Einleitung

Immunantwort erreicht und somit die Transplantatabstoßung verhindert wird. Die Basisimmunsuppression muss lebenslang eingenommen werden. Unmittelbar nach der Transplantation werden höhere Serumkonzentrationen angestrebt und auch eine Kombination aus mehreren Immunsuppressiva gewählt. Im Laufe der Zeit wird der Zielspiegel reduziert und die Zahl auf zwei oder weniger Immunsuppressiva reduziert. Die immunsuppressive Therapie wird folglich in drei zeitlich getrennte Phasen - Induktions-, initiale Erhaltungs- und Langzeiterhaltungstherapie eingeteilt (siehe Tabelle 1.1-4.) (4;41).

Tabelle 1.1-4 Übersicht der Immunsuppressivatherapie nach Nierentransplantation im zeitlichen Verlauf

Induktionstherapie	Basisimmunsuppression plus Biopharmazeutikum
Initiale Erhaltungstherapie	Basisimmunsuppression mit Reduzierung der Dosis und der Anzahl der Immunsuppressiva
Langzeiterhaltungstherapie	Basisimmunsuppression mit weiterer Reduzierung der Dosis

Die Basisimmunsuppression kann aus einer Tripletherapie aus Calcineurininhibitor wie Tacrolimus (Prograf®) oder Ciclosporin (Sandimmun®), aus m-TOR-Inhibitoren wie Everolimus (Certican®), Sirolimus (Rapamune®) oder Mycophenolatmofetil (Cell-CEPT®) und einem Glucocorticoid (Prednisolon) bestehen. Als Biopharmazeutika werden polyklonale Antikörper, wie das ATG (Anti-T-Lymphozyten-Globulin) oder monoklonale Antikörper wie IL2-Rezeptorantagonisten (z.B. Basiliximab (Simulect®)) intraoperativ und postoperativ injiziert (4;5;41).

In der Langzeitbehandlung soll die Dosis so reduziert und eingestellt werden, dass ein optimales Nutzen-Risiko-Verhältnis zwischen Verträglichkeit und Immunsuppression erreicht wird. (4) Als Folge der Immunsuppression ist die Infektionsgefahr durch Viren, Bakterien, Pilze und Protozoen erhöht. Eine zweite schwerwiegende Nebenwirkung ist das erhöhte Risiko für die Entstehung eines Tumors.

Nach einer Transplantation lassen sich drei Phasen mit unterschiedlichen Infektionen unterscheiden (40-42).

Tabelle 1.1-5 Infektionsprophylaxe im zeitlichen Verlauf

Monate	Infektionen	Prophylaxe
<1	<u>Bakterielle Infektionen:</u> Harnwegs- und Wundinfektionen, Pneumonien	Cotrimoxazol (Trimethoprim- Sulfamethoxazol) für 6 Monate
	Candida-Infektion	Clotrimazol, Nystatin, Flucona- zol/Itraconazol/ Caspofungin für 1-3 Monate
2-6	<u>Virusinfektionen:</u> Zytomegalieviren (CMV), Epstein-Barr-Virus (EBV), Hepatitis-B- und C-Viren	perioperativ passive Impfung, CMV-Prophylaxe mit Valganciclovir /Ganciclovir
>6	<u>Bakterielle Infektionen</u> durch Kontakt mit sozialem Umfeld: Harnwegsinfektio- nen und Pneumonien	Cotrimoxazol (Trimethoprim- Sulfamethoxazol)

Die längerfristige Antibiotika-Prophylaxe kann ihrerseits die Resistenzentwicklung und das Auftreten von Arzneimittelinteraktionen fördern (42).

Weitere Arzneimittel bei Vorliegen einer Tumorerkrankung oder kardiovaskulären Erkrankungen oder Immunsuppressiva müssen gegebenenfalls zusätzlich oder alternativ verordnet werden (4;41).

1.2 Arzneimittelcompliance

1.2.1 Bedeutung der Arzneimittelcompliance

Bei chronischen Erkrankungen liegt die Compliance bezüglich der Arzneimittelaufnahme im Durchschnitt nur bei 50% und die Therapietreue hält nur für 6 Monate an (43-45). Non-Compliance wirkt sich nachteilig auf die Arzneimitteltherapiesicherheit und die Wirksamkeit der Arzneimittel aus. Vermehrte Arztbesuche, lange Krankenhausaufenthalte und folglich höhere Kosten für das Gesundheitssystem können die Folge sein (43). Die Folgekosten der mangelnden Arzneimittelcompliance liegen laut IMS Health jährlich bei 13 Milliarden Euro (46). „*Drugs don't work if you don't take them*“ fasste C. Everett Koop das Wesen der Non-Compliance mit Arzneimittelverordnungen einmal zusammen (47). Der Begriff „Compliance“ wird im Deutschen überwiegend verwendet. Im englischen Sprachgebrauch wurde er zunehmend durch „Adherence“ ersetzt. Laut Literatur beinhaltet Compliance die Therapietreue des Patienten in Bezug auf die ärztliche Anordnung. Dagegen drückt die Adherence die Einnahmestreue im gegenseitigen Einverständnis und in Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient aus (43;48). Die Compliance beginnt mit der ersten Verordnung des Arzneimittels (initiation) und wird während der Ausführung, Umsetzung, (implementation) des Therapieplans bis zur Beendigung durch Absetzen des Arzneimittels (discontinuation) bewertet. Die Persistenz (persistence) beschreibt den zeitlichen Rahmen vom Beginn bis zur Beendigung der Arzneimittelaufnahme (siehe Abbildung 1.2-1) (49). Die Compliance kann spezifiziert werden in Dosing-/Taking-/Timing- Compliance (43).

Die Dosing Compliance gibt die Rate der Tage in Prozent an, an denen das Arzneimittel gemäß Therapieplan eingenommen wurde.

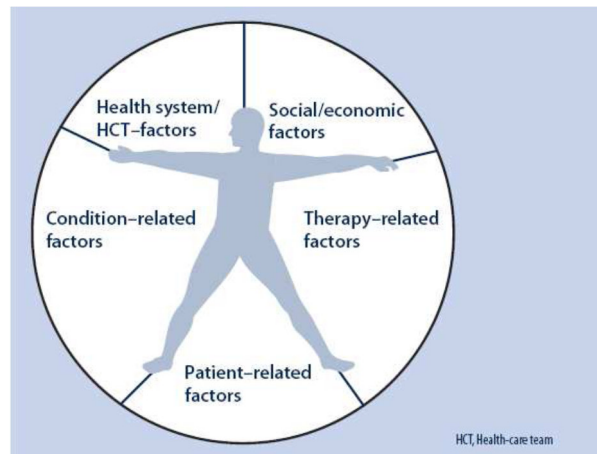
Die Taking Compliance stellt die Rate der Arzneimittelaufnahmen in Prozent dar, die dem Therapieplan entsprechend eingenommen wurden.

Die Timing Compliance stellt die Rate der Tage in Prozent dar, an denen die verordneten Dosen zum richtigen Zeitpunkt eingenommen wurden.

Die Bedeutung der genauen Angabe der Art der Compliance-, lässt sich anhand der pauschalen Aussage, dass die Compliance bei chronischen Erkrankungen bei 50% liegt, verdeutlichen. Diese Aussage kann bedeuten, dass die Hälfte der Patienten die

Einleitung

Wie in Abbildung 1.2-2 dargestellt, hat die WHO mögliche Einflussfaktoren auf die Compliance in fünf Dimensionen unterteilt.



HCT= Health-Care Team

Abbildung 1.2-2 Die fünf Dimensionen der Compliance nach WHO 2003

Dementsprechend lassen sich Dimensionen bezogene Gründe für eine Non-Compliance herleiten, siehe Tabelle 1.2-1.

Einleitung

Tabelle 1.2-1 Die fünf Dimensionen nach WHO 2003 und Einflussfaktoren für Non-Compliance (45)(45)

Dimension	Non-Compliance durch
Gesundheitssystem- und Leistungserbringer bezogene Faktoren	- mangelnde Aufklärung des Arztes über die Arzneimittelleinnahme (durch Arbeitsüberlastung)
	- Therapiekosten, die chron. Kranke nicht bezahlen können (57;58)
Soziodemographische Faktoren	- keine Unterstützung durch Familie und Freunde (51)
	- Arbeitslosigkeit und Armut
Therapiebezogene Faktoren	- häufige Therapieänderungen, Substitution durch andere Generika
	- je mehr Tabletten, je höher die Dosis und je länger die Therapiedauer (51;59;60)
	- fehlende Informationen über bestimmte Arzneiformen wie z.B. Transdermale Pflaster
	- Therapieschema nicht in den Alltag integrierbar
Patientenbezogene Faktoren	- negative Einstellung des Patienten gegenüber der Arzneimitteltherapie
	- Stress und Vergesslichkeit
Indikationsbezogene Faktoren	- abhängig vom Krankheitsbild, Schweregrad der Erkrankung (61)
	- Komorbidität durch Drogen-und Alkoholmissbrauch, Depressionen
	-niedriger Leidensdruck (45)

Weitere Ursachen für Non-Compliance können eine Besserung der Erkrankung oder eine kurzfristige Unterbrechung der Therapie durch einen Urlaub (=Drug Holiday) sein.

Die WHO hat neben den Einflussfaktoren zusätzlich Maßnahmen zur Compliance-Förderung aufgelistet. Es wird empfohlen, die Gesundheitsbildung des Patienten durch Schulungen und Beratung zu erhöhen sowie die Bezugspersonen hierbei einzubeziehen. Das Arzt-Patienten-Verhältnis soll vertrauenswürdig sein. Der Arzt kann den Therapieplan auf den Patienten anpassen und, wenn möglich, vereinfachen. Dabei sind die Kosten für den Patienten gering zu halten (45).

1.2.2 Arten der Compliancemessung

Zur Compliancemessung können direkte und indirekte Methoden mit unterschiedlicher Validität eingesetzt werden. So ist eine elektronische Messung mit MEMS™ valider als die Selbsteinschätzung der Compliance mit Fragebögen (62).

Zu den direkten Methoden gehört die Bestimmung der Blut-/Urinspiegel des Arzneistoffes oder bestimmter biologische Marker die in dem Arzneimittel enthalten sind. Eine weitere direkte Methode ist die Observation der Arzneimiteleinahme durch eine zweite Person (48). Die direkten Methoden sind nicht nur zeitaufwendig, sondern auch Kosten (Personal und Material) intensiv. Die Einnahme ist zwar direkt nachweisbar, der „weiße-Kittel“-Effekt kann aber das Einnahmeverhalten beeinflussen (48;62). Die Patienten nehmen die Tablette, weil sie wissen, dass zum Beispiel die Blutspiegel untersucht werden (43;48).

Indirekte Methoden der Compliancemessung beinhalten die Selbsteinschätzungen der Patienten mithilfe von Fragebögen, die elektronische Erfassung der Arzneimiteleinahmen mittels MEMS™, Pill Count oder die Ermittlung der Arzneimittelverbräuche anhand der ausgestellten Verordnungen/Rezepte (43;48). Im Vergleich zu den direkten Messmethoden ist der Aufwand geringer, die Methoden sind aber fehleranfälliger. Bei allen drei Methoden besteht die Ungewissheit, ob die Einnahme tatsächlich erfolgte, oder ob die Arzneimittel nur aus dem Behältnis entnommen wurden (43;62). Dennoch hat sich das MEMS™ der Firma MWV zum Goldstandard der Compliancemessung entwickelt (48). Das MEMS™-Instrument besteht aus einem Kunststoffbehältnis mit einem Deckel, in dem ein Mikrochip eingebaut ist. Bei jedem Aufdrehen der Dose wird Datum und Uhrzeit minutengenau aufgezeichnet. Die auf dem Mikrochip gespeicherten Daten können über einen USB-Anschluss mittels einer speziellen Software ausgelesen und analysiert werden. Eine Weiterentwicklung dieses Messinstru-

ments ist der OtCM-Blister (Objective therapy compliance measurement). Auf die handelsüblichen Blisterpackungen werden Leiterbahnen, welche mittels RFID-Technik (Radio Frequency Identification) Datum und Uhrzeit der Entnahme aufzeichnen. Vorteil dieser Methode ist, die Registrierung der entnommenen Dosis pro Zeitpunkt. Die Validierung dieser Technik wurde in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt (63).

1.2.3 Compliancemesung nach einer Nieren-/Lebertransplantation

Man könnte vermuten, dass es sich bei Patienten nach einer Transplantation um ein Kollektiv mit einer hohen Einnahmemotivation handelt. Die Complianceraten mit Immunsuppressiva belegen aber Gegenteiliges. Die Non-Complianceraten liegen laut Literatur bei 50% (44;52;54;56;64-68). Die Non-Compliance führt bei durchschnittlich 36% der Patienten zum Organverlust (69;70). Vor allem bei jüngeren Nierentransplantatempfängern unter 50 Jahren, ist die Non-Compliance erhöht (71).

Die folgenden zwei Tabellen listen Studien zur Compliance-Messung bei Nieren-/Lebertransplantatempfängern auf. Sie zeigen unter anderem, die niedrige Compliancerate und den Einfluss der Dosis auf die Compliance Parameter. Die Pharmazeutische Betreuung hat hingegen einen positive Auswirkung auf die Dosing Compliance (Tabelle 1.3-1).

Einleitung

Tabelle 1.2-2 Studien und deren Ergebnisse zur Arzneimittelcompliance mit Immunsuppressiva bei nieren- und lebertransplantierten Patienten evaluiert mittels indirekter Compliancemessung

Patientenkollektiv	Autor	Messmethode	Beobachtungsdauer [Monate]	Patientenzahl [n]	Compliancerate
NTx ≥6 m.p.t.	Butler, J.A. et al. (72) (GB)	MEMS™	1,5	58	DC: 88%
NTx d.p.t.	Weng, F.L. et al. (73) (USA)	MEMS™	12	278	73% der Patienten compliant
NTx d.p.t.	Nevins, T.E. et al. (74) (USA)	MEMS™	6	134	TC: 88% (16-100%) TC: >90% bei 80% der Patienten
NTx Alle	Gerson, A.C. et al. (75) (USA)	MEMS™	3	7 (Kinder)	80% der Patienten compliant
NTx ≥1 y.p.t.	Denhaerynck, K. et al. (76) (CH)	MEMS™	3	249	TC: 98% (47-110%) DC: 96% (23-100%) TiC: 93% (18-100%)
NTx n.d.	Shellmer D. A. et al. (77) (USA)	MEMS™	3	29 (Kinder)	TC >9% bei 66% der Patienten
NTx ≥1 y.p.t.	Blowey, D.L. et al. (78) (CDN)	MEMS™	2-4	19 (Kinder)	TC: 91% (64-100%) 79% der Patienten compliant
LTx ≥1 y.p.t.	Drent, G. et al. (79) (NL)	MEMS™	4	108	TC: 100% (60-105%) DC: 99% (58-100%) TiC: 94% (42-100%)
LTx u. NTx ≥6 m.p.t.	Maikranz, J.M. et al. (80) (USA)	MEMS™	3	70 (Kinder)	TC: 69% (67-100%)
LTx ≥7 m.p.t.	Osorio, R.W. et al. (81) (USA)	Selbsteinschätzung		74	97% der Patienten compliant

Einleitung

Patientenkollektiv	Autor	Messmethode	Beobachtungsdauer [Jahre]	Patientenzahl [n]	Compliancerate
LTx ≥6 m.p.t.	Berquist, R.K. et al. (82) (USA)	Selbsteinschätzung	1	111 (Kinder)	73% der Patienten compliant
LTx ≥1 y.p.t.	Berquist, R.K. et al. (83) (USA)	Selbsteinschätzung	15	97 (Kinder)	62% der Patienten compliant

(NTx = Nierentransplantation, LTx = Lebertransplantation, d.p.t. = direct post transplant, y.p.t. = years post transplant, m.p.t. = months post transplant, n.d. = nicht definiert, DC = Dosing Compliance, TC = Taking Compliance, TiC = Timing Compliance)

Tabelle 1.2-3 Einfluss der Dosis auf die Arzneimittelcompliance mit Immunsuppressiva bei nieren- und lebertransplantierten Patienten evaluiert mittels indirekter Compliancemessung

Patientenkollektiv	Autor	Messmethode	Beobachtungsdauer [Monate]	Patientenzahl [n]	Compliancerate
NTx <6 m.pt.- <6 y.p.t.	Kuypers, D.R.J. et al. (84) (B)	Helping Hand®	9	219	<u>1 x tgl. vs. 2x tgl. Tacrolimus</u> DC : 81,5% vs. 71,9% (p=0,0842) TC : 88,2% vs 78,8% (p=0,0009) TiC : 83,7% vs. 73,4% (p=0,0015)
LTx <6 m.p.t.- >5 y.pt.	Eberlin, M. et al. (85) (D, Mainz)	MEMS™	6	60/62	<u>Prograf® -Phase:</u> gesamt y.p.t. DC: 98% (83-100%) TC: 99% (56-113%) TiC: 97% (25-100%) <u>Advagraf® -Phase:</u> gesamt y.p.t. DC: 100% (53-100%) TC: 98% (54-103%) TiC: 100% (32-100%)

(NTx = Nierentransplantation, LTx = Lebertransplantation, d.p.t. = direct post transplant, y.p.t. = years post transplant, m.p.t. = months post transplant, DC = Dosing Compliance, TC = Taking Compliance, TiC = Timing Compliance)

1.2.4 Compliancemessung vor einer Nieren-\\Lebertransplantation

1.2.4.1 Phosphatbinder als Indexarzneimittel bei einer Niereninsuffizienz

Zur Messung der Arzneimittelcompliance vor einer Nierentransplantation bietet sich die Therapie mit Phosphatbindern an.

Viele Nahrungsmittel, wie z.B. Milch und Käse, enthalten Phosphat (87). Je mehr Eiweiß in der Nahrung enthalten ist, desto mehr Phosphat ist vorzufinden. Bei einem gesundem Stoffwechsel wird das Phosphat resorbiert und mit Calcium in den Knochen eingebaut und das überschüssige Phosphat über die Niere ausgeschieden. Bei niereninsuffizienten Patienten ist die Ausscheidung nur bedingt möglich. Zusätzlich kann ein niedriger Vitamin-D-Spiegel zur Ausschüttung des Parathormons führen, welches den Knochenabbau fördert. Wie in der Abbildung 1.2-3 Vereinfachte Darstellung der Entstehung einer Hyperphosphatämie dargestellt, wird in Folge das Phosphat aus dem Knochen freigesetzt (16;88). Der Serum-Phosphatspiegel kann somit ansteigen und zusammen mit Calcium eine Arteriosklerose begünstigen (88-91).

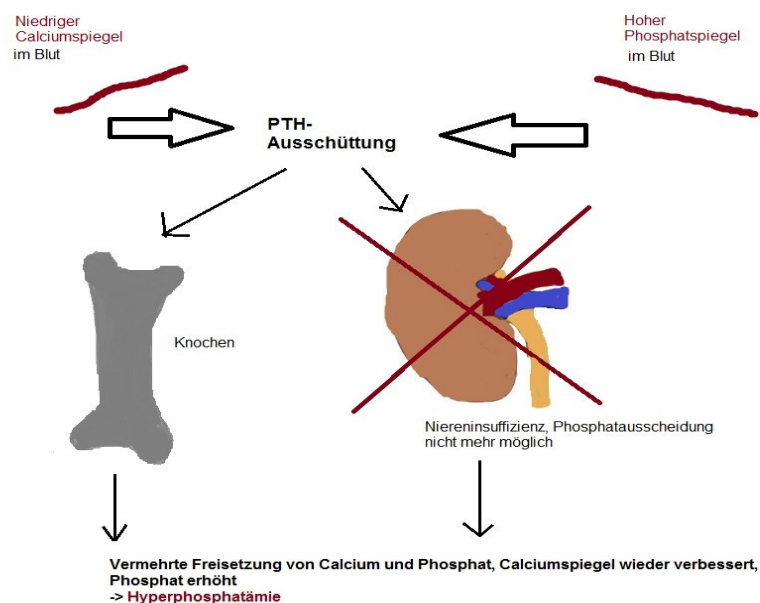


Abbildung 1.2-3 Vereinfachte Darstellung der Entstehung einer Hyperphosphatämie

Phosphatspiegel über 6,5 mg/dl erhöhen die Mortalität signifikant (90;92;93). Daher ist die Therapie mit Phosphatbindern zu jeder Mahlzeit bei den betroffenen Patienten obligat. Das Phosphat aus der Nahrung wird gebunden und steht damit nicht mehr der

Resorption zur Verfügung. Als Phosphatbinder sind Calcium-acetat/carbonat, Magnesiumcarbonat, Sevelamercarbonat/-hydrochlorid, Lathan(III)carbonat, Aluminiumchloridhydroxid oder polymerbasierte Anionenaustauscher zugelassen. Niereninsuffiziente Patienten haben nachgewiesenermaßen ein geringeres Mortalitätsrisiko, wenn sie regelmäßig einen Phosphatbinder einnehmen (94;95). Sie haben einen besseren Ernährungsstatus und die Calcifizierungsrate der Arterien ist geringer. Auch Patienten, deren Phosphatspiegel zwischen 3,5-5,5 mg/dl liegt, wird empfohlen Phosphatbinder einzunehmen (96). Der Phosphatspiegel wird am stärksten durch calciumhaltige Phosphatbinder gesenkt, allerdings gibt es keinen Unterschied in der Mortalität zwischen Phosphatbinder mit und ohne Calcium (97-101). Der Blut-Calciumspiegel liegt jedoch bei Einnahme calciumhaltiger Phosphatbinder höher (97;99-102). Subgruppen, wie ältere Patienten oder Patienten mit hoher Calcifizierungsrate profitieren deshalb eher von Phosphatbindern ohne Calcium (101). Die Alternative zu Phosphatbindern ist eine phosphatarme Diät. Allerdings wird bei einer Diät befürchtet, dass die Patienten weniger Proteine zu sich nehmen und daraus ein schlechter Proteinstatus resultiert (96). Den Patienten fällt es jedoch leichter sich an eine Diät zuhalten als an die konsequente Einnahme eines Phosphatbinders zu denken. Die Nicht-Einnahme eines Phosphatbinders kann direkt zur Hyperphosphatämie führen (91). Die KDIGO-Leitlinie empfiehlt bei Hyperphosphatämie in den Niereninsuffizienz-Stadien 3-5 diätische Phosphatrestriktionen mit oder ohne zusätzliche Gabe von Phosphatbindern. Bei anhaltender Hyperkalziämie und/ oder bei einer hohen Calcifizierungsrate und Knochenerkrankungen wird empfohlen die Dosis an calciumhaltigen Phosphatbindern zu senken. Um eine Aluminiumintoxikation zu vermeiden soll die Langzeitbehandlung mit aluminiumhaltigen Phosphatbindern vermieden werden (93;103). In den 80-iger Jahren wurden aluminiumhaltige Phosphatbinder als Standardtherapie gegeben. Aufgrund der längerfristigen Nebenwirkungen, wie Enzephalopathie, Osteomalazie und Anämie werden sie heute nur in seltenen Fällen eingesetzt (93). Im Niereninsuffizienz-Stadium 5 kann die Phosphatelimination im Rahmen der Dialyse erfolgen (103). In seltenen Fällen können Phosphatbinder zu Magen-Darm-Erkrankungen führen, wie zum Beispiel zur Obstipation. In der Fachinformation von Calcet® (Calciumacetat) wird dann empfohlen auf Calciumcarbonat umzusteigen (104). Bei OsvaRen®, einem calcium-magnesiumhaltigen Phosphatbinder, kann es aufgrund des Magnesiumsanteils zu Diarrhöen kommen (93).

Im Median nimmt ein Dialysepatient 19 Tabletten, davon 50% Phosphatbinder, täglich zu sich. Studien belegen, dass eine hohe Anzahl an Tabletten die Adherence reduziert (86;105). Es wurde eine Non-Adherence mittels Pill Count anhand eines Phosphatbinders von 62% festgestellt (86). Das Alter kann auch einen Einfluss auf die Einnahmerate des Phosphatbinders haben (105;106). So wurde für Patienten älter als 65 Jahre 65% Non-Compliance im Vergleich zu 80% Non-Compliance bei einem Alter unter 65 Jahren berichtet (106). Ein Review beschreibt eine Non-Adherencerate gemessen anhand von Antihypertensiva/Phosphatbinder/Calcium oder Calcitriol von 3%-80% bei Dialysepatienten. Bei der Hälfte der Patienten lag die Rate bei 50% (107;108). Bei den Phosphatbindern betrug die Non-Adherence eine Spanne von 8%-74% (108).

1.2.4.2 Propranolol als Indexarzneimittel bei einer Leberzirrhose

Zur Messung der Arzneimittelcompliance vor einer Lebertransplantation bietet sich die Therapie mit Propranolol an.

Physiologisch erfolgt der Blutfluss vom Magen-Darmtrakt zur Pfortader und von dort in die untere Hohlvene. Bei einer Leberzirrhose kommt es zur Erhöhung des Strömungswiderstandes und somit zu einer Blutdruckerhöhung. Es werden Umgehungskreisläufe gebildet. Wenn ein Bypass zur Speiseröhre gelangt, kann es im schlimmsten Fall zu Blutungen von Ösophagusvarizen kommen. Je größer die Varizen, umso höher ist das Blutungsrisiko. Mit Blutungen verbundene Komplikationen können die Sterblichkeit stark erhöhen. In 20% der Fälle kommt es zur Infektion und folglich zur Hospitalisierung (33). Die Rezidivrate liegt bei 60%. Die Mortalität liegt in solchen Fällen bei 30% (34). Das Vorhandensein von Ösophagusvarizen stellt eine Indikation für die Therapie mit Propranolol oder Carvedilol dar. Carvedilol hat im Unterschied zu Propranolol durch alpha1-adrenerge Blockade noch einen vasodilatierenden Effekt. Bisher wurde kein Unterschied zwischen den beiden β -Blockern hinsichtlich der Senkung des portalen Drucks und des Nebenwirkungsprofils gefunden (36;37). Nichtselektive Beta-Blocker haben den Vorteil, dass sie einfach in der Handhabung sind und geringe Kosten verursachen. Nachteilig wirken sich die unerwünschten Wirkungen aus, die auf der Blockade des Sympathikus beruhen. Aufgrund der Müdigkeit und der Kurzatmigkeit brechen 15-20% der Patienten die Therapie ab (37). Es könnte auch einen Zusammenhang zwischen sexueller Dysfunktion und einer höheren Tendenz zur Non-Compliance bei Männern geben (109). Aufgrund der Sympathikusblockade ist der Einsatz

Einleitung

bei Patienten mit Diabetes und Schilddrüsenunter-/überfunktion mit Vorsicht vorzunehmen. Beta-Blocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern. Ebenso werden Symptome einer Thyreotoxikose bei einer Hyperthyreose maskiert. Bei einer Schilddrüsenunterfunktion kann eine Dosisadaption des L-Thyroxins notwendig sein. Die Dosierung von Propranolol (Dociton®) liegt bei 10 mg bis 40 mg bis zu dreimal täglich (110). Carvedilol in der Dosierung von 3,125 mg bis 25 mg hat den Vorteil der nur ein- bis zweimal täglichen Gabe (111).

Non-Compliance ist bei leberinsuffizienten Patienten nicht nur auf die unerwünschten Wirkungen zurückzuführen, sondern ist auch vom Alter abhängig. Wie bei den Dialysepatienten vergessen jüngere Patienten öfters die Tabletten einzunehmen als ältere Patienten. In der Studie von Vaur et al. betrug bei Patienten <60 Jahren die Non-Compliancerate 45,2% und bei Patienten ≥60 Jahren 29,2% (109). Die Einnahmetreue von Antihypertensiva ist auch von dem geringen Leidensdruck geprägt. Eine Studie mit 4783 Patienten mit einmal täglicher Einnahme eines Antihypertensivums zeigte, dass nach einem Jahr die Hälfte der Patienten die Therapie abgebrochen hat, beziehungsweise an den Wochenenden und abends die Einnahme am häufigsten vergessen wurden (112).

1.3 Pharmazeutische Betreuung

Das Aufgabenprofil des Apothekers hat sich zunehmend zur pharmazeutischer Betreuung und zu intensiverer Beratung zu der Arzneimitteltherapie entwickelt. Nach §20 Ap-BetrO ist die Abgabe von Arzneimitteln beratungspflichtig. Für Krankenhausapotheker ist die Beratungspflicht im §14 Apothekengesetz verankert. Laut Hepler und Strand wird die pharmazeutische Betreuung als „*die konsequente Wahrnehmung der Mitverantwortung des Apothekers bei der Arzneimitteltherapie mit dem Ziel, bestimmte therapeutische Ergebnisse zu erreichen, die die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten verbessern*“, definiert (113). Wegen unerwünschter Wirkungen werden in Deutschland zwischen 2,4% und 5% der Patienten ins Krankenhaus eingewiesen (114-117). Eine Krankenhaus-Behandlung kostet geschätzt durchschnittlich 2250 Euro und in der Summe 434 Millionen Euro pro Jahr. 20% der Fälle wären vermeidbar gewesen (117). Die Kosten allein für unerwünschte Wirkungen verdeutlichen die Wichtigkeit der Beratungspflicht des Apothekers. Im Englischen hat sich der Begriff pharmaceutical care durchgesetzt und bezeichnet die Maßnahmen zur Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit, die Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität des Patienten (118).

Es wurden acht Kategorien von Fehlern in der Arzneimittelanwendung festgestellt, die durch die pharmazeutische Beratung vermieden werden können.

- 1) keine Arzneimitteltherapie bei einer bestehenden Indikation (untreated indication)
- 2) für die vorhandene Indikation das falsche Arzneimittel (improper drug selection)
- 3) Unterdosierung von Arzneimitteln (subtherapeutic dosage)
- 4) kein Arzneimittel vorhanden aufgrund von Lieferengpässen oder durch das Krankenpflegepersonal (failure to receive drugs)
- 5) Überdosierungen von Arzneimitteln (overdosage)
- 6) Nebenwirkungen von Arzneimitteln (adverse drug reaction)
- 7) Interaktionen zwischen Arzneimitteln, Arzneimittel und Essen (drug Interactions)
- 8) Arzneimittelleinnahme ohne Indikation (drug use without indication) (113)

Der Apotheker muss es sich zum Ziel machen diese Fehler ausfindig zu machen und einen Therapieplan mithilfe des Arztes und dem Patienten zu erstellen. So steht im ADKA Zielepapier aus dem Jahr 2011 *„Es gilt jederzeit, die bestmögliche Wirksamkeit, Sicherheit, Qualität und Wirtschaftlichkeit der Arzneimitteltherapie zu erreichen“* (119).

1.3.1 Pharmazeutische Betreuung nach einer Nieren-\Lebertransplantation

Nach einer Transplantation müssen die Patienten viele neue Arzneimittel einnehmen, wodurch vermehrt arzneimittelbezogene Probleme (AbP) und Interaktionen zwischen den Arzneimitteln oder zwischen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln sowie unerwünschte Wirkungen auftreten können. Studien zeigen, dass zwischen 1,5 und 4,2 arzneimittelbezogene Probleme pro Nierentransplantatempfänger bzw. zwischen 6 und 13 pro Lebertransplantatempfänger liegen (Tabelle 1.3-1) (6;7;120-122). Die Folgen können bis hin zum Tod führen. Low et al. fanden heraus, dass effektive Interventionen nach einer Nierentransplantation nach 3, 6 und 12 Monaten durchgeführt werden müssen (123). Die Schulung der Patienten kann schriftlich und mündlich erfolgen. Die Patienten sollten den Nutzen und das Risiko ihrer Arzneimitteltherapie verstehen und das Arzneimittel korrekt anwenden können. Es kann ein Therapieplan in Absprache mit dem Arzt und dem Patienten erstellt werden (43). Patienten sollten sich jederzeit bei Fragen an das pharmazeutische Personal wenden können. Um den Einfluss einer pharmazeutischen Intervention zu prüfen, können folgende Outcomeparameter untersucht werden:

- die gesundheitsbezogene Lebensqualität des Patienten, das Vorhandensein einer Depression (6-8;124)
- klinisches Outcome anhand der Laborwerte (8;125;126)
- Arzneimittelcompliance mittels indirekter und direkter Messmethoden (6;7;124;126)
- arzneimittelbezogene Probleme (6;7;120;121)
- Abfrage des Patientenwissens zur Arzneimitteltherapie und der Zufriedenheit mit der pharmazeutischen Betreuung (6;7;127;128)
- Speziell nach Tx: Transplantatabstoßungsrate (6;8;124)

Einleitung

In Tabelle 1.3-1 sind verschiedene Studien zur pharmazeutischen Betreuung nach einer Nieren-/Lebertransplantation und die Betreuungseffekte dargestellt. Durch die pharmazeutische Betreuung konnten u.a. die Complianceraten signifikant verbessert werden (6;7;124;126).

Tabelle 1.3-1 Studien zur Pharmazeutischen Betreuung bei organtransplantierten Patienten (NTx = Nierentransplantation, LTx = Lebertransplantation, LuTx = Lungentransplantation, NPTx = Nieren-Pankreas-Transplantation, IG= Interventionsgruppe, KG= Kontrollgruppe), modifiziert nach V. Kaiser

Indi- kation	Autor	ambu- lant/ sta- tionär	Studiendurchführung	Betreuungseffekte
NTx	Chisholm, M.A. et al. (120) (USA)	ambulant	201 Patienten Prüfung auf AbP Beantwortung arzneimittel- bezogener Fragen der Patienten Abgabe von Therapieemp- fehlungen an Ärzte	-844 Abp (4,2 pro Patient) -Akzeptanz der Lösungs- vorschläge: 96% -Problemkategorien: unbe- handelte Indikation (28%), Überdosierung (27%), Unterdosierung (8%) -von AbP betroffene Arz- neimittel: Immunsuppres- siva (32%), kardiovasku- läre Arzneimittel (28%)
NTx	Chisholm, M.A. et al. (125) (USA)	ambulant	Prospektive randomisierte kontrollierte Studie 23 Patienten (13 Interventionsgruppe) Prüfung auf AbP Patientenschulung Abgabe von Therapieemp- fehlungen an Ärzte	-niedrigere Blutdruckwerte in der Interventionsgruppe (p<0,01)
NTx	Chisholm, M.A. et al. (126) (USA)	ambulant	Prospektive randomisierte kontrollierte Studie 24 Patienten (12 Interventionsgruppe) Prüfung auf AbP Patientenschulung Abgabe von Therapieemp- fehlungen an Ärzte	-bessere Compliancerate (96% vs. 82%, p<0,001, Pill Count) -höhere Zahl complianter Patienten (75% vs. 33%, p<0,05) -höhere Zahl der Medika- menten-Blutspiegel im the- rapeutischen Bereich (61% vs. 48%, p<0,05)

Einleitung

Indi- kation	Autor	ambu- lant/ sta- tionär	Studiendurchführung	Betreuungseffekte
NTx	Chisholm, M.A. et al. (8) (USA)	ambulant	Prä-Post-Vergleich 36 Patienten Prüfung auf AbP Patientenschulung Abgabe von Therapie- empfehlungen an Ärzte	- Verbesserung klinischer Parameter (Blutglucose- werte, HbA1c, Cholesterin, Blutdruck, $p < 0,01$) -Reduktion der Zahl an Abstoßungen ($p < 0,01$) -höhere Zahl an Medikamen- ten-Blutspiegel im therapeu- tischen Bereich ($p < 0,008$) -Steigerung der Lebensqualität ($p < 0,01$)
NTx	Wang, H.Y. et al. (121) (Taiwan)	ambulant	37 Patienten Prüfung auf AbP	-55 AbP (1,5 pro Patient) -Akzeptanz der AbP: 96% -Von AbP betroffene Arznei- mittel: Kardiovaskuläre Arz- neimittel (33%), Immunsup- pressiva (24%)
NTx	Joost, R. et al. (124) Deutschland	ambulant	Prospektive randomisierte kontrollierte Studie 67 Patienten (35 Interventionsgruppe) Patientenschulung	<u>IG vs. KG</u> -DC : 91% vs. 75%, $p < 0,014$ -TC : 95% vs. 95%, $p < 0,006$ -TiC : 95 % vs. 90%, $p > 0,142$ -2 Transplantatabstoßungen DC < 80% in KG -1 Transplantatabstoßung DC < 80% in IG -Keine Steigerung der Le- bensqualität
NTx, LTx, LuTx, NPTx	Partovi, N. et al. (127) (Kanada)	stationär	Prä-Post-Vergleich 29 Patienten Patientenschulung	-Anstieg des Patientenwis- sen (von 25% auf 66%)

Einleitung

Indi- kation	Autor	ambu- lant/ sta- tionär	Studiendurchführung	Betreuungseffekte
LTx	Monnier, G. et al. (128) (Frankreich)	stationär	Prä-Post-Vergleich 29 Patienten Patientenschulung am Tag vor der Entlassung	-Anstieg des Patientenwissen (von 54% auf 75%)
LTx	Klein, A. (7) (Deutsch- land, Mainz)	stationär/ ambulant	Prospektive randomisierte kontrollierte Studie 50 Patienten (24 Interventionsgruppe) Prüfung auf AbP Patientenschulung Abgabe von Therapie- empfehlungen an Ärzte	-162 AbP (6 pro Patient) -bessere Compliancerate (90% vs. 81%, p<0,015, MEMS™) -höhere Zahl complianter Patienten 92% vs. 58%, p<0,0017) -höhere Zahl der Medika- menten-Blutspiegel im thera- peutischen Bereich (92% vs. 78%, p<0,05) -Erhöhung des Patientenwissens (p<0,01) -Steigerung der Lebensqualität -Steigerung der Patientenzu- friedenheit
LTx	Kaiser, V. (6) (Deutsch- land, Mainz)	stationär/ ambulant	Prospektive randomisierte kontrollierte Studie 20 Patienten Prüfung auf AbP Patientenschulung Abgabe von Therapie- empfehlungen an Ärzte	-48 AbP (2,4 pro Patient) stationär, ambulant 32 AbP (13 pro Patient) -höhere Zahl complianter Patienten 55% vs. 76% -Erhöhung des Patientenwissens -Steigerung der Patientenzufriedenheit

1.3.2 Pharmazeutische Betreuung vor einer Nieren-\\Lebertransplantation

Es gibt kaum Daten zur pharmazeutischen Betreuung von Patienten vor einer Organtransplantation. Katzir et al. haben das Patientenwissen und die Compliance zu fünf Gruppen von Arzneimitteln anhand eines selbstentwickelten Fragebogens bei Dialysepatienten untersucht. Die fünf Arzneimittelgruppen bestanden aus

- Arzneimittel, die den Stoffwechsel betreffen, wie Phosphatbinder
- Antihypertensiva
- Arzneimittel mit einer unterstützenden Funktion auf das Herz, wie Antiarrhythmika und Vasokonstriktoren
- Arzneimittel bei Magen-Darmerkrankungen
- Hämatologische Ersatztherapie mit Eisen oder Erythropoetin

Das Patientenwissen zur Arzneimitteltherapie wurde zu Studienbeginn sowie nach 3 und 6 Monaten abgefragt. Die schriftlichen und mündlichen Interventionen fanden zu Studienbeginn und nach 3 Monaten statt. Die Compliancerate konnte signifikant von 89% auf 95,7% ($p=0,007$) gesteigert und das Patientenwissen zu den Arzneimitteln verbessert werden (129).

Cleary et al. erfassten ebenso das Patientenwissen über die Arzneimittel und die Compliance. 80% der Patienten konnten sich nur an einen Teil der verordneten Arzneimittel erinnern, wie die Einnahme von Antihypertensiva, Phosphatbinder und Calcitriol. Die vollständige Arzneimitteltherapie konnten nur 39% der Hämodialysepatienten und 57% der CAPD-Patienten wiedergeben. Das Patientenwissen zu den Phosphatbindern war signifikant geringer als das Wissen über Antihypertensiva und Calcitriol (130).

1.3.3 Erkennen von Non-Compliern für eine gezielte pharmazeutische Betreuung

Indikationsbezogene und soziodemographische Faktoren haben einen Einfluss auf die Compliance (siehe Abschnitt 1.2.1). Zu den indikationsbezogenen Faktoren zählen das Krankheitsbild, der Schweregrad der Erkrankung und das Vorhandensein einer Depression. Die Unterstützung durch die Familie und die Berufstätigkeit sind den soziodemographischen Faktoren zu geordnet.

Es gibt kaum Untersuchungsergebnisse zum psychischen Gesundheitszustand und der Lebensqualität von nieren- oder leberinsuffizienten Patienten, die nicht auf der Warteliste für eine Transplantation stehen. Die psychische Verfassung und die Lebensqualität von Patienten auf der Warteliste und nach einer Transplantation wurden häufiger untersucht (131-148).

Dialysepatienten müssen sehr viele Restriktionen einhalten. Sie müssen die Flüssigkeitszufuhr reduzieren und diätetische Regeln befolgen. Die meisten Patienten müssen dreimal in der Woche für 4- 5 h zur Dialyse. Die Lebensqualität von Nierentransplantatempfängern ist folgerichtig höher als die von Dialysepatienten (137;146). Die Lebensqualität verbesserte sich in 53,8% der Fälle nach der Nierentransplantation. Zur besseren Lebensqualität der Nierentransplantatempfänger trägt auch die Berufstätigkeit bei (146). Im Unterschied zur verbesserten Lebensqualität, lässt sich keine Besserung der Symptome einer Depression bei Patienten vor und nach einer Nierentransplantation erkennen (135;136). Die meisten depressiven Patienten leben ohne Lebenspartner und leiden unter Komorbiditäten (141;142). Wenn Dialysepatienten auf der Warteliste stehen, ist der psychische Druck sehr hoch und die Patienten haben mehr Angst als transplantierte Nierenpatienten (136). Die Angst- und Depressionsrate ist noch höher bei Patienten, die schon eine Nierentransplantatabstoßung erlebt haben (136;142). Patienten, die auf eine postmortale Spende angewiesen sind, haben auch größere Angst als Patienten, die im näheren Umfeld einen potentiellen Spender haben (147). Das Vorhandensein einer Depression bei Dialyse- und Leberzirrhosepatienten nimmt nachgewiesenermaßen einen Einfluss auf die Lebensqualität (133;141).

Patienten mit einer Leberzirrhose haben weit weniger Restriktionen in der Lebensführung als Patienten mit einer Niereninsuffizienz. Dafür führt unter anderem ein übermäßiger Alkoholkonsum zur Leberzirrhose. Patienten mit einer ethyltoxischen Leberzirrhose leiden häufiger unter Depressionen (54% vs. 27%, $p < 0,45$) und weit mehr unter

zusätzlichen klinischen Symptomen als (29% vs. 5%, $p < 0,021$) als Patienten mit Leberzirrhose sonstiger Genese (145). Fast die Hälfte der Patienten mit Leberzirrhose auf der Warteliste hat depressive Symptome und wie bei den Nierentransplantatempfängern, verbessern sich die Symptome nach einer Transplantation nicht (132;138;144).

Eine Depression fördert die Hoffnungslosigkeit, meistens eine soziale Isolierung und die Beeinträchtigung der kognitiven Funktion („Vergessen der Einnahme“) und somit auch die Non-Compliance (149). So berichten Corruble et al., dass das Risiko der Organabstoßung und der Mortalität erhöht ist, wenn sich die depressiven Symptome während der Zeit auf der Warteliste und 3 Monate nach der Transplantation verstärken (139;140). Bei 61% der Patienten, die vor einer Transplantation als non-compliant mit ihrer Arzneimitteltherapie eingestuft worden sind, kam es nach Transplantation zu Organabstoßungen (150). Demnach hat die Non-Compliance mit der Arzneimitteltherapie vor Transplantation eine hohe Vorhersagekraft für eine fortgesetzte Non-Compliance mit der Immunsuppressivatherapie nach Transplantation. Bunzel et al. (2000) versuchte indikationsbezogene und soziodemographische Faktoren aus der Literatur abzuleiten, die auf Non-Compliance mit der Arzneimitteltherapie nach einer Transplantation hinweisen. Sie kamen zu dem Schluss, dass es zu wenige Daten in der Literatur gibt um Non-Complier identifizieren zu können und schrieben *“Um den besten Organtransplantatempfänger zu finden, wäre es gut, wenn Patienten, die sich voraussichtlich non-compliant verhalten, schon vor einer Transplantation identifiziert werden können.“* (148)

2 Fragestellung und Ziele

Potentielle Nierentransplantatempfänger sind in ihrem alltäglichen Leben stark eingeschränkt. Sie müssen sich sowohl bei der Ernährung als auch bei der Flüssigkeitsaufnahme einschränken. Dies erfordert von den Patienten große Disziplin. Zusätzlich müssen sie dreimal in der Woche dialysiert werden, was einen hohen Zeitaufwand darstellt und eine Herausforderung für die Vereinbarkeit mit Berufs- und Privatleben ist. Gleichzeitig bietet die Dialysegruppe einen neuen sozialen Anschluss, der mit einer Transplantation wieder verloren geht. Leberzirrhosepatienten auf der Warteliste hingegen sind nicht mit derartigen Restriktionen konfrontiert. Der Leidensdruck kann allerdings verstärkt sein, weil es bei der Leberzirrhose kein Ersatzverfahren sondern nur die Transplantation als Ausweg gibt. Patienten mit ethyltoxischer Leberzirrhose kann es zusätzlich sehr schwer fallen, Alkoholabstinenz einzuhalten. Nur nachweislich abstinenten Patienten werden auf die Warteliste für die Lebertransplantation aufgenommen. In beiden Patientenkollektiven gibt es viele unterschiedliche indikationsbezogene und soziodemographische Faktoren, die einen Einfluss auf die Compliance haben. Das Ziel dieser Arbeit war es, die Arzneimittelcompliance und mögliche Unterschiede zwischen Dialyse- und Leberzirrhosepatienten zu untersuchen.

Nach der Transplantation haben Nieren- und Lebertransplantatempfänger viele Restriktionen einzuhalten. Dazu gehört die lebenslange Persistenz (=ordnungsgemäße Arzneimittelleinnahme) mit der immunsuppressiven Arzneimitteltherapie. Mit einer unterstützenden pharmazeutischen Betreuung lässt sich die Persistenz der transplantierten Patienten verbessern, allerdings lässt sich die fachgerechte Betreuung nicht für alle Patienten realisieren. Das sekundäre Ziel dieser Arbeit war Methoden zur Identifizierung von Non-Compliern vor einer Nieren- oder Lebertransplantation zu untersuchen, um diese gezielt nach der Transplantation pharmazeutisch zu betreuen. Es ist hinreichend belegt, dass je niedriger die Arzneimittelcompliance vor und nach einer Transplantation sind, umso häufiger werden die Spenderorgane abgestoßen (69;70;131;150;151). Zudem ist bekannt, dass geringe soziale Unterstützung, höhere Bildung und geringes Pflichtbewusstsein Indikatoren für eine Non-Compliance nach der Transplantation darstellen (131). Allerdings wurde die Arzneimittelcompliance bisher bei potentiellen Transplantatempfängern nur mit Fragebogen evaluiert und keine elektronische Compliancemessung durchgeführt. Auch wurden potentielle Einflussfaktoren wie Depression, die Lebensqualität und Polymorbidität bzw. Erkrankungsstadium

nicht systematisch untersucht.

Als primäre Zielgröße wurde die Dosing Compliance gewählt und auf einen Unterschied zwischen Dialyse- und Leberzirrhosepatienten hinsichtlich der Dosing Compliance untersucht. Als sekundäre Zielgröße wurde das Einnahmeverhalten, gemessen an Dosing-/Taking-/Timing Compliance, untersucht. Zusätzlich wurde nach diesbezüglichen Einflussfaktoren, wie Geschlecht, Alter, Wartelistenstatus, Vorhandensein einer Angst/Depression, Lebensqualität, krankheitsspezifischer Lebensqualität und Krankheitsstadium gesucht, um Non-Complier zu identifizieren.

Im Einzelnen sollen folgende Fragenstellung untersucht werden:

- Gibt es einen Unterschied in der Arzneimittelcompliance bei potentiellen Nierentransplantatempfängern im Vergleich zu Lebertransplantatempfängern?
- Wie kann ein Non-Complier unter den potentiellen Transplantatempfängern identifiziert werden?
- Wie hoch ist die Dosing-/Taking-/Timing-Compliance mit ausgewählten Arzneimitteln bei Patienten mit einer Niereninsuffizienz oder Leberzirrhose?
- Gibt es eine Korrelation zwischen der täglich einzunehmenden Tablettenzahl von Phosphatbindern und den Complianceraten?
- Gibt es geschlechter- und altersspezifische Unterschiede in den Complianceraten?
- Gibt es geschlechter- und altersspezifische Unterschiede im Vorkommen einer Depression und der Lebensqualität bei potentiellen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern?
- Gibt es einen Unterschied in der Arzneimittelcompliance bei unterschiedlicher Genese bei Leberzirrhosepatienten?
- Wie hoch ist der Einfluss der Depression und der Lebensqualität auf die Complianceraten?
- Gibt es einen Unterschied in der Lebensqualität, insbesondere der Depressionsrate, bei potentiellen Nierentransplantatempfängern im Vergleich zu Lebertransplantatempfängern?
- Wie hoch ist die Depressionsrat und die Lebensqualität bei potentiellen Nieren- oder Lebertransplantatempfängern vor der Transplantation?
- Stellen Anzahl und Dauer der Komorbiditäten Einflussfaktoren auf die Arzneimittelcompliance dar?

Fragestellung und Ziele

- Gibt es Dialysezentrumsspezifische Unterschiede in der Arzneimittelcompliance, Lebensqualität und Vorhandensein einer Depression bei Dialysepatienten?

3 Material und Methoden

3.1 Studienprotokoll

3.1.1 Studiendesign

Die Anwendungsbeobachtung wurde als offene, prospektive, multizentrische Studie unter der Mitwirkung der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz, der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik und der Klinik für Psychosomatik der Universitätsmedizin Mainz sowie den Kuratorien für Dialyse und Nierentransplantation in Mainz und Wiesbaden durchgeführt. Es wurden Prädialyse-, Dialyse- und Leberzirrhosepatienten eingeschlossen. Die Anwendungsbeobachtung wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz und Hessen zustimmend bewertet. Die Durchführung erfolgte unter der Einhaltung des Arzneimittelgesetzes, der Deklaration von Helsinki, der ICH-GCP Guidelines und des Datenschutzgesetzes. Die Patientendaten wurden anonymisiert gespeichert, ausgewertet und werden nach 15 Jahren gelöscht.

Die Einteilung der teilnehmenden Patienten in Gruppen erfolgte nach Organinsuffizienz und Behandlungszentrum:

- Prädialyse- und Dialysepatienten im KfH Mainz
- Prädialyse- und Dialysepatienten im KfH Wiesbaden
- Prädialyse- und Dialysepatienten in der Universitätsmedizin Mainz
- Leberzirrhosepatienten in der Universitätsmedizin Mainz

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden für die Rekrutierung der Patienten definiert:

Einschlusskriterien:

- Schriftliche Einwilligungserklärung bezüglich Datenerfassung und Teilnahmebereitschaft
- Potentielle Lebertransplantatempfänger mit Ösophagusvarizen bei portaler Hypertonie oder potentielle Nierentransplantatempfänger mit einer Kreatinin-Clearance <30 ml/min
- Alter ≥ 18 Jahre
- Patienten, bei denen eine dreimal tägliche Einnahme eines β -Blockers oder eines Phosphatbinders für ≥ 6 Monate indiziert ist
- Patienten, die Deutsch/Englisch verstehen

Ausschlusskriterien

- Keine Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie
- Patienten, die weder mit einem β -Blocker noch mit einem Phosphatbinder behandelt werden.
- fehlende Einsichtsfähigkeit oder Einwilligungsfähigkeit

3.1.3 Ablauf- und Durchführung

Die Leberzirrhosepatienten wurden unabhängig vom Wartelistenstatus in den ‚Leberambulanzen‘ der I. Med. Klinik der Universitätsmedizin Mainz rekrutiert. Die Prädialyse- und Dialysepatienten wurden zunächst in der Universitätsmedizin Mainz und im Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation e.V. (KfH-Nierenzentrum) Mainz rekrutiert. Nach 9 Monaten wurden zusätzlich Patienten im KfH-Nierenzentrum in Wiesbaden in die Studie einbezogen. Alle Leberzirrhosepatienten, die laut Arztbrief dreimal täglich Propranolol verordnet bekamen, wurden bei einem ambulanten Termin von der verantwortlichen Apothekerin über die Anwendungsbeobachtung aufgeklärt. Die Patienten konnten in Ruhe überlegen und ihre Einwilligung erteilen, falls sie an der Studie teilnehmen wollten. Die niereninsuffizienten Patienten, die dreimal täglich einen Phos-

phatbinder einnahmen, wurden während ihrer Dialyse oder bei einem Arzttermin aufgeklärt und konnten bis zu ihrem nächsten Dialysetermin ihre Teilnahme überlegen. (s. Anhang 1 und 2, Patienteninformationen und die Einwilligungserklärung für Prädialyse-/Dialyse/Leberzirrhosepatienten)

Der Ablauf der Studie ist in der Abbildung 3.2-1 schematisch dargestellt. Dort ist zu entnehmen, zu welchen Zeitpunkten Studienmedikation und zu welchen Zeitpunkten welche Fragebogen an die Patienten ausgehändigt wurden.

Rekrutierung der Dialysepatienten

Bei der Rekrutierung von Dialysepatienten erhielten die ersten Patienten zuerst die Fragebögen, welche das Vorhandensein einer Depression, die Lebensqualität und das Stadium der Erkrankung abfragten, und erst beim nächsten Dialysetermin die MEMSTM-Dose und einen Dokumentationsbogen für abweichende Entnahmen. Wegen einiger Dropouts, erhielten die folgenden Patienten die Fragebögen mit der MEMSTM-Dose während ihres Dialysetermins. Die Fragebögen wurden eine Woche später eingesammelt. Die Dialysepatienten erhielten für ein halbes Jahr die Phosphatbinder-Tabletten von der für sie gewohnten Firma und Stärke in einer MEMSTM-Dose ausgehändigt. Je nach Hersteller fassten die MEMSTM-Dosen unterschiedlich viele Phosphatbinder Tabletten. In einer Excel-Tabelle wurde festgehalten, wann welcher Patient eine Nachfüllpackung brauchte. Die Übergabe fand am Anfang meist monatlich und persönlich während der Dialyse statt. Nach einem halben Jahr der Rekrutierung wurde der Rekrutierungsablauf geändert. Die Dialysepatienten erhielten- wie die Leberpatienten, die gefüllten MEMSTM-Dosen per Paketzustellung nach Hause. Je nach Hersteller und Dosis reichten die Tabletten für 3-6 Monate. Nachfüllpackungen wurden nach Bedarf für drei Monate zugeschickt. Das Ende der Beobachtungszeit erfolgte während eines festgelegten Dialysetermins.

Die Patientennummer wurde nach der ersten Rekrutierungsphase im KfH Mainz zur Unterscheidung der Zentren geändert. (Dialysepatientennummern: KfH Mainz: WD_xx geändert in WDK_xx, KfH Wiesbaden: WDW_xx, Universitätsmedizin Mainz: WDU_xx)

Rekrutierung der Leberzirrhosepatienten

Die Leberzirrhosepatienten erhielten für ein halbes Jahr die Propranolol-Tabletten von der für sie gewohnten Firma und Stärke in einer MEMS™-Dose ausgehändigt. Die drei Fragebögen, welche das Vorhandensein einer Depression, die Lebensqualität und das Stadium der Erkrankung abfragten, ein frankierter Rückumschlag und ein Dokumentationsbogen für abweichende Entnahmen wurden dem Patienten mit der MEMS™-Dose nach Hause geschickt. Die Fragebögen sollten nach Erhalt ausgefüllt werden und mithilfe des Rückumschlages zurückgeschickt werden. Nach sechs Monaten wurden die Patienten angerufen und nach abermaligem Versendung der gleichen drei Fragebögen wurde ein Übergabetermin und somit das Ende der Beobachtungszeit festgelegt. Wenn die ersten Fragebögen nicht innerhalb von einer Woche zurückgeschickt wurden, wurde nach einem, zwei und drei Monaten angerufen. Zusätzlich wurde ein Erinnerungsbrief nach einem und drei Monaten versandt, siehe *Abbildung 3.2-1*.

3.2 Evaluation der Arzneimittelcompliance mittels MEMS™ bei Dialysepatienten

Die Compliance wurde indirekt anhand eines Medication Event Monitoring Systems (MEMS™) von der Firma MWV gemessen. Dabei handelt es sich um eine High Density Polyethylen-Dose (HDPE-Dose) mit einem Deckel, in dem ein Mikrochip integriert ist. Bei jedem Aufschrauben werden Datum und Uhrzeit aufgezeichnet. Mit einem spezifischen Auslese-Gerät der Firma MWV wurden die Daten mit dem Software-Programm Power View Version 3.5.2. ausgelesen. Power View errechnet für die sechs Monate die Dosing-/Taking-/Timing-Compliance. Zusätzlich zeigt das Programm den Anteil der Tage, an denen keine Arzneimittel eingenommen wurden, an.

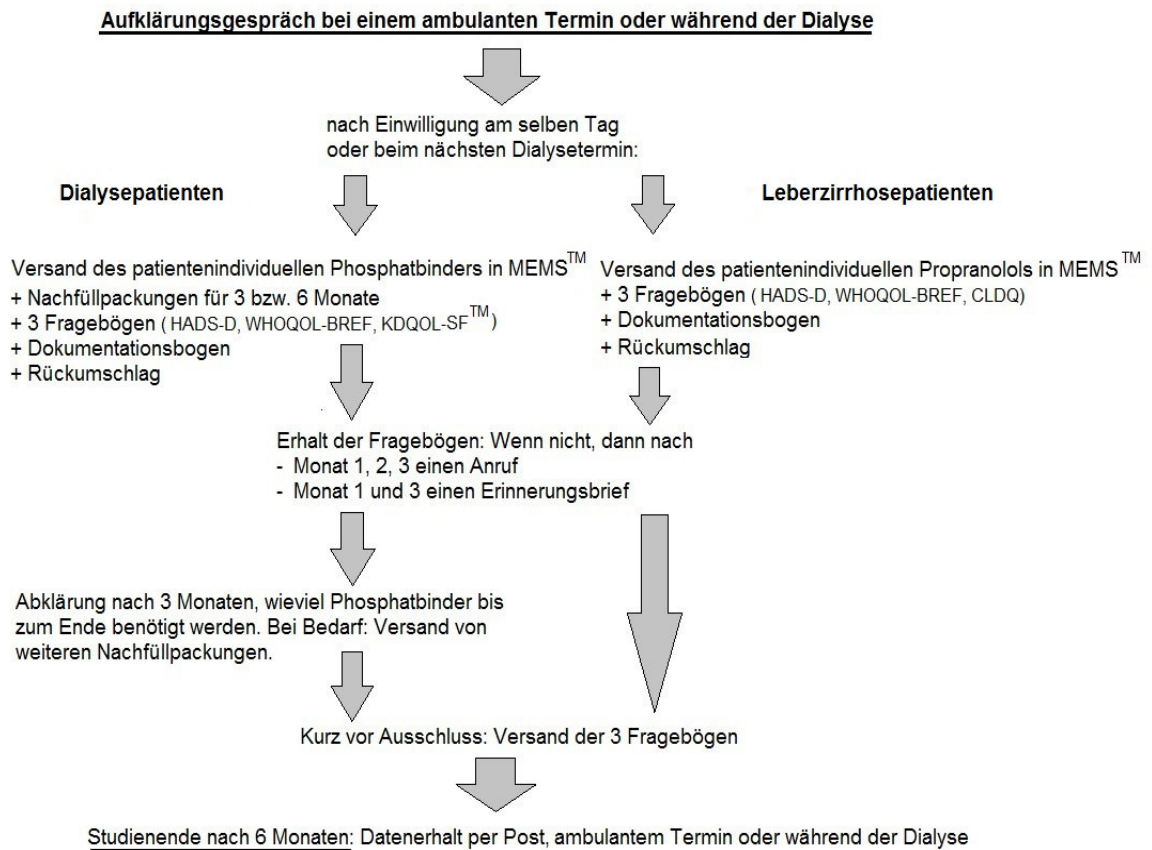


Abbildung 3.2-1 Ablauf und Durchführung der Anwendungsbeobachtung

Für die Anwendungsbeobachtung wurden für beide Gruppen um die gleichen Voraussetzungen zu schaffen, dieselbe Dosengröße von 120 mm mit 45 mm Deckel verwendet.



Abbildung 3.2-2 MEMS™-Dose von der Firma MWV mit Dociton 10 mg gefüllt und nach §14 der Apothekenbetriebsordnung gekennzeichnet

Die Dosengröße wurde als Kompromiss für beide Tablettengrößen gewählt. Phosphatbinder sind sehr große und Propranolol sehr kleine Tabletten.



Abbildung 3.2-3 Größenunterschied einer Dociton®- vs. Calcet®-Tablette

Die MEMS™-Dose wurde je nach Patientenkollektiv mit einer festgelegten Menge, die sich auf den Verbrauch bezog, mit Phosphatbindern oder Propranolol-Tabletten befüllt und nach §14 der Apothekenbetriebsordnung etikettiert. Jeder Patient erhielt sein gewohntes Fertigarzneimittel des gleichen Herstellers in der gleichen Dosisstärke. Während die Gesamtmenge an Propranolol-Tabletten für die 6 Monate Beobachtungszeit in die Dose hineinpasste, mussten für die Phosphatbinder Nachfüllpackungen bereitgestellt werden. Phosphatbinder, die als Fertigarzneimittel in einer Dose (Mehrdosenbehältnis) in den Verkehr gebracht werden, wurden als Studienmedikation umetikettiert und dem Patienten als Nachfüllpackung deklariert, übergeben. Phosphatbinder die in Blisterpackungen in den Verkehr gebracht werden, wurden in einen Plastik-Zip-Ver-

schluss-Beutel ausgeblistert, als Studienmedikation etikettiert und in die Originalsekundärverpackung verpackt. In beiden Fällen wurden die Nachfüllpackungen von den Patienten selbst zuhause, beim Öffnen der Dose und nach Einnahme der letzten Tablette, umgefüllt.

Abweichungen bei Entnahme der Studienmedikation, wie die Entnahme aller Tabletten für den gesamten Tag zum gleichen Zeitpunkt, sollten die Patienten unter Angabe des Datums, der Uhrzeit und des Grundes auf einem zur Verfügung gestellten Dokumentationsbogen aufführen (siehe Anhang 3 und 4).

Determinanten der Compliance

Folgende Parameter wurden auf eine Korrelation mit der Dosing Compliance geprüft

- Alter
Das Alter wurde anhand der ausgefüllten Fragebögen zu Beginn der Beobachtungsphase erfasst.
- Geschlecht
- Vorhandensein einer Depression ermittelt mit dem HADS-Fragebogen (s. Abschnitt 3.3.1)
- Lebensqualität untersucht mit dem Fragebogen WHOQOL-BREF (s. Abschnitt 3.3.2)
- Stadium der Erkrankung
Für Dialysepatienten festgehalten mit dem KDQOL™ Fragebogen
Für Leberzirrhosepatienten ermittelt mit dem CLDQ-Fragebogen. (s. Abschnitte 3.3.3 und 0)

Bei den Dialysepatienten wurde zusätzlich auf eine Korrelation zwischen der Dosing Compliance und dem behandelnden Dialysezentrum, der Art des verordneten Phosphatbinders und der Tablettenzahl pro Tag untersucht. Für letzteren Parameter wurden drei Gruppen gebildet:

Dialysepatienten mit einer Einnahme von:

- 1) Gruppe 1: Dreimal täglich eine Tablette
- 2) Gruppe 2: Dreimal täglich zwei Tabletten
- 3) Gruppe 3: Dreimal täglich mehr als 3 Tabletten

3.2.1 Dosing-/Taking-/Timing-Compliance und Drug Holidays

Anhand der elektronisch mittels MEMSTM registrierten Daten wurden folgenden Compliance-Parameter untersucht:

Dosing compliance (DC) beschreibt die Anzahl der Tage in Prozent, an denen das Arzneimittel nach Therapieplan eingenommen wurde.

Taking Compliance (TC) stellt die Rate der Arzneimittelaufnahmen in Prozent dar, die dem Therapieplan entsprechend eingenommen wurden.

Timing Compliance (TiC) stellt die Rate der Tage in Prozent dar, an denen die verordneten Dosen im Zeitintervall (+/- 2 Stunden) eingenommen wurden.

Drug Holidays (DH) gibt die Anzahl der Ereignisse an, an welchen für mehr als 48 Stunden keine Arzneimittelaufnahme erfolgt ist.

Als compliant wurden die Patienten eingestuft, wenn sie folgende Anforderungen erfüllten:

- Dosing Compliance $\geq 80\%$
- Taking Compliance $\geq 90\%$ und $\leq 110\%$
- Timing Compliance $\geq 80\%$
- Keine Drug Holidays

Ein Tag begann um 3:00 Uhr morgens und endete um 2:59 Uhr nachts.

Bei den Phosphatbindern spielte die TiC nur eine untergeordnete Rolle. Die Tabletten werden zu den Mahlzeiten eingenommen, um das Phosphat aus der Nahrung zu binden. Die TiC gibt nur einen Hinweis auf Regelmäßigkeit der Mahlzeiteinnahme. Für den Vergleich der Gesamtcompliance beider Kollektive wurde die TiC dennoch hinzugezogen und in der Diskussion berücksichtigt.

Die mittels MEMSTM erfassten Einnahmeprofile, wurden unverändert übernommen, wenn die aufgezeichneten Ereignisdaten plausibel waren und eine gewisse Regelmäßigkeit aufzeigten. Zudem wurden die Einnahmeprofile mit dem Dokumentationsbogen verglichen und gegebenenfalls Korrekturen der Ereignisdaten vorgenommen. Die Ereignisprofile von Patienten, die Tages-/Wochendosetten benutzten, wurden zuerst getrennt auf Plausibilität geprüft und wenn möglich in die Auswertung einbezogen. Wenn die Tablettenentnahme aus den Dosetten nicht nachvollziehbar war, wurden die Daten aus der Bewertung ausgeschlossen. MEMSTM-Dosen mit sehr seltenen Ereignisdaten

wurden je nach Plausibilität in die Auswertung einbezogen. Weitere Datenanpassungen waren:

- Wenn in dem Einnahmeprofil eine einnahmefreie Zeit verzeichnet war und im Dokumentationsbogen „Urlaub“ stand und es einen Hinweis auf eine weitere Einnahme gab, wurde der betreffende Zeitraum in der Auswertung nicht berücksichtigt. Wenn es im Dokumentationsbogen keine Hinweise zu Besonderheiten in diesem Zeitraum gab, wurde der betreffende Zeitraum in der Auswertung berücksichtigt.
- Krankenhausaufenthalte wurden von der Bewertung ausgenommen, falls nicht auch in dieser Zeit die Tabletten regelmäßig aus der Dose entnommen wurden.
- Wenn die Dialysepatienten als Grund für eine fehlende Einnahme der Phosphatbinder, die fehlende Mahlzeit im Dokumentationsbogen angaben, wurde der betreffende Zeitpunkt in der Auswertung nicht berücksichtigt. Es wurde ausgewertet, wie häufig Mahlzeiten ausgelassen wurden und wie viele Patienten so handelten.
- Wenn am ersten (Tag 0, Zeitpunkt zum Beginn der ersten Einnahme) und am letzten Tag (Monat 6) nur ein Ereignis aufgezeichnet war, wurden die beiden Tage aus der Auswertung genommen. Es konnte nicht ausgeschlossen werden, dass die Patienten die Dose am Tag 0 aus Neugier aufgemacht hatten und am letzten Beobachtungstag die Tabletten nicht für einen ganzen Tag reichten. Die Beschränkung auf ganze Beobachtungstage macht die Analyse weniger fehleranfällig.

Tageszeitbezogene Analyse der Timing Compliance

Es wurde untersucht, ob es eine Korrelation zwischen den Nichteinnahmen und dem Zeitpunkt am Tag gab. Dazu wurden die drei Zeitintervalle der Timing Compliance ausgewertet. Die einzelnen Zeitintervalle wurden zur Timing Compliancerate ins Verhältnis gesetzt und unter einander verglichen.

3.2.2 Pill Count/Pharmacy Refill

Ursprünglich war vorgesehen den sogenannten Pill Count als Plausibilitätskontrolle durchzuführen. Aufgrund einer Vielzahl an noch vorhandenen Tabletten, wurden die MEMS™-Dosen von den Patienten generell zu spät zurückgegeben. Die Auswertung der Plausibilitätskontrolle wurde dann folglich mit dem Pharmacy Refill durchgeführt.

Jede Abgabe von Phosphatbinder- oder Propranolol-Tabletten in MEMS™ wurde genau dokumentiert. Wenn nach 6 Monaten noch Tabletten in der Dose waren (Resttabletten), wurden die Differenz zu der Menge abgegebener Tabletten gebildet und die Prozentrage zu zu den verordneten Tabletten im beobachteten Zeitintervall berechnet:

$$\frac{\text{Anzahl abgegebener Tabletten (-Resttabletten)}}{\text{Anzahl verordneter Tabletten}} \times 100 = \text{Compliance-Rate [\%]}$$

Wenn die Compliancerate zwischen $\geq 90\%$ und $\leq 110\%$ betrug, wurden die Patienten als compliant eingestuft und die Compliancerate mit der Taking Compliance verglichen.

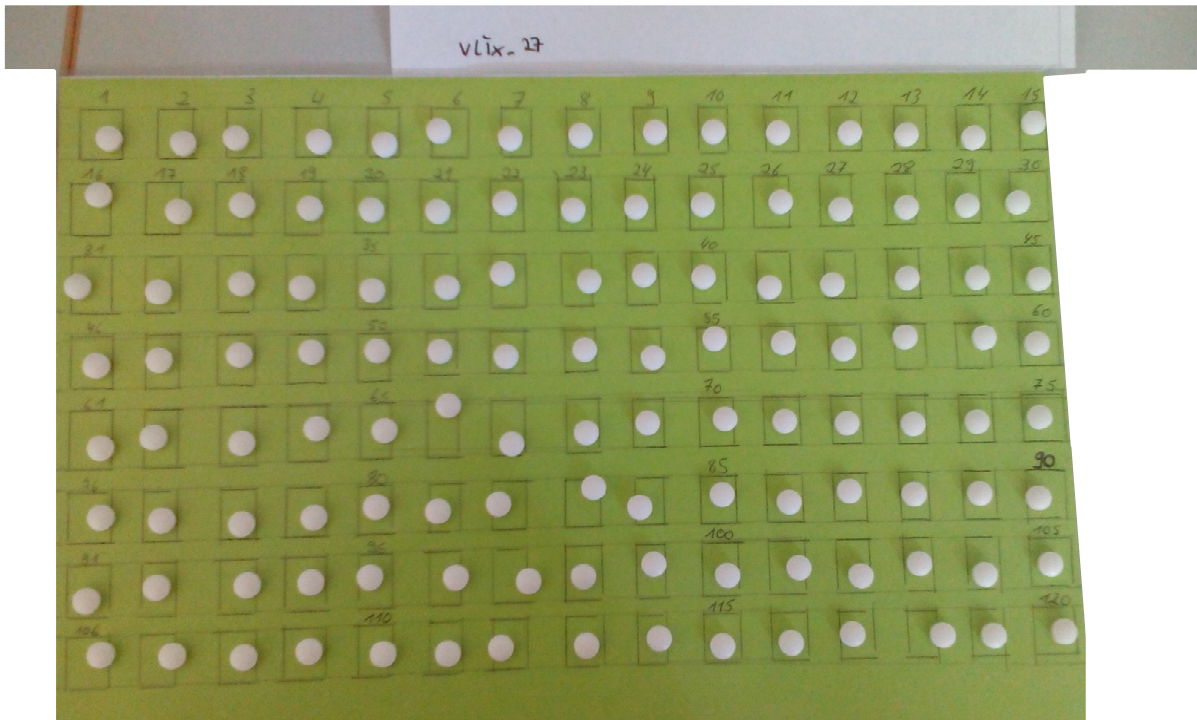


Abbildung 3.2-4 Zählung der Resttabletten mithilfe einer Schablone

Patienten wurden von der Auswertung ausgeschlossen, wenn nicht nachvollziehbar war, wie viele Tabletten aus einem anderen Vorrat entnommen wurden.

3.2.3 Haltbarkeit von Tabletten in MEMS™

Es gibt keine Untersuchungen zur Stabilität von Tabletten in MEMS™-Behältnis. Mögliche Instabilitäten und damit auch Wirkungsverlust können durch häufiges Öffnen des Behältnisses auftreten. Der Sauerstoff kann bestimmte Arzneistoffe oxidieren. Die Luftfeuchte könnte die Tabletten aufquellen oder Kapseln verkleben lassen. Das Primärpackmittel könnte auch mit dem Arzneistoff interagieren. Allerdings gibt es einige Arzneimittel, die in Kunststoffbehältnisse abgefüllt werden. Bei den Phosphatbindern gibt es drei Hersteller, die als Primärverpackung auch eine Kunststoffdose gewählt haben. Die Haltbarkeit konnte folglich von den Herstellern übernommen und auch auf andere Phosphatbinder übertragen werden. Über die Propranolol-Tabletten gab es keine Hersteller- und Literaturdaten zur Lagerung in Mehrdosenbehältnissen, weshalb eigene Untersuchungen durchgeführt wurden. Laut dem USP 37 NF 32 (Mai 2014) sollen Propranolol-Tabletten in lichtgeschützte, gut verschlossene Primärpackmittel verpackt werden.

3.2.3.1 Haltbarkeit oraler Arzneiformen von Phosphatbindern

Orale Arzneiformen von Phosphatbindern können Calciumcarbonat, Calciumacetat, Calciumacetat mit Magnesiumcarbonat, Aluminiumchloridhydroxid, Aluminiumhydroxid, Sevelamerhydrochlorid, Sevelamercarbonat, Lanthan(III)carbonat oder Colestilan enthalten. Bei den neun Wirksubstanzen handelt es sich um physikalisch-chemisch stabile Salze oder Polymere, die entweder als Tabletten, Kautabletten, Pulver zur Herstellung einer Suspension oder als Kapseln formuliert sind. Nach der Deklaration „Nach Anbruch drei Monate haltbar“ auf dem Fertigarzneimittel OsvaRen® von der Firma Fresenius, das in einer Kunststoffdose primärverpackt ist, wurde diese Anbruchshaltbarkeit für alle ausgeblisterten und umgefüllten Phosphatbinder übernommen.

Die Phosphatbinder-Fertigarzneimittel wurden in die MEMS™ ausgeblistert oder, falls das Primärpackmittel eine Dose war, umgefüllt und die Verwendbarkeit mit drei Monaten deklariert. Bei Bedarf wurden Phosphatbinder-Fertigarzneimittel in ZIP-Plastik-Beutel ausgeblistert, nach ApoBetrO §14 gekennzeichnet, in die Sekundärverpackung verpackt und als Nachfüllpackung an den Patienten versandt. Die Haltbarkeit wurde auch hier auf drei Monate festgelegt. Phosphatbinder, die in Mehrdosenbehältnissen in den Verkehr gebracht werden, wurden dem Patienten in der Originalprimärverpackung, aber deklariert nach ApoBetrO §14 zum Auffüllen übergeben. Dabei wurde die Haltbarkeit vom Hersteller übernommen. Nachdem Umfüllen in die MEMS™ wurde die Verwendbarkeit auf 3 Monate festgelegt.

Tabelle 3.2-1 Zugelassene Phosphatbinder und ihre Primärverpackung

Blisterpackung	Kunststoffdose
Clacet®: Calciumacetat	OsvaRen®: Calciumacetat und Magnesiumcarbonat
Dreisacarb®: Calciumcarbonat	Calciumcarbonat
Phosphonorm®: Aluminiumhydroxid-Komplex	Renvela®: Sevelamercarbonat
	Fosrenol®: Lanthan(III)carbonat

3.2.3.2 Experimentelle Bestimmung der Haltbarkeit von Propranolol- (Dociton®) Tabletten in MEMS™-Dosen

Die Stabilität von Propranolol- (Dociton®) Tabletten wurde über 6 und 12 Monate mittels HPLC-UV/VIS, pH-Wert Messung und Zerfallszeittests untersucht. Dazu wurden Dociton®-Tabletten der Firma mibe zu 3 verschiedenen Zeitpunkten (Dezember 2012, Februar 2013, Juni 2013) in MEMS™-Dosen ausgeblisteret. Die Probenaufbereitung und die HPLC-UV/VIS-Methode wurden bei jeder Messung verbessert und nach jeder Optimierung wurden neue Tabletten ausgeblisteret. Jede Ausblisterung bekam eine Chargenbezeichnung mit den drei Anfangsbuchstaben des Monats und den letzten zwei Ziffern der Jahreszahl. Um den ersten Patienten mit Propranolol-Tabletten versorgen zu können wurde im Dezember 2012 die in der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz etablierte HPLC-UV/VIS-Methode für Metoprolol übernommen und die Probenvorbereitung mittels Mörsern der Tablette durchgeführt (Untersuchungsreihe: Dez12). Beim zweiten Zeitpunkt im Februar (Untersuchungsreihe: Feb13) wurde die Probenvorbereitung verbessert (s. Abschnitt 3.2.3.3) und im Juni (Untersuchungsreihe: Jun13) wurde sowohl die Probenvorbereitung als auch die HPLC-UV/VIS-Methode geändert (s. Abschnitt 3.2.3.4.). Zu jedem Zeitpunkt wurden 20-40 Tabletten ausgeblisteret. Drei bis vier Tabletten wurden für die Gehaltsbestimmung und sechs Tabletten für den Zerfallszeittest eingesetzt.

Material und Methoden

Tabelle 3.2-2 Probennahmeplan für drei Untersuchungsreihen von Dociton® Tabletten zwecks Bestimmung des Propranolol-Gehaltes mit HPLC-UV/VIS und Zerfallszeittest

Untersuchungsreihe gemäß Datum der Ausblisterung	Untersuchungszeitpunkte Gehalt			
	Tag	Monat	Monat	Monat
Dez 12	0	3	6	12
Feb 13	0	3	6	15
Jun 13	0	3	6	12

Untersuchungsreihe gemäß Datum der Ausblisterung	Untersuchungszeitpunkte Zerfall			
	Tag	Monat	Monat	Monat
Dez 12	0	3	6	-
Feb 13	-	3	6	-
Jun 13	-	-	6	12

- = durch vorangegangene Untersuchungen: Zeitpunkte ausgelassen

Die Tabletten waren stabil, wenn der Durchschnittsgehalt im Bereich zwischen 90% und 110% der Ausgangskonzentration war. Zur Mittelwertangabe wurden auch die absolute und die relative Standardabweichung berechnet.

Folgende Materialien wurden für die Untersuchung verwendet:

Probenherstellung

Dociton® 10 mg, Firma mibe GmbH, Ch.-B.: 120302

Standardherstellung

Propranolol-HCl-Rohstoff, Firma Fagron, Ch.-B: 12F29-No6

Fließmittelherstellung

Potassiumdihydrogenphosphat (Kaliumdihydrogenphosphat), Emsure®, MerckKGaA

Water HPLC grade (Wasser), Applichem Panreac, ITW Companies

Methanol HPLC Gradient grade, Fisher Chemical

Acetonitril Optigrade, Promochem®, LGC Standards GmbH

Material und Methoden

Säulen von MZ-Analysentechnik

Spherisorb ODS-1 C18 10 µm, 250 x 4,6 mm; Seriennummer: 250.4,6.7050.N

µBondapak C18 10 µm, 300 x 3,9 mm; Seriennummer: 300.3,9.8100.N

HPLC-Anlage

Waters Alliance 2695; Seriennummer: M06SM4923A

PDA-Detektor

PDA Waters™ 996; Seriennummer: MX5JM9703M

Pipettieren

1000 µl Eppendorfpipette

10 ml BD-Spritze

5 µm-Filterkanüle, Plunt Fill Needle 1,2 mm x 40 mm, BD

Validierungen der HPLC-UV/VIS-Methoden

Nach jeder Etablierung der HPLC-UV/VIS Methode wurde eine Eichgerade aufgenommen und im Anschluss wurde die Methode an fünf aufeinanderfolgenden Werktagen validiert. Dazu wurden Stammlösungen aus Propranolol-HCl-Pulver (Firma Fagron, CH.-B: 12F29-No6) mit Wasser HPLC grade hergestellt; Konzentrationen s. Abschnitt 4.5.3.2. Mit einer Eppendorfpipette wurden jeweils 1000 µl aus der Stammlösung entnommen und unverdünnt in ein HPLC-Vial gegeben. Es wurden pro Messtag zehn Vials pipettiert. Aus Vial 1 und Vial 10 wurde jeweils zehnmal in die HPLC- Anlage injiziert. Aus den Vials 2 bis 9 jeweils nur einmal. Mit den erhaltenen Ergebnissen wurde die Interday- und Intraday-Wiederholpräzision ermittelt.

3.2.3.3 HPLC-UV/VIS-Methode mit Spherisorb-Säule

Probenvorbereitung: Auflösung der Dociton®-Tablette

Der Wirkstoff Propranolol-HCl ist laut dem Europäischen Arzneibuch (Ph.Eur.) löslich in Wasser und Ethanol. Die Tablette ließ sich in Wasser nur schwer auflösen, weshalb es drei Optionen gab:

- Tablette mit Wasser und 200 µl 0,1N HCl auflösen
- Tablette mörsern und durch mehrmaliges ausspülen mit Wasser in den Kolben zu überführen.
- In einem organischen Lösungsmittel, z.B. Ethanol 96%, lösen

In einem Vorversuch mit der HPLC-UV/ VIS ergab das Mörsern der Dociton® Tabletten die besten Ergebnisse. Nach der Aufnahme einer Kalibriergeraden und der Validierung über 5 Tage, wurden von Dez12 dreimal je eine Tablette in einem Mörser zerrieben, in Wasser gelöst, mit kleinen Volumenanteilen mehrmals ausgewaschen, in einen 200 ml Messkolben überführt und genau aufgefüllt. Bei der ersten Wiederholung der Versuche nach 3 Monaten, wurde die Probenvorbereitung optimiert. Je drei Tabletten von Feb13 wurden mithilfe einer Stoppuhr einzeln 2 min verrieben, 2 ml Wasser HPLC grade zugefügt und 5 min weiterverrieben; dann wurde weitere 5 ml Wasser HPLC grade zugefügt und die Suspension in Messkolben überführt. Anschließend wurden mit 3x20 ml Wasser HPLC grade der Möser ausgewaschen und die Waschflüssigkeit ebenfalls in den Messkolben überführt und mit Wasser HPLC grade genau aufgefüllt.

Herstellung des Fließmittels

Herstellung des Puffers: 1,36 g (=10 mM) Kaliumdihydrogenphosphat wurden abgewogen und ad 1000 ml mit Wasser HPLC grade genau gelöst.

Mithilfe eines Messzylinders wurde in einem Fließmittelgefäß eine Mischung aus 30% Puffer : 10% Methanol : 60% Acetonitril (ACN) hergestellt.

HPLC- Parameter

HPLC-Anlage	Alliance 2695 mit PDA-Detektor 996
Säule	Spherisorb ODS-1 10 µm, 125 x 4,6 mm
Flussrate	1,2 ml/min (isokratisch)
Injektionsvolumen	je 20 µl
Laufzeit	10 min
Detektion UV/VIS	220 nm

Erstellen der Kalibriergeraden

Die Stammkonzentration der Kalibriergeraden wurde aus Propranolol-HCl-Pulver hergestellt.

Die Propranolol-HCl-Pulver Einwaage war: Ist: 0,0101g± 0,0005, Soll: 0,01 g

Das abgewogene Propranolol-HCl-Pulver wurde in einen 100 ml Messkolben überführt und mit Wasser HPLC grade genau aufgefüllt. Aus dieser Stammkonzentration wurden sieben Verdünnungen à 1000 µl (s. Tabelle 3.2-3) hergestellt. Aus jedem Vial wurde dreimal injiziert.

Tabelle 3.2-3 Erstellung der Kalibrierlösungen für die Bestimmung mittels Spherisorb-Säule

Soll-Konzentration Propranolol-HCl [%]	Soll-Konzentration Propranolol-HCl [µg/ml]	Pipettiertes Volumen Propranolol-HCl- Stammlösung [µl]	Pipettiertes Volumen Wasser HPLC grade [µl]
150	75	750	250
120	60	600	400
110	55	550	450
100	50	500	500
90	45	450	550
80	40	400	600
50	25	250	750

Validierung

10 mg Propranolol-HCl-Pulver genau gewogen, wurden ad 200 ml in einem Messkolben mit HPLC grade Wasser aufgefüllt. Die Proben wurden, wie unter Abschnitt 3.2.3.2 beschrieben, pipettiert.

Der Tag 1 musste wiederholt werden, weil der Autosampler der HPLC-Anlage ein technisches Problem hatte.

Tabelle 3.2-4 Einwaage an Propranolol-HCl für die Validierung des HPLC-Assays mittels Spherisorb-Säule

Tage	Einwaage Propranolol-HCl [g] +/- 0,0005 g
1	0,0104
2	Lösung vom Vortag eingesetzt
3	0,0102
4	0,0102
5	Lösung vom Vortag eingesetzt

3.2.3.4 HPLC-UV/VIS-Methode mit μ Bondapak-Säule

Probenaufbereitung: Auflösung der Dociton[®]-Tablette

Nach 6 Monaten lieferte das Mörsern nimmer noch unbefriedigende und zeitaufwendige Gehaltsbestimmungen, weshalb das Auflösen der Tablette im Messkolben in 200 μ l 0,1 N Salzsäure ad 250 ml Wasser (HPLC grade) durchgeführt wurde. Mit einem Rührfisch wurde die Probe im Messkolben 5 min lang gerührt. Anschließend wurden 6 ml mit einer 10 ml BD Spritze und einer 5 μ m-Filterkanüle von BD (Plunt Fill Needle 1,2 mm x 40 mm) aufgezogen und ohne Filter in ein Becherglas überführt. Aus dem Becherglas wurde 1 ml dieser Lösung mit einer 1000 μ l-Eppendorfpipette in ein HPLC-Vial pipettiert und eine geänderte HPLC-UV/VIS-Methode mit der μ Bondapak-Säule wurde durchgeführt.

Material und Methoden

Herstellung des Fließmittels

Bei dieser Methode handelt es sich um eine Gradientenmethode. Es wurden somit zwei Fließmittel mit der Bezeichnung „A“ und „B“ hergestellt. Das erste Fließmittel (A) lief die ersten sechs Minuten und wechselte nach den sechs Minuten mit einem zwei-minütigen Übergang zu Fließmittel B, welches bis zur Minute 16 lief.

Herstellung des Puffers: 6,8 g (=50 mM) Kaliumdihydrogenphosphat wurden in 1000 ml Wasser HPLC grade gelöst.

Fließmittel A: Mithilfe eines Messzylinders wurden in einem Fließmittelgefäß eine Mischung aus 80% Kaliumdihydrogenphosphat-Puffer und 20% ACN hergestellt.

Fließmittel B: Mit einem Messzylinder wurden in einem Fließmittelgefäß eine Mischung aus 70% Kaliumdihydrogenphosphat-Puffer und 30% ACN hergestellt.

HPLC-Laufparameter

HPLC-Anlage:	Alliance 2695 mit PDA-Detektor 996
Säule	µBondapak C18 300 x 3,9 mm
Flussrate	1,5 ml/min
Fließmittel A	0- 6 min
Fließmittel B	10- 16 min
Säulentemperatur	35 °C
Injektionsvolumen	je 20 µl
Laufzeit	16 min
Detektion UV/VIS	220 nm

Erstellen der Kalibriergeraden

Die Stammkonzentration der Kalibriergeraden wurde aus Propranolol-HCl-Pulver hergestellt.

Die Propranolol-HCl-Pulver Einwaage betrug: Ist: 0,0207g+/- 0,0005, Soll: 0,02 g

Das abgewogene Propranolol-HCl Pulver wurde in einen 250 ml Messkolben überführt

Material und Methoden

und mit Wasser HPLC grade bis zur Hälfte des Kolbens gefüllt. Die Lösung wurde mit 200 µl 0,1 N HCl-Lösung angesäuert und ad 250 ml mit Wasser HPLC grade aufgefüllt. (c= 0,08 mg/ml) Anschließend wurde die Probe 5 min mit einem Rührfisch gerührt. Mithilfe einer 10 ml Spritze und einer 5 µm-Filterkanüle wurden 6 ml der Lösung aufgezogen. Der Filter wurde entfernt und die Lösung in ein Becherglas überführt. Aus dieser Stammkonzentration wurden sieben Verdünnungen mit einer Eppendorfpipette à 1000 µl in ein Vial pipettiert und jeweils dreimal injiziert. (s. Tabelle 3.2-5)

Tabelle 3.2-5 Erstellung der Kalibrierlösungen für die Bestimmung mittels µBondapak-Säule

Soll-Konzentration Propranolol-HCl [%]	Soll-Konzentration [µg/ml]	Pipettiertes Volumen Propranolol-HCl- Stammlösung [µl]	Pipettiertes Volumen HPLC Wasser [µl]
150	60	750	250
120	48	600	400
110	44	550	450
100	40	500	500
90	36	450	550
80	32	400	600
50	20	250	750

Validierung

Für die Validierung wurden 0,01 g Propranolol HCl-Pulver abgewogen und in einen 250 ml-Kolben überführt. Dieser wurde zur Hälfte mit Wasser HPLC grade gefüllt. 200 µl 0,1N HCL- Lösung wurden dazu gefügt und mit Wasser HPLC grade genau aufgefüllt. Anschließend wurde die Probe 5 min mit einem Rührfisch gerührt.

Mithilfe einer 10 ml Spritze und einer 5 µm-Filterkanüle wurden 6 ml der Lösung aufgezogen. Der Filter wurde entfernt und die Lösung in ein Becherglas überführt. Ein Milliliter der Lösung wurde in jeweils 5 HPLC-Vials mit einer Eppendorfpipette pipettiert. Mit einer frischen 10 ml Spritze und mit einer Filterkanüle wurden dann wieder 6 ml aufgezogen und genauso verfahren wie zuvor. Die HPLC-Vials wurden, wie unter Abschnitt 3.2.3.2 beschrieben der Gehaltsbestimmung zugeführt.

Frische Lösungen wurden am Tag 1, 2, 4 und 5 hergestellt.

Material und Methoden

Tabelle 3.2-6 Einwaage an Propranolol-HCl für die Validierung des HPLC-Assays mittels μ Bondapak-Säule

Tag	Einwaage Propranolol-HCl [g] +/- 0,0005 g
1	0,0105
2	0,0110
3	Lösung vom Vortag eingesetzt
4	0,0108
5	0,0106

3.2.3.5 Zerfallszeittest

Die Zerfallszeit wurde gemäß dem aktuellen Europäischen Arzneibuch unter der Monographie 2.9.1 Zerfallszeit Methode A für Tabletten kleiner als 18 mm durchgeführt. Da die Untersuchung für ein freigegebenes Fertigarzneimittel durchgeführt wurde, betrug die Probenzahl $n=6$ Tabletten. Diese wurde mit einem Probenteller à 6 Prüfröhrchen und zusätzlichen Scheiben, um die Tabletten unten zu halten, in destilliertes Wasser geprüft. Das Ph.Eur. fordert in der Monographie Darreichungsform Tabletten einen Zerfall von Filmtabletten innerhalb 30 min.

3.3 Evaluation der Angst-/Depressionsrate, Lebensqualität und des Krankheitsstadiums

Zur Evaluation der Depressionsrate, Lebensqualität und des Stadiums der Erkrankung wurden unmittelbar nach Einwilligung und nach 6 Monaten jeweils 3 Fragebögen (HADS-D, WHOQOL-BREF, CLDQ/KDQOLSFTM) ausgeteilt. Die Fragebögen wurden auch ausgewertet, wenn die Patienten innerhalb der 6 Monate aus der Studie ausgeschieden oder nur zu einem Zeitpunkt ein Fragebogen vorhanden war. Die Fragebögen von Tag 0 und nach 6 Monaten wurden getrennt ausgewertet. Bei der Prüfung auf eine Korrelation mit der Dosing Compliance wurde auf den Mittelwert der Fragebogen-Scores zu beiden Zeitpunkten zurückgegriffen. Anschließend wurde auf weitere Zusammenhänge mit dem Alter, Geschlecht, Patientengruppe, Wartelistepatienten, Zentrum (bei Dialysepatienten) untersucht.

Die Auswertung der Fragebögen, die im Besitz der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz sind, fand in Kooperation mit Frau Dr. G. Greif-Higer und dem Direktor Herrn Prof. M. E. Beutel der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz statt.

3.3.1 HADS- Fragebogen zur Erfassung einer Depression

Beim Hospitality Anxiety and Depression Score (HADS)-Fragebogen handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Erfassung einer Angststörung und/oder einer Depression. Es werden dem Patienten 14 Fragen gestellt. Die Hälfte der Items bezieht sich auf das Vorhandensein einer Depression, 6 Items auf die Symptome von Angst und ein Item auf das Symptom einer Panikattacke. Es gibt jeweils vier Antwortmöglichkeiten. Bei der Auswertung wird jeder Antwort ein Score von null bis drei zugeteilt. Die null wird der Antwort zugeteilt mit dem besten Befinden und die drei mit Anzeichen einer Depression oder einer Angst. Am Ende werden die Punkte für Angst und Depression getrennt addiert. Es können also Punkte von 0 bis 21 für Depression und Angst erzielt werden. Es darf maximal ein Item pro Subskala fehlen, um den Fragebogen auswerten zu können (152).

Das Ergebnis wird nach dem Cutoff-Score von A.S. Zigmond und R.P. Snaith bewertet (153):

≤7: keine Symptomatik = unauffällig

8-10: grenzwertig

≥11: auffällig und weitere neuere Unterteilungen in

11-14: schwere Symptomatik

15-21: sehr schwere Symptomatik (152)

Es wurde nur über die Kategorien „unauffällig, grenzwertig und auffällig“ ausgewertet.

3.3.2 WHO- Fragebogen zur Lebensqualität (WHOQOL-BREF)

Der WHO-Fragebogen zur Lebensqualität befragt in 26 Items die Patienten zu ihrem Lebensalltag. Dazu gehören die physische und psychische Verfassung sowie die sozialen Beziehungen und die Umwelt des Patienten. Es gibt je nach Fragestellung fünf verschiedene Antwortmöglichkeiten, die auch den Punkten von eins bis fünf zugeteilt werden. Am Ende wird nach der Likert-Skala ausgewertet. Die Fragen werden vier Domänen zugeordnet:

Domäne 1: Physischer Gesundheitszustand (7 Items)

Domäne 2: Psychisches Wohlbefinden (6 Items)

Domäne 3: Soziale Beziehungen (3 Items)

Domäne 4: Umwelt (8 Items)

Zusätzlich gibt es noch zwei Items über die Selbsteinschätzung der Lebensqualität und der Gesundheit (Domäne: Global). Die Mittelwerte der Antwortpunkte wurden mit vier multipliziert und anschließend in eine Skala von 0-100 transformiert. Wenn mehr als 20% der Daten gefehlt haben, wurde der Fragebogen von der Auswertung ausgeschlossen. Wenn in einer Domäne zwei Items fehlten oder in der Domäne 3, ein Item fehlte, wurde die Domäne nicht ausgewertet. Je höher der Score, desto besser die Lebensqualität (154).

3.3.3 Krankheitsspezifische Lebensqualität

Dialysepatienten: Fragebogen zur Nierenerkrankung, Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SF™)

Der Originalfragebogen besteht aus 43 Items, deren Beantwortung eine Punktzahl von null bis zu vier, fünf oder sechs zugeteilt ist. Im Teil 1 des Fragenbogens wird die Lebensqualität (Ausschnitt aus dem SF-36) und im Teil 2 die Niereninsuffizienz evaluiert. In der vorliegenden Studie wurden den Dialysepatienten nur Teil 2 zur Beantwortung vorgelegt.

Inhalt Teil 2:

- Symptome bzw. die Probleme (12 Items)
- Auswirkung der Erkrankung auf den Alltag (8 Items)
- Krankheitslast/Burden (4 Items)
- Berufstätigkeit (2 Items)
- Kognitive Funktionen (3 Items)
- Soziale Beziehungen (3 Items)
- Sexuelle Funktion (2 Items)
- Schlafqualität (4 Items)
- Soziale Unterstützung (2 Items)
- Gesundheitszustand (1 Item)

Die Auswertung des Fragebogens wurde von Hays et al. (1997) aus dem Englischen übernommen und mit der Dosing Compliancerate verglichen (155). Der Fragebogen wurde nicht ausgewertet, wenn mehr als ein Item pro Subgruppe nicht beantwortet war. Je höher der Score, desto besser der Gesundheitsstatus.

Leberzirrhosepatienten: Fragebogen zur Lebererkrankung, Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ)

Mit dem Fragebogen CLDQ wurde die Lebensqualität bei Patienten mit einer Leberinsuffizienz untersucht. Der Fragebogen hat 29 Items mit einer sieben Punkte Likert-Skala für die Auswertung der Antworten (156-158).

Die 29 Items sind in sechs Subgruppen untergliedert:

- Abdominelle Symptome (3 Items)
- Müdigkeit (5 Items)
- Systemische Symptome (5 Items)
- Aktivität (3 Items)
- Emotionale Funktion (8 Items)
- Sorgen (5 Items) (158)

Für jede Subgruppe wird der Mittelwert an Punkten errechnet. Je höher die Punktzahl, desto besser der Gesundheitsstatus und die Lebensqualität. Die Fragebögen wurden nicht ausgewertet, wenn ein Item nicht beantwortet wurde. Nur bei der Subgruppe emotionale Funktion war ein leeres Item für die Auswertung des Fragebogens zulässig.

3.3.4 Evaluation der Krankheitsdauer und der Multimorbidität

Von den teilnehmenden Dialyse-/Leberzirrhosepatienten konnten die Angaben über die Multimorbidität bei Leberzirrhosepatienten aus den Arztbriefe und bei Dialysepatienten aus den Angaben im KDQOL-SFTM-Fragebogen (KDQOL-SFTM, CLDQ) erhoben werden. Die Patienten wurden abhängig von der Anzahl an Erkrankungen wie folgt klassifiziert:

- 1) ≤ 1 Erkrankung
- 2) 2-5 Erkrankungen
- 3) ≥ 6 Erkrankungen

Zudem wurden die Patienten nach ihrer Krankheitsdauer und bei Dialysepflicht zusätzlich nach Dialysedauer klassifiziert. Die erforderlichen Informationen wurden auch hier aus KDQOL-SFTM-Fragebögen bei Dialysepatienten oder den Arztbriefen bei Leberzirrhosepatienten erhoben.

Krankheitsdauer:

- 1) ≤ 1 Jahr
- 2) 2-5 Jahre
- 3) ≥ 6 Jahre

Dialysedauer:

- 1) ≤ 6 Jahre
- 2) ≥ 7 Jahre

Die Anzahl und die Dauer der Erkrankungen wurden als mögliche Einflussfaktoren auf die Dosing Compliance untersucht. Zusätzlich wurde der Einfluss einer ethyltoxischen Leberzirrhose im Vergleich zur sonstigen Genese auf die Dosing Compliance untersucht.

3.4 Statistik und Auswertung

Die gesammelten Daten der Studie wurden in das Statistik-Programm SPSS 22.0 für Windows® (Statistical Software, SPSS Inc. Headquarters, Chicago, Illinois, USA) eingegeben und in anonymer, codierter Form ausgewertet. Die Dosing Compliancerate, und bei Dialysepatienten zusätzlich noch die Taking-/Pharmacy Refill-/Timing-Compliancerate, HADS/WHOQOL-BREF-/CLDQ- und KDQOLSFTM-Fragebogen verhielten sich normalverteilt und wurden mittels Mittelwert, Standardabweichung, 95%-Konfidenzintervall, Minimum und Maximum berechnet. Für Taking-/Timing Compliance, Pharmacy Refill bei Leberzirrhosepatienten und Drug Holidays Daten in beiden Patientengruppen lag keine Normalverteilung vor (Kolmogorov Smirnow-Test auf Normalverteilung: $p < 0,001$). Für diese Daten wurden neben dem Mittelwert und der Standardabweichung jeweils der Median, 25%-75%-Perzentil, Minimum und Maximum angegeben. Bei einer Subgruppenanalyse mit unterschiedlicher Patientenzahl wurde der Standardfehler angegeben, da der Standardfehler im Gegensatz zur Standardabweichung die Anzahl der Patienten berücksichtigt. Für normalverteilte Daten wurde unter anderem der t-Test angewendet. Für nicht normalverteilte Daten wurden nicht-parametrische Tests, wie zum Beispiel der Wilcoxon Vorzeichen-Rangsummen-Test verwendet, siehe Tabelle 3.4-1. Für multiples Testen wurde nicht adjustiert, da es sich um eine rein explorative Analyse handelt. Die p-Werte sind als rein deskriptiv zu betrachten. Diagramme wurden entweder mit SPSS oder Excel erstellt. Balkendiagramme wurden mit dem Standardfehler angegeben.

Tabelle 3.4-1 Statistische Verfahren zur Auswertung primärer und sekundärer Zielgrößen

Zielparameter	Einflussfaktoren	Einteilung in	Statistische Tests
Dosing Compliance-rate [%]	Alter	<60 Jahre, ≥60 Jahre	t-Test für unabhängige Stichproben mit vorausgegangenem Levene-Test
	Geschlecht	w, m	
	Wartelistenstatus	nicht-gelistet, gelistet	
	Dialysedauer bei Dialysepatienten	≤6 Jahre, >7 Jahre	
	Art der Komorbidität	Ethyltoxische/andere Genese	
	Angst und Depression (HADS)	unauffällig, grenzwertig, auffällig	Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit vorausgegangenem Levene-Test
	Dosis bei Dialysepatienten	3 Tabletten/Tag, 4-6 Tabletten/Tag, >6 Tabletten/Tag	
	Zentrum bei Dialysepatienten	KfH Mainz, KfH Wiesbaden, Unimedizin Mainz	
	Erkrankungsdauer	≤1 Jahre, 2-5 Jahre, ≥6 Jahre	
	Anzahl der Komorbiditäten	<1, 1-4, >4	
	Phosphatbinder-/Arzneiform	je nach Hersteller	
	Tablettenanzahl/Tag bei Dialysepatienten	1,5-3 Tabletten/Tag, 4-6 Tabletten/Tag, ≥7 Tabletten/Tag	
	HADS-/WHOQOL-BREF-/KDQOLSFTM-/CLDQ- Fragebögen	Skala	Pearson-Korrelation
Erkrankungs-/Dialysedauer /Anzahl Erkrankungen	Jahre/n		
Dosing Compliance Complier vs. Non-Complier	Alter	<60 Jahre, ≥60 Jahre	Exaktem Test nach Fisher
	Geschlecht	w, m	
	Wartelistenstatus	nicht-gelistet, gelistet	
	Dialysedauer bei Dialysepatienten	≤6 Jahre, >7 Jahre	
	Dosis bei Dialysepatienten	3 Tabletten/Tag, 4-6 Tabletten/Tag, >6 Tabletten/Tag	Zusammenhang linear-linear
	Erkrankungsdauer	≤1 Jahre, 2-5 Jahre, ≥6 Jahre	
	Anzahl der Komorbiditäten	<1, 1-4, >4	

Material und Methoden

Zielparameter	Einflussfaktoren	Einteilung in	Statistische Tests
Dosing Compliance-rate [%]	Vergleich Dialyse-/Leberzirrhosepatienten		t-Test für unabhängige Stichproben
Dosing Compliance Complier vs. Non-Complier	Vergleich Dialyse-/Leberzirrhosepatienten		Exaktem Test nach Fisher
Taking Compliance-rate [%]	Pharmacy Refill [%]	Dialysepatienten	Pearson-K./t-Test für abhängige Stichproben
Taking Compliance-rate [%]	Pharmacy Refill [%]	Leberzirrhosepatienten	Spearman-K./Wilcoxon-Vorzeichenrangsummentest für abhängige Stichproben
Tageszeitbezogene Analyse der Timing Compliance [%]	Vergleich	Morgens-Mittags-Abends	Einfaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholungen
Angst und Depression (HADS)	Vergleich	Monat 0, Monat 6	t-Test für abhängige Stichproben
	Alter	<60 Jahre, ≥60 Jahre	t-Test für unabhängige Stichproben mit vorausgegangenem Levene-Test
	Geschlecht	w, m	
	Wartelistenstatus	nicht-gelistet, gelistet	
	Zentrum bei Dialysepatienten	KfH Mainz, KfH Wiesbaden, Unimedizin Mainz	Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit vorausgegangenem Levene-Test
Angst und Depression (HADS) Dichotomisierung in unauffällig, grenzwertig, auffällig	Alter	<60 Jahre, ≥60 Jahre	Zusammenhang linear-linear
	Geschlecht	w, m	
	Wartelistenstatus	nicht-gelistet, gelistet	

Material und Methoden

Zielparameter	Einflussfaktoren	Einteilung in	Statistische Tests
Lebensqualität (WHOQOL-BREF)	Vergleich	Monat 0, Monat 6	t-Test für abhängige Stichproben
	Alter	<60 Jahre, ≥60 Jahre	t-Test für unabhängige Stichproben mit vorausgegangenem Levene-Test
	Geschlecht	w, m	
	Wartelistenstatus	nicht-gelistet, gelistet	Levene-Test
	Zentrum bei Dialysepatienten	KfH Mainz, KfH Wiesbaden, Unimedizin Mainz	Einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) mit vorausgegangenem Levene-Test
Krankheitsspezifische Lebensqualität (CLDQ/KDQOL-SF)	Vergleich	Monat 0, Monat 6	t-Test für abhängige Stichproben

3.4.1 Primäre Ziele

Als primäre Zielgröße wurde die Dosing Compliance festgelegt, definiert als prozentualer Anteil der Tage, an denen das Arzneimittel korrekt eingenommen wurde. Dabei wurde das Patientenkollektiv auf einen Unterschied zwischen Dialyse- und Leberzirrhosepatienten hinsichtlich der Dosing Compliance untersucht.

3.4.2 Sekundäre Ziele

Als sekundäre Zielgröße wurde das Einnahmeverhalten, gemessen an Dosing-/Taking-/Timing Compliance, untersucht. Zusätzlich wurde nach diesbezüglichen Einflussfaktoren, wie Geschlecht, Alter, Wartelistenstatus, Vorhandensein einer Angst/Depression, Lebensqualität, krankheitsspezifischer Lebensqualität und Krankheitsstadium gesucht, um Non-Complier zu identifizieren. Des Weiteren wurde nach einem Einfluss von Alter, Geschlecht, Wartelistenstatus und Behandlungszentren (bei Dialysepatienten) auf die Angst-/Depressionsrate und Lebensqualität untersucht. Auch

Material und Methoden

hier wurde auf einen Unterschied von Angst-/Depressionsrate und Lebensqualität bei Dialyse- und Leberzirrhosepatienten geprüft. Wegen der hohen Anzahl an Phosphatbinder-Tabletten pro Tag, wurde unter den Nierenerkrankten nach einem Zusammenhang der Dosing Compliancerate und der Tablettendosis gesucht. Zudem gibt es verschiedene Arzneiformen und Arten an Phosphatbindern, die einen Einfluss auf die Einnahme haben könnten.

4 Ergebnisse

4.1 Demographische Daten

In Abbildung 4.1-1 sind die Anzahl der für die prospektive Studie angefragten potentiellen Dialyse-/Leberzirrhosepatienten in einem Zeitraum von Oktober 2012 bis Mai 2014, die der tatsächlich teilnehmenden Patienten und die Anzahl der Patientendaten, die ausgewertet werden konnten, dargestellt.

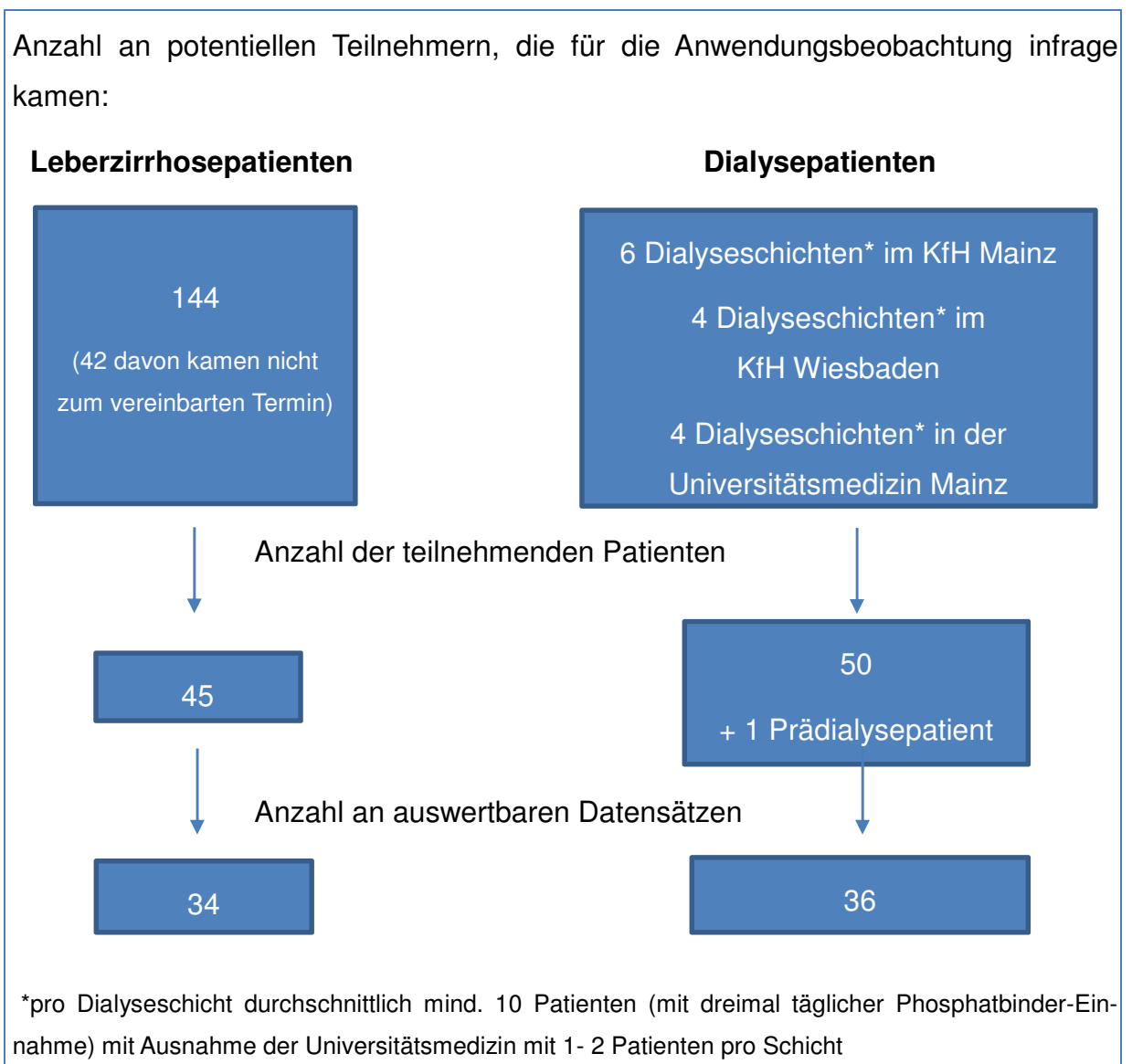


Abbildung 4.1-1 Flussdiagramm zum Verlauf der Rekrutierung

In der Summe willigten 96 Patienten mit unterschriebener Einwilligungserklärung zur Teilnahme an der Studie ein. Die häufigsten Gründe für eine Nicht-Teilnahme an der

Ergebnisse

Anwendungsbeobachtung, waren bei Leberzirrhosepatienten in acht Fällen (14%) keine Einnahme der Propranolol-Tabletten. Sieben Patienten (12%) gaben einen schlechten Gesundheitszustand und ein hohes Alter an. Weitere sieben Patienten (12%) führten als Grund an, ihre Tabletten in eine Dosette zu richten.

Tabelle 4.1-1 Häufigkeitsverteilung von Gründen bei Leberzirrhosepatienten für die Nicht-Teilnahme bei Leberzirrhosepatienten

Gründe für die Nicht-Teilnahme	Anzahl an Patienten [n]	Anzahl an Patienten [%]
Propranolol abgesetzt	6	11
Umstellung auf Carvedilol	2	4
1 x tgl. Einnahme	3	5
2 x tgl. Einnahme	4	7
Richten einer Dosette	7	12
Fehlende Kenntnis über die Propranolol-Einnahme	4	7
Schlechter Gesundheitszustand	7	12
Keine Einnahme	8	14
Keine Angabe zur Nicht-Teilnahme	16	28
Nicht-Teilnehmer insgesamt	57	100

Die meisten potentiellen Nierentransplantatempfänger gaben als Grund für ihre Nicht-Teilnahme einen schlechten Gesundheitszustand und ihr Alter an.

Einundfünfzig Dialysepatienten und 45 Leberzirrhosepatienten willigten in die Studie ein. Davon beendeten 29% der Dialysepatienten (n=15) und 24% der Leberzirrhosepatienten (n=11) die Studie vorzeitig. Zur Auswertung kamen 36 Datensätze (w:16, m:20) bei Dialysepatienten und 34 Datensätze bei Leberzirrhosepatienten (w:11, m:23). In die Auswertung einbezogen, wurden ein Prädialysepatient und ein Patient im Vorstadium einer Leberzirrhose (siehe Tabelle 4.1-2). Zwei MEMS™ konnten aufgrund eines Defektes oder durch mechanische Beschädigung des Chips nicht ausgelesen werden. Beide konnten von der Herstellerfirma MWV repariert und die Daten verwendet werden.

Ergebnisse

Tabelle 4.1-2 Demographische Daten der Studienteilnehmer

Demographische Daten		Dialysepatienten	Leberzirrhosepatienten
Patienten- zahl [n]	Eingewilligt	51	45
	Dropouts	15	11
	Auswertung Daten	36	34
	Weiblich	16	11
	Männlich	20	23
	Warteliste	5	10
Alter [Jahre]	Ø	59	52
	Min.	25	24
	Max.	87	71

Die Patienten wurden als Dropout definiert, wenn keine MEMS™-Daten vorlagen. Wie in Abbildung 4.1-2 dargestellt waren die Gründe für Dropouts überwiegend dieselben, wie für eine Nicht-Teilnahme.

Zu Beginn der Rekrutierungsphase von Dialysepatienten im KfH Mainz schieden viele Patienten aus, nachdem sie die Fragebögen direkt nach der Rekrutierung erhalten hatten. Nach zwei Dialyseschichten (montag- und dienstagnachmittags) haben von 12 rekrutierten Patienten acht Patienten ihre Einwilligung zurückgezogen (siehe Tabelle 4.1-3).

Tabelle 4.1-3 Dropouts nach erster Rekrutierungsphase bei Dialysepatienten

Patientennummer	Geschlecht m/w	Alter [Jahre] Ø 66	Grund für Dropout nach erster Rekrutierungsphase
WD_01/WDK_01*	m	22	Fragebögen zu persönlich
WD_03	m	75	Fragebögen zu persönlich
WD_04	m	68	Fragebögen zu persönlich
WD_06	w	74	Gesundheitszustand
WD_07	w	74	Fragebögen zu persönlich
WD_08	m	57	Fragebögen zu persönlich
WD_09/WDK_09*	m	78	Fragebögen zu persönlich
WD_12/WDK_12*	w	82	Gesundheitszustand

*Dialysepatientennummern: KfH Mainz: WD_xx geändert in WDK_xx, KfH Wiesbaden: WDW_xx, Universitätsmedizin Mainz: WDU_xx

Aufgrund der schlechten Rekrutierungsrate wurden weitere Zentren in die Studie mit eingebunden. Die anschließend angefragten Dialysepatienten erhielten die Fragebögen mit der MEMS™-Dose nach Einwilligung und mit dem Hinweis, dass Fragen die sie als zu persönlich empfinden, nicht beantwortet werden müssen. Die Dropout-Rate

Ergebnisse

verringerte sich dadurch und auch die Gründe änderten sich. Vier von 15 Dropouts bei Leberzirrhosepatienten gaben nach Einwilligung einen schlechten Gesundheitszustand an, wie in Abbildung 4.1-2 dargestellt.

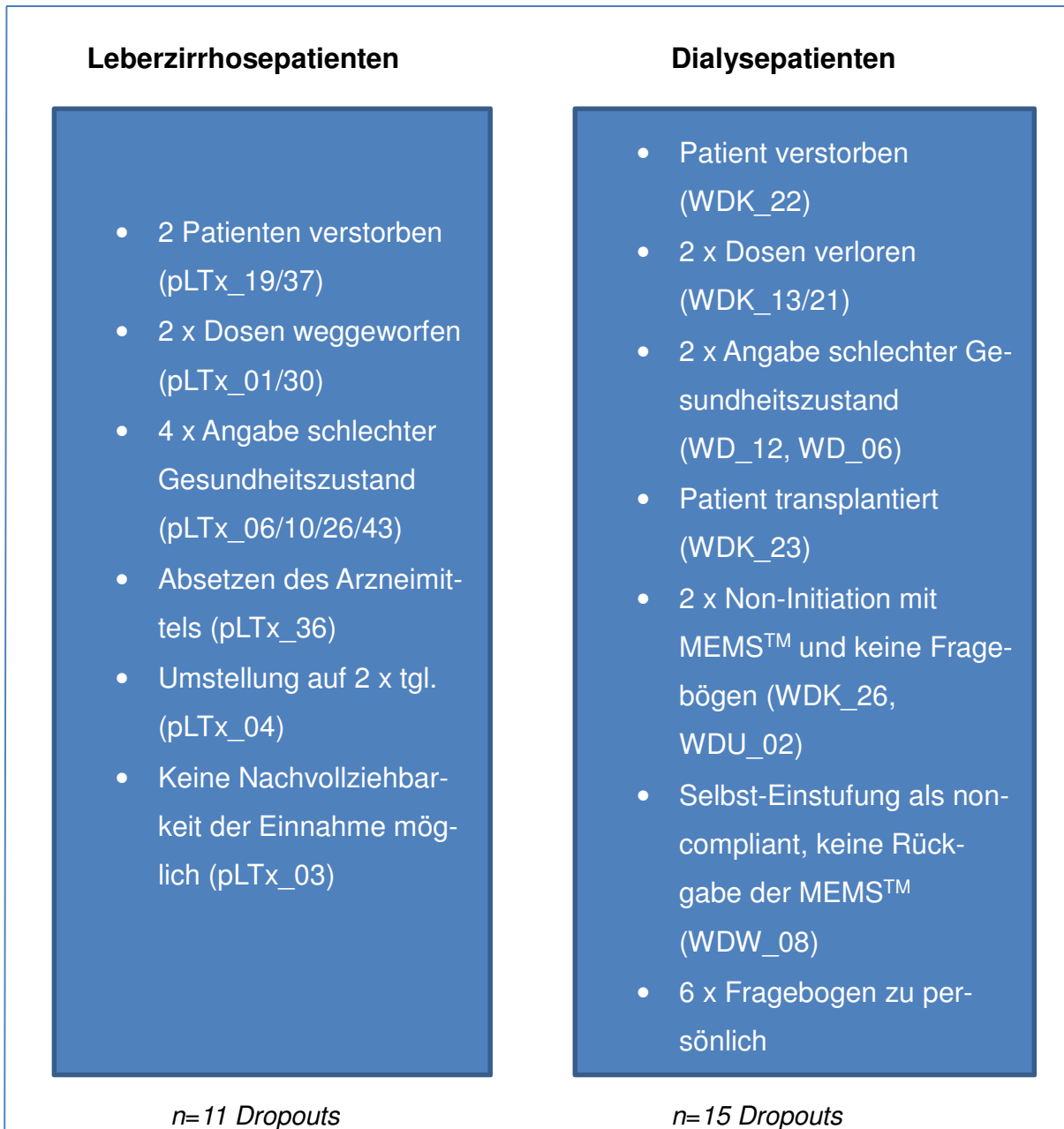


Abbildung 4.1-2 Gründe für Dropouts im Verlauf der Studie

Die Fragebögen von Dropout-Patienten zu Beginn und Ende der Beobachtungszeit wurden bei der Auswertung, wie in den folgenden Tabellen dargestellt, mit berücksichtigt. Bei Dialysepatienten konnten somit vier und bei Leberzirrhosepatienten fünf Datensätze, und bei Leberzirrhosepatienten konnte ein Datensatz auch zum Zeitpunkt nach der Beobachtungszeit ausgewertet werden.

Ergebnisse

Tabelle 4.1-4 Charakterisierung der Dropouts und ausgewertete Datensätze von Dialysepatienten

Patientennummer	Geschlecht - m/w	Alter - [Jahre] Ø 59	MEMS™	HADS Monat 0	HADS Monat 6	CLDQ Monat 0	CLDQ Monat 6	WHOQOL-BREF Monat 0	WHOQOL-BREF Monat 6
WDK_13	m	74	-	x	-	x	-	x	-
WDK_21	m	76	-	x	-	x	-	x	-
WDK_22	w	84	-	x	-	x	-	x	-
WDK_23	m	42	-	-	-	-	-	-	-
WDK_26	m	26	-	-	-	-	-	-	-
WDU_02	m	61	-	-	-	-	-	-	-
WDW_08	m	48	-	x	-	x	-	x	-

„x“= Fragebögen vorhanden, „-“= keine Fragebögen

Im Gegensatz zu Dialysepatienten mit 11 männlichen und vier weiblichen ausgeschiedenen Dialysepatienten, schieden im Leberzirrhosepatientenkollektiv mehr weibliche als männliche Leberzirrhosepatienten aus der Studie aus (w: 7 vs. m: 4).

Tabelle 4.1-5 Charakterisierung der Dropouts und ausgewertete Datensätze von Leberzirrhosepatienten

Patientennummer	Geschlecht - m/w	Alter - [Jahre] Ø 60	MEMS™	HADS Monat 0	HADS Monat 6	CLDQ Monat 0	CLDQ Monat 6	WHOQOL-BREF Monat 0	WHOQOL-BREF Monat 6
pLTx_01	m	67	-	x	-	x	-	x	-
pLTx_03	w	57	-	x	-	x	-	x	-
pLTx_04	m	53	-	x	x	x	x	x	x
pLTx_06	w	76	-	-	-	-	-	-	-
pLTx_10	w	29	-	-	-	-	-	-	-
pLTx_19	w	56	-	x	-	x	-	x	-
pLTx_26	w	68	-	-	-	-	-	-	-
pLTx_30	w	44	-	x	-	x	-	x	-
pLTx_36	m	62	-	-	-	-	-	-	-
pLTx_37	m	71	-	-	-	-	-	-	-
pLTx_43	w	73	-	-	-	-	-	-	-

„x“= Fragebögen vorhanden, „-“= keine Fragebögen

Ergebnisse

In der Analyse von Einflussfaktoren auf die Dosing Compliance wurden die Fragebögen von Dropout-Patienten nicht in die Auswertung einbezogen.

Von 51 Dialysepatienten wurden acht auf der Warteliste stehende Patienten rekrutiert. Nur für fünf gelistete Dialysepatienten konnte eine Auswertung erfolgen.

Tabelle 4.1-6 Verteilung der rekrutierten Dialysepatienten auf die Warteliste und Dropouts

Wartelistenstatus	Komplett		Dropouts		Gesamt	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
Nicht gelistet	31	70,5	13	29,5	44	100,0
Gelistet	5	62,5	3	37,5	8	100,0

Von 45 Leberzirrhosepatienten waren 13 auf der Warteliste zur Transplantation. Von zehn Patienten konnten die Daten zur Auswertung ausgewertet werden (Tabelle 4.1-7).

Tabelle 4.1-7 Verteilung der rekrutierten Leberzirrhosepatienten auf die Warteliste und Dropouts

Wartelistenstatus	Komplett		Dropouts		Gesamt	
	[n]	[%]	[n]	[%]	[n]	[%]
Nicht gelistet	24	77,4	7	22,6	31	100,0
Gelistet	10	76,9	3	23,1	13	100,0

Ergebnisse

Die Indexarzneimittel, Phosphatbinder bei Dialysepatienten und Propranolol bei Leberzirrhosepatienten, wurden patientenindividuell in die MEMS™ verpackt. Die am häufigsten verpackten Phosphatbinder sind in Tabelle 4.1-8 dargestellt. 22 Prozent der Dialysepatienten nahmen OsvRen® als Phosphatbinder ein, gefolgt von jeweils 12% mit Calcet® 950 mg und Renvela 800 mg ein. Ein Patient wurde während der Beobachtungszeit von Renvela 800 mg auf Calcet® 950 mg umgestellt.

Tabelle 4.1-8 Verschreibungshäufigkeit der verschiedenen Phosphatbinder-Präparate im Dialysepatientenkollektiv

Anzahl der Dialysepatienten	Calcet® 950 mg	Calciumacetat 660 mg®	Calciumacetat Nefro®	Calciumcarbonat 0,5 g®	Dreisacarb® 500 mg	Fostenol® 1000 mg	Fostenol® 500 mg	Fostenol® 750 mg	OsvaRen®	Phosphonorm®	Renvela® 800 mg	Renvela® 800 mg/Calcet®	Dropouts	Gesamt
[n]	6	1	2	2	1	1	1	2	11	3	6	1	14	51
[%]	11,8	2,0	3,9	3,9	2,0	2,0	2,0	3,9	21,6	5,9	11,8	2,0	27,5	100

Im Leberzirrhosepatientenkollektiv war das meist verschriebene Propranolol-Präparat, bei 36% der Patienten, Dociton® 10 mg.

Tabelle 4.1-9 Verschreibungshäufigkeit der verschiedenen Propranolol-Präparate im Leberzirrhosepatientenkollektiv

Anzahl der Leberzirrhosepatienten	Dociton® 10 mg	Dociton® 40 mg	Propra Ratio® 10 mg	Propranolol Aliud® 40 mg	Propranolol STADA® 40 mg	Propranolol-Gry® 10 mg	Dropouts	Gesamt
[n]	16	5	4	1	2	6	11	45
[%]	35,6	11,1	8,9	2,2	4,4	13,3	24,4	100

Die Beobachtungszeit betrug bei Dialysepatienten im Mittel 188 Tage (min. 85 Tage max. 260 Tage) und bei Leberzirrhosepatienten 182 Tage (min. 91 Tage, max. 305 Tage).

4.2 Evaluation der Arzneimittelcompliance mittels MEMS™ bei Dialysepatienten

Es wurden verschiedene Compliance- und Frequenzmuster bei Dialysepatienten beobachtet, die in den folgenden Chronologie- und Kalender-Diagrammen exemplarisch aufgezeigt werden.

Compliancemuster bei Dialysepatienten

1. Compliancemuster mit nicht regelhafter Anwendung der MEMS™ über den gesamten Beobachtungszeitraum

In Abbildung 4.2-1 ist ein Patient mit einer nicht regelhaften Einnahme dargestellt. Im gesamten Beobachtungszeitraum wurde die verordnete Mittagsdosis ausgelassen. Es ist anzunehmen, dass der Patient kein Mittagessen zu sich nahm. Jeden zweiten Tag wurde zusätzlich eine Therapiepause eingelegt. An diesen Tagen wurde der Patient dialysiert.

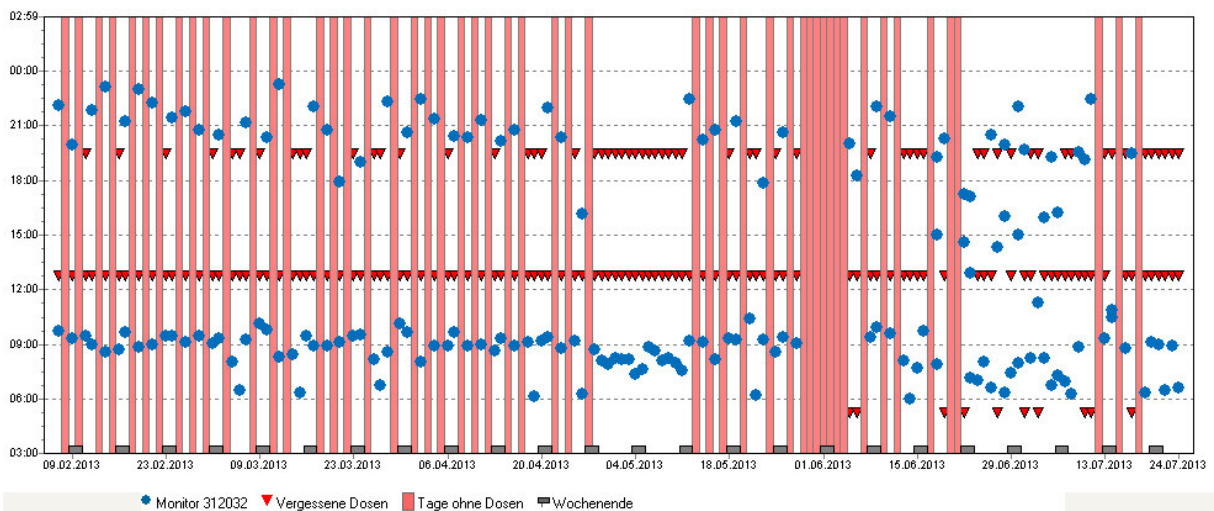


Abbildung 4.2-1 Chronologie-Diagramm eines Dialysepatienten mit fehlenden Einnahmen zu Mittag und an Dialysetagen

Ergebnisse

In der Abbildung 4.2-2 ist für einen weiteren Patienten ein Kalenderdiagramm dargestellt, das zeigt, dass an Dialysetagen die Einnahme meistens auf zweimal pro Tag reduziert wurde.

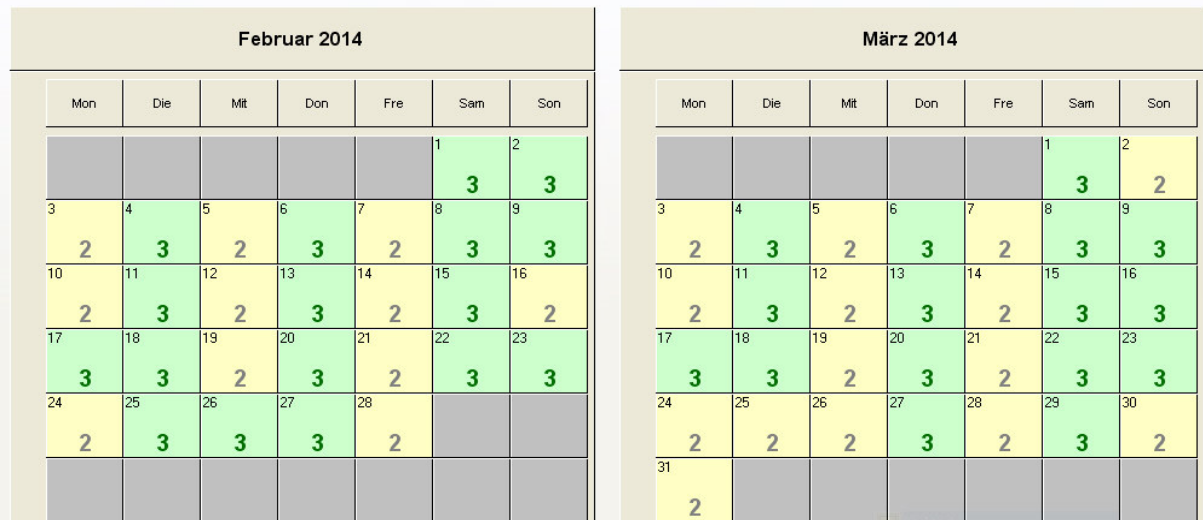


Abbildung 4.2-2 Kalender-Diagramm eines Dialysepatienten mit fehlenden Einnahmen an Dialysetagen

2. Compliancemuster mit sehr häufigem Vergessen der Tabletteneinnahme

In Abbildung 4.2-3 Chronologie-Diagramm eines Dialysepatienten ist ein Patient mit einer unregelmäßigen Einnahme dargestellt. Der Patient vergaß erratisch sowohl die Mittags- als auch gelegentlich die Abenddosis. Morgens nahm er die Tabletten sehr regelmäßig ein.

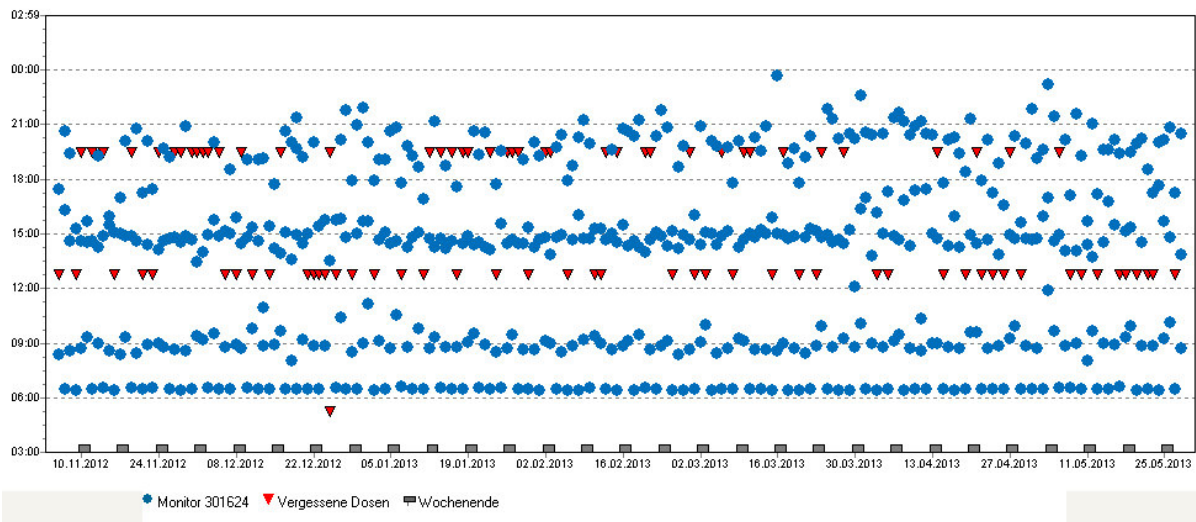


Abbildung 4.2-3 Chronologie-Diagramm eines Dialysepatienten mit nicht regelhafter dreimal täglicher Einnahme

Ein weiterer Dialysepatient, der als non-compliant eingestuft werden musste, ist in Abbildung 4.2-4 charakterisiert. Die Morgendosis wurde aufgrund eines fehlenden oder eines phosphatarmen Frühstücks ausgelassen. Am Ende der Beobachtungszeit häuften sich die Drug Holidays.

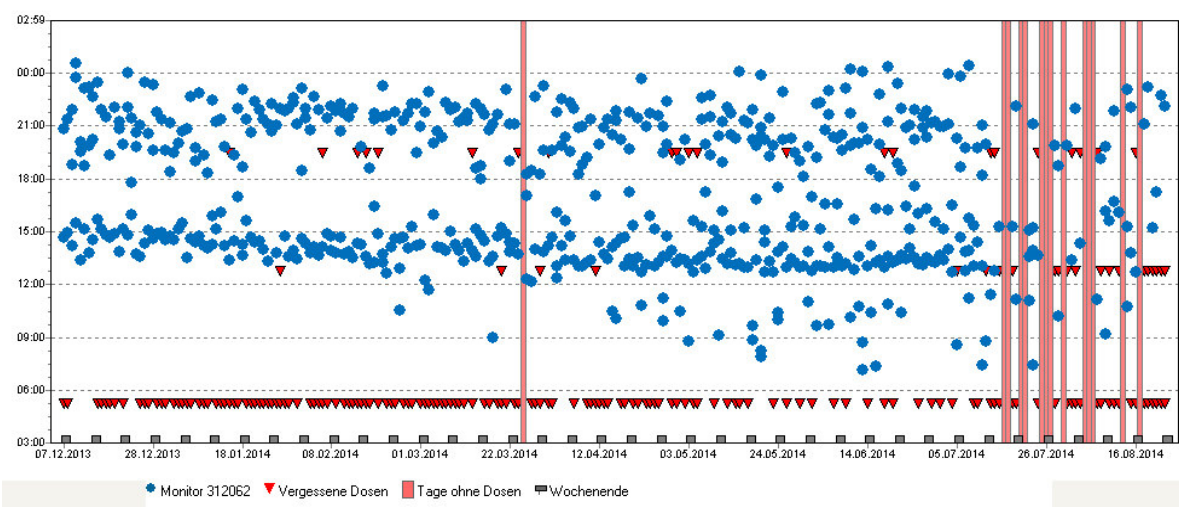


Abbildung 4.2-4 Chronologie-Diagramm eines Dialysepatienten mit fehlender Einnahme zum Frühstück

3. Compliancemuster mit Wechsel zur Dosette

In der Abbildung 4.2-5 und Abbildung 4.2-6 sind Compliancemuster von Patienten dargestellt, die während des Beobachtungszeitraums von MEMS™ zur Dosette wechselten.

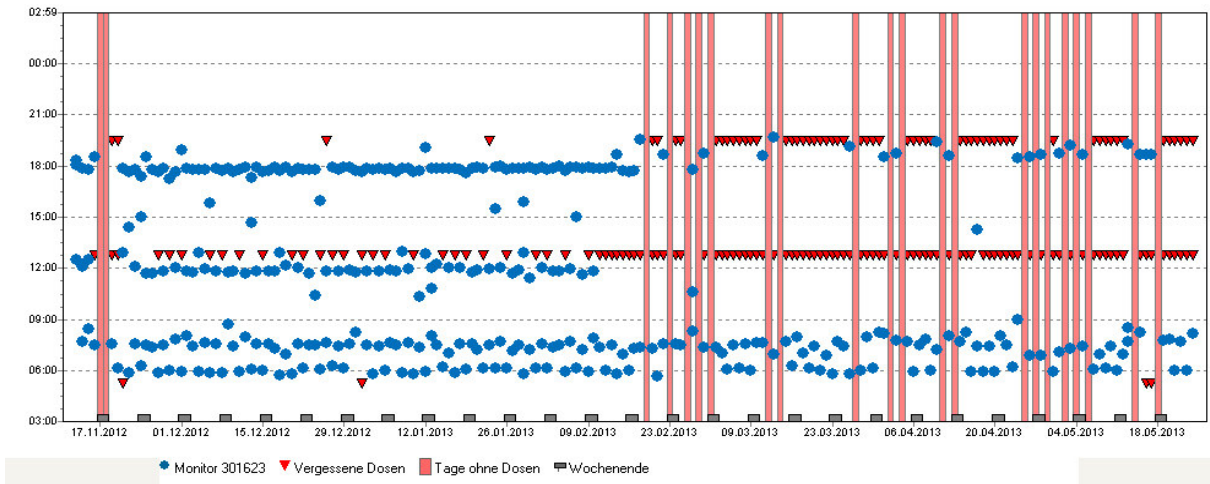


Abbildung 4.2-5 Chronologie-Diagramm eines Dialysepatienten mit Wechsel zur Dosette im Beobachtungszeitraum, Teil 1

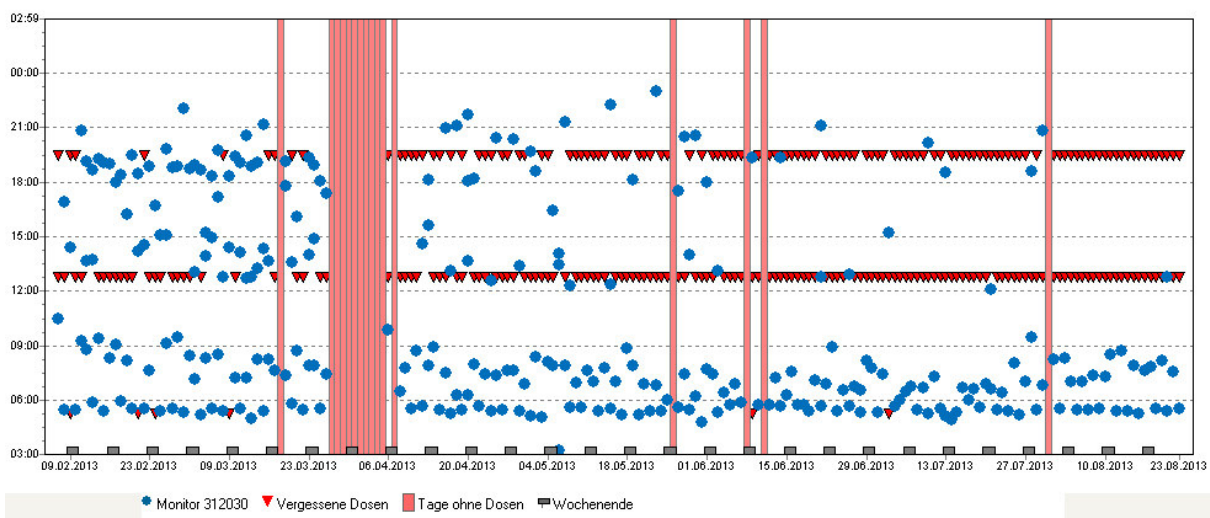


Abbildung 4.2-6 Chronologie-Diagramm eines Dialysepatienten mit Wechsel zur Dosette im Beobachtungszeitraum, Teil 2

4. Compliancemuster mit einer regelhaften Einnahme

In der Abbildung 4.2-7 ist ein der Verordnung entsprechendes, nahezu perfektes Compliancemuster dargestellt. Die Timing Compliance war morgens am höchsten. Abends variierten die Zeiten der Einnahme etwas.

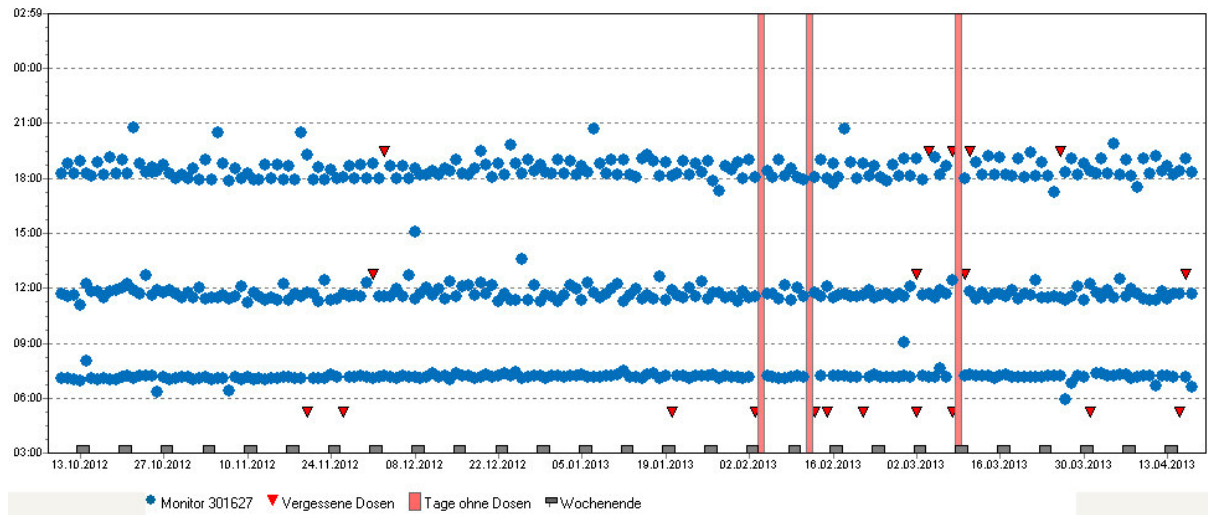


Abbildung 4.2-7 Chronologie-Diagramm eines Dialysepatienten mit regelhafter dreimal täglicher Einnahme der Phosphatbinder, Teil 1

In der Abbildung 4.2-8 ist ebenfalls ein weiterer Patient mit einer regelhaften Einnahme dargestellt. Die Zeitpunkte seiner Einnahme variierten im Toleranzbereich von ± 2 h. An den Wochenenden wurden die Tabletten später eingenommen.

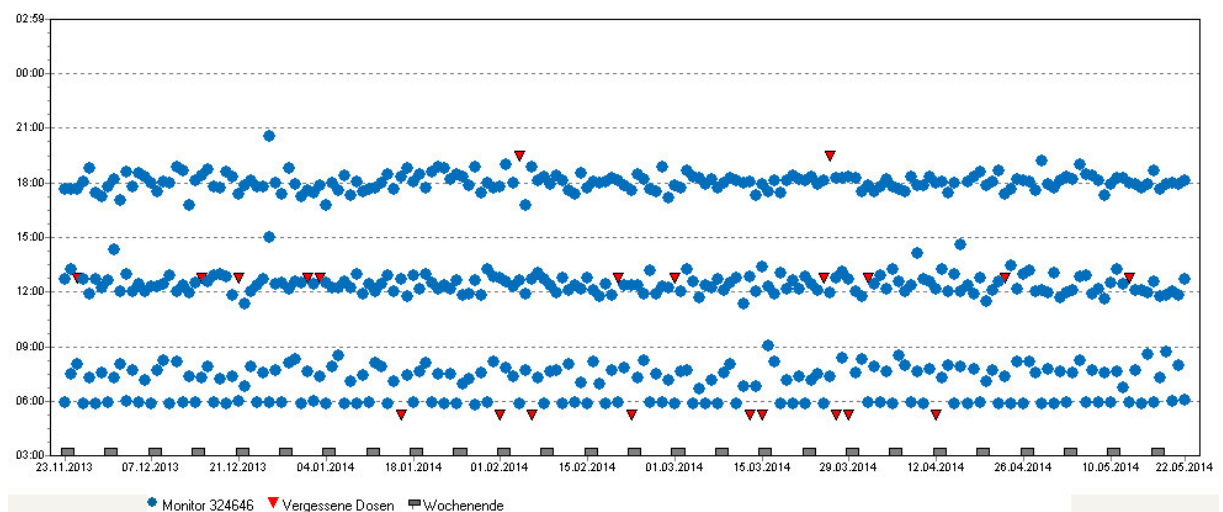


Abbildung 4.2-8 Chronologie-Diagramm eines Dialysepatienten mit regelhafter dreimal täglicher Einnahme der Phosphatbinder, Teil 2

4.2.1 Dosing-/Taking-/Timing Compliance und Drug Holidays

Vier Patienten benutzten das MEMS™ nicht entsprechend der Information aus dem Aufklärungsgespräch. So mussten die mit MEMS™ gemessenen Daten wegen der Verwendung einer Dosette anhand des Dokumentationsbogens und der vorliegenden Daten in der Software Power View® angepasst werden. Für diese Patientengruppe konnte nur die Dosing- und Taking Compliance errechnet werden. Da die Daten keine Rückschlüsse zum Zeitpunkt der Einnahme zuließen, konnte die Timing Compliance nicht bestimmt werden.

Dosing Compliance (Primäre Zielgröße)

Wie in Tabelle 4.2-1 dargestellt, betrug die Dosing Compliancerate 42,7%. Bei 36 Dialysepatienten wurden 30 Patienten (83%) als nicht-compliant und sechs Dialysepatienten (17%) als compliant dichotomisiert.

Tabelle 4.2-1 Dosing Compliance von Dialysepatienten ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™, n=36

Dosing Compliancerate (DC)	[%]
Mittelwert	42,7
95%-Konfidenzintervall	32,7-52,8
Standardabweichung	29,7
Minimum	2,3
Maximum	98,5
Häufigkeit der DC-Rate	[%]
<80%, n=30	83
≥80%, n=6	17

Ergebnisse

Taking Compliance

Die Taking Compliancerate war um 30% höher als die Dosing Compliancerate. Sie lag bei 70,7%. Mit einer Taking Compliance von 90%-110% (Sollbereich) waren lediglich sieben (19%) von 36 Patienten bezüglich der Taking Compliance als compliant einzustufen.

Tabelle 4.2-2 Taking Compliance von Dialysepatienten ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™, n=36

Taking Compliancerate (TC)	[%]
Mittelwert	70,7
95%-Konfidenzintervall	63,6-77,8
Standardabweichung	19,7
Minimum	33,5
Maximum	99,8
Häufigkeit der TC-Rate	[%]
<90%, n=29	81
90%-110%, n=7	19

Timing Compliance

Die Timing Compliancerate betrug, wie tabellarisch in Tabelle 4.2-3 dargestellt, durchschnittlich 60%. Mit einer Timing Compliance von $\geq 80\%$ konnten sieben (22%) von 32 Patienten als compliant eingestuft werden.

Tabelle 4.2-3 Timing Compliance von Dialysepatienten ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™, n=32

Timing Compliancerate (TiC)	[%]
Mittelwert	60,3
95%-Konfidenzintervall	52,6-68,0
Standardabweichung	21,3
Minimum	25,0
Maximum	95,0
Häufigkeit der TiC-Rate	[%]
<80%, n=25	78
$\geq 80\%$, n=7	22

Ergebnisse

Tageszeitbezogene Analyse der Timing Compliance

Um die Häufigkeit der Einnahme tageszeitspezifisch auszuwerten, wurden die tatsächlichen Einnahmen in Bezug zu den Einnahmezeitpunkten (morgens, mittags, abends) in Prozent kalkuliert und das Ergebnis in Verhältnis zum Ergebnis der Timing Compliance rate gesetzt. Wie in Tabelle 4.2-4 dargestellt, konnten für 32 Patienten die Daten ausgewertet werden. Morgens und abends fanden die meisten Einnahmen im Zeitintervall (± 2 h) mit 35,6% (CI:30,3%-41,0%) und 35,1% (CI:31,0%-39,2%) statt. Die meisten Einnahmen erfolgten mittags nicht entsprechend der Verordnung.

Tabelle 4.2-4 Tageszeitbezogene Analyse der Timing Compliance von Dialysepatienten für Phosphatbinder, n=32

Tageszeiten	Mittelwert	95% Konfidenzintervall	Standardabweichung	Min.	Max.
Morgens [%]	35,6	30,3-41,0	14,9	3,4	70,0
Mittags [%]	29,1	25,4-32,7	10,1	4,8	53,0
Abends [%]	35,1	31,0-39,2	11,4	18,0	68,0

Drug Holidays

Die Phosphatbindertherapie wurde bei 39% der Dialysepatienten (n=14) mit einer Therapiepause von ≥ 48 h unterbrochen. Der überwiegende Anteil der Patienten 61% (n=22) nahm die Arzneimitteltherapie ohne Drug Holidays ein.

Tabelle 4.2-5 Drug Holidays von Dialysepatienten ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™, n=36

Drug Holidays (DH)	Anzahl der DH
Mittelwert	2
Standardabweichung	4
Median	0
25%-75%-Perzentil	0-3
Minimum	0
Maximum	23
Häufigkeit der DH	[%]
≥ 1 , n=14	39
< 1 , n=22	61

Dosing-/Taking-/Timing Compliance und Drug Holidays

Wie in der Tabelle 4.2-6 dargestellt, wurde die Dichotomisierung in compliant und non-compliant ausschließlich für Dialysepatienten ausgewertet für die mit MEMS™ evaluierten Complianceparametern komplett waren. Zusammenfassend war festzustellen, dass vier Dialysepatienten (13%) als Dosing compliant, fünf Dialysepatienten (16%) als Taking compliant und sieben Dialysepatienten (22%) als Timing compliant eingestuft werden konnten. Der überwiegende Patientenanteil 59% (n=19) hatte keine Drug Holidays zu verzeichnen.

Tabelle 4.2-6 Häufigkeit der Dialysepatienten, dichotomisiert nach Dosing/Taking/Timing/Drug Holiday compliant (c) bzw. non-compliant (nc), n=32

Häufigkeit der Dialysepatienten	DC		TC		TiC		DH	
	<80%	≥80%	<90%	90%-110%	<80%	≥80%	≥1	<1
Compliancerate/ Kategorie	nc	c	nc	c	nc	c	nc	c
[n]	28	4	27	5	25	7	13	19
[%]	88	13	84	16	78	22	41	59

In der folgenden Tabelle 4.2-7 ist die Anzahl der Dialysepatienten dargestellt, die bezüglich mehr als zwei Complianceparametern compliant dichotomisiert wurden. Zwei Patienten waren daraufhin als Timing und Drug Holiday compliant eingestuft. Ein Patient war sowohl Taking- und Timing compliant, als auch ohne Drug Holidays. Nur vier von 32 Dialysepatienten (13%) konnten in allen vier Complianceparametern als compliant dichotomisiert werden.

Tabelle 4.2-7 Anzahl an Dialysepatienten, die in ≥2 Complianceparametern als compliant (c) dichotomisiert wurden (nc = non-compliant)

Anzahl complianter Patienten		DC	TC	TiC	DH
[n]	[%]	≥80%	90%-110%	≥80%	<1
2	7	nc	nc	c	c
1	3	nc	c	c	c
4	13	c	c	c	c

Alter

Aus der tabellarischen und graphischen Darstellung geht hervor, dass kein deutlicher Unterschied in der Dosing Compliance zwischen Dialysepatienten <60 Jahren und Dialysepatienten ≥60 Jahren beobachtet wurde (siehe Tabelle 4.2-8 und Abbildung 4.2-9).

Tabelle 4.2-8 Einfluss der Determinante Alter auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™

Dosing Compliancerate (DC)	<60 Jahre	≥60 Jahre
	n=17	n=19
	[%]	[%]
Mittelwert	41±7	45±7
95%-Konfidenzintervall	26-56	30-59
Standardabweichung	29	31
Minimum	4	2
Maximum	99	88
Häufigkeit der DC-Rate	[%]	[%]
<80%	88 (n=15)	79 (n=15)
≥80%	12 (n=2)	21 (n=4)

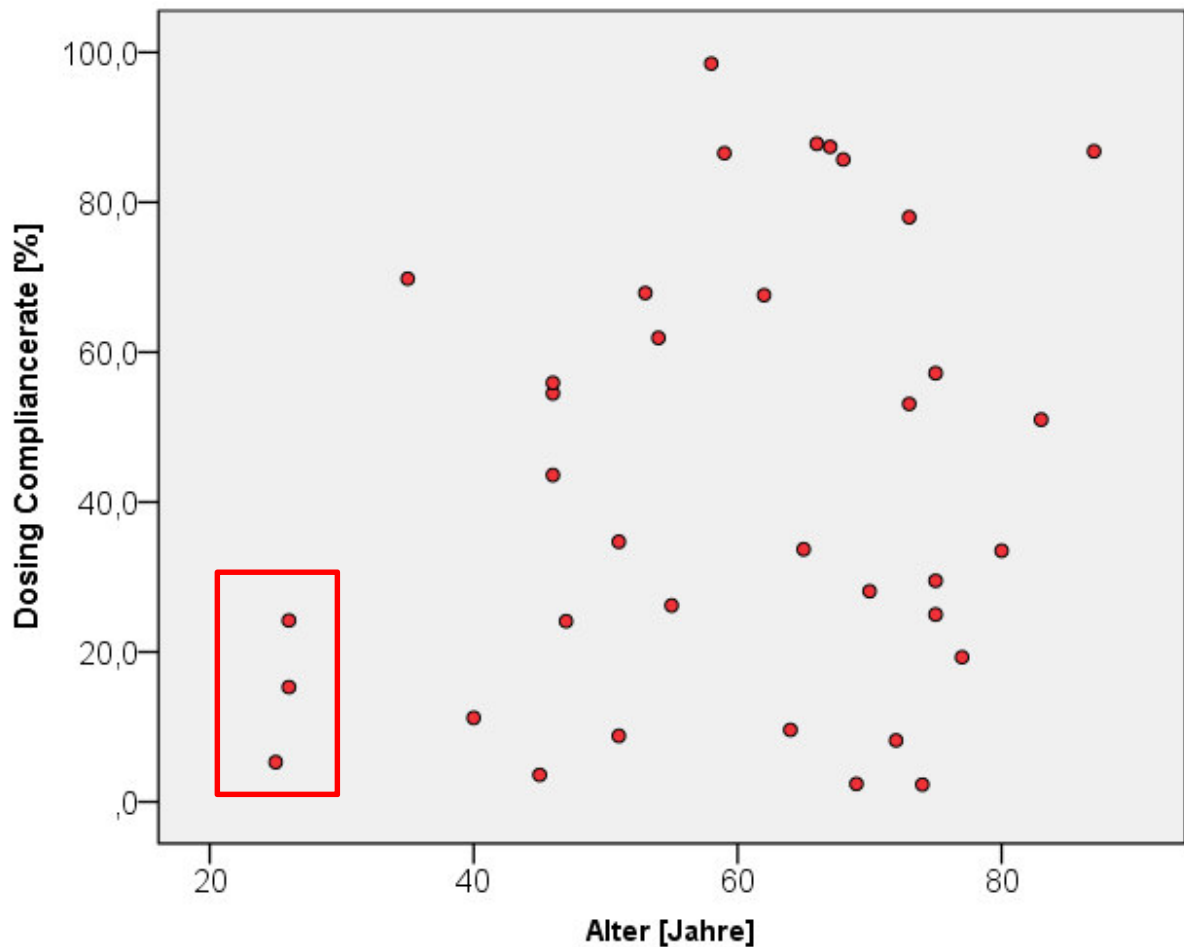


Abbildung 4.2-9 Streudiagramm der Dosing Compliance Rate in Abhängigkeit vom Alter der Dialysepatienten ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™

Aus der graphischen Darstellung ist ersichtlich, dass drei Dialysepatienten zwischen 25-26 Jahren nur eine sehr niedrige Compliance Rate zwischen 5% und 24% (rot markiert) aufwiesen.

Geschlecht

Hinsichtlich des Geschlechts wurde kein statistisch relevanter Unterschied in der Dosing Compliancerate beobachtet ($p>0,136$). Trotzdem zeigten 16 weibliche Dialysepatienten eine Dosing Compliancerate von $51\% \pm 8\%$. Hingegen hatten die männlichen Dialysepatienten eine Dosing Compliancerate von $36\% \pm 6\%$.

Tabelle 4.2-9 Einfluss der Determinante Geschlecht auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™

Dosing Compliancerate (DC)	w	m
	n=16	n=20
	[%]	[%]
Mittelwert	51±8	36±6
95%-Konfidenzintervall	35-68	23-49
Standardabweichung	31	27
Minimum	2	2
Maximum	99	88
Häufigkeit der DC-Rate	[%]	[%]
<80%	75 (n=12)	90 (n=18)
≥80%	25 (n=4)	10 (n=2)

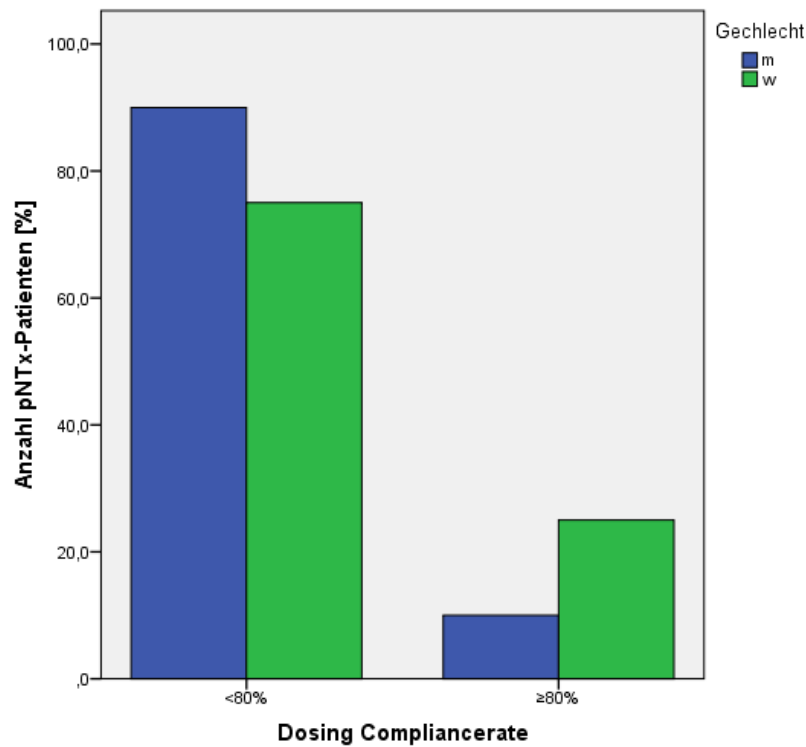


Abbildung 4.2-10 Balkendiagramm der Dosing Compliance in Abhängigkeit vom Geschlecht der Dialysepatienten ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™

Wie auch in Abbildung 4.2-10 dargestellt, gab es in der Dichotomisierung der Dosing Compliancerate in compliant und non-compliant, die Tendenz, dass die weiblichen Dialysepatienten häufiger ihre Phosphatbinder nach Verordnung einnahmen. Allerdings konnte kein statistisch relevanter Unterschied mittels Exaktem Test nach Fisher beobachtet werden ($p > 0,374$).

Wartelistenstatus

Von acht rekrutierten Dialysepatienten auf der Warteliste, konnten lediglich für fünf die MEMS™-Daten ausgewertet werden. Die Determinante Warteliste hatte, wie in Tabelle 4.2-10 dargestellt, ebenfalls keinen Einfluss ($p > 0,631$).

Tabelle 4.2-10 Einfluss der Determinante Wartelistenstatus auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™

Dosing Compliancerate (DC)	Nicht gelistet	gelistet
	n=31	n=5
	[%]	[%]
Mittelwert	44±5	35±16
95%-Konfidenzintervall	33-55	27 -86
Standardabweichung	30	36
Minimum	2	4
Maximum	99	87
Häufigkeit der DC-Rate	[%]	[%]
<80%	83 (n=26)	80 (n=4)
≥80%	17 (n=5)	20 (n=1)

Dialysezentrum

Die Dosing Compliancerate der Dialysepatienten mit Phosphatbindern war in der Universitätsmedizin Mainz mit durchschnittlich $63\% \pm 15\%$ am höchsten im Vergleich zum KfH Mainz mit $39\% \pm 6\%$ und Wiesbaden mit $46\% \pm 12\%$. Allerdings war auch hier kein deutlicher Unterschied vorzufinden ($p > 0,317$).

Tabelle 4.2-11 Dosing Compliancerate von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom jeweiligen Dialysezentrum ermittelt für Phosphatbinder mit MEMS™

Dialysezentrum	Statistik	DC [%]
Universitätsmedizin Mainz n=4	Mittelwert	63±15
	95 % Konfidenzintervall	16-109
	Standardabweichung	29,17
	Minimum	28
	Maximum	99
KfH Mainz n=26	Mittelwert	39±6
	95 % Konfidenzintervall	27-51
	Standardabweichung	29
	Minimum	2
	Maximum	87
KfH Wiesbaden n=6	Mittelwert	46±12
	95 % Konfidenzintervall	17-75
	Standardabweichung	31
	Minimum	8
	Maximum	88

Ergebnisse

Dosing Compliance bezüglich der Arzneiformart und der Dosis des Phosphatbinders

Je nach Produkt wurde der Phosphatbinder unterschiedlich compliant eingenommen. Die durchschnittliche Dosing Compliancerate lag bei den gängigsten Phosphatbinderpräparaten bei über 46% (s. Abbildung 4.2-11). Die Kautabletten (Fosrenol®) mit einer Dosing Compliancerate von $34\% \pm 18\%$ und die Kapseln (Phosphonorm®) mit $14\% \pm 5\%$ wurden am wenigsten regelhaft eingenommen.

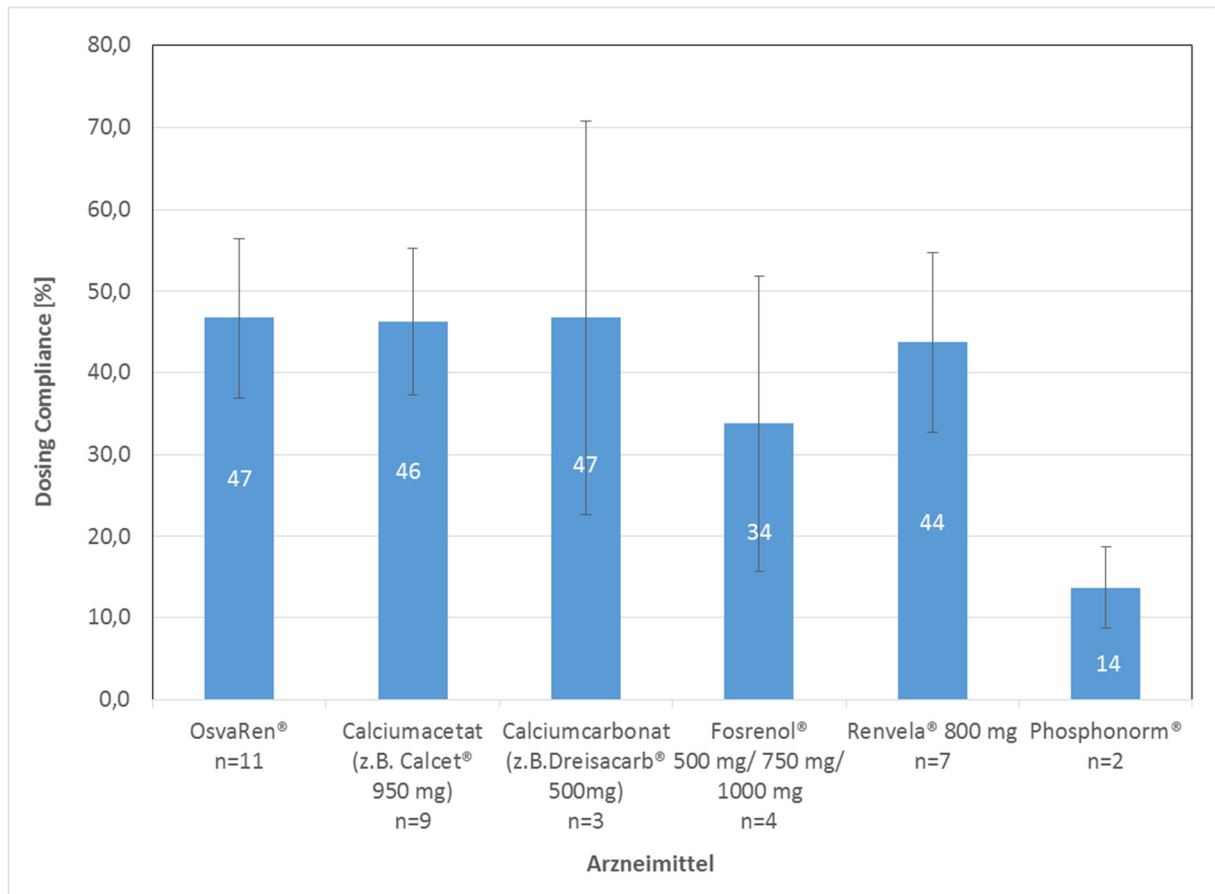


Abbildung 4.2-11 Balkendiagramm mit Standardfehler der Dosing Compliancerate abhängig vom Phosphatbinderprodukt der Dialysepatienten

Ergebnisse

Für die Phosphatbinder-Dosis/Tag ist in der Tabelle 4.2-12 und in der Abbildung 4.2-12 dargestellt, dass mit steigender Dosis die Dosing Compliancerate sank. Bei bis zu drei Tabletten pro Tag zeigte die durchschnittliche Dosing Compliancerate einen Wert von $55\% \pm 8\%$ auf. Bei einer Tabletten-Dosis von vier bis sechs Tabletten betrug die Dosing Compliancerate lediglich $37\% \pm 7\%$. Bei über sieben Tabletten reduzierte sich DC-Rate auf $21\% \pm 10\%$ ($p < 0,037$).

Tabelle 4.2-12 Dosing Compliancerate in Abhängigkeit von der verschriebenen Dosis/Tag bei Dialysepatienten (geprüft für Phosphatbinder)

Anzahl Tabletten/Tag	Statistik	DC [%]
1,5-3 Tabletten n=16	Mittelwert	55±8
	95 % Konfidenzintervall	39-72
	Standardabweichung	30
	Minimum	2
	Maximum	99
4-6 Tabletten n=15	Mittelwert	37±7
	95 % Konfidenzintervall	22-51
	Standardabweichung	26
	Minimum	5
	Maximum	88
≥7 Tabletten n=5	Mittelwert	21±10
	95 % Konfidenzintervall	-7-48
	Standardabweichung	22
	Minimum	2
	Maximum	53

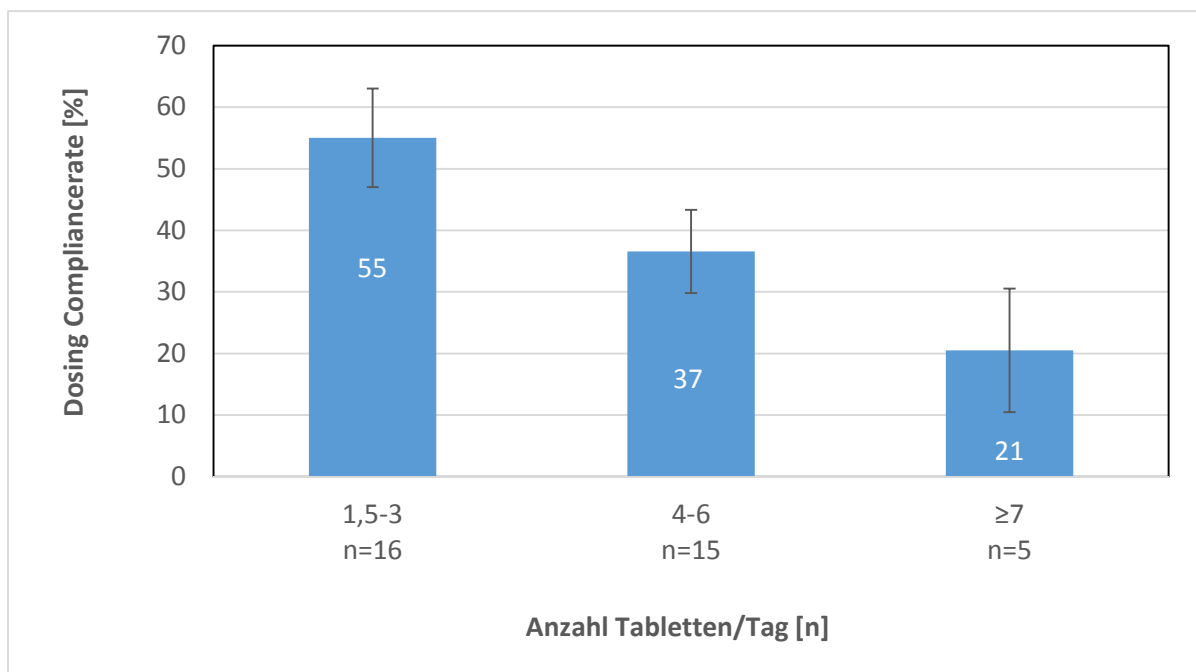


Abbildung 4.2-12 Balkendiagramm der Dosing Compliancerate von Dialysepatienten in Abhängigkeit von der Tablettenanzahl Phosphatbinder/Tag

4.2.2 Pharmacy Refill

Die Bestimmung der Pharmacy Refill Rate dient als Kontrolle der Taking Compliance-rate. Die mit MEMS™ erhobenen Daten können auf Plausibilität überprüft werden und bei Dialysepatienten die eine Dosette nutzen, können die Einnahmen auf diesem Wege kontrolliert werden. Das Streudiagramm in Abbildung 4.2-13 veranschaulicht die Korrelation zwischen der Pharmacy Refill- und der Taking Compliancerate (Pearson-Korrelationskoeffizient: 0,637). Der rot markierte Bereich zeigt vier Dialysepatienten mit einer höheren Pharmacy Refill Rate als Taking Compliancerate.

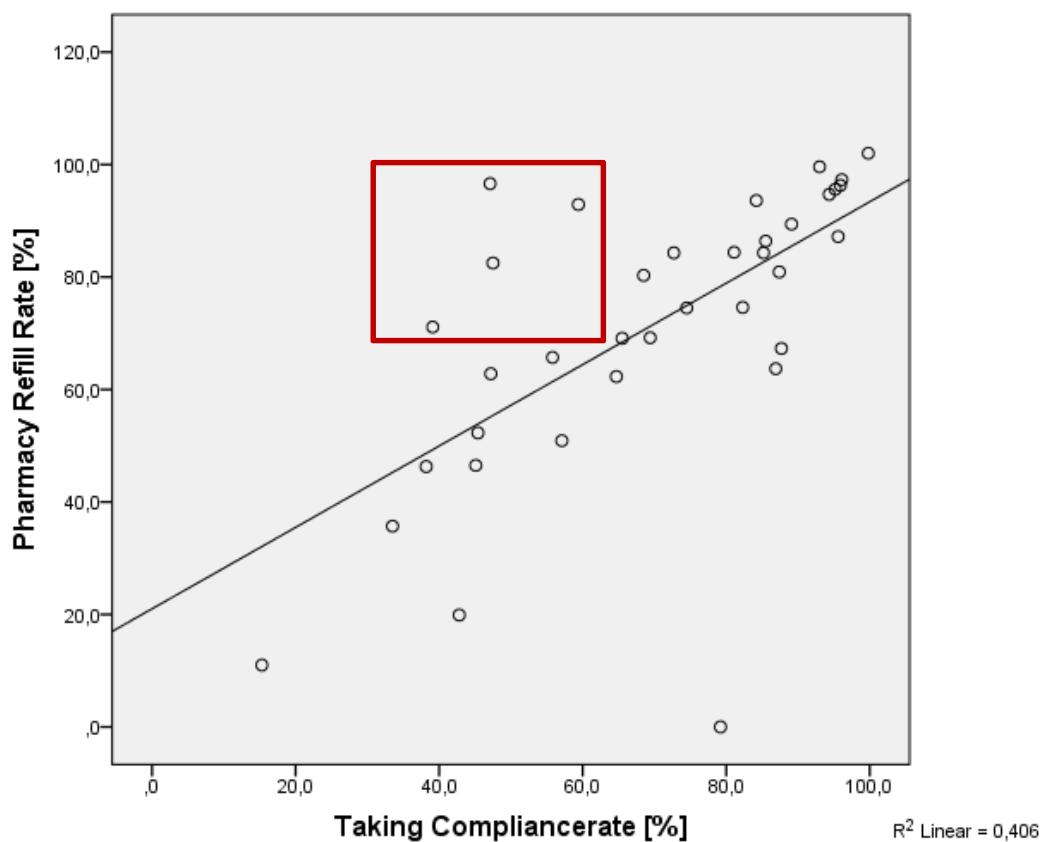


Abbildung 4.2-13 Streudiagramm des Pharmacy Refills in Abhängigkeit von der Taking Compliancerate von Dialysepatienten mit Phosphatbindern, $n=36$

Ergebnisse

Die durchschnittliche Taking Compliancerate betrug 69,6%. Der Pharmacy Refill Compliancerate bestätigte diesen Wert mit einer Abweichung von 1,8 Prozentpunkten (Ø 71,4%). Die Standardabweichung war bei der Taking Compliancerate mit 22,2% niedriger als bei der Pharmacy Refill Rate. Die Validität ist aus diesem Grund höher bei der Messung der Taking Compliancerate als bei Bestimmung der abgegebenen Tabletten im Verhältnis zur verordneten Tablettenanzahl (siehe Tabelle 4.2-13). In Tabelle 4.2-14 ist die Dichotomisierung der Dialysepatienten in compliant/non-compliant für beide Methoden dargestellt. Demnach sind sieben Dialysepatienten (19%) Taking compliant und neun Dialysepatienten gemäß Pharmacy Refill (25%) compliant. Zwei Dialysepatienten zeigten eine Compliancerate unter 60% und eine Pharmacy Refill Compliancerate von über 90%. (WDK_04, WDK_14) Ein Dialysepatient hatte eine höhere Pharmacy Refill- (94%) als Taking Compliancerate (84%) (WDK_29). Allerdings wurde auch der umgekehrten Fall beobachtet (WDK_11:TC:96%, PR:87%).

Ergebnisse

Tabelle 4.2-13 Vergleich der Taking Compliancerate mit der Pharmacy Refill Rate pro Dialysepatient (geprüft für Phosphatbinder)

Patientennummer	Taking Compliancerate [%]	Pharmacy Refill Rate[%]
WDK_02	56	66
WDK_03	93	100
WDK_04	59	93
WDK_05	66	69
WDK_06	82	75
WDK_07	69	69
WDK_08	87	81
WDK_10	69	80
WDK_11	96	87
WDK_14	47	97
WDK_15	34	36
WDK_16	96	97
WDK_17	79	0
WDK_18	87	64
WDK_19	48	83
WDK_20	47	63
WDK_24	94	95
WDK_25	43	20
WDK_27	15	11
WDK_28	75	75
WDK_29	84	94
WDK_30	38	46
WDK_31	65	62
WDK_32	87	67
WDW_01	96	96
WDW_02	45	52
WDW_03	85	84
WDW_04	39	71
WDW_05	73	84
WDW_06	95	96
WDW_07	45	47
WDU_01	86	86
WDU_03	100	102
WDU_04	57	51
WDU_05	89	89
VDK_01	81	84
Mittelwert	69	71
Standardabweichung	22	25

Ergebnisse

Tabelle 4.2-14 Dichotomisierung der Dialysepatienten in compliant (c) bzw. non-compliant (nc) im Vergleich gemäß Taking Compliancerate und Pharmacy Refill Rate

Patientennummer	Taking Compliancerate [%]	Pharmacy Refill Rate[%]
WDK_02	nc	nc
WDK_03	c	c
WDK_04	nc	c
WDK_05	nc	nc
WDK_06	nc	nc
WDK_07	nc	nc
WDK_08	nc	nc
WDK_10	nc	nc
WDK_11	c	nc
WDK_14	nc	c
WDK_15	nc	nc
WDK_16	c	c
WDK_17	nc	nc
WDK_18	nc	nc
WDK_19	nc	nc
WDK_20	nc	nc
WDK_24	c	c
WDK_25	nc	nc
WDK_27	nc	nc
WDK_28	nc	nc
WDK_29	nc	c
WDK_30	nc	nc
WDK_31	nc	nc
WDK_32	nc	nc
WDW_01	c	c
WDW_02	nc	nc
WDW_03	nc	nc
WDW_04	nc	nc
WDW_05	nc	nc
WDW_06	c	c
WDW_07	nc	nc
WDU_01	nc	nc
WDU_03	c	c
WDU_04	nc	nc
WDU_05	nc	nc
VDK_01	nc	nc
compliant [n]	7 (19%)	9 (25%)
non-compliant [n]	29 (81%)	27 (75%)

4.3 Evaluation der Angst/-Depressionsrate, Lebensqualität und des Krankheitsstadiums bei Dialysepatienten

4.3.1 Angst/-Depressionsrate gemäß HADS-Fragebogen

Zu Beginn der Beobachtungsphase konnten 39 Fragebögen für Angstsymptome und 40 für Depressionssymptome von Dialysepatienten ausgewertet werden. Bei einem Dialysepatienten fehlten mehrere Items für die Auswertung der Angstsymptomatik. Siebenundzwanzig Patienten (69%) zeigten keine auffällige Angstsymptomatik. Vier Dialysepatienten (10%) konnten als grenzwertig und acht Patienten (21%) als auffällig identifiziert werden. Bei der Depressionssymptomatik zeigten sich 25 Patienten (63%) als unauffällig, neun Patienten (23%) als grenzwertig und sechs Patienten (15%) als auffällig (siehe Abbildung 4.3-1).

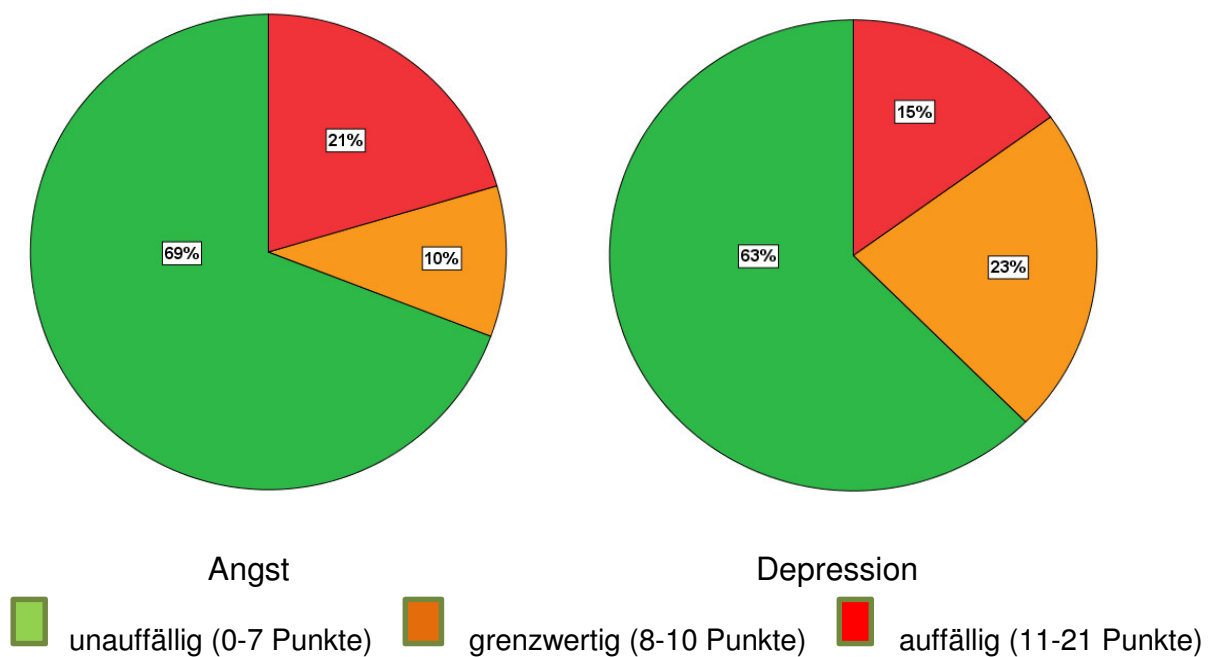


Abbildung 4.3-1 Dichotomisierung der Dialysepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst und Depression gemäß HADS-Fragebogen zu Beginn der Beobachtungszeit

Ergebnisse

Die mittleren Punktwerte lagen für Angst und Depression auf der Skala von 0-21 Punkten im unauffälligen Bereich zwischen 0-7 Punkten (Angst: 6,31 Punkte, Depression: 6,20 Punkte) (vgl. Tabelle 4.3-1).

Tabelle 4.3-1 Schweregrad der Angst-/Depressionssymptomatik von Dialysepatienten ermittelt mittels HADS-Fragebogen zu Beginn der Beobachtungszeit

Symptomatik	HADS-Skala von 0-21 Punkte				
	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall	Standardabweichung	Min.	Max.
Angst [Punkte] n=39	6,31	5,10-7,52	3,73	0	14
Depression [Punkte] n=40	6,20	4,98-7,42	3,80	1	16

Zum Abschluss der Beobachtungsphase von 6 Monaten wurden 35 Fragebögen zurückgegeben. Gemäß Auswertung wurden von den 35 Dialysepatienten 26 (74%), als unauffällig, fünf Patienten als grenzwertig (14%) und vier Dialysepatienten (11%) als auffällig in Bezug auf Angstsymptomatik klassifiziert (s. Abbildung 4.6-2). Eine auffällige Depressionssymptomatik wurde bei fünf Patienten (14%) beobachtet. Die Anzahl der als unauffällig (n=25) und grenzwertig (n=5) dichotomisierten Dialysepatienten ist ähnlich wie bei der Angstsymptomatik.

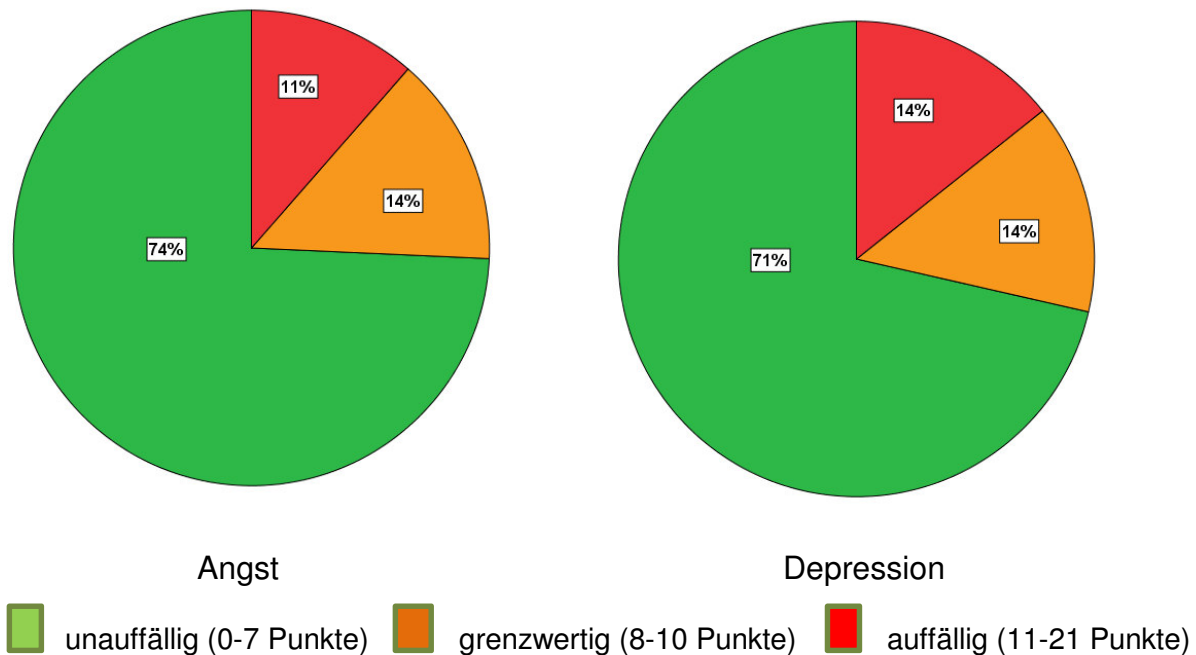


Abbildung 4.3-2 Dichotomisierung der Dialysepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst und Depression gemäß HADS-Fragebogen am Ende der Beobachtungszeit

Ergebnisse

Der mittlere Schweregrad der Angst und Depression lag, wie zur Beginn der Beobachtungszeit, im unauffälligen Bereich (Angst: 5,66, Depression: 5,74).

Tabelle 4.3-2 Schweregrad der Angst-/Depressionssymptomatik von Dialysepatienten ermittelt mittels HADS-Fragebogen am Ende der Beobachtungszeit

Symptomatik	HADS-Skala von 0-21 Punkte				
	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall	Standardabweichung	Min.	Max.
Angst [Punkte] n=35	5,66	4,32-7,00	3,90	0	16
Depression [Punkte] n=35	5,74	4,34-7,15	4,08	1	15

Die mittleren Punktwerte der Angst von Beginn und Ende der Beobachtungszeit (Monat 0 und 6) unterschieden sich nur um 0,53 Punkte ($p > 0,219$). Bei der Depression lag nur eine Differenz von 0,09 Punkten vor und somit auch kein deutlicher Unterschied zwischen den beiden Zeitpunkten ($p > 0,830$).

Ergebnisse

Alter

Bei kaum unterschiedlichen mittleren Skalenwerte fanden sich unter den über 60 jährigen erkennbar mehr mit auffälliger Angstsymptomatik ($p > 0,307$).

Tabelle 4.3-3 Schweregrad der Angstsymptomatik von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Alter ermittelt mittels HADS-Fragebogen

Angstsymptomatik	HADS-Skala von 0-21 Punkte				
	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall	Standardabweichung	Min.	Max.
<60 Jahre [Punkte] n=17	5,2±0,8	3,5-6,9	3,3	1	13
≥60 Jahre [Punkte] n=18	6,6±0,9	4,7-6,6	3,9	1	11

Dialysepatienten ≥60 Jahren wiesen um 16% häufiger Angstsymptome als Patienten <60 Jahre auf ($p > 0,311$).

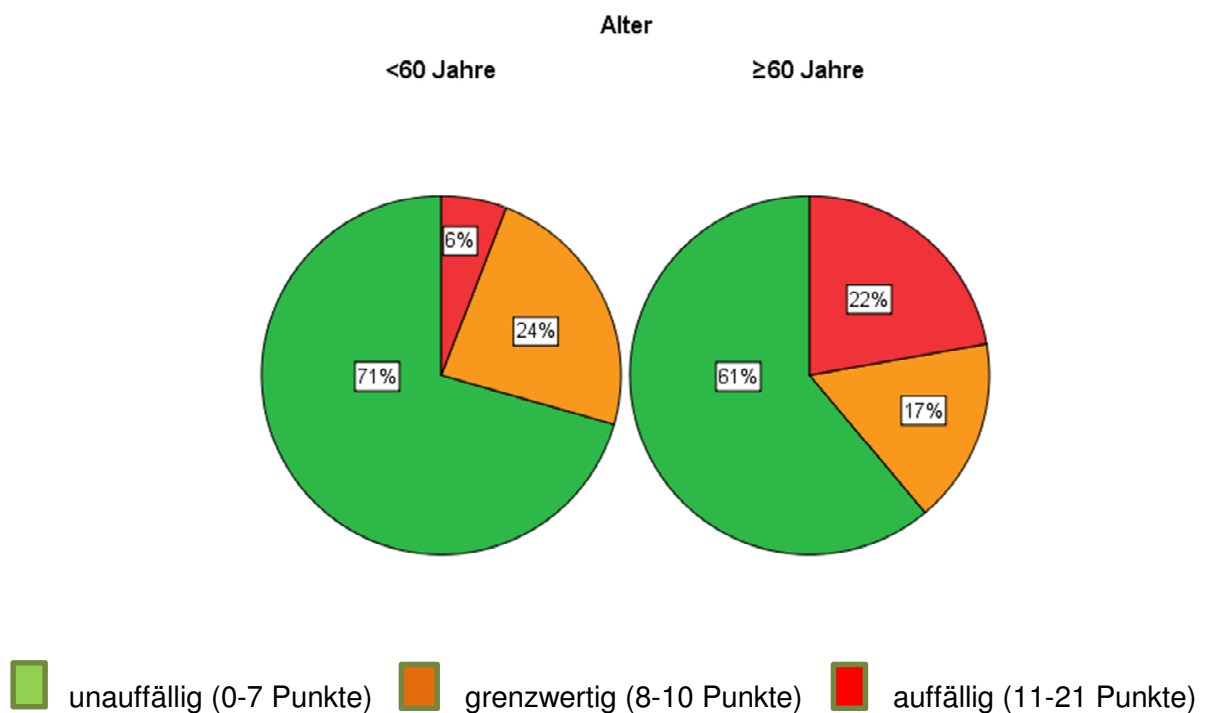


Abbildung 4.3-3 Dichotomisierung der Dialysepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst gemäß HADS-Fragebogen in Abhängigkeit vom Alter

Ergebnisse

Ein deutlicher Unterschied war bei der Ermittlung von Depressionssymptomen zu sehen. Patienten <60 Jahre zeigten einen Skalenwert von 4,0. Hingegen hatten Dialysepatienten ≥60 Jahre einen Skalenwert von 7,5 zu verzeichnen ($p < 0,037$). Allerdings lagen beide mittleren Skalenwerte im unauffälligen Bereich (siehe Tabelle 4.3-4, Abbildung 4.3-3).

Tabelle 4.3-4 Schweregrad der Depressionssymptomatik von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Alter ermittelt mittels HADS-Fragebogen

Depressions-symptomatik	HADS-Skala von 0-21 Punkte				
	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall	Standardabweichung	Min.	Max.
<60 Jahre [Punkte] n=17	4,0±0,8	2,4-5,6	3,1	1	11
≥60 Jahre [Punkte] n=18	7,5±0,9	5,7-9,2	3,6	3	16

Neun Patienten ≥60 Jahre (50%) zeigten grenzwertige bis auffällige Symptome einer Depression. Hingegen wiesen nur drei Patienten <60 Jahren (18%) grenzwertige bis auffällige Symptome einer Depression auf ($p < 0,040$).

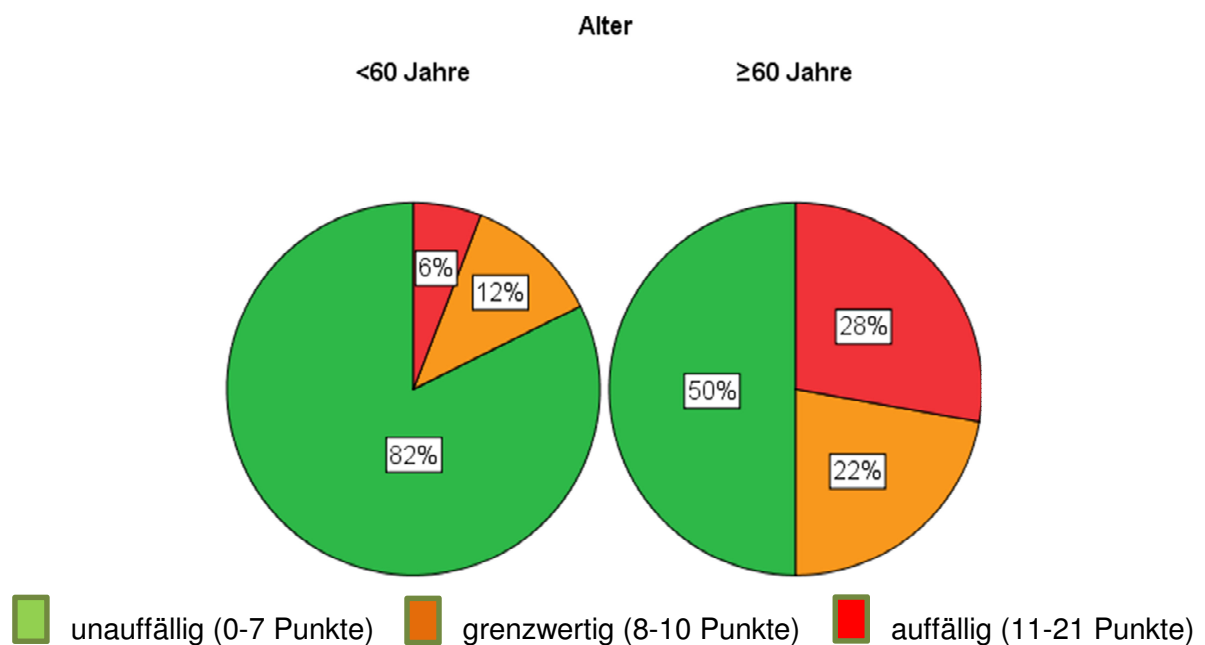


Abbildung 4.3-4 Dichotomisierung der Dialysepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Depression gemäß HADS-Fragebogen in Abhängigkeit vom Alter

Ergebnisse

Geschlecht

Bei gleichen Angst-Skalenwerten, zeigten geringfügig mehr männliche Dialysepatienten, wie in Tabelle 4.3-5 dargestellt, einen höheren durchschnittlichen Angst-Skalenwert als weibliche Patienten ($p > 0,898$). Die Durchschnittspunktwerte lagen aber im unauffälligen Bereich der HADS-Skala. Der durchschnittliche Punktwert auf der Depression-Skala von männlichen Dialysepatienten lag nur 0,9 höher als von weiblichen Dialysepatienten (w: 5,3; m: 6,2; $p > 0,756$).

Tabelle 4.3-5 Schweregrad der Angst- und Depressionssymptomatik von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Geschlecht ermittelt mittels HADS-Fragebogen

Symptomatik	HADS-Skala von 0-21 Punkte					
	Patientengruppe	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall	Standardabweichung	Min.	Max.
Angst [Punkte]	w, n=15	5,4±1,1	3,2-7,7	4,1	1	14
	m, n=20	6,3±0,7	4,8-7,8	3,3	2	13
Depression [Punkte]	w, n=15	5,3±0,8	3,5-7,1	3,3	1	11
	m, n=20	6,2±0,9	4,2-8,1	4,2	1	16

Insgesamt zeigten zwei Frauen (13%) und drei Männer (15%) auffällige Symptome einer Angst und zwei Frauen und vier Männer (20%) auffällige Symptome einer Depression.

Wartelistenstatus

Es wurden von fünf Wartelisten-Dialysepatienten Daten ausgewertet. Wie in Tabelle 4.3-6 dargestellt, zeigten die gelisteten Dialysepatienten keine auffällige Angstsymptomatik und hatten daher einen niedrigeren durchschnittlichen Skalenwert von 4,6 und eine geringe Standardabweichung von 1,2. Im Gegensatz zeigten die nicht-gelisteten Dialysepatienten einen durchschnittlichen Skalenwert von 6,3 mit einer Standardabweichung von 3,8 auf. Der Durchschnittswert der nicht-gelisteten Dialysepatienten lag dennoch im unauffälligen Bereich.

Tabelle 4.3-6 Schweregrad der Angstsymptomatik von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Wartelistenstatus ermittelt mittels HADS-Fragebogen

Angstsymptomatik	HADS-Skala von 0-21 Punkte				
	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall	Standardabweichung	Min.	Max.
Nicht gelistet [Punkte] n=30	6,3±0,7	4,7-7,6	3,8	1	14
Gelistet [Punkte] n=5	4,6±0,5	3,1-6,1	1,2	4	7

Ergebnisse

Zwölf der 30 (40%) nicht-gelisteten Dialysepatienten zeigten grenzwertige bis auffällige Angstsymptome. Keiner der fünf gelisteten Dialysepatienten wiesen mehr als sieben Punkte auf und konnten folglich bezüglich der Angstsymptomatik als unauffällig dichotomisiert werden.

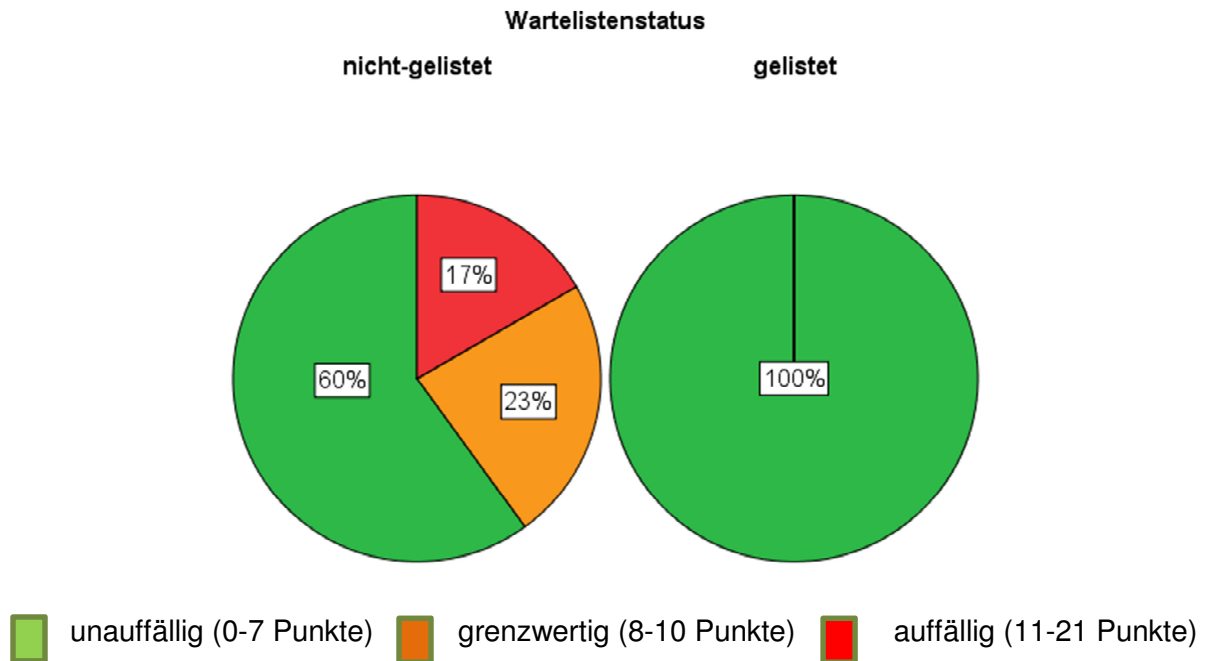


Abbildung 4.3-5 Dichotomisierung der Dialysepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst gemäß HADS-Fragebogen in Abhängigkeit vom Wartelistenstatus

Die gelisteten Dialysepatienten zeigten kaum Symptome einer Depression auf. Der Durchschnittswert lag bei $2,2 \pm 0,6$. Hingegen wiesen die nicht-gelisteten Dialysepatienten stärkere Depressionssymptome auf mit einem mittleren Punktwert von $6,4 \pm 0,7$ ($p < 0,023$).

Tabelle 4.3-7 Schweregrad der Depressionssymptomatik von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Wartelistenstatus ermittelt mittels HADS-Fragebogen

Depressions-symptomatik	HADS-Skala von 0-21 Punkte				
	Mittelwert	95 % Konfidenz-intervall	Standard-abweichung	Min.	Max.
Nicht gelistet [Punkte] n=30	6,4±0,7	5,0-7,8	3,7	1	16
Gelistet [Punkte] n=5	2,2±0,6	0,5-3,9	1,4	1	5

Ergebnisse

Zwölf der 30 (40%) nicht-gelisteten Dialysepatienten zeigten hier grenzwertige bis auffällige Depressionssymptome auf. Keiner der fünf gelisteten Dialysepatienten wies mehr als fünf Punkte bezüglich der Depression auf. Sie konnten folglich als unauffällig dichotomisiert werden.

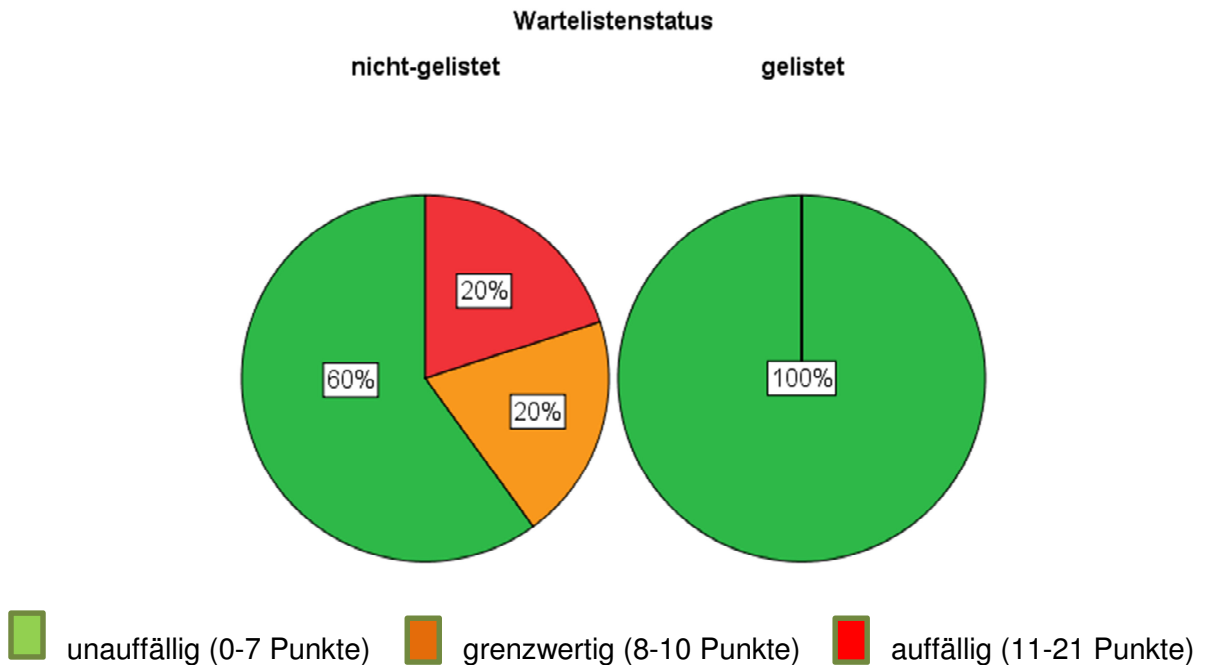


Abbildung 4.3-6 Dichotomisierung der Dialysepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Depression gemäß HADS-Fragebogen in Abhängigkeit vom Wartelistenstatus

Dialysezentrum

In der Tabelle 4.3-8 ist dargestellt, dass die Dialysepatienten des KfHs Wiesbaden die wenigsten und im KfH Mainz, die meisten Angst- und Depressionssymptome zeigten. Die Durchschnittswerte der Dialysepatienten der Universitätsmedizin Mainz lagen mit $5,8 \pm 1,6$ bzw. $5,4 \pm 1,9$ Punkten zwischen den beiden anderen Zentren. Alle mittleren Punktwerte lagen auch hier im unauffälligen Bereich.

Tabelle 4.3-8 Schweregrad der Angst- und Depressionssymptomatik von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Dialysezentrum ermittelt mittels HADS-Fragebogen

Dialysezentrum	Statistik	Angstsymptomatik	Depressions-symptomatik
		[Punkte]	[Punkte]
Universitätsmedizin Mainz n=4	Mittelwert	$5,8 \pm 1,6$	$5,4 \pm 1,9$
	95 % Konfidenz-intervall	0,6-10,9	-0,5-11,3
	Standard-abweichung	3,2	3,7
	Minimum	1	1
	Maximum	8	9
KfH Mainz n=24	Mittelwert	$6,7 \pm 0,8$	$6,3 \pm 0,8$
	95 % Konfidenz-intervall	5,2-8,3	4,6-8,0
	Standard-abweichung	3,7	4,0
	Minimum	2	1
	Maximum	14	16
KfH Wiesbaden n=7	Mittelwert	$3,3 \pm 0,9$	$4,1 \pm 1,0$
	95 % Konfidenz-intervall	1,0-5,6	1,7-6,6
	Standard-abweichung	2,5	2,6
	Minimum	1	1
	Maximum	8	8

Nur im KfH Mainz wurden fünf Dialysepatienten (21%) mit auffälligen Angstsymptomen und sechs Dialysepatienten (25%) mit Depressionssymptomen beobachtet.

4.3.2 Lebensqualität gemäß WHOQOL-BREF-Fragebogen

38 Fragebögen konnten in die Auswertung zu Beginn der Beobachtungszeit einbezogen werden. Fünf Fragebögen wurden nicht zurückgegeben. Zwei Fragebögen waren wegen zu wenig beantworteten Fragen nicht auswertbar. Bei einem Patient konnte die Domäne „sozialen Beziehungen“ nicht ausgewertet werden. Die Ergebnisse der Auswertung wurden in eine Skala von 0-100 transformiert.

Im Allgemeinen war die Lebensqualität niedriger als von gesunden Personen. Nur in der Domäne „Umwelt“ konnten Dialysepatienten mit 76 Punkten vergleichbare Punktwerte wie die Normbevölkerung erzielen. Alle anderen Punktwerte waren knapp über der Hälfte der Skala von 0-100. Die physische Verfassung war mit 51 Punkten am niedrigsten (siehe Tabelle 4.3-9).

Tabelle 4.3-9 Lebensqualität von Dialysepatienten, gemessen mittels WHOQOL-BREF, transformiert in eine Skala von 0-100 zu Beginn der Beobachtungszeit

Dimensionen der Lebensqualität	WHOQOL-BREF-Skala 0-100 Punkte				
	Physische Verfassung	Psychische Verfassung	Soziale Beziehungen	Umwelt	Global
Anzahl der Patienten [n]	37	38	37	38	38
Mittelwert [Punkte]	51,2	61,5	59,9	75,7	53,6
Standardabweichung [Punkte]	16,7	20,1	23,9	15,8	18,6
Min. [Punkte]	18	21	0	19	13
Max. [Punkte]	89	96	100	94	88

Die Dialysepatienten beurteilten ihre Lebensqualität im Schnitt mit mittelmäßig und ihren Gesundheitszustand mit weder zufrieden noch unzufrieden:

Ergebnisse

Mittlerer Punktwert für die Lebensqualität: 3,31, für den Gesundheitszustand: 2,98

	Sehr schlecht	Schlecht	Mittig	Gut	Sehr gut
1. Wie würden Sie Ihre Lebensqualität beurteilen?	1	2	3	4	5

	Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden
2. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit?	1	2	3	4	5

©2000 World Health Organization, deutsche Version: Hogrefe Verlag

Abbildung 4.3-7 Ausschnitt aus dem WHOQOL-BREF-Fragebogen: Selbsteinschätzung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes von Dialysepatienten zu Beginn der Beobachtungszeit

Bei der Erhebung der Lebensqualität nach sechs Monaten wurden 34 Fragebögen zurückgegeben. In der Domäne „Soziale Beziehungen“ konnten nur 33 Datensätze ausgewertet werden. In allen Domänen war ein leichter Anstieg der Lebensqualität zu verzeichnen (siehe Tabelle 4.3-10).

Tabelle 4.3-10 Ergebnisse zur Lebensqualität von Dialysepatienten, gemessen mittels WHOQOL-BREF, transformiert in einer Skala von 0-100 am Ende der Beobachtungszeit

Dimensionen der Lebensqualität	WHOQOL-BREF-Skala 0-100 Punkte				
	Physische Verfassung	Psychische Verfassung	Soziale Beziehungen	Umwelt	Global
Anzahl der Patienten [n]	34	34	33	34	34
Mittelwert [Punkte]	54,2	64,7	65,9	76,8	52,2
Standardabweichung [Punkte]	18,1	17,3	19,8	13,5	18,8
Min. [Punkte]	25	25	25	44	13
Max. [Punkte]	89	92	100	100	75

Ergebnisse

Nach sechs Monaten schätzten die teilnehmenden Dialysepatienten ihre Lebensqualität und ihren Gesundheitszustand ähnlich ein.

Mittlerer Punktwert für die Lebensqualität: 3,24, für den Gesundheitszustand: 2,94

	Sehr schlecht	Schlecht	Mittelmäßig	Gut	Sehr gut
1. Wie würden Sie Ihre Lebensqualität beurteilen?	1	2	3	4	5

	Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden
2. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit?	1	2	3	4	5

©2000 World Health Organization, deutsche Version: Hogrefe Verlag

Abbildung 4.3-8 Ausschnitt aus dem WHOQOL-BREF-Fragebogen: Selbsteinschätzung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes von Dialysepatienten am Ende der Beobachtungszeit

Alter

Von 32 Dialysepatienten konnten zu Beginn als auch am Ende der Beobachtungszeit, Fragebögen ausgewertet und der Durchschnittswerte errechnet werden. Wie in Abbildung 4.3-9 dargestellt, waren in allen Domänen die Lebensqualitätswerte geringfügig besser für die Dialysepatienten <60 Jahre als die für die Patienten ≥60 Jahre.

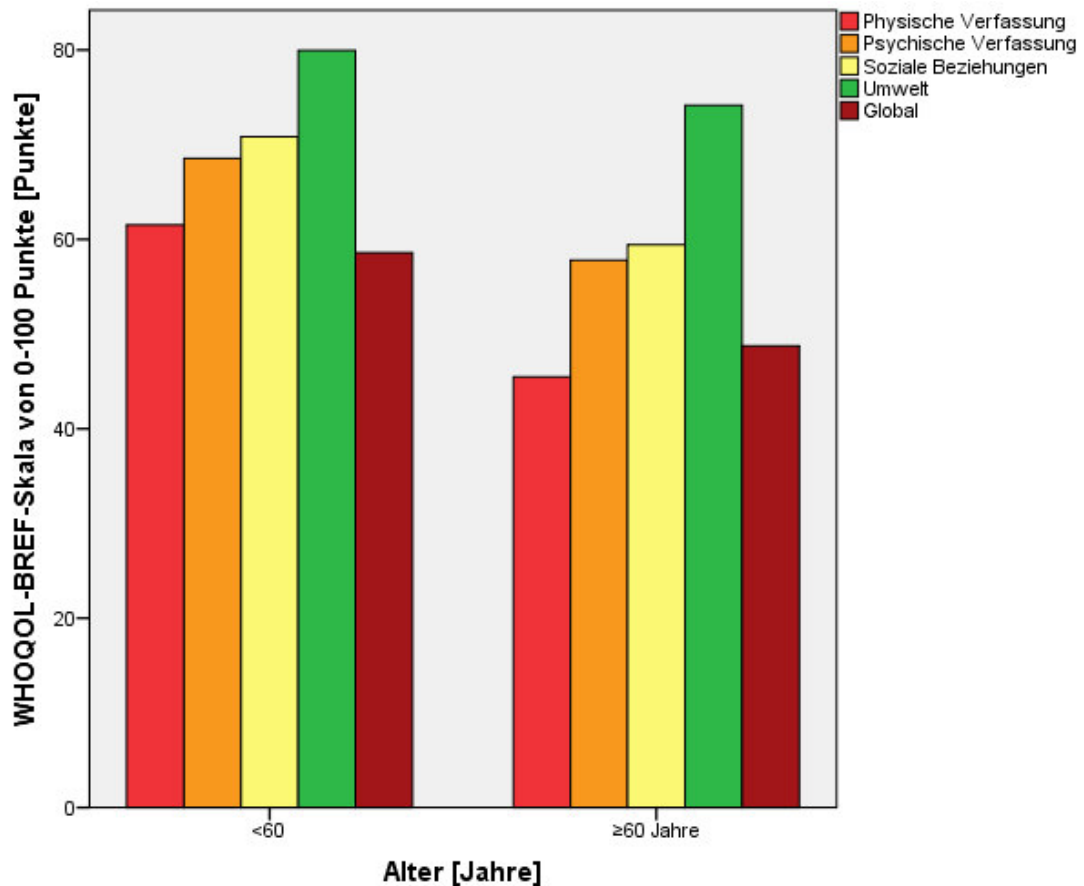


Abbildung 4.3-9 Balkendiagramm der Ergebnisse der Lebensqualität von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Alter ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen

Ergebnisse

In der Tabelle 4.3-11 sind die genauen Punktwerte für Dialysepatienten in Abhängigkeit des Alters (<60 Jahre, ≥60 Jahre) aufgezeigt. Je nach Domäne war ein Punktunterschied zwischen 6 und 11 zu beobachten. In der Domäne mit der „physischen Verfassung“ war, wie zu vermuten, ein deutlicher Unterschied festzustellen ($p < 0,004$).

Tabelle 4.3-11 Lebensqualität von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Alter ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen

Dimensionen der Lebensqualität	WHOQOL-BREF-Skala 0-100 Punkte				
	Alter [Jahre]	Mittelwert [Punkte]	Standardfehler [Punkte]	Min. [Punkte]	Max. [Punkte]
Physische Verfassung p<0,004	<60 n=16	61,5	4,1	27	88
	≥60 n=16	45,7	3,2	25	75
Psychische Verfassung p>0,141	<60 n=16	68,5	4,2	30	92
	≥60 n=16	59,0	4,7	25	92
Soziale Beziehungen p>0,102	<60 n=16	70,8	4,2	38	96
	≥60 n=15	59,4	5,3	21	100
Umwelt p>0,185	<60 n=16	80,0	2,8	48	92
	≥60 n=16	73,4	3,9	42	91
Global p>0,133	<60 n=16	58,6	4,7	13	81
	≥60 n=16	49,2	3,8	19	75

Geschlecht

Wie der Abbildung 4.3-10 zu entnehmen ist, gab es keine geschlechterspezifischen Unterschiede in der Lebensqualität bei 13 weiblichen und 19 männlichen Dialysepatienten.

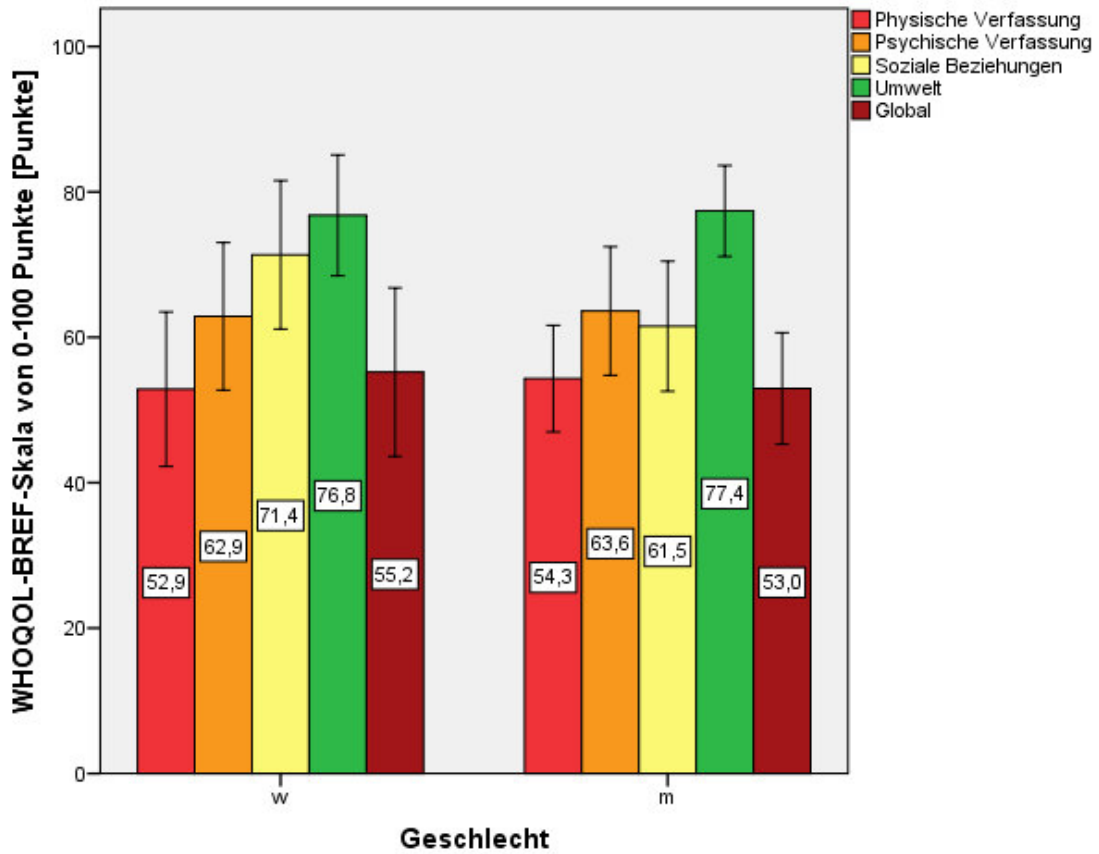


Abbildung 4.3-10 Balkendiagramm der Ergebnisse der Lebensqualität von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Geschlecht ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen

Wartelistenstatus

Dialysepatienten auf der Warteliste hatten die Tendenz zu einer höheren Lebensqualität als nicht-gelistete Dialysepatienten (siehe Abbildung 4.3-11).

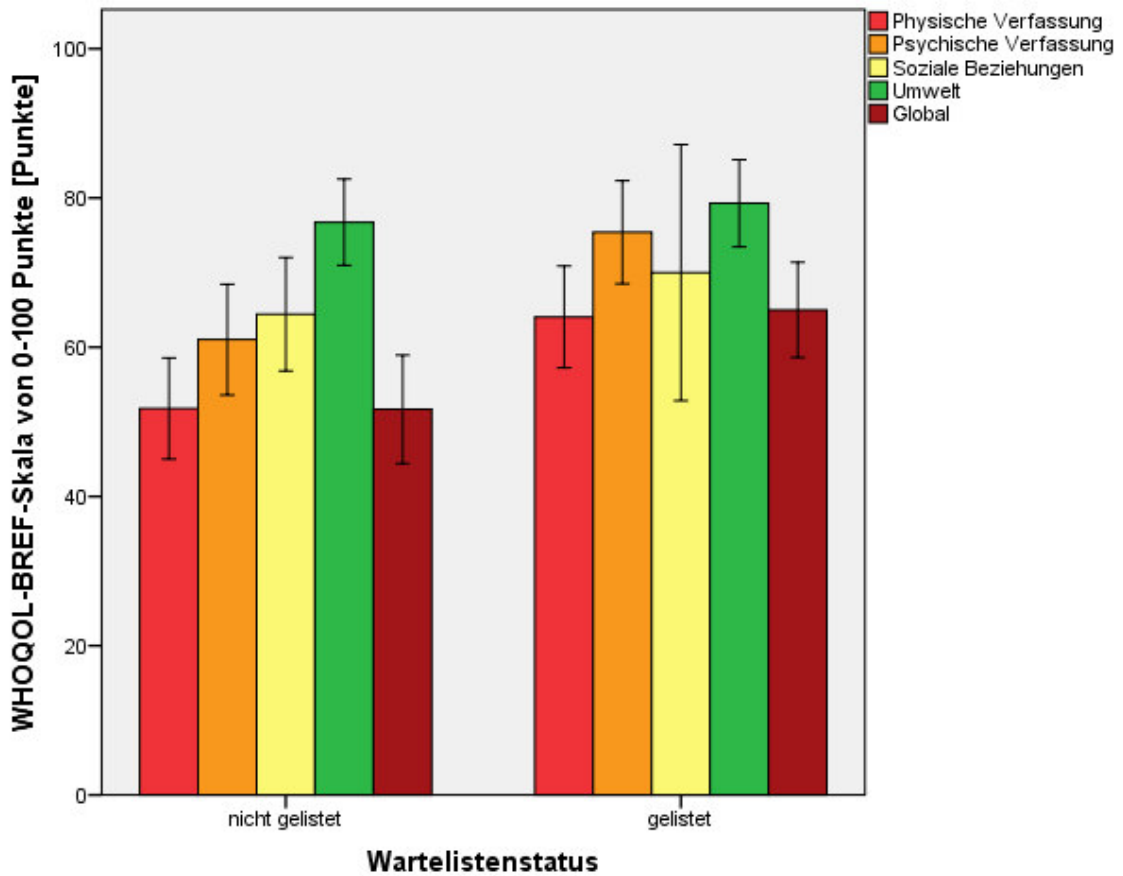


Abbildung 4.3-11 Balkendiagramm der Ergebnisse der Lebensqualität von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Wartelistenstatus ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen

Ergebnisse

Die in der Tabelle 4.3-12 dargestellten Punktwerte bestätigten die jeweils höhere Lebensqualität der gelisteten Dialysepatienten. Diese Dialysepatienten befanden sich unter anderem in einer besseren physischen Verfassung als die nicht gelisteten Dialysepatienten ($p < 0,021$). Der Unterschied betrug hier 12 Punkte.

Tabelle 4.3-12 Lebensqualität von Dialysepatienten in Abhängigkeit des Wartelistenstatus ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen

Dimensionen der Lebensqualität	WHOQOL-BREF-Skala 0-100 Punkte				
	Wartelistenstatus	Mittelwert [Punkte]	Standardfehler [Punkte]	Min. [Punkte]	Max. [Punkte]
Physische Verfassung p < 0,021	Nicht gelistet n=27	51,7	3,3	25	88
	Gelistet n=5	64,1	3,4	57	73
Psychische Verfassung p > 0,121	Nicht gelistet n=27	61,6	3,6	25	92
	Gelistet n=5	75,4	3,5	65	85
Soziale Beziehungen p > 0,575	Nicht gelistet n=26	64,4	3,8	21	100
	Gelistet n=5	70	8,6	38	88
Umwelt p > 0,464	Nicht gelistet n=27	76,2	2,8	42	92
	Gelistet n=5	79,3	2,9	70	88
Global p > 0,125	Nicht gelistet n=27	51,9	3,5	13	81
	Gelistet n=5	65	3,2	56	75

Dialysezentrum

Die Lebensqualität von Dialysepatienten der Zentren Universitätsmedizin Mainz und des KfH Mainz waren über die Domänen hinweg ähnlich. Die Dialysepatienten des KfH Wiesbaden hatten hingegen eine bessere Lebensqualität in allen Domänen. Insbesondere in der Domäne „Umwelt“ hatten sie einen Punktwert von 87 und einen niedrigen Standardfehler von 1,7 ($p > 0,059$). Große Schwankungen, wie in Abbildung 4.3-12 im Standardfehler erkennbar, war bei der Universitätsmedizin Mainz aufgrund der kleinen Subgruppe zu beobachten.

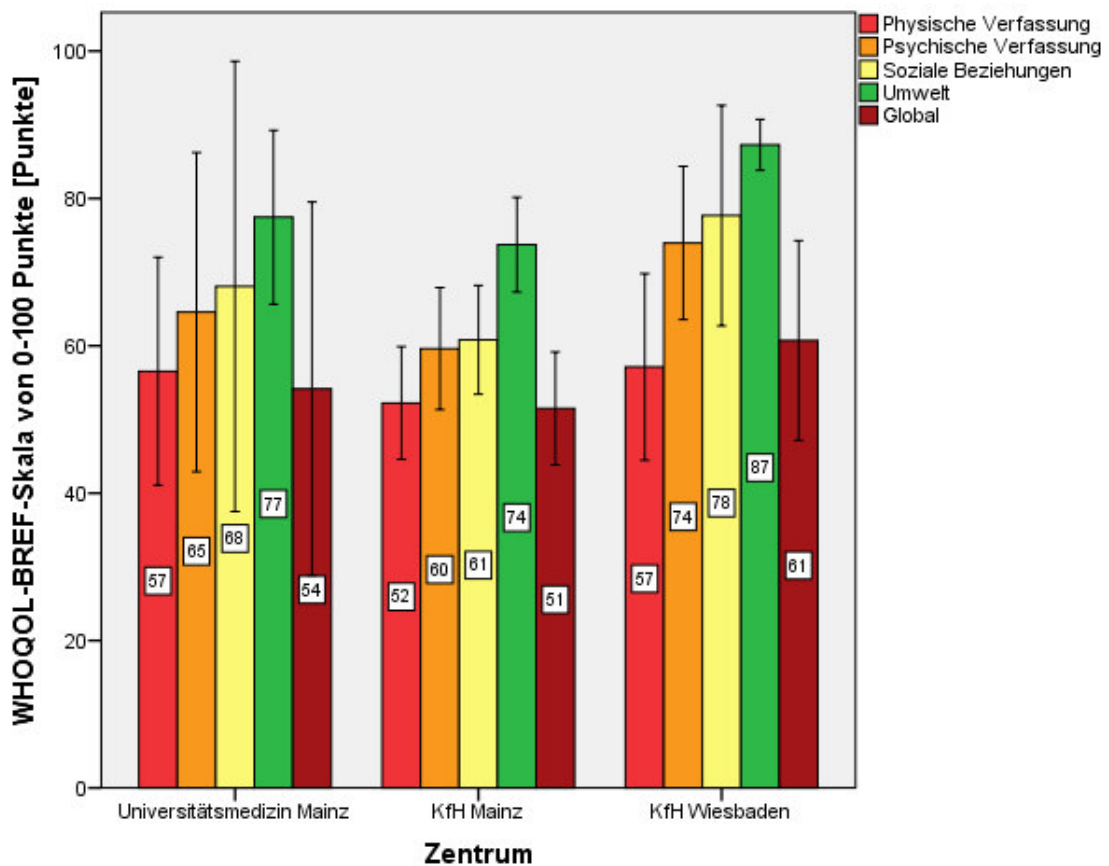


Abbildung 4.3-12 Balkendiagramm der Ergebnisse der Lebensqualität von Dialysepatienten in Abhängigkeit vom Zentrum ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen

4.3.3 Krankheitsspezifische Lebensqualität gemäß KDQOL-SF™-Fragebogen

Insgesamt wurden zu Beginn der Beobachtungszeit 39 KDQOL-SF™-Fragebögen ausgefüllt. Die Fragen zur sexuellen Funktion, beantworteten nur fünf Dialysepatienten. In der Tabelle 4.3-13 wurde die erhöhte Krankheitslast unter der Nierenerkrankung deutlich mit lediglich 42 Punkten. Die Erkrankung hatte auch einen Einfluss auf den Alltag (56 Punkte) und viele Dialysepatienten waren nicht mehr berufstätig (39 Punkte). Die Domänen „sozialen Beziehungen und Unterstützung“ hatten die höchsten Punktzahlen mit über 73 Punkten (siehe Tabelle 4.3-13).

Tabelle 4.3-13 Krankheitsspezifischen Lebensqualität von Dialysepatienten ermittelt mit dem KDQOL-SF™-Fragebogen mit einer Punkteskala von 0-100 zu Beginn der Beobachtungszeit

Dimensionen der krankheits-spezifischen Lebensqualität	KDQOL-SF™-Skala 0-100 Punkte				
	Anzahl der Patienten [n]	Mittelwert [Punkte]	Standardabweichung [Punkte]	Min. [Punkte]	Max. [Punkte]
Symptome/ Probleme	39	70,4	16,4	43	98
Auswirkung der Erkrankung auf den Alltag	39	55,5	18,7	19	97
Krankheitslast/Burden	39	42,0	22,8	0	88
Berufstätigkeit	36	38,9	43,3	0	100
Kognitive Funktionen	39	78,0	16,8	47	100
Soziale Beziehungen	39	74,8	15,1	33	90
Sexuelle Funktion	5	85,0	20,5	50	100
Schlafqualität	39	58,6	19,2	23	90
Soziale Unterstützung	39	73,9	19	33	100
Gesundheitszustand	38	54,7	21,2	10	100

Ergebnisse

Nach sechs Monaten konnte über die Domänen hinweg keine Veränderung der krankheitsspezifischen Lebensqualität beobachtet werden (s. Tabelle 4.3-14).

Tabelle 4.3-14 Krankheitsspezifischen Lebensqualität von Dialysepatienten ermittelt mit dem KDQOL-SF™-Fragebogen mit einer Punkteskala von 0-100 am Ende der Beobachtungszeit

Dimensionen der krankheitsspezifischen Lebensqualität	KDQOL-SF™-Skala 0-100 Punkte				
	Anzahl der Patienten [n]	Mittelwert [Punkte]	Standardabweichung [Punkte]	Min. [Punkte]	Max. [Punkte]
Symptome/Probleme	35	73,4	14,9	40	95
Auswirkung der Erkrankung auf den Alltag	35	56,1	19,7	19	97
Krankheitslast/Burden	35	43,8	23,9	0	88
Berufstätigkeit	33	42,4	45,3	0	100
Kognitive Funktionen	35	77,5	18,2	33	100
Soziale Beziehungen	35	79,2	13,5	33	100
Sexuelle Funktion	7	89,3	15,2	63	100
Schlafqualität	35	62,9	19,3	25	100
Soziale Unterstützung	35	74,3	13,6	50	100
Gesundheitszustand	35	58	35	10	90

4.3.4 Evaluation der Krankheitsdauer und der Multimorbidität

Im Durchschnitt litten die Niereninsuffizienten an bis zu drei Erkrankungen inklusive ihrer Nierenerkrankung und gingen durchschnittlich schon seit sieben Jahren regelmäßig zur Dialyse. Die Nierenerkrankung bestand bei den Dialysepatienten bereits seit 20 Jahren.

Tabelle 4.3-15 Erfassung der Multimorbidität von Dialysepatienten

Erfassung der Multimorbidität	Mittelwert	95% Konfidenzintervall	Standardabweichung	Min	Max
Anzahl an Komorbiditäten [n]	2	1-2	2	0	6
Dauer der Erkrankung [Jahre]	20	15-26	16	0	57
Dialysedauer [Jahre]	7	5-10	8	0	42

Wie in Tabelle 4.3-16 dargestellt, hatten 61% Dialysepatienten 2-5 Krankheiten.

Tabelle 4.3-16 Dichotomisierung gemäß der Multimorbidität im Dialysepatientenkollektiv

Anzahl an Erkrankungen [n]	Anzahl der Dialysepatienten n=36	
	[n]	[%]
≤1	11	31
2-5	22	61
≥6	3	8

Ergebnisse

Drei Viertel der Patienten hatten schon länger als sechs Jahre ihre Nierenerkrankung.

Tabelle 4.3-17 Dichotomisierung gemäß der Erkrankungsdauer im Dialysepatientenkollektiv

Erkrankungsdauer [Jahre]	Anzahl der Dialysepatienten n=36	
	[n]	[%]
≤1	3	8
2-5	6	16
≥6	28	76

Von 36 Dialysepatienten wurden, wie in Tabelle 4.3-18 dargestellt, 14 Patienten länger als sieben Jahre dialysiert.

Tabelle 4.3-18 Dichotomisierung der Dialysedauer im Dialysepatientenkollektiv

Dialysedauer [Jahre]	Anzahl der Dialysepatienten n=36	
	[n]	[%]
≤6	22	61
≥7	14	39

4.4 Korrelation der Angst-/Depressionsrate, Lebensqualität und des Krankheitsstadiums mit der Arzneimittelcompliance bei Dialysepatienten

4.4.1 Einfluss von Angst-/Depressionssymptomen auf die Arzneimittelcompliance

Von einem Dialysepatienten lagen nur Fragebögen zu Studienbeginn vor. Die daraus resultierenden Ergebnisse wurden bei dem betreffenden Dialysepatienten der Dosing Compliancerate gegenübergestellt. Bei allen anderen Dialysepatienten wurden die Mittelwerte der zu Studienbeginn und Studienende ausgefüllten Fragebögen berechnet.

Die Dosing Compliancerate lag bei 24 Dialysepatienten mit wenigen Angstsymptomen bei $42\% \pm 6\%$. Bei Dialysepatienten mit auffälliger Angstsymptomatik ($n=5$) war die Dosing Compliancerate bei $48\% \pm 15\%$. Aber wegen des hohen Standardfehlers konnte kein deutlicher Unterschied festgestellt werden ($p > 0,894$).

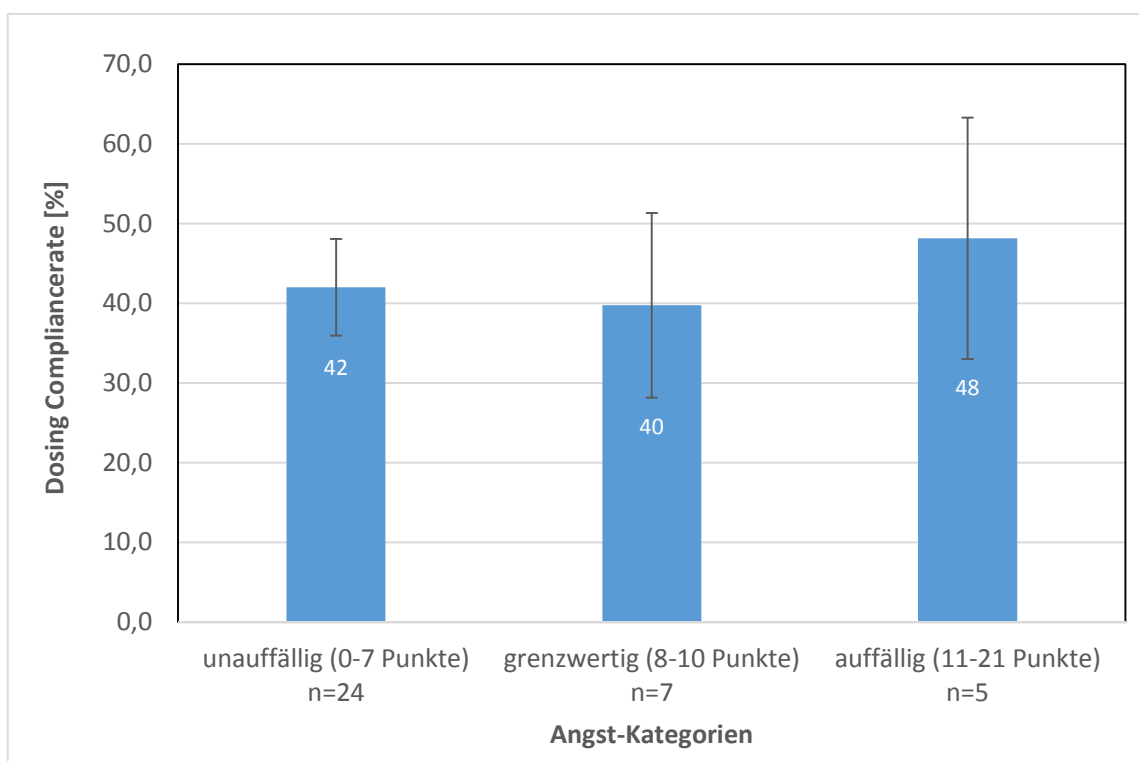


Abbildung 4.4-1 Einfluss einer Angst ermittelt mittels HADS-Fragebogen auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten

Ergebnisse

Ein umgekehrter Zusammenhang konnte für den Einfluss einer Depression auf die Dosing Compliancerate beobachtet werden. Wie graphisch dargestellt, lag die durchschnittliche Compliancerate Dialysepatienten mit unauffälliger Depressionssymptomatik bei $42\% \pm 5\%$. Bei Dialysepatienten mit auffälliger Depressionssymptomatik war die Dosing Compliancerate etwas geringer als bei den unauffälligen Dialysepatienten ($35\% \pm 13\%$). Allerdings war der Standardfehler sehr groß, so dass die Unterschiede nicht statistisch gesichert sind ($p > 0,84$).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es keinen deutlichen Einfluss der Angst/-und Depressionsrate auf die Dosing Compliancerate bei den Dialysepatienten gab.

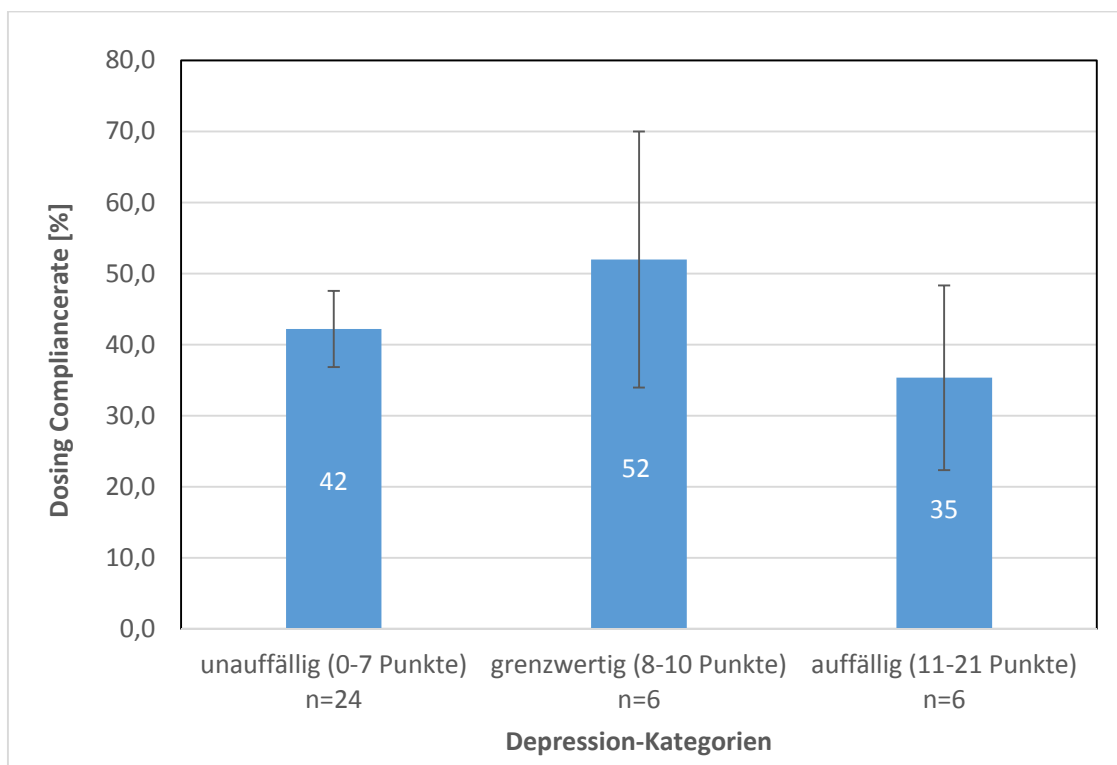


Abbildung 4.4-2 Einfluss einer Depression ermittelt mittels HADS-Fragebogen auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten

4.4.2 Einfluss der Lebensqualität auf die Arzneimittelcompliance

Um den Einfluss der Lebensqualität auf die Arzneimittelcompliance darzustellen wurde die Skala des WHOQOL-BREF-Fragebogens domänenspezifisch von 0 bis 100 Punkten auf der y-Achse für jede gemessene Dosing Compliancerate (x-Achse) aufgetragen. Wie aus der Abbildung 4.4-3 zu ersehen ist, konnte kein Einfluss der Lebensqualität auf die Dosing Compliancerate festgestellt werden. Unabhängig von der Dosing Compliancerate schwankten die mittleren Punktwerte für die Lebensqualität patientenindividuell.

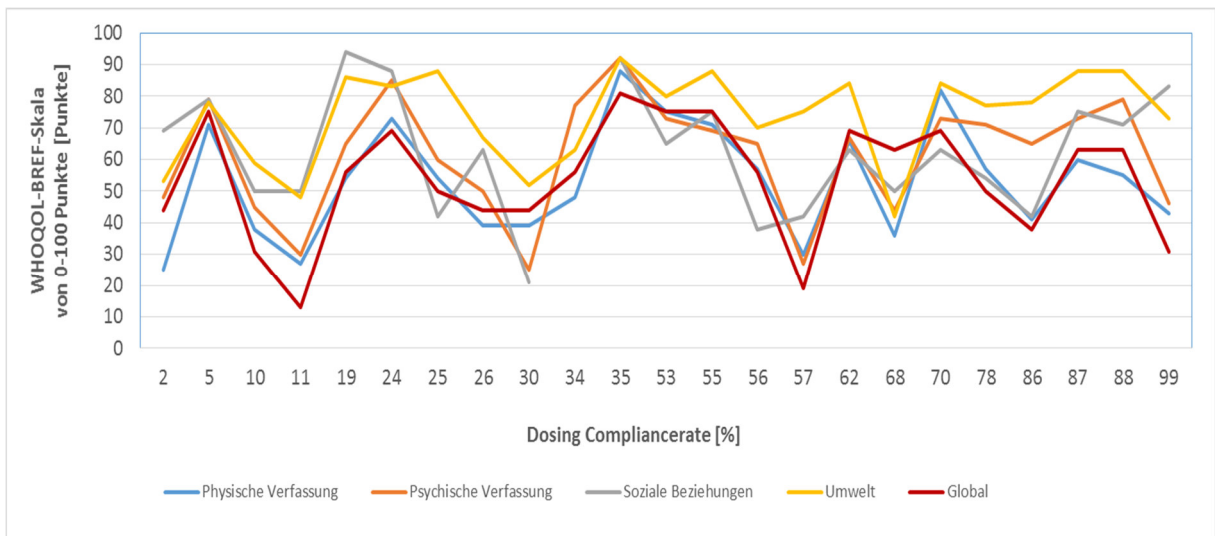


Abbildung 4.4-3 Einfluss der Lebensqualität ermittelt mittels WHOQOL-BREF-Fragebogen auf die Dosing Compliancerate bei Dialysepatienten

Einfluss der Krankheitslast/Burden auf die Dosing Compiancerate

In einem weiteren Streudiagramm ist dargestellt, dass auch die Krankheitslast/Burden keinen Einfluss auf die Dosing Compiancerate hatte.

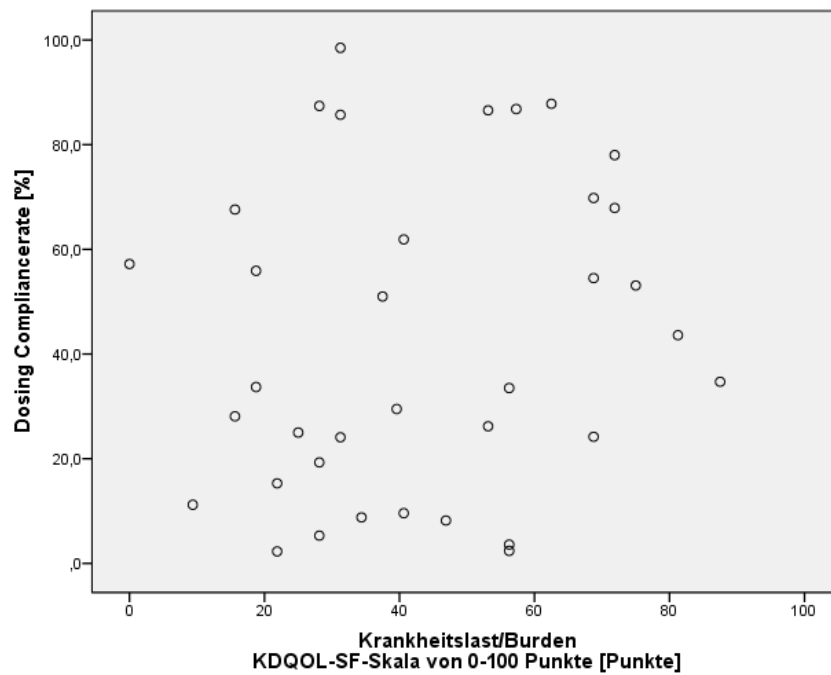


Abbildung 4.4-5 Einfluss der Krankheitslast/Burden, ermittelt mittels KDQOL-SFTM-Fragebogen auf die Dosing Compiancerate von Dialysepatienten

Einfluss der Berufstätigkeit auf die Dosing Compiancerate

Zur Berufstätigkeit gibt es lediglich nur zwei Items, die mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden können. Für eine positive Antwort gibt es 50 Punkte. Durch die durchschnittliche Berechnung der Punktwerte zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten kommen unter anderem Ergebnisse mit 25 und 75 Punkten zustande. Wenn ein Patient beispielsweise zwar in der Lage war ein Beruf auszuüben, aber sein Gesundheitszustand ihn daran gehindert hat, erreichte er 50 Punkte. Beim nächsten Ausfüllen war der Patient dann weder in der Lage ein Beruf auszuüben und der Gesundheitszustand hinderte ihn zusätzlich dran, wurden dem Patient null Punkte zugewiesen und es entstand ein Mittelwert von 25 Punkten.

Vier Dialysepatienten erhielten somit 25 Punkte und hatten eine auffällig geringe Dosing Compiancerate von $11\% \pm 3\%$. Allerdings konnte bei einem Punktwert von 100 ($n=9$) auch nur eine Dosing Compiancerate von $39\% \pm 10\%$ und bei einem Wert von null ($n=11$), eine Dosing Compiancerate von $48\% \pm 8\%$ beobachtet werden (Pearson-Korrelation: $p > 0,958$).

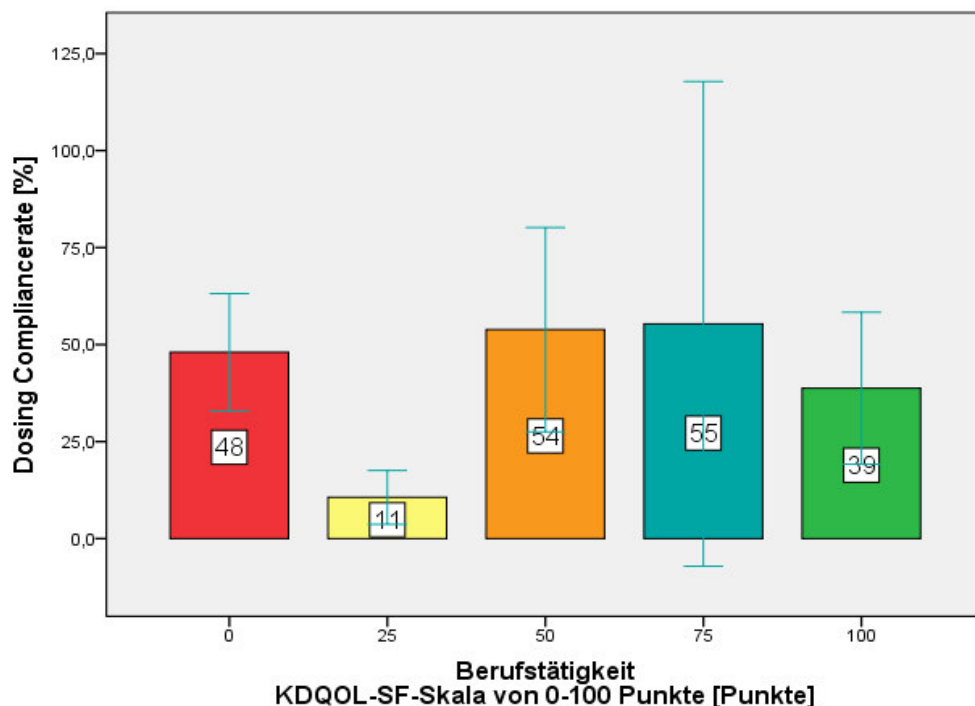


Abbildung 4.4-6 Einfluss der Berufstätigkeit, ermittelt mittels KDQOL-SFTM-Fragebogens auf die Dosing Compiancerate von Dialysepatienten

Ergebnisse

Einfluss der Krankheitsdauer auf die Dosing Compiancerate

Zwei Dialysepatienten deren Krankheitsdauer unter einem Jahr betrug, waren besser Dosing compliant als Dialysepatienten mit einer längeren Krankheitsgeschichte.

Die meisten rekrutierten Dialysepatienten hatten aber eine längere Krankheitsdauer als sechs Jahre und hatten eine durchschnittliche Compiancerate von lediglich 42% (n=28). Ein Einfluss der Krankheitsdauer konnte nicht festgestellt werden ($p > 0,106$).

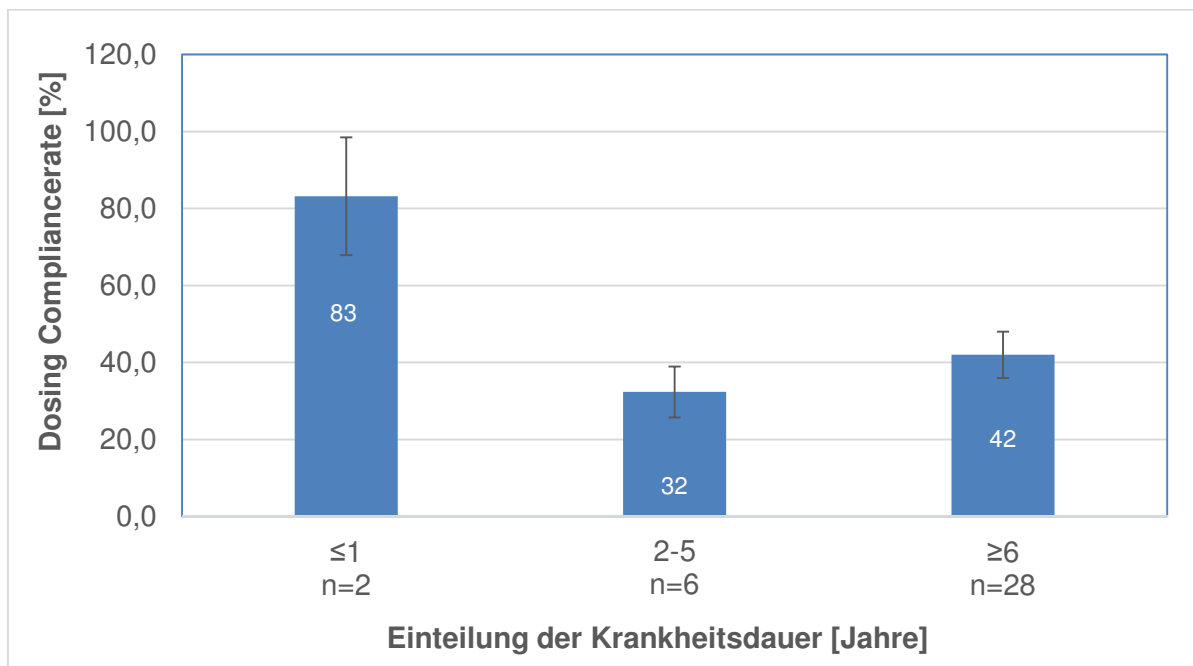


Abbildung 4.4-7 Einfluss der Krankheitsdauer ermittelt mittels KDQOL-SFTM-Fragebogen auf die Dosing Compiancerate von Dialysepatienten

Einfluss der Dialysedauer auf die Dosing Compliancerate

Die Dosing Compliancerate war von Dialysepatienten, die unter sechs Jahre dialysiert wurden, nur minimal besser mit $43\% \pm 7\%$ als von Dialysepatienten mit einer Dialysedauer über sieben Jahre ($40\% \pm 9\%$). Die Dialysedauer hatte folglich keinen Einfluss auf die Dosing Compliancerate ($p > 0,781$).

Tabelle 4.4-1 Einfluss der Dialysedauer ermittelt mittels KDQOL-SF™-Fragebogen auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten

Dosing Compliancerate (DC)	≤6 Jahre	≥7 Jahre
	n=20	n=14
	[%]	[%]
Mittelwert	43±7	40±9
95%-Konfidenzintervall	29-57	22-59
Standardabweichung	30	32
Minimum	2	2
Maximum	99	88
Häufigkeit der DC-Rate	[%]	[%]
<80%	85 (n=17)	79 (n=11)
≥80%	15 (n=3)	21 (n=3)

Ergebnisse

Einfluss der Anzahl an Erkrankungen auf die Dosing Compliancerate

Dialysepatienten, die bezüglich ihrer Erkrankung nur die Grunderkrankung angaben, zeigten eine Dosing Compliancerate von 34%±9% auf. Dialysepatienten mit zwei bis fünf dokumentierten Erkrankungen wiesen eine höhere Compliancerate von 42%±6% auf. Bei über fünf dokumentierten Komorbiditäten ist die Compliancerate von 83%±11% am höchsten ($p < 0,036$). Je mehr Erkrankungen vorlagen umso höher war die Dosing Compliancerate (Pearson-Korrelation: $p < 0,013$).

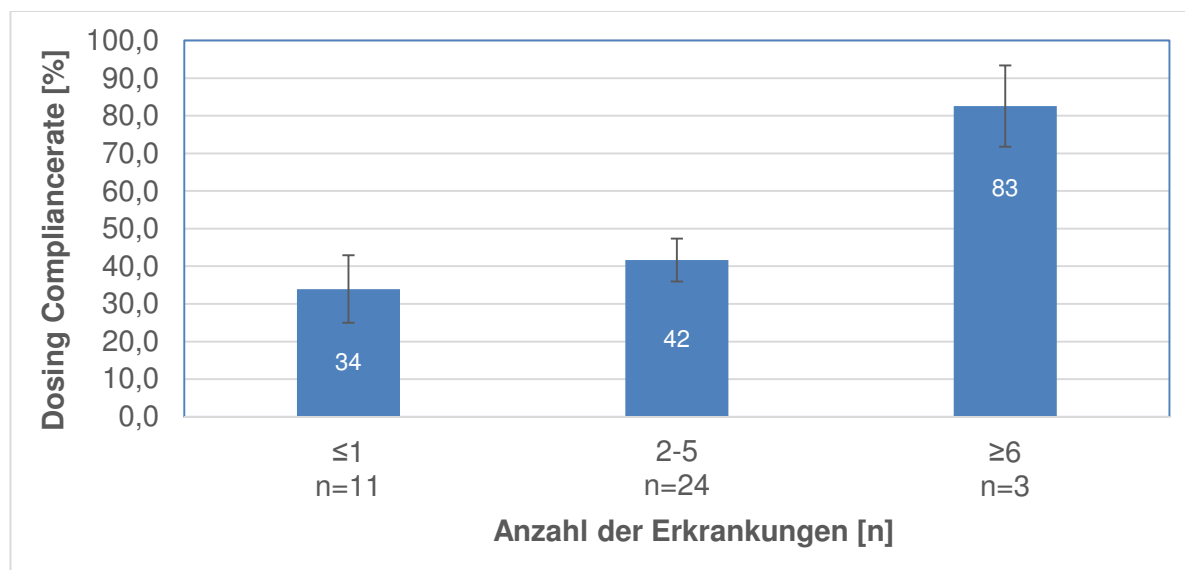


Abbildung 4.4-8 Einfluss der Zahl der Erkrankungen ermittelt mittels KDQOL-SF™ - Fragebogen auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten

In Tabelle 4.4-2 sind die Dialysepatienten dichotomisiert in compliant/ nicht-compliant in Abhängigkeit der Anzahl an Erkrankungen. Es zeigte sich trotz der kleinen Subgruppe an Compliern eine Tendenz ab, dass sich unter den Patienten, die sich selbst als multimorbide einstufen, mehr Compliern (gemäß DC-Rate) befanden ($p > 0,077$).

Tabelle 4.4-2 Dichotomisierung der Dialysepatienten in compliant/nicht-compliant in Abhängigkeit der Anzahl an Erkrankungen

Anzahl Erkrankungen [n]	Patienten-anzahl	Compliant	Nicht-Compliant
≤1	[n]	1	10
	[%]	9	91
2-5	[n]	3	19
	[%]	14	86
≥6	[n]	2	1
	[%]	67	33

4.5 Evaluation der Arzneimittelcompliance mittels MEMS™ bei Leberzirrhosepatienten

Auch bei den Leberzirrhosepatienten wurden verschiedene Compliance- und Frequenzmuster beobachtet, die in den folgenden Chronologie- und Kalender-Diagrammen exemplarisch aufgezeigt werden.

Compliancemuster bei Leberzirrhosepatienten

1. Compliancemuster mit einer Nicht-Einnahme der Tabletten über den gesamten Beobachtungszeitraum

Das Chronologie-Diagramm in Abbildung 4.5-1 ist einem Patienten zu zuordnen, der über die Beobachtungszeit fast keine Propranolol-Tablette aus dem MEMS™-Behälter entnommen hatte.

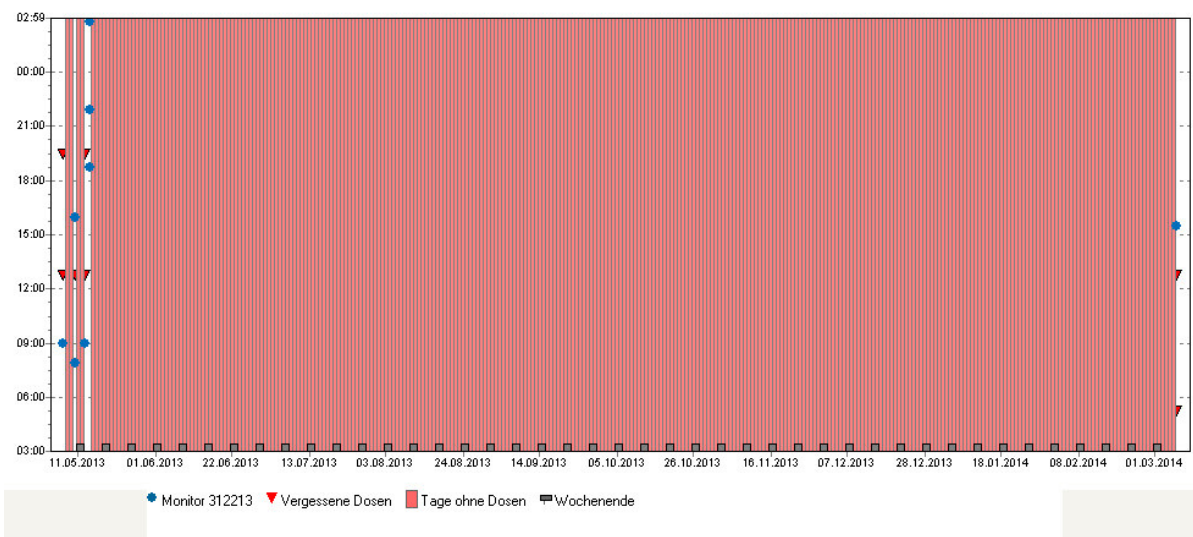


Abbildung 4.5-1 Chronologie-Diagramm eines Leberzirrhosepatienten mit Nicht-Einnahme der Tabletten

2. Compliancemuster mit nicht regelhafter Tabletteneinnahme

In Abbildung 4.5-2 ist eine unregelmäßige Einnahme eines Patienten gemäß MEMS™ Auswertung dargestellt. Er hatte sechs Drug Holidays und eine variierende Anzahl an Einnahmen. Wegen fehlender Fragebögen musste er im Juni und Juli angerufen werden. Wegen eines Termins am Ende der Beobachtungszeit wurde er Ende August erneut angerufen. Nach den Telefonanrufen wurden jeweils für einen kurzen Zeitraum die Propranolol-Tabletten eingenommen.

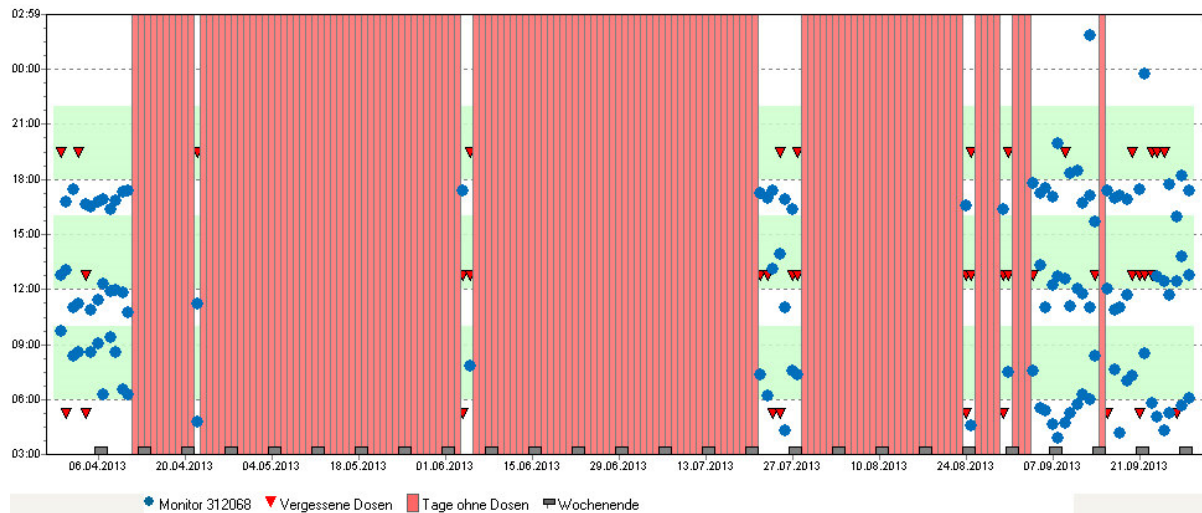


Abbildung 4.5-2 Chronologie-Diagramm eines Leberzirrhosepatienten mit nicht regelhafter dreimal täglicher Einnahme von Propranolol-Tabletten

3. Compliancemuster mit Wechsel zur Dosette

Ein Patient (s. Abbildung 4.5-3) entnahm am Anfang die Tabletten, wenn auch nicht Timing compliant, aus dem MEMS™-Behältnis ein. Die Mittagsdosis wurde im ersten Monat häufiger vergessen. Der Patient wechselte ohne Rücksprache zur Dosette. Die Tabletten wurden abends für ein- oder zwei Tage vorgerichtet.

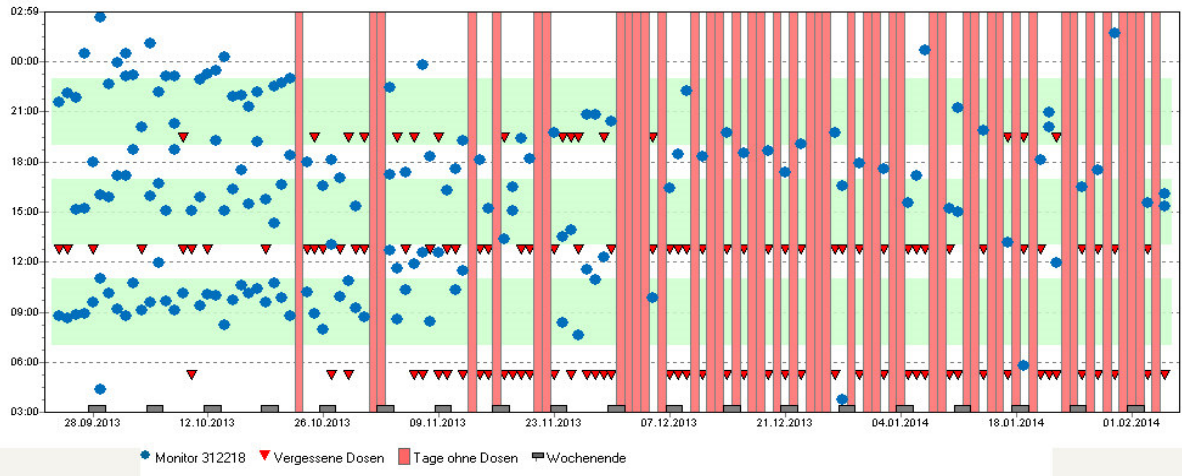


Abbildung 4.5-3 Chronologie-Diagramm eines Leberzirrhosepatienten mit Wechsel zur Dosette

4. Compliancemuster mit Drug Holidays

In Abbildung 4.5-4 ist das Compliancemuster eines Patienten mit sieben Drug Holidays dargestellt. Nach drei Monaten variierten die Anzahl und die Uhrzeit der Einnahmen.

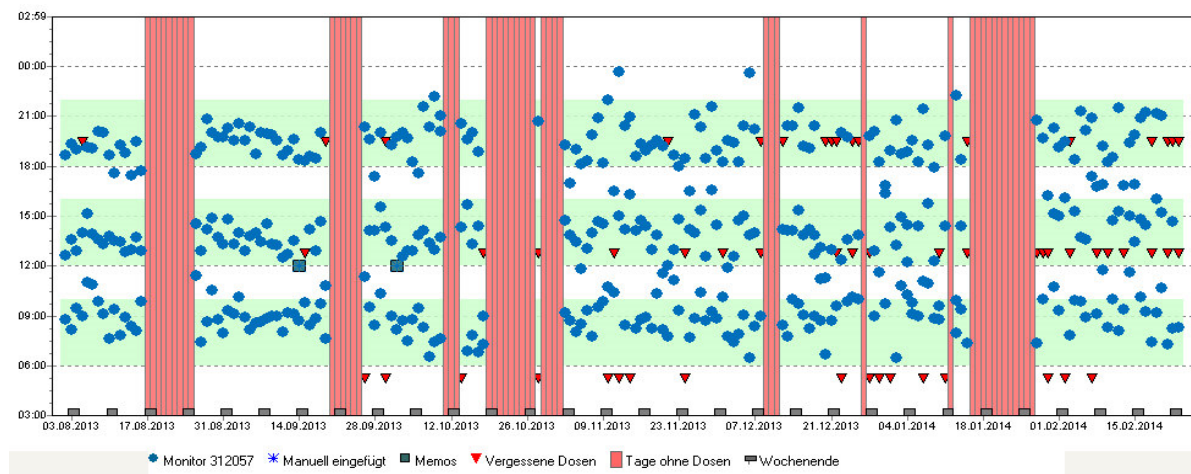


Abbildung 4.5-4 Chronologie-Diagramm eines Leberzirrhosepatienten mit nicht regelhafter dreimal täglicher Einnahme und Drug Holidays von Propranolol-Tabletten

5. Compliancemuster mit einer regelhaften Einnahme

Das Chronologie-Diagramm, Abbildung 4.5-5, ist eine beispielhafte Darstellung für Patienten, die die Tabletten entsprechend der Verordnung einnahmen. Die straffierte Fläche markiert den Urlaub des Patienten (=Non-Monitoring Perioden). Für diese Zeiträume benutzte der Patient eine Dosette. An den Wochenenden nahm der Patient morgens zu einer späteren Uhrzeit die Tabletten ein.

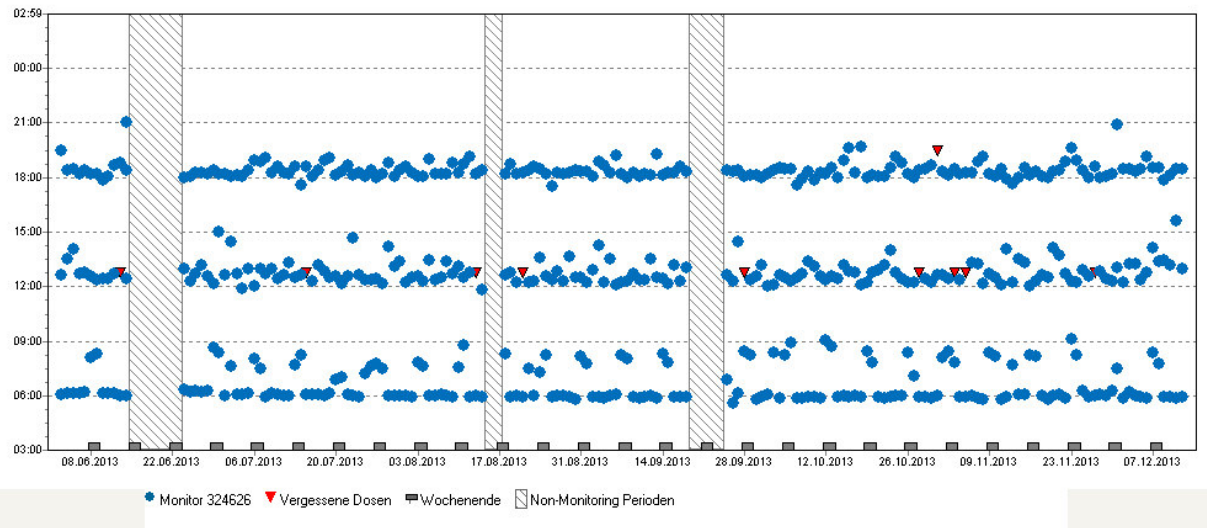


Abbildung 4.5-5 Chronologie-Diagramm eines Leberzirrhosepatienten mit regelhafter dreimal täglicher Einnahme von Propranolol-Tabletten Teil 1

Ergebnisse

Ein vorbildhaftes Einnahmeverhalten eines weiteren Patienten ist im Kalender-Diagramm Abbildung 4.5-6 und im Chronologie-Diagramm, Abbildung 4.5-7, dargestellt. Der Leberzirrhosepatient nahm über den gesamten Beobachtungszeitraum seine Tabletten konstant mit wenigen Ausnahmen zur selben Uhrzeit ein. Es wurde nur einmal eine Einnahme vergessen. Der Patient war als Dosing-/Taking- und Timing compliant einzustufen.

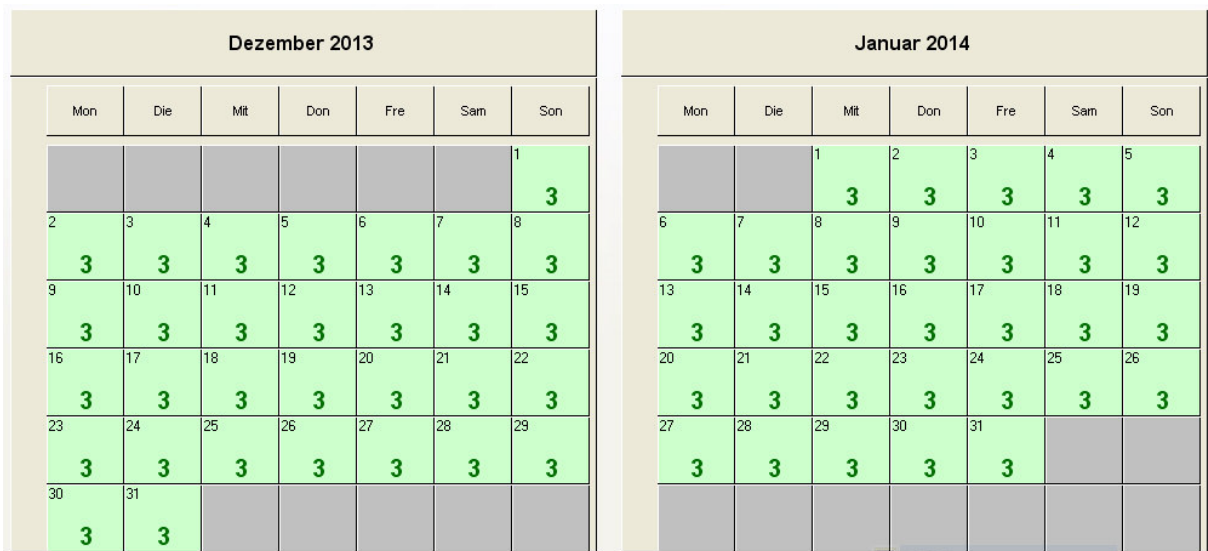


Abbildung 4.5-6 Kalender-Diagramm eines Leberzirrhosepatienten mit regelhafter dreimal täglicher Einnahme von Propranolol-Tabletten

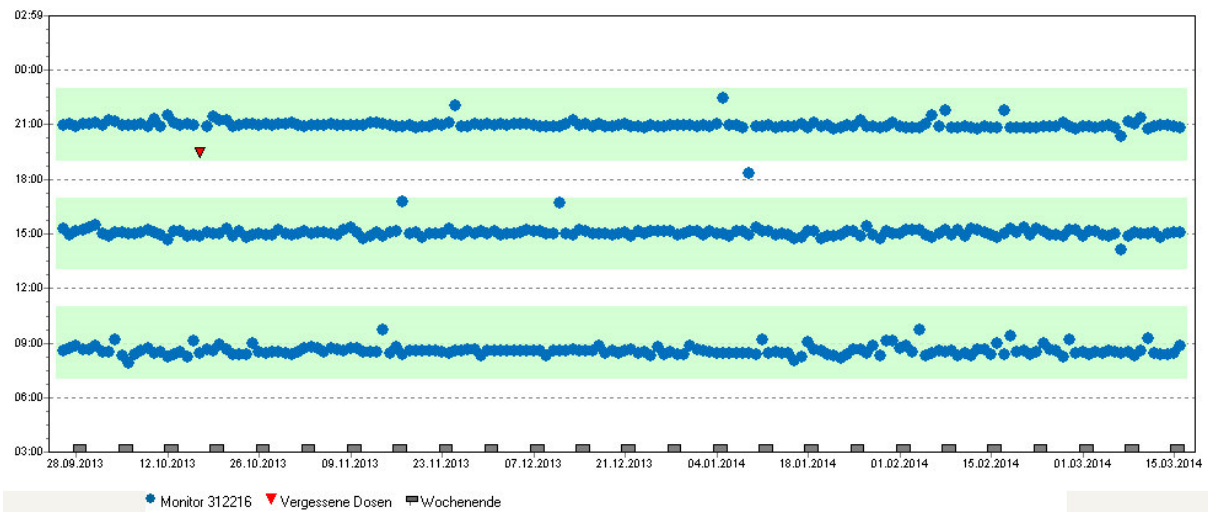


Abbildung 4.5-7 Chronologie-Diagramm eines Leberzirrhosepatienten mit regelhafter dreimal täglicher Einnahme von Propranolol-Tabletten

4.5.1 Dosing-/Taking-/Timing-Compliance und Drug Holidays

Sechs Patienten benutzten das MEMS™ nicht entsprechend der Information aus dem Aufklärungsgespräch. Die mit MEMS™ gemessenen Daten mussten wegen der Verwendung einer Dosette anhand des Dokumentationsbogens und der vorliegenden Daten in der Software Power View® angepasst werden. Für fünf Patienten konnte auf diese Art und Weise die Dosing und Taking Compliance berechnet werden. Da die Daten keine Rückschlüsse auf den Zeitpunkt der Einnahme zuließen, konnte die Timing Compliance nicht ausgewertet werden. Ein Patient verwendete einen Wochendosette. Hier konnte anhand der Angaben im Dokumentationsbogen nur die Taking Compliance berechnet werden.

Dosing Compliance (Primäre Zielgröße)

Wie in Tabelle 4.5-1 dargestellt, betrug die Dosing Compliancerate 60,6%. Von den 33 Leberzirrhosepatienten wurden 23 Patienten (70%) als nicht-compliant und 10 Patienten (30%) als compliant eingestuft.

Tabelle 4.5-1 Dosing Compliance von Leberzirrhosepatienten ermittelt für Propranolol-Tabletten mit MEMS™, n=33

Dosing Compliancerate (DC)	[%]
Mittelwert	60,6
95%-Konfidenzintervall	48,7-72,5
Standardabweichung	33,5
Median	68,3
Minimum	0,0
Maximum	99,4
Häufigkeit der DC-Rate	[%]
<80%, n=23	70
≥80%, n=10	30

Taking Compliance

Die Taking Compliancerate war, wie zu erwarten, um einige Prozentpunkte höher als die Dosing Compliancerate. Mit einer Taking Compliance Rate von 90%-110% wurden 12 (35%) von 34 Leberzirrhosepatienten als compliant eingestuft.

Tabelle 4.5-2 Taking Compliance von Leberzirrhosepatienten ermittelt für Propranolol-Tabletten mit MEMS™, n=34

Taking Compliancerate (TC)	[%]
Mittelwert	74,6
Standardabweichung	30,1
Median	87,8
25% -75% Perzentile	60,2-96,4
Minimum	0,2
Maximum	100,0
Häufigkeit der TC-Rate	[%]
<90%, n=22	65
90%-110%, n=12	35

Ergebnisse

Timing Compliance

Die Timing Compliancerate lag für die Leberzirrhosepatienten zwischen der Taking- und Dosing Compliancerate mit einem Median von 75,0%. Eine Timing Compliancerate $\geq 80\%$ wiesen sieben (26%) von 27 Patienten auf und wurden somit als Timing compliant eingestuft.

Tabelle 4.5-3 Timing Compliance von Leberzirrhosepatienten ermittelt für Propranolol-Tabletten mit MEMS™, n=27

Timing Compliancerate (TC)	[%]
Mittelwert	63,6
Standardabweichung	30,8
Median	75,0
25% -75% Perzentile	49,1-81,7
Minimum	0,0
Maximum	99,6
Häufigkeit der TiC-Rate	[%]
<80%, n=20	74
$\geq 80\%$, n=7	26

Tageszeitbezogene Analyse der Timing Compliance

Wie in Tabelle 4.5-4 dargestellt, konnten für 24 Patienten die tageszeitbezogene Timing Compliance ausgewertet werden. Drei Leberzirrhosepatienten hatten eine Timing Compliance von null Prozent und wurden von dieser Auswertung ausgeschlossen. Morgens fanden die meisten korrekten Einnahmen im Zeitintervall (± 2 h) mit 35,4% (CI:31,2%-39,7%) statt. Je nach Patient wurden mehr Dosierungen mittags oder abends nicht zeitgerecht eingenommen.

Tabelle 4.5-4 Tageszeitbezogene Analyse der Timing Compliance von Leberzirrhosepatienten für Propranolol-Tabletten, n=24

Tageszeiten	Mittelwert	95% Konfidenzintervall	Standardabweichung	Median	Min	Max
Morgens [%]	35,4	31,2-39,7	10,0	34,6	15,0	55,0
Mittags [%]	32,2	28,5-35,8	33,7	8,7	4,9	47,0
Abends [%]	32,3	29,4-35,3	6,93	33,3	8,3	42,0

Ergebnisse

Drug Holidays

Die Propranololtherapie wurde von 36% der Leberzirrhosepatienten (n=12) Intervalle ≥ 48 h unterbrochen. Der überwiegende Anteil der Patienten 64% (n=21) nahm die Arzneimitteltherapie ohne Drug Holidays ein.

Tabelle 4.5-5 Drug Holidays von Leberzirrhosepatienten ermittelt für Propranolol-Tabletten mit MEMSTM, n=33

Drug Holidays (DH)	Anzahl der DH
Mittelwert	2
Standardabweichung	3,7
Median	0
25%-75%-Perzentil	0-2,5
Minimum	0
Maximum	13
Häufigkeit der DH	[%]
≥ 1 , n=12	36
< 1 , n=21	64

Ergebnisse

Dosing-/Taking-/Timing- Compliance und Drug Holidays

Wie der Tabelle 4.5-6 dargestellt, wurde hier die Dichotomisierung in compliant und non-compliant nur für Leberzirrhosepatienten vorgenommen für die alle Complianceparameter vorlagen. Zusammenfassend ist festzustellen, dass neun Leberzirrhosepatienten (33%) als Dosing compliant, 10 Leberzirrhosepatienten (37%) als Taking compliant und sieben Leberzirrhosepatienten als Timing compliant eingestuft werden konnten. Der überwiegende Patientenanteil 70% (n=19) hatte keine Drug Holidays zu verzeichnen.

Tabelle 4.5-6 Häufigkeit der Leberzirrhosepatienten, dichotomisiert nach Dosing/Taking/Timing/Drug Holiday compliant (c) bzw. non-compliant (nc), n=27

Häufigkeit der Leberzirrhosepatienten	DC		TC		TiC		DH	
	<80%	≥80%	<90%	90%-110%	<80%	≥80%	≥1	<1
Kategorie	nc	c	nc	c	nc	c	nc	c
[n]	18	9	17	10	20	7	8	19
[%]	67	33	63	37	74	26	30	70

In der folgenden Tabelle 4.5-7 ist die Anzahl der Leberzirrhosepatienten dargestellt, die in zwei und mehr mit MEMS™ gemessenen Complianceparametern als compliant dichotomisiert wurden. Ein Patient war Taking und Timing compliant. Drei Patienten waren Dosing, Taking und Drug Holidays compliant. Von 27 Leberzirrhosepatienten waren sechs Patienten (22%) in allen gemessenen Complianceparametern compliant.

Tabelle 4.5-7 Anzahl am Leberzirrhosepatienten, die in ≥2 Complianceparametern als compliant (c) dichotomisiert wurden (nc=non-compliant)

Anzahl complianter Patienten		DC	TC	TiC	DH
[n]	[%]	≥80%	90%-110%	≥80%	<1
1	4	nc	c	c	nc
3	11	c	c	nc	c
6	22	c	c	c	c

Alter

Wie in Tabelle 4.5-8 und in Abbildung 4.5-8 dargestellt, wurde kein deutlicher Unterschied in der Dosing Compliance zwischen Leberzirrhosepatienten <60 Jahren und ≥60 Jahren beobachtet.

Tabelle 4.5-8 Einfluss der Determinante Alter auf die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten ermittelt für Propranolol-Tabletten mit MEMS™

Dosing Compliancerate (DC)	<60 Jahre	≥60 Jahre
	n=23	n=10
	[%]	[%]
Mittelwert	58±7	67±9
95%-Konfidenzintervall	42-73	46-88
Standardabweichung	35	30
Minimum	0	4
Maximum	99	98
Häufigkeit der DC-Rate	[%]	[%]
<80%	74 (n=17)	60 (n=6)
≥80%	26 (n=6)	40 (n=4)

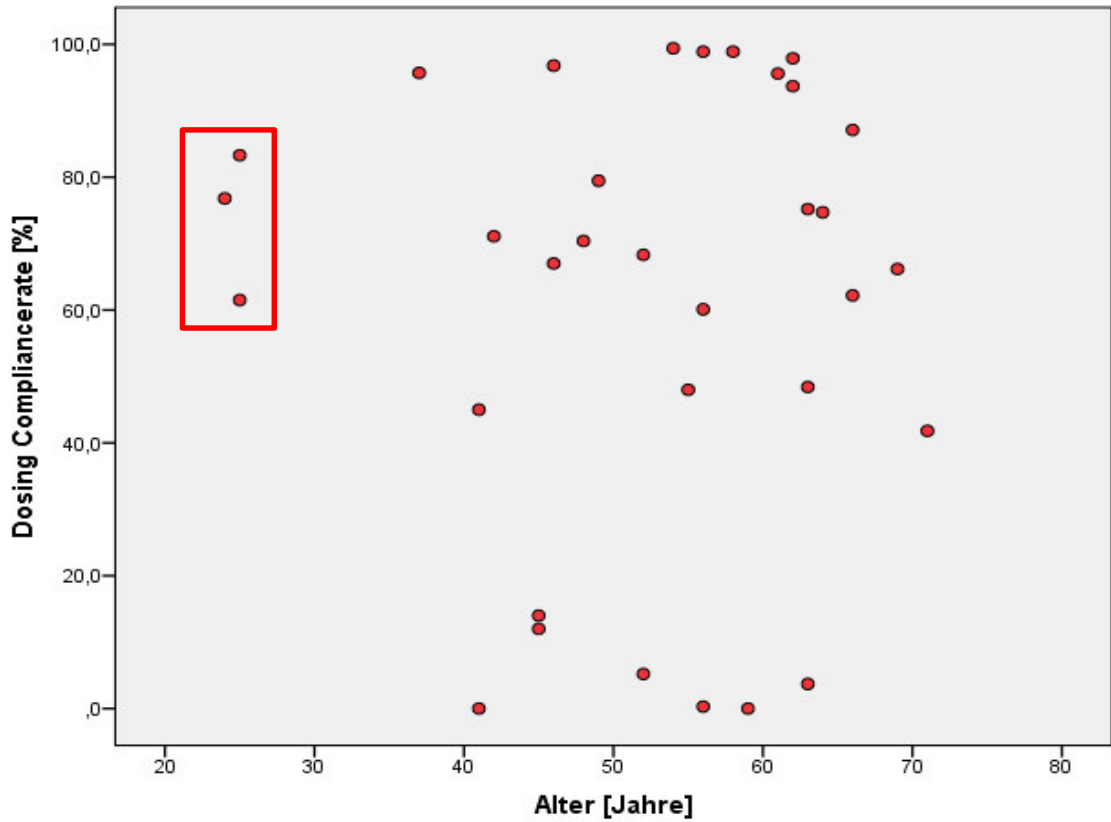


Abbildung 4.5-8 Streudiagramm der Dosing Compliancerate in Abhängigkeit vom Alter der Leberzirrhosepatienten ermittelt für Propranolol-Tabletten mit MEMS™

Im Gegensatz zu Dialysepatienten zeigten drei Leberzirrhosepatienten im Alter zwischen 24-25 Jahren eine Dosing Compliancerate von 62-83% (rot markiert).

Ergebnisse

Geschlecht

Hinsichtlich des Geschlechts konnte kein Unterschied in der Dosing Compliance bei den Leberzirrhosepatienten beobachtet werden. Elf weibliche Leberzirrhosepatienten zeigten eine Dosing Compliancerate von $59\% \pm 12\%$. Die männlichen Leberzirrhosepatienten hatten eine ähnliche Dosing Compliancerate von $61\% \pm 7\%$. Als Dosing compliant konnten von beiden Subgruppen jeweils fünf Patienten als compliant dichotomisiert werden.

Tabelle 4.5-9 Einfluss der Determinante Geschlecht auf die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten ermittelt für Propranolol-Tabletten mit MEMS™

Dosing Compliancerate (DC)	w	m
	n=11	n=22
	[%]	[%]
Mittelwert	59±12	61±7
95%-Konfidenzintervall	33-86	47-75
Standardabweichung	40	31
Minimum	0	0
Maximum	99	99
Häufigkeit der DC-Rate	[%]	[%]
<80%	54 (n=6)	77 (n=17)
≥80%	46 (n=5)	23 (n=5)

Wartelistenstatus

Die Determinante Wartelistenstatus hatte, wie in Tabelle 4.5-10 dargestellt, auf die Dosing Compliancerate ebenfalls keinen Einfluss.

Tabelle 4.5-10 Einfluss der Determinante Wartelistenstatus auf die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten ermittelt für Propranolol-Tabletten mit MEMS™

Dosing Compliancerate (DC)	Nicht gelistet	Gelistet
	n=23	n=10
	[%]	[%]
Mittelwert	62±6	57±13
95%-Konfidenzintervall	49-75	27-86
Standardabweichung	30	41
Minimum	0	0,0
Maximum	99	99
Häufigkeit der DC-Rate	[%]	[%]
<80%	74 (n=17)	40 (n=6)
≥80%	6 (n=6)	60 (n=4)

4.5.2 Pharmacy Refill

Tabelle 4.5-11 zeigt eine deutliche Differenz der Mediane der Compliancerate gemäß Pharmacy Refill und Taking Compliancerate mittels MEMS™. Der Median der Taking Compliancerate lag bei 87,8% und der Pharmacy Refill Rate bei 96,3%. Differenzen von mehr als 20% wurden bei sechs Leberzirrhosepatienten beobachtet (pLTx_09/12/13/15/32/33; s. Tabelle 4.5.12 und Abbildung 4.5-9). Bei Nichtberücksichtigung dieser sechs Patienten, betrug der Median der Taking Compliancerate danach 89,1% und 94,8% bei Pharmacy Refill Rate. Die Mediane zeigten demnach keine deutlichen Unterschiede mehr auf. Als Taking compliant wurden 12 (35%) der 34 Leberzirrhosepatienten eingestuft. Ermittelt aus dem Pharmacy Refill fiel auch die Compliance-Dichotomisierung, wie in Tabelle 4.5-13 dargestellt, deutlich höher aus. Insgesamt waren 22 (65%) der 34 Leberzirrhosepatienten als compliant einzustufen. Sieben Patienten hatten eine Taking Compliancerate zwischen 85% und 90% und fielen knapp unter die Taking Compliance Grenze von 90%. Die Pharmacy Refill Rate dieser ausgewählten Patientengruppe lagen über 90% (pLTx_14/21/24/25/29/40/42). Für fünf von sechs Patienten mit einer Differenz >20% zwischen Taking- und Pharmacy Refill Compliancerate betrug die Compliancerate gemäß Pharmacy Refill >90%. Abzüglich dieser Patientengruppe stimmt der Pharmacy Refill mit der Taking Compliance gut überein.

Tabelle 4.5-11 Wilcoxon-Vorzeichenrangtest für abhängige Stichproben bezüglich der Differenz der Mediane von Taking Compliancerate und Pharmacy Refill

Hypothesentestübersicht			
Nullhypothese	Test	Signifikanz	Entscheidung
Der Median der Differenzen zwischen TC und PR ist gleich 0.	Wilcoxon vorzeichenrangtest bei verbundenen Stichproben	0,004	Nullhypothese ablehnen

Ergebnisse

Im Streudiagramm, Abbildung 4.5-9, ist graphisch hervorgehoben, dass für Leberzirrhosepatienten mit einer sehr niedrigen Taking Compliancerate gemessen mit MEMS™, gemäß Pharmacy Refill eine höhere Compliancerate beobachtet wurde (rote Markierung).

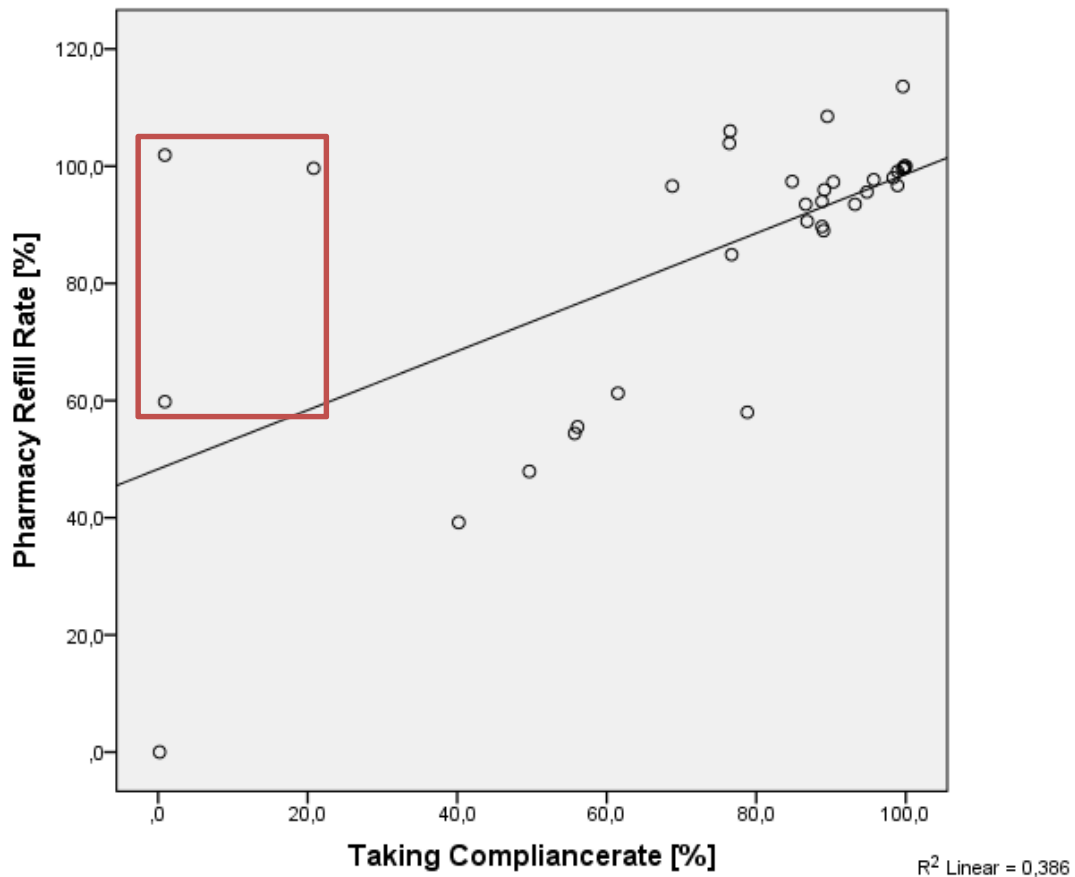


Abbildung 4.5-9 Streudiagramm des Pharmacy Refills in Abhängigkeit der Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten mit Propranolol-Tabletten, n=34

Ergebnisse

Tabelle 4.5-12 Vergleich der Taking Compliancerate mit der Pharmacy Refill Rate pro Leberzirrhosepatient (geprüft für Propranolol-Tabletten)

Patientennummer	Taking Compliancerate [%]	Pharmacy Refill Rate [%]
pLTx_02	77	85
pLTx_05	90	97
pLTx_07	62	61
pLTx_08	99	99
pLTx_09	21	100
pLTx_11	95	96
pLTx_12	69	97
pLTx_13	1	60
pLTx_14	90	109
pLTx_15	77	106
pLTx_16	85	97
pLTx_17	98	98
pLTx_18	93	94
pLTx_20	96	98
pLTx_21	89	94
pLTx_22	99	97
pLTx_23	56	56
pLTx_24	87	91
pLTx_25	89	90
pLTx_27	40	39
pLTx_28	100	100
pLTx_29	87	94
pLTx_31	100	100
pLTx_32	76	104
pLTx_33	1	102
pLTx_34	100	100
pLTx_35	0	0
pLTx_38	100	100
pLTx_39	100	114
pLTx_40	89	96
pLTx_41	50	48
pLTx_42	89	89
pLTx_44	56	54
pLTx_45	79	58
Ø	75	86
Median	88	96
Standardabweichung	30	24

Ergebnisse

Tabelle 4.5-13 Dichotomisierung der Leberzirrhosepatienten in compliant (c) bzw. non-compliant (nc) im Vergleich gemäß Taking Compliancerate und Pharmacy Refill Rate

Patientennummer	Taking Compliancerate [%]	Pharmacy Refill Rate [%]
pLTx_02	nc	nc
pLTx_05	c	c
pLTx_07	nc	nc
pLTx_08	c	c
pLTx_09	nc	c
pLTx_11	c	c
pLTx_12	nc	c
pLTx_13	nc	nc
pLTx_14	nc	c
pLTx_15	nc	c
pLTx_16	nc	c
pLTx_17	c	c
pLTx_18	c	c
pLTx_20	c	c
pLTx_21	nc	c
pLTx_22	c	c
pLTx_23	nc	nc
pLTx_24	nc	c
pLTx_25	nc	nc
pLTx_27	nc	nc
pLTx_28	c	c
pLTx_29	nc	c
pLTx_31	c	c
pLTx_32	nc	c
pLTx_33	nc	c
pLTx_34	c	c
pLTx_35	nc	nc
pLTx_38	c	c
pLTx_39	c	nc
pLTx_40	nc	c
pLTx_41	nc	nc
pLTx_42	nc	nc
pLTx_44	nc	nc
pLTx_45	nc	nc
compliant [n]	12 (35%)	22 (65%)
non-compliant [n]	22 (65%)	12 (35%)

4.5.3 Haltbarkeit von Propranolol-Tabletten in MEMS™

4.5.3.1 Untersuchung der Haltbarkeit von Propranolol-Tabletten

Die Probenvorbereitung durch Verreiben und Auflösen der Dociton®-Tabletten ergab bei der anschließenden HPLC-Analyse der Propranolol Konzentration mit der Spherisorb-Säule sehr hohe relative Standardabweichungen (1,25% bis 10,14%). Durch das Auflösen im Messkolben und Analyse mit der µBondapak-Säule konnten niedrige relative Standardabweichungen zwischen 1,29% und 2,72% erreicht werden.

Für die ausgeblisterten in MEMS™-Dosen verpackten Dociton®-Tabletten der Untersuchungsreihe Dez12 wurde nach zwölf Monaten Lagerung bei RT eine durchschnittliche Konzentration von 93% Propranolol-HCl bezogen auf die nominale Konzentration ermittelt. Nach 15 Monaten lag bei der Untersuchungsreihe Feb13 die Konzentration bei 91% Propranolol-HCl bezogen auf die nominale Konzentration. Die Charge Jun13 auf der µBondapak-Säule zeigte nach sechs Monaten eine Konzentration von 94% und nach zwölf Monaten mit 91% bezogen auf die nominale Konzentration.

4.5.3.2 Präzision der HPLC-UV/VIS-Methode mit Spherisorb-Säule

Die Wiederholpräzision der HPLC-Methode mit der Spherisorb Säule zur Messung der Propranolol-Konzentration in Dociton®-Tabletten ist in Tabelle 4.5-14 dargestellt. Der Korrelationskoeffizient betrug $r^2=0,9996$. Die Kalibriergerade war folglich linear.

Tabelle 4.5-14 Intra- und Interday-Präzision des HPLC-UV/VIS Assays mit der Spherisorb-Säule bei der Detektionswellenlänge 220 nm

Intraday	Wiederholvarianz s^2_r	0,55
	Wiederholpräzision RSDr [%]	1,48
Interday	Wiederholvarianz s^2_t	0,73
	Wiederholpräzision RSDt [%]	2,27

Ergebnisse

4.5.3.3 Präzision der HPLC-UV/VIS-Methode mit μ Bondapak-Säule

Die Intraday-Wiederholpräzision betrug 0,31% und die Wiederholpräzision an fünf Werktagen 2,11% (Tabelle 4.5-15). Mit einem Korrelationskoeffizienten von $r^2=0,9998$ war die Kalibriergerade, wie in Abbildung 4.5-11 dargestellt, bei 220 nm linear.

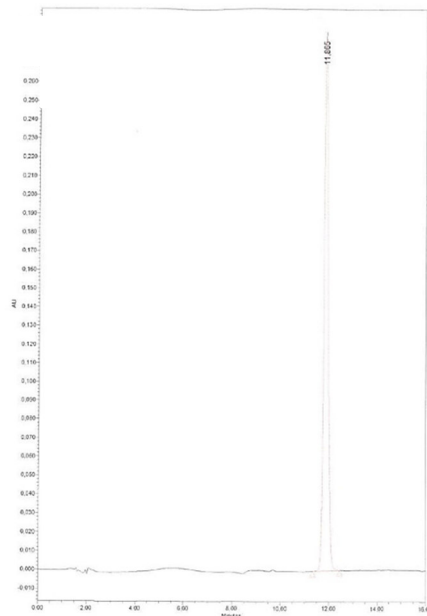


Abbildung 4.5-10 Beispielhaftes HPLC-UV/VIS-Chromatogramm von Propranolol-HCl bei der Detektionswellenlänge 220 nm

Processing Method:	Propranolol_27062013_pm	Project Name:	Propranolol
Processing Method ID:	3430	System:	Forschung2
Channel:	FDA at 220 nm	Calibration ID:	3432
Proc. Chnl. Descri.:	****		
Date Calibrated:	27.06.2013 18:09:04 CEST		

A 5,777160e+004
B 1,027165e+005
C 0,000000e+000
D 0,000000e+000
R² 0,999811

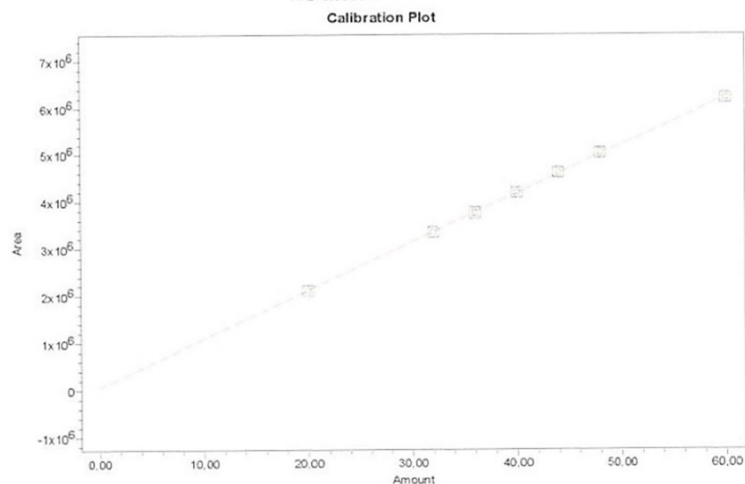


Abbildung 4.5-11 Kalibriergerade von Propranolol-HCl der HPLC-UV/VIS Methode bei der Detektionswellenlänge 220 nm und Trennung mittels μ Bondapak-Säule

Ergebnisse

Tabelle 4.5-15 Intra- und Interday-Präzision des HPLC-UV/VIS Assays mit der μ Bondapak-Säule bei der Detektionswellenlänge 220 nm

Intraday	Wiederholvarianz s^2_r	0,02
	Wiederholpräzision RSD_r [%]	0,31
Interday	Wiederholvarianz s^2_t	0,71
	Wiederholpräzision RSD_t [%]	2,11
	Richtigkeit	1,34

4.5.3.4 Stabilität von ausgeblisterten Propranolol-Tabletten in MEMS™

Bei den Untersuchungsreihen Dez12 und Feb13 zeigten sich trotz Methodenwechsel keine Konzentrationsunterschiede von $\geq 10\%$ vom Nominalwert. Nach sechs bzw. 12 Monaten betrug die Propranololkonzentration in der Untersuchungsreihe Dez12 96% bzw. 93% der nominalen Konzentration.

Tabelle 4.5-16 Gehalt von Propranolol-HCl in Dociton® 10 mg Tabletten bei Lagerung in MEMS™ mittels HPLC-UV/VIS mit Spherisorb-Säule von Monat 0 bis Monat 6, Monat 12 mit μ Bondapak-Säule (rot hinterlegt)

Untersuchungsreihe: Dez12	Propranolol-HCl in Dociton® 10 mg									
	Tag 0		Monat 1		Monat 3		Monat 6		Monat 12	
	mg	[%]	mg	[%]	mg	[%]	mg	[%]	mg	[%]
\bar{x} , n=9	8,64	86,40	9,06	90,61	9,36	93,63	9,63	96,29	9,29	92,91
STBW	4,38		1,63		2,13		2,09		0,61	
RSD [%]	10,14		3,59		4,55		4,34		1,63	

Die Dociton®-Tabletten der Untersuchungsreihe Feb13 erwiesen sich über 15 Monate als stabil. Nach sechs Monaten betrug die Konzentration an Propranolol-HCl 92% und nach 12 Monaten 91,5% der nominalen Konzentration.

Ergebnisse

Tabelle 4.5-17 Gehalt von Propranolol-HCl in Dociton® 10 mg Tabletten bei Lagerung in MEMS™ mittels HPLC-UV/VIS mit Spherisorb-Säule von Monat 0 bis Monat 3, Monat 6 und 15 mit µBondapak-Säule (rot hinterlegt)

Untersuchungsreihe: Feb13	Propranolol-HCl in Dociton® 10 mg									
	Tag 0		Monat 1		Monat 3		Monat 6		Monat 15	
	mg	[%]	mg	[%]	mg	[%]	mg	[%]	mg	[%]
Ø, n=9	8,85	88,47	9,56	95,63	9,82	98,21	9,22	92,23	9,15	91,48
STBW	2,70		0,60		1,47		1,27		0,70	
RSD [%]	6,09		1,25		3,00		3,45		1,91	

In der Untersuchungsreihe Jun13 reduzierte sich die Propranolol-Konzentration um 5% über 12 Monate (von 96% auf 91% des Nominalgehalts) (Tabelle 4.5-18).

Tabelle 4.5-18 Gehalt von Propranolol-HCl in Dociton® 10 mg Tabletten bei Lagerung in MEMS™ mittels HPLC-UV/VIS mit µBondapak-Säule

Untersuchungsreihe Jun13	Propranolol-HCl in Dociton® 10 mg									
	Tag 0		Monat 1		Monat 3		Monat 6		Monat 12	
	mg	[%]	mg	[%]	mg	[%]	mg	[%]	mg	[%]
Ø, n=9	9,60	95,99	9,48	94,84	9,14	91,38	9,39	93,89	9,11	91,12
STBW	1,04		0,49		0,85		0,85		0,92	
RSD [%]	2,72		1,29		2,33		2,27		2,52	

4.5.3.5 Zerfallszeittest

Gemäß der Ph.Eur. Monographie für die Darreichungsform Tabletten sollen Filmtabletten innerhalb 30 min zerfallen.

Tabelle 4.5-19 Zerfallszeit der ausgeblisterten Dociton® 10 mg Tabletten in Abhängigkeit von Ihrer Lagerungsdauer in der MEMS™

Zerfallszeit/ Untersuchungsreihe	Monat 0 [min]	Monat 1 [min]	Monat 3 [min]	Monat 6 [min]	Monat 12 [min]
Dez 12	03:40	04:00	04:06	05:00	
Feb 13				03:30	
Jun 13			03:30	03:15	06:25

Bei allen Untersuchungen betrug die Zerfallszeit der Dociton®-Tabletten weit weniger als 30 min und aller Muster erfüllten die Spezifikation des Arzneibuches. Die Zerfallszeit der drei Untersuchungsreihen variierte von 3 min bis 6 min.

4.6 Evaluation der Angst/-Depressionsrate, Lebensqualität und des Krankheitsstadiums bei Leberzirrhosepatienten

4.6.1 Angst/-Depressionsrate gemäß HADS-Fragebogen

Zu Beginn der Beobachtungsphase (Monat 0) konnten 36 Fragebögen für Angstsymptome und 37 für Depressionssymptome ausgewertet werden. Von einem Patienten waren mehr als zwei Items für Angstsymptome nicht beantwortet worden. Einundzwanzig Patienten (58%) zeigten keine auffälligen Angstsymptome. Acht Patienten (22%) konnten als grenzwertig und sieben Patienten (19%) als auffällig identifiziert werden. Bezüglich der Depressionssymptome waren sich 20 Patienten (54%) als unauffällig, sieben Patienten (19%) als grenzwertig und 10 Patienten (27%) als auffällig, einzustufen (siehe Abbildung 4.6-1).

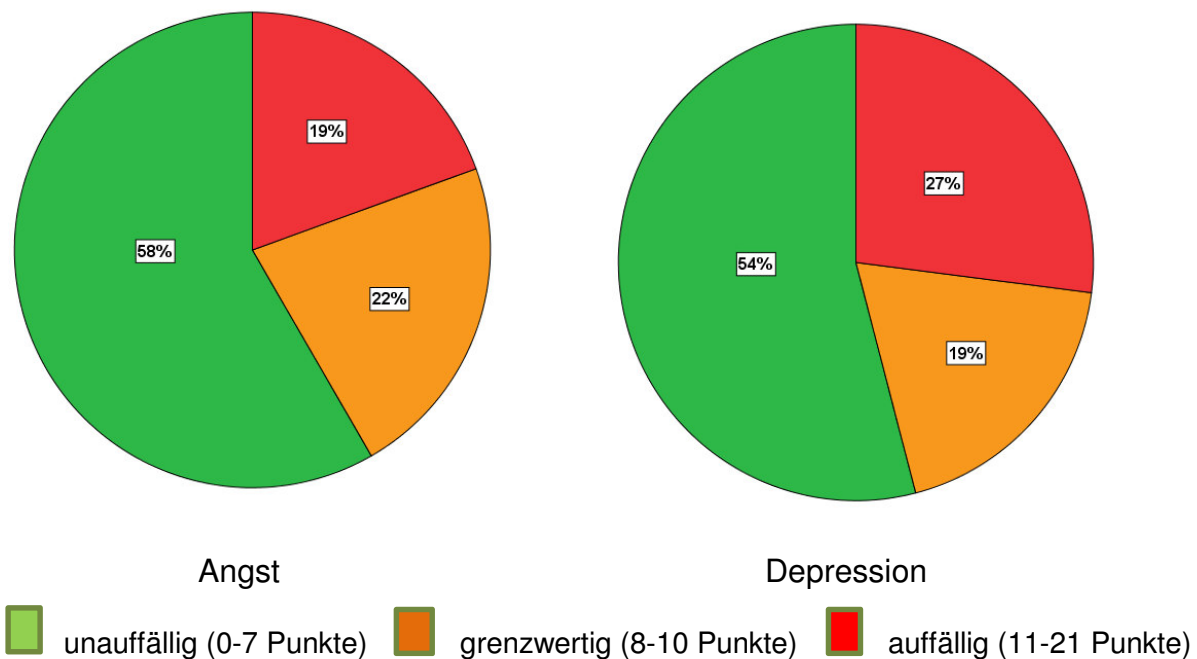


Abbildung 4.6-1 Dichotomisierung der Leberzirrhosepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst und Depression gemäß HADS-Fragebogen zu Beginn der Beobachtungszeit

Ergebnisse

Wie in Tabelle 4.6-1 dargestellt, lagen die durchschnittlichen erreichten Punktwerte auf der Skala von 0-21 für Angst und Depression im unauffälligen Bereich (Angst: 7,03 Punkte, Depression: 7,49 Punkte).

Tabelle 4.6-1 Schweregrad der Angst-/Depressionssymptomatik von Leberzirrhosepatienten ermittelt mittels HADS-Fragebogen zu Beginn der Beobachtungszeit

Symptomatik	HADS-Skala von 0-21 Punkte				
	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall	Standardabweichung	Min.	Max.
Angst [Punkte] n=36	7,03	5,50-8,55	4,51	0	18
Depression [Punkte] n=37	7,49	5,75-9,23	5,22	0	19

Am Ende der Beobachtungszeit (6 Monate) konnten 35 Fragebögen ausgewertet werden. Von 35 Leberzirrhosepatienten wurden 19 (54%), wie in Abbildung 4.6-2 gezeigt, als unauffällig, sieben Patienten als grenzwertig (20%) und neun Leberzirrhosepatienten (26%) als auffällig bei den Angstsymptomen klassifiziert. Eine auffällige Depressionssymptomatik konnte in acht Patienten (23%) beobachtet werden.

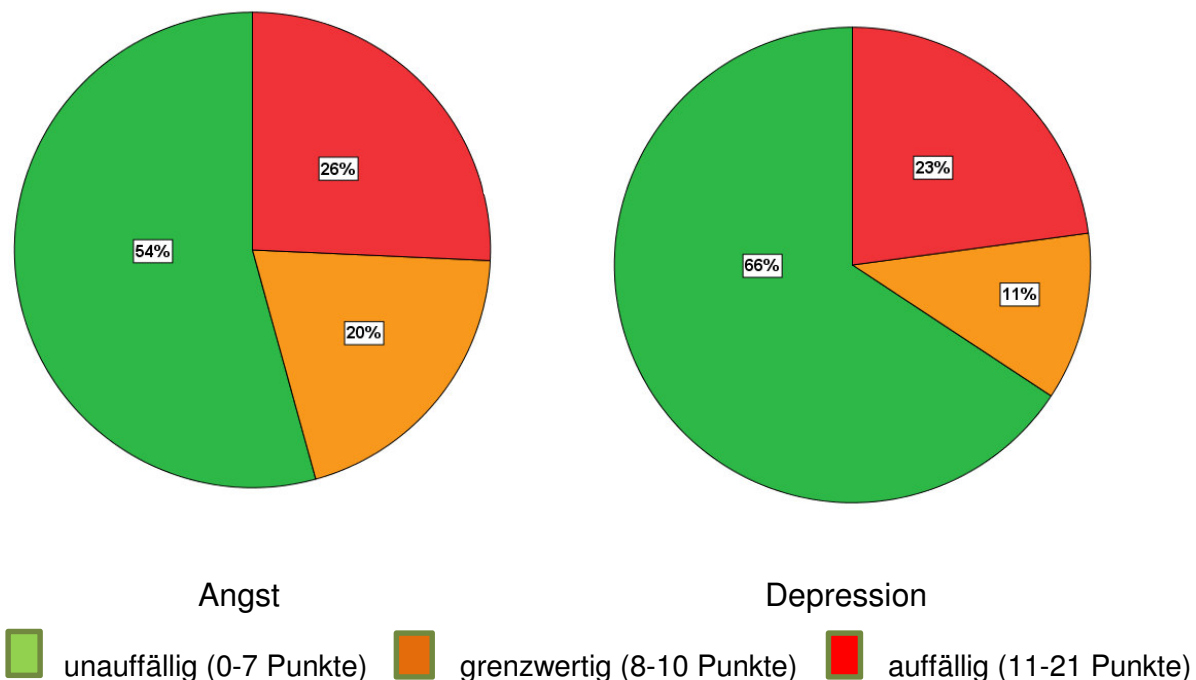


Abbildung 4.6-2 Dichotomisierung der Leberzirrhosepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst und Depression gemäß HADS-Fragebogen am Ende der Beobachtungszeit

Ergebnisse

Der durchschnittliche Punktwert für Angst- und Depression lag auch hier im unauffälligen Bereich (Angst: 6,80 vs. Depression: 6,43).

Tabelle 4.6-2 Schweregrad der Angst-/Depressionssymptomatik von Leberzirrhosepatienten ermittelt mittels HADS-Fragebogen am Ende der Beobachtungszeit

Symptomatik	HADS-Skala von 0-21 Punkte				
	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall	Standardabweichung	Min.	Max.
Angst [Punkte] n=34	6,80	5,16-8,44	4,79	0	16
Depression [Punkte] n=34	6,43	4,75-8,11	4,90	0	17

Am Ende der Beobachtungszeit zeigten weniger Leberzirrhosepatienten Symptome einer Depression als zu Beginn der Beobachtungszeit (Monat 0: 10 Patienten, Monat 6: 8 Patienten). Bei den Angstsymptomen verhielt es sich umgekehrt (Studienbeginn/Monat 0: 7 Patienten, Studienende/Monat 6: 9 Patienten). Allerdings gab es keinen deutlichen Unterschied zwischen den Erhebungspunkten (Angst: $p > 0,708$, Depression: $p > 0,339$).

Ergebnisse

Alter

Für 33 Leberzirrhosepatienten wurden die ausgefüllten Fragebögen von beiden Erhebungszeitpunkten zusammengefasst ausgewertet. Im Unterschied zu den Dialysepatienten, zeigten Leberzirrhosepatienten <60 Jahren zu 32% (n=7) auffällige Angstsymptome und 27% (n=6) Depressionssymptome. Hingegen zeigten Leberzirrhosepatienten ≥60 Jahre nur zu 9% (n=1) Angst- und keine Depressionssymptome (Depression: $p < 0,008$). Der durchschnittliche Punktwert der Angst-Skala war bei Leberzirrhosepatienten <60 Jahren mit $7,5 \pm 0,9$ höher als bei Leberzirrhosepatienten ≥60 Jahren mit $5,2 \pm 1,0$.

Tabelle 4.6-3 Schweregrad der Angstsymptomatik von Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit vom Alter ermittelt mittels HADS-Fragebogen

Angstsymptomatik	HADS-Skala von 0-21 Punkte				
	Mittelwert	95 % Konfidenzintervall	Standardabweichung	Min.	Max.
<60 Jahre [Punkte] n=22	7,5 ±0,9	5,7-9,2	4,0	0	16
≥60 Jahre [Punkte] n=11	5,2±1,0	3,0-7,5	3,4	0	12

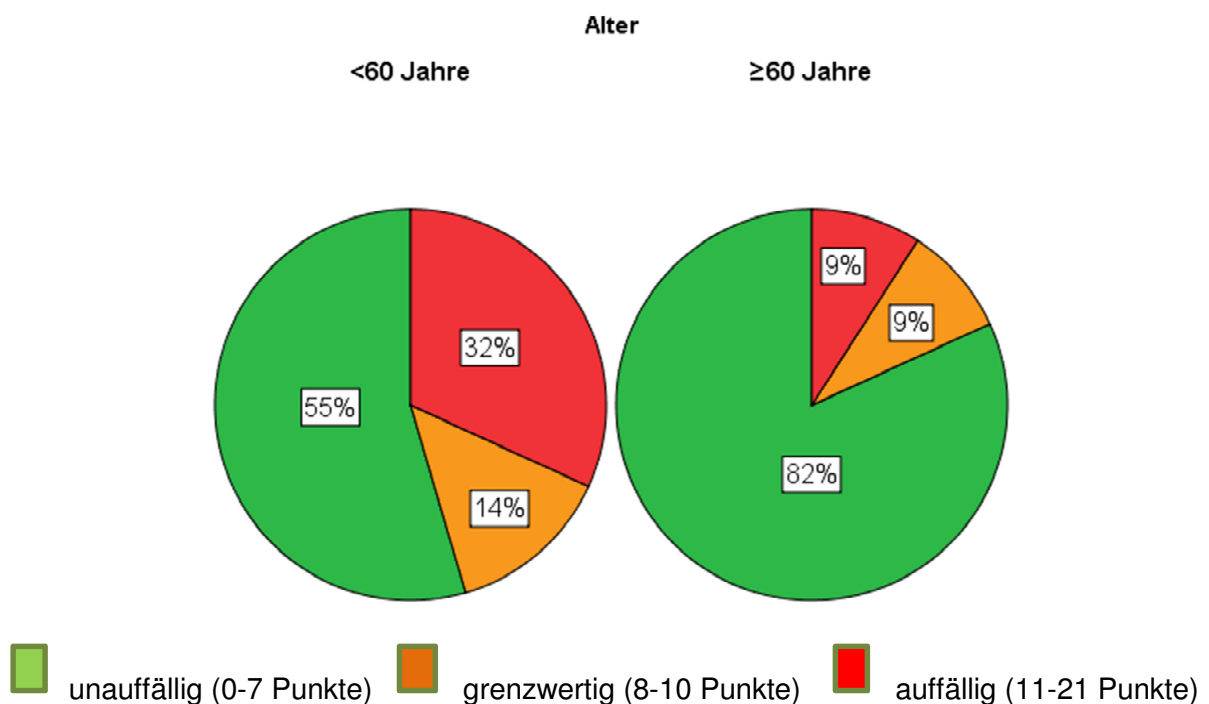


Abbildung 4.6-3 Dichotomisierung der Leberzirrhosepatienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Angst gemäß HADS-Fragebogen in Abhängigkeit vom Alter

Ergebnisse

Wie tabellarisch in Tabelle 4.6-4 dargestellt, war der mittlere Punktwert der Depression bei Leberzirrhosepatienten <60 Jahren sogar um fast vier Punkte höher als bei Leberzirrhosepatienten ≥60 Jahre (<60 Jahre: 8,1±1,0, ≥60 Jahre: 4,2±0,9) (p<0,005).

Tabelle 4.6-4 Schweregrad einer Depressionssymptomatik von Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit vom Alter ermittelt mittels HADS-Fragebogen

Depressions-symptomatik	HADS-Skala von 0-21 Punkte				
	Mittelwert	95 % Konfidenz-intervall	Standard-abweichung	Min.	Max.
<60 Jahre [Punkte] n=22	8,1±1,0	6,1-10,1	4,5	1	16
≥60 Jahre [Punkte] n=11	4,2±0,9	2,2-6,1	2,9	0	10

In Abbildung 4.6-4 ist der Unterschied zwischen den beiden Subgruppen gut zu erkennen: Fast ein Drittel hat Depressionssymptome und ein Drittel befand sich im grenzwertigen Bereich. Hingegen hatte kein Leberzirrhosepatienten ≥60 Jahre auffällige Depressionssymptome (p<0,008).

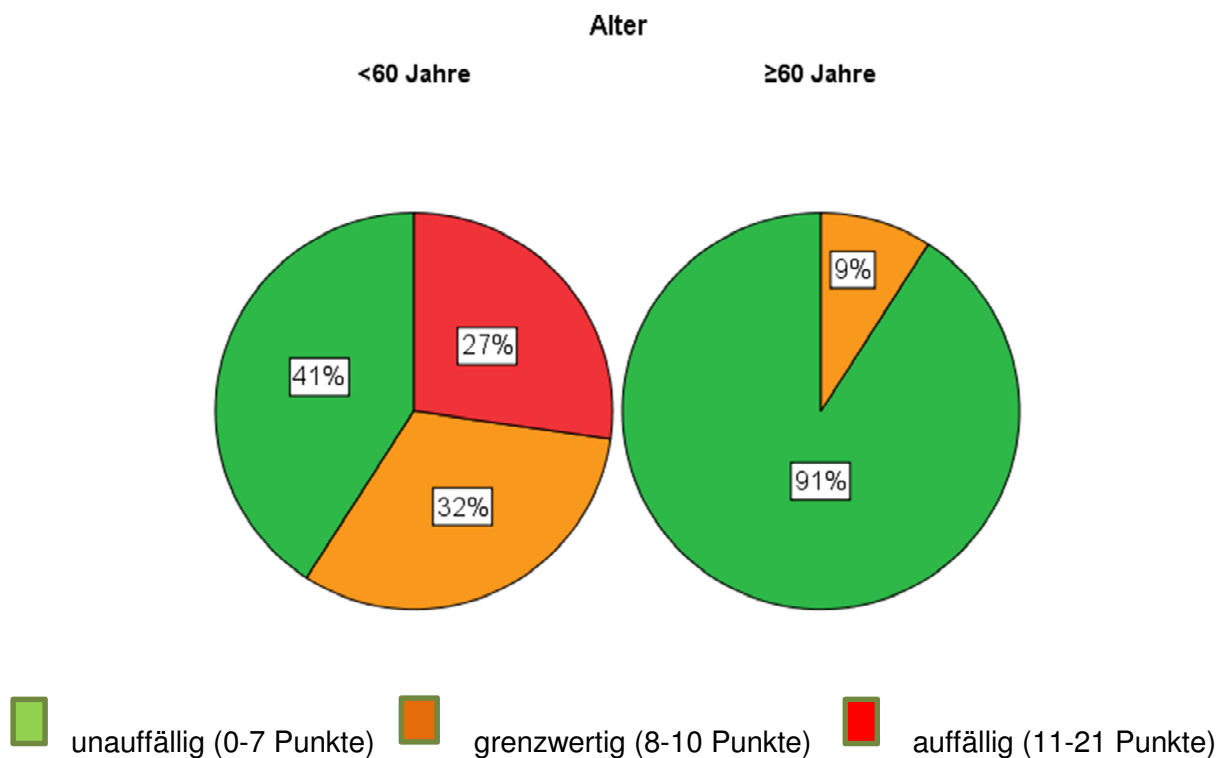


Abbildung 4.6-4 Dichotomisierung der Leberzirrhosepatienten in unaffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich Depression gemäß HADS-Fragebogen in Abhängigkeit vom Alter

Ergebnisse

Geschlecht

Der mittlere Punktwert für die Angstsymptomatik lag mit $8,0 \pm 1,5$ bei weiblichen Leberzirrhosepatienten im grenzwertigen Bereich (8-10 Punkten). Hingegen war der Punktwert $6,2 \pm 0,7$ bei männlichen Leberzirrhosepatienten im unauffälligen Bereich (0-7 Punkte). Ebenso lag der mittlere Punktwert der Depressionssymptomatik bei den weiblichen Leberzirrhosepatienten 2,1 Punkte über demjenigen der männlichen Leberzirrhosepatienten und damit bereits im grenzwertigen Bereich (w: $8,25 \pm 1,51$, m: $6,15 \pm 0,88$, $p > 0,248$).

Tabelle 4.6-5 Schweregrad der Angst- und Depressionssymptomatik von Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit vom Geschlecht ermittelt mittels HADS-Fragebogen

Symptomatik	HADS-Skala von 0-21 Punkte					
	Patienten- gruppe	Mittelwert	95 % Konfidenz- intervall	Standard- abweichung	Min.	Max.
Angst [Punkte]	w, n=10	$8,0 \pm 1,5$	4,7-11,3	4,6	0	16
	m, n=23	$6,2 \pm 0,7$	4,6-7,7	3,6	0	13
Depression [Punkte]	w, n=10	$8,3 \pm 1,5$	4,8-11,7	4,8	0	16
	m, n=23	$6,2 \pm 0,9$	4,3-8,0	4,2	0	16

Insgesamt zeigten drei weibliche (30%) und fünf männliche (22%) Leberzirrhosepatienten auffällige Symptome einer Angst und vier weibliche (40%) und zwei männliche (9%) Leberzirrhosepatienten auffällige Symptome einer Depression.

Wartelistenstatus

Von 13 gelisteten Leberzirrhosepatienten konnten neun Datensätze ausgewertet werden und von den 24 nicht-gelisteten Patienten konnten alle Fragebögen ausgewertet werden. Wie in Tabelle 4.6-6 dargestellt, zeigten die Leberzirrhosepatienten unabhängig vom Wartelistenstatus keine auffälligen Angstsymptome. Die Durchschnittspunktwerte unterschieden sich kaum (nicht-gelistet: 6,96 Punkte, gelistet: 6,06 Punkte). Bezüglich der Depressionssymptome zeigten die gelisteten Leberzirrhosepatienten durchschnittlich einen leicht höheren Punktwert mit $7,4 \pm 1,8$ als nicht-gelistete Leberzirrhosepatienten mit $6,6 \pm 0,8$, wie in Tabelle 4.6-6 dargestellt. Allerdings kann aufgrund des hohen Standardfehlers, kein deutlicher Unterschied konstatiert werden. Die durchschnittlichen Punktwerte der Depressionssymptomatik lagen im unauffälligen Bereich.

Tabelle 4.6-6 Schweregrad der Angst- und Depressionssymptomatik von Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit vom Wartelistenstatus ermittelt mittels HADS-Fragebogen

Symptomatik	HADS-Skala von 0-21 Punkte					
	Patienten- gruppe	Mittelwert	95 % Konfidenz- intervall	Standard- abweichung	Min.	Max.
Angst [Punkte]	Nicht gelistet, n=24	7,0±0,8	5,3-8,7	4,0	0	16
	Gelistet, n=9	6,1±1,3	3,2-9,0	3,8	0	13
Depression [Punkte]	Nicht gelistet, n=24	6,6±0,8	4,8-8,3	4,1	0	15
	Gelistet, n=9	7,4±1,8	3,2-11,5	5,4	1	16

Neun der 24 (38%) nicht-gelisteten Leberzirrhosepatienten zeigten grenzwertige bis auffällige Angstsymptome. Drei der neun (33%) gelisteten Leberzirrhosepatienten wiesen grenzwertige bis auffällige Symptome auf. Bezüglich der Depressionssymptome wiesen vier nicht-gelistete (16%) und drei gelistete (27%) Leberzirrhosepatienten auffällige Symptome einer Depression auf. Jedoch war aufgrund des kleinen Patientenkollektivs kein deutlicher Unterschied zu erkennen ($p > 0,565$).

4.6.2 Lebensqualität gemäß WHOQOL-BREF-Fragebogen

Von 36 Patienten konnte der Fragebogen zu Beginn der Beobachtungszeit ausgewertet werden. Neun Leberzirrhosepatienten füllten den Fragebogen nicht aus und ein Patient beantwortete nur 20 Fragen. Bei einem Patienten konnte die Domäne „Soziale Beziehungen“ nicht ausgewertet werden. Das Ergebnis der Fragebögen wurde in eine Skala von 0-100 transformiert. Generell ging es auch den Leberzirrhosepatienten mit 71 Punkten lediglich in der Dimension Umwelt (Wohnbedingungen, finanzielle Mittel, Gesundheitsversorgung) gut. In allen anderen Dimensionen erreichten die Patienten zwischen 49 und 58 Punkte bei einer Skala von 0-100. Die physische Verfassung war mit 55 Punkten, wie bei den Dialysepatienten, sehr niedrig. Auch die globale Lebensqualität war mit 49 Punkten niedrig (siehe Tabelle 4.6-7).

Tabelle 4.6-7 Lebensqualität von Leberzirrhosepatienten, gemessen mittels WHOQOL-BREF, transformiert in eine Skala von 0-100 zu Beginn der Beobachtungszeit

Dimensionen der Lebensqualität	WHOQOL-BREF-Skala 0-100 Punkte				
	Physische Verfassung	Psychische Verfassung	Soziale Beziehungen	Umwelt	Global
Anzahl der Patienten [n]	36	36	35	36	36
Mittelwert [Punkte]	55,2	59,8	58,3	71,4	48,6
Standardabweichung [Punkte]	23,1	22,0	23,6	19,0	22,9
Min. [Punkte]	4	17	0	19	0
Max.[Punkte]	96	100	100	100	88

Die Leberzirrhosepatienten beurteilten ihre Lebensqualität mit mittelmäßig und ihren Gesundheitszustand mit unzufrieden bis weder zufrieden noch unzufrieden.

Ergebnisse

Mittlerer Punktwert für die Lebensqualität: 3,16, für den Gesundheitszustand: 2,73:

	Sehr schlecht	Schlecht	Mittelmäßig	Gut	Sehr gut
1. Wie würden Sie Ihre Lebensqualität beurteilen?	1	2	3	4	5

	Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden
2. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit?	1	2	3	4	5

©2000 World Health Organization, deutsche Version: Hogrefe Verlag

Abbildung 4.6-5 Ausschnitt aus dem WHOQOL-BREF-Fragebogen: Selbsteinschätzung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes von Leberzirrhosepatienten zu Beginn der Beobachtungszeit

Nach sechs Monaten wurden 34 WHOQOL-BREF-Fragebögen zurückgegeben. Die Domänen psychische Verfassung war von 60 auf 66 Punkte angestiegen und die sozialen Beziehungen von 58 auf 55 Punkte gesunken (s. Tabelle 4.6-8). Insgesamt blieb die Lebensqualität damit niedrig.

Tabelle 4.6-8 Ergebnisse zur Lebensqualität von Leberzirrhosepatienten, gemessen mittels WHOQOL-BREF, transformiert in einer Skala von 0-100 am Ende der Beobachtungszeit

Dimensionen der Lebensqualität	WHOQOL-BREF-Skala 0-100 Punkte				
	Physische Verfassung	Psychische Verfassung	Soziale Beziehungen	Umwelt	Global
Anzahl der Patienten [n]	34	34	34	34	34
Mittelwert [Punkte]	57,6	66,4	55,6	71,5	56,6
Standardabweichung [Punkte]	21,2	19,9	28,4	18,9	18,5
Min. [Punkte]	21	33	0	33	25
Max. [Punkte]	100	100	100	100	100

Ergebnisse

In Abbildung 4.6-6 ist dargestellt, wie die Leberzirrhosepatienten ihre Lebensqualität und ihren Gesundheitszustand nach sechs Monaten einschätzten.

Mittlerer Punktwert für die Lebensqualität: 3,41, für den Gesundheitszustand: 3,12

	Sehr schlecht	Schlecht	Mittelmäßig	Gut	Sehr gut
1. Wie würden Sie Ihre Lebensqualität beurteilen?	1	2	3	4	5

	Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden
2. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit?	1	2	3	4	5

©2000 World Health Organization, deutsche Version: Hogrefe Verlag

Abbildung 4.6-6 Ausschnitt aus dem WHOQOL-BREF-Fragebogen: Selbsteinschätzung der Lebensqualität und des Gesundheitszustandes von Leberzirrhosepatienten am Ende der Beobachtungszeit

Alter

Von 32 Leberzirrhosepatienten konnten WHOQOL-BREF-Fragebögen zu den Zeitpunkten null und sechs Monate ausgewertet und der Durchschnittswert errechnet werden. Für einen Fragebogen konnte die Domäne „Soziale Beziehungen“ nicht ausgewertet werden. Wie in Abbildung 4.6-7 dargestellt, waren in allen Domänen die Lebensqualitätswerte etwas besser bei Leberzirrhosepatienten ≥ 60 Jahren als von Leberzirrhosepatienten < 60 Jahren.

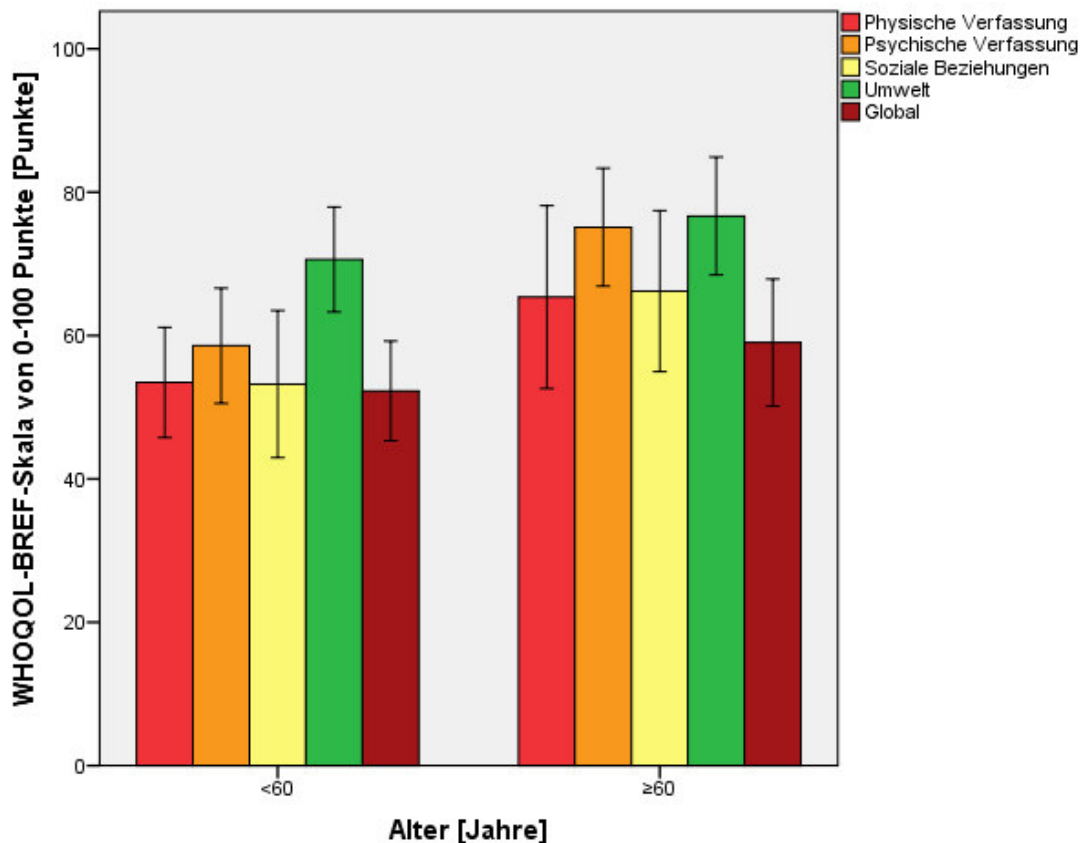


Abbildung 4.6-7 Balkendiagramm der Ergebnisse der Lebensqualität von Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit vom Alter ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen

Ergebnisse

In der Tabelle 4.6-9 sind die genauen Punktwerte für Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit vom Alter (<60 Jahre, ≥60 Jahre) aufgezeigt. Je nach Domäne war ein Punktunterschied zwischen 6 und 17 zu beobachten. In der Domäne „psychische Verfassung“ war erwartungsgemäß ein deutlicher Unterschied festzustellen ($p < 0,018$).

Tabelle 4.6-9 Lebensqualität von Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit vom Alter ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen

Dimensionen der Lebensqualität:	WHOQOL-BREF-Skala 0-100 Punkte				
	Alter [Jahre]	Mittelwert [Punkte]	Standardfehler [Punkte]	Min. [Punkte]	Max. [Punkte]
Physische Verfassung $p > 0,076$	<60 n=22	53,5	3,9	31	89
	≥60 n=10	65,4	6,4	31	96
Psychische Verfassung $p < 0,018$	<60 n=22	58,6	4	29	96
	≥60 n=10	75,1	4,1	60	100
Soziale Beziehungen $p > 0,102$	<60 n=22	53,2	5,13	4	100
	≥60 n=9	66,2	5,62	46	100
Umwelt $p > 0,266$	<60 n=22	70,6	3,66	36	95
	≥60 n=10	76,7	4,12	62	100
Global $p > 0,352$	<60 n=22	52,3	3,5	25	81
	≥60 n=10	59,1	4,43	44	81

Geschlecht

Die männlichen Leberzirrhosepatienten zeigten die Tendenz zu einer etwas höheren Lebensqualität als die weiblichen Leberzirrhosepatientinnen, siehe Abbildung 4.6-8. Der höchste Punktwert wird in der Domäne „Umwelt“ bei beiden Subgruppen erreicht. Die „Sozialen Beziehungen“ waren mit einem Punktwert von $48,6 \pm 8,9$ bei den weiblichen Leberzirrhosepatienten niedriger als bei den männlichen mit $60,4 \pm 4,4$. Aufgrund des hohen Standardfehlers wurde kein deutlicher Unterschied festgestellt ($p > 0,256$).

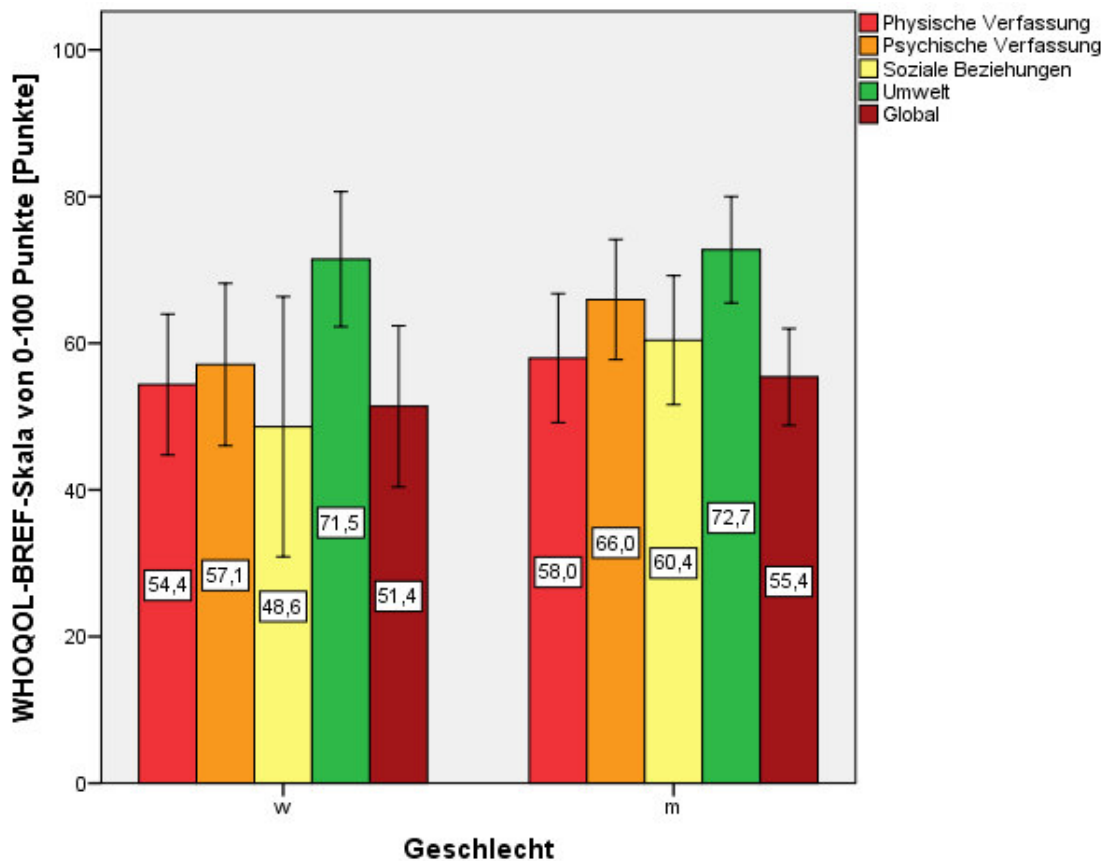


Abbildung 4.6-8 Balkendiagramm der Ergebnisse der Lebensqualität von Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit vom Geschlecht ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen

Wartelistenstatus

Von den auf der Warteliste befindlichen Leberzirrhosepatienten, konnte für einen Patienten der WHOQOL-BREF-Fragebogen zum Zeitpunkt null Monate mangels Rückgabe nicht ausgewertet werden. Insgesamt wurden Daten von neun gelisteten und 22 nicht-gelisteten Leberzirrhosepatienten ausgewertet werden. Aus der graphischen Darstellung der Ergebnisse, geht hervor, dass es keinen Unterschied in der Lebensqualität von Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit vom Wartelistenstatus gab. Die Punktwerte für die gelisteten Leberzirrhosepatienten waren in der Domäne „Psychische Verfassung“ leicht niedriger als bei den nicht-gelisteten Leberzirrhosepatienten. Dafür erfuhren gelistete Leberzirrhosepatienten etwas mehr soziale Unterstützung als nicht-gelistete (gelistet: 63,4±4,8, nicht gelistet: 54,4±7,9).

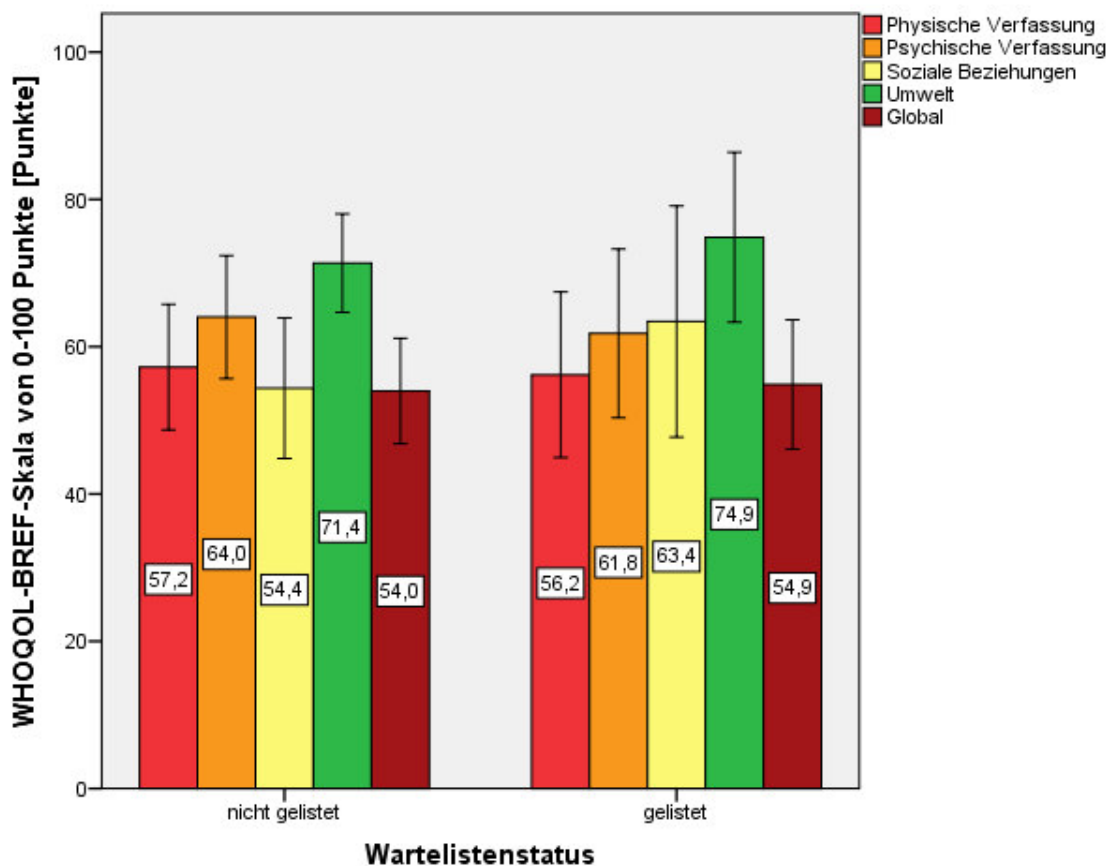


Abbildung 4.6-9 Balkendiagramm der Ergebnisse der Lebensqualität von Leberzirrhosepatienten in Abhängigkeit vom Wartelistenstatus ermittelt mit dem WHOQOL-BREF-Fragebogen

4.6.3 Krankheitsspezifische Lebensqualität gemäß CLDQ-Fragebogen

Zu Beginn der Beobachtungszeit wurden 37 CLDQ-Fragebögen an die Apotheke der Universitätsmedizin zurückgesendet. Da keine fehlenden Items zugelassen waren, schwankte die Zahl auswertbarer Fragebögen in den einzelnen Dimensionen. In der Kategorie „Müdigkeit“, „Emotionale Funktion“ und „Sorgen“ wurden die geringsten Werte erzielt, siehe Tabelle 4.6-10.

Tabelle 4.6-10 Ergebnisse der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Leberzirrhosepatienten ermittelt mit dem CLDQ -Fragebogen zu Beginn der Beobachtungszeit

Dimensionen der krankheitsspezifischen Lebensqualität	CLDQ-Skala 0-7 Punkte				
	Anzahl der Patienten [n]	Mittelwert [Punkte]	Standardabweichung [Punkte]	Min. [Punkte]	Max. [Punkte]
Abdominelle Symptome	34	5,02	1,52	2	7
Müdigkeit	36	4,18	1,58	1	7
Systemische Symptome	37	5,08	1,47	1	7
Aktivität	31	5,08	1,48	2	7
Emotionale Funktion	36	4,44	1,43	1	7
Sorgen	35	4,23	1,9	1	7
Gesamtwert	28	4,66	1,37	2	7

Nach sechs Monaten konnten die Fragebögen von 33 Leberzirrhosepatienten ausgewertet werden. Auch hier variierten in den einzelnen Kategorien die Anzahl der ausgefüllten Fragebögen. Bei fast gleicher Gesamtpunktzahl waren einige Dimensionen wie z.B. „Abdominelle Symptome“ leicht schlechter geworden.

Ergebnisse

Tabelle 4.6-11 Ergebnisse der krankheitsspezifischen Lebensqualität von Leberzirrhosepatienten ermittelt mit dem CLDQ -Fragebogen am Ende der Beobachtungszeit

Dimensionen der krankheitsspezifischen Lebensqualität	CLDQ-Skala 0-7 Punkte				
	Anzahl der Patienten [n]	Mittelwert [Punkte]	Standardabweichung [Punkte]	Min. [Punkte]	Max. [Punkte]
Abdominelle Symptome	33	4,9	1,36	2	7
Müdigkeit	32	1,34	1,42	1	7
Systemische Symptome	32	5,05	1,44	2	7
Aktivität	30	4,86	1,42	1	7
Emotionale Funktion	31	4,68	1,29	2	7
Sorgen	32	4,56	1,84	1	7
Gesamtwert	29	4,7	1,24	2	7

In Abbildung 4.6-10 ist der Vergleich von Beginn und Ende der Beobachtungszeit des CLDQ-Gesamtwerts mit den Einzeldaten der jeweiligen Leberzirrhosepatienten, von denen der Gesamtwert von Monat 0 und 6 vorlag, dargestellt. Es ist zu sehen, dass die krankheitsspezifische Lebensqualität der Leberzirrhosepatienten über die sechs Monate relativ konstant geblieben war. Bei wenigen Leberzirrhosepatienten ist die krankheitsspezifische Lebensqualität um ein Punkt gesunken.

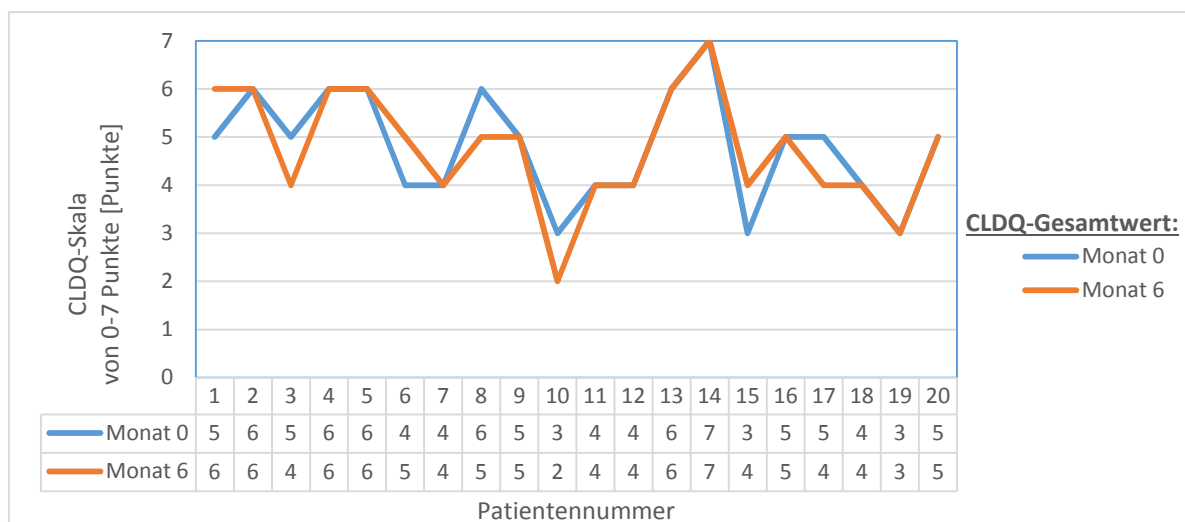


Abbildung 4.6-10 Vergleich des CLDQ-Gesamtwerts zu Beginn (Monat 0) und am Ende der Beobachtungszeit (Monat 6) pro Leberzirrhosepatienten

4.6.4 Evaluation der Krankheitsdauer und der Multimorbidität

Anhand der vorhandenen Arztbriefe konnten bei den rekrutierten Leberzirrhosepatienten die häufigsten Ursachen für eine Leberzirrhose, wie in Tabelle 4.6-12 dargestellt, ermittelt werden. Die häufigste Ursache war bei 22% der Leberzirrhosepatienten eine Leberzirrhose aufgrund von übermäßigem Alkoholkonsum.

Tabelle 4.6-12 Häufigste Ursachen für eine Entstehung einer Leberzirrhose im Leberzirrhosepatientenkollektiv

Häufigste Ursache	Leberzirrhosepatienten	
	[n]	[%]
Autoimmun	1	2
Essentielle Thrombozytämie	1	2
Ethyltoxisch	10	22
HCC	1	2
Kryptogen	1	2
M. Wilson-/ LOHN-/ Budd-Chiari-Syndrom	4	9
Nutritiv	5	11
Primär bzw. sekundär biliär/sklerosierende Cholangitis	3	7
Viral	4	9
n.a.	4	9
Dropouts	11	24
Gesamt	45	100

n.a.= not applicable

Im Durchschnitt wiesen die teilnehmenden Leberzirrhosepatienten drei Komorbiditäten auf. Wie in Tabelle 4.6-14 dargestellt, hatten 77% Leberzirrhosepatienten (n=26) 2-5 Erkrankungen.

Ergebnisse

Tabelle 4.6-13 Erfassung der Multimorbidität von Leberzirrhosepatienten

Erfassung der Multimorbidität	Mittelwert	95% Konfidenzintervall	Standardabweichung	Min	Max
Anzahl an Komorbiditäten [n]	3	2-4	2	0	9
Dauer der Erkrankung [Jahre]	4	3-5	2	1	7

Tabelle 4.6-14 Dichotomisierung der Multimorbidität im Leberzirrhosepatientenkollektiv

Anzahl an Erkrankungen [n]	Anzahl der Leberzirrhosepatienten n=33	
	[n]	[%]
≤1	1	3
2-5	26	77
≥6	7	21

Zwölf der 33 Leberzirrhosepatienten hatten ihre Erkrankung laut Arztbrief schon länger als sechs Jahre (siehe Tabelle 4.6-15). Im Durchschnitt lag die Erkrankungsdauer bei vier Jahren.

Tabelle 4.6-15 Dichotomisierung der Erkrankungsdauer im Leberzirrhosepatientenkollektiv

Erkrankungsdauer [Jahre]	Anzahl der Leberzirrhosepatienten n=33	
	[n]	[%]
≤1	8	24
2-5	13	39
≥6	12	36

4.7 Korrelation der Angst-/Depressionsrate, Lebensqualität und des Krankheitsstadiums mit der Arzneimittelcompliance bei Leberzirrhosepatienten

4.7.1 Einfluss einer Angst/Depression auf die Arzneimittelcompliance

Von zwei Leberzirrhosepatienten konnte nur der Abschlussfragebogen ausgewertet werden. Bei allen anderen Leberzirrhosepatienten wurden die mittleren Skalenwerte zu Studienbeginn und Studienende ausgefüllten Fragebögen berechnet. Die Dosing Compliancerate betrug bei 21 Leberzirrhosepatienten mit wenigen Angstsymptomen $65\% \pm 7\%$. Bei auffälligen Leberzirrhosepatienten ($n=8$) lag die Dosing Compliancerate bei $47\% \pm 13\%$ ($p > 0,432$).

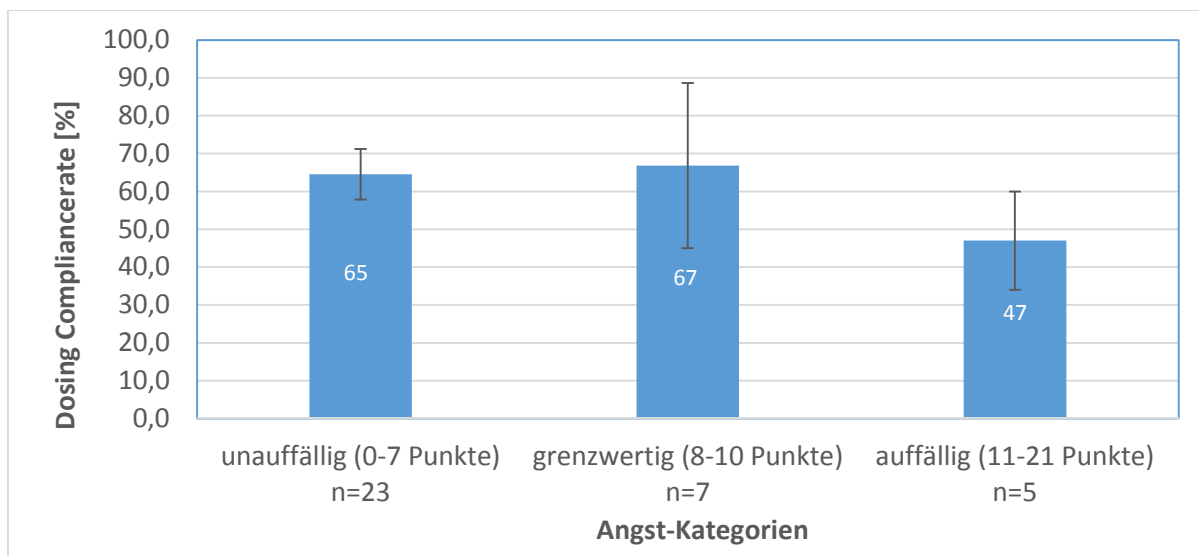


Abbildung 4.7-1 Einfluss einer Angst ermittelt mittels HADS-Fragebogen auf die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten

Wie graphisch dargestellt, war die durchschnittliche Dosing Compliancerate bei Leberzirrhosepatienten mit unauffälliger Depressionssymptomatik ($n=19$) bei $66\% \pm 7\%$. Bei Leberzirrhosepatienten mit auffälliger Depressionssymptomatik ($n=7$) war die Dosing Compliancerate etwas geringer mit $49\% \pm 18\%$ als bei symptomunauffälligen Leberzirrhosepatienten ($p > 0,493$).

Ergebnisse

In Abbildung 4.7-2 ist dargestellt, dass aufgrund dem kleinem Patientenkollektivs der Standardfehler mit ± 18 sehr hoch war und folglich kein deutlicher Unterschied in der Dosing Compliancerate zwischen den Gruppen beobachtet werden konnte.

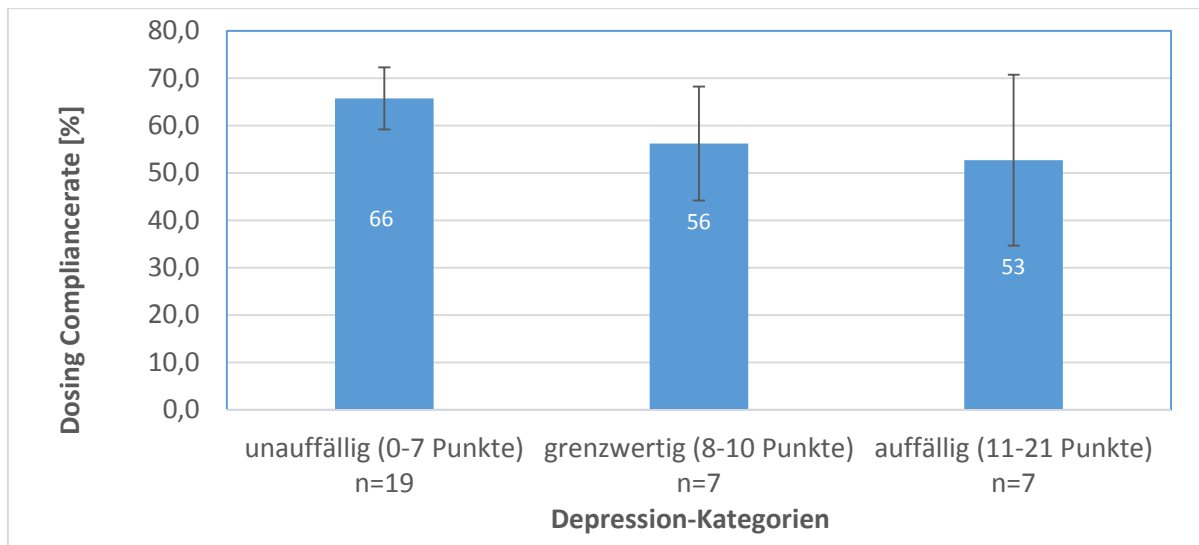


Abbildung 4.7-2 Einfluss einer Depression ermittelt mittels HADS-Fragebogen auf die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten

4.7.2 Einfluss der Lebensqualität auf die Arzneimittelcompliance

Wie in Abbildung 4.7-3 dargestellt, war kein Einfluss der einzelnen mittleren Punktwerte aus den Domänen der Lebensqualität, ermittelt mittels WHOQOL-BREF-Fragebogen, auf die Dosing Compliancerate festzustellen. Unabhängig von der Dosing Compliancerate schwankten die mittleren Punktwerte für die Lebensqualität patientenindividuell.

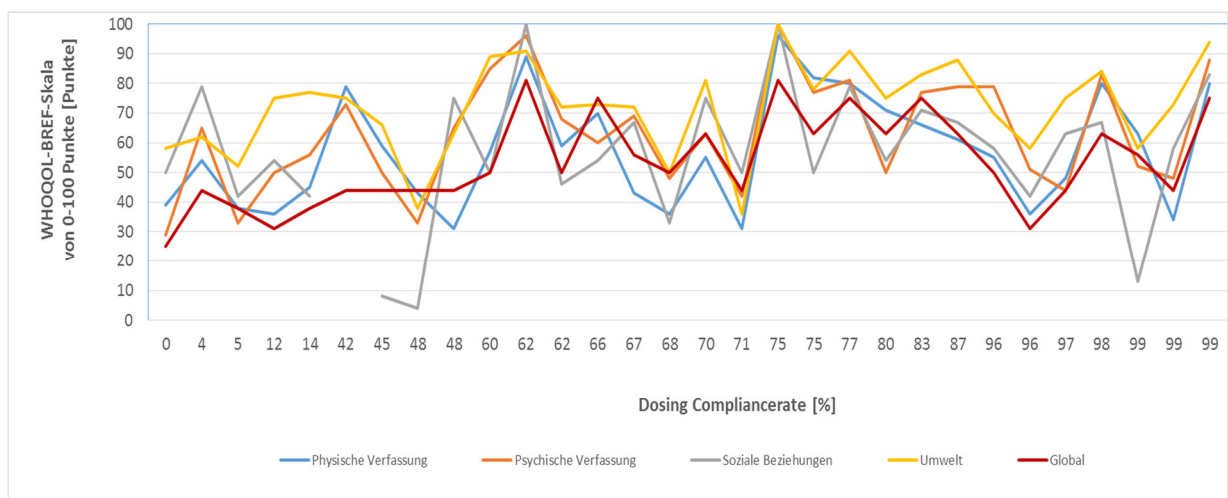


Abbildung 4.7-3 Einfluss der Lebensqualität ermittelt mittels WHOQOL-BREF-Fragebogen auf die Dosing Compliancerate bei Leberzirrhosepatienten

4.7.3 Einfluss des Krankheitsstadiums auf die Arzneimittelcompliance

Im Unterschied zu Dialysepatienten mit einer Erkrankungsdauer ≤ 1 Jahr, die eine Dosing Compliancerate $>80\%$ aufwiesen, lag diese bei Leberzirrhosepatienten lediglich bei $37\% \pm 16\%$. Nach dem ersten Erkrankungsjahr stieg die Dosing Compliancerate auf $74\% \pm 8\%$. Nach ≥ 6 Jahren Erkrankungsdauer sank die Compliancerate wieder auf $63\% \pm 10\%$ (vgl. Abbildung 4.7-4).

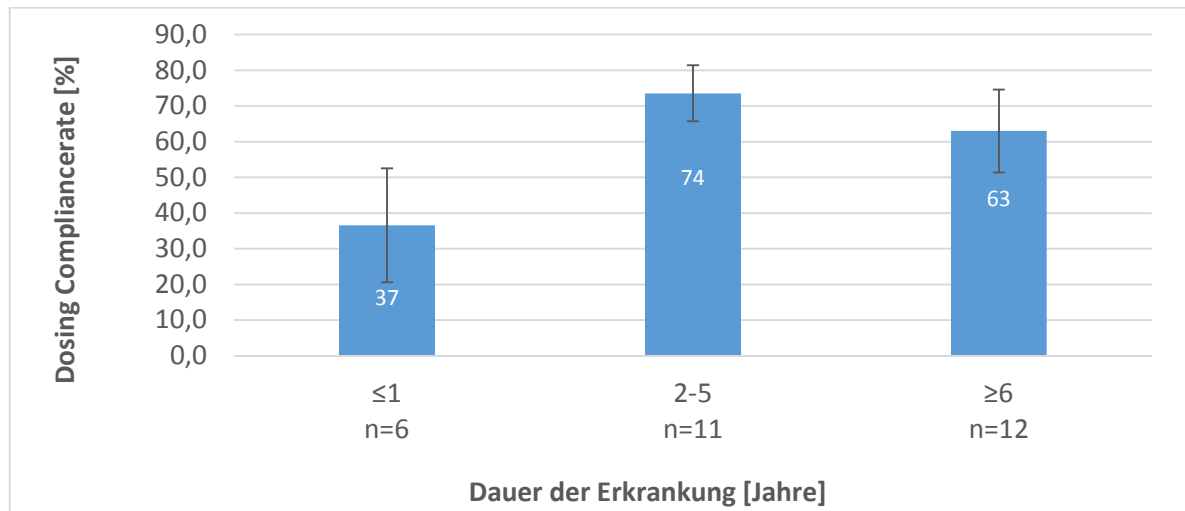


Abbildung 4.7-4 Einfluss der Erkrankungsdauer (ermittelt mithilfe von Arztbriefen) auf die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten

Aus Abbildung 4.7-5 wird ersichtlich dass die mittleren Dosing Complianceraten in Abhängigkeit von der Erkrankungsdauer unterschiedlich ist. Wegen der geringen Zahl pro Gruppe und dem hohen Standardfehler ist keine valide Aussage über den Einfluss der Erkrankungsdauer möglich (Pearson-Korrelation: $p > 0,688$).

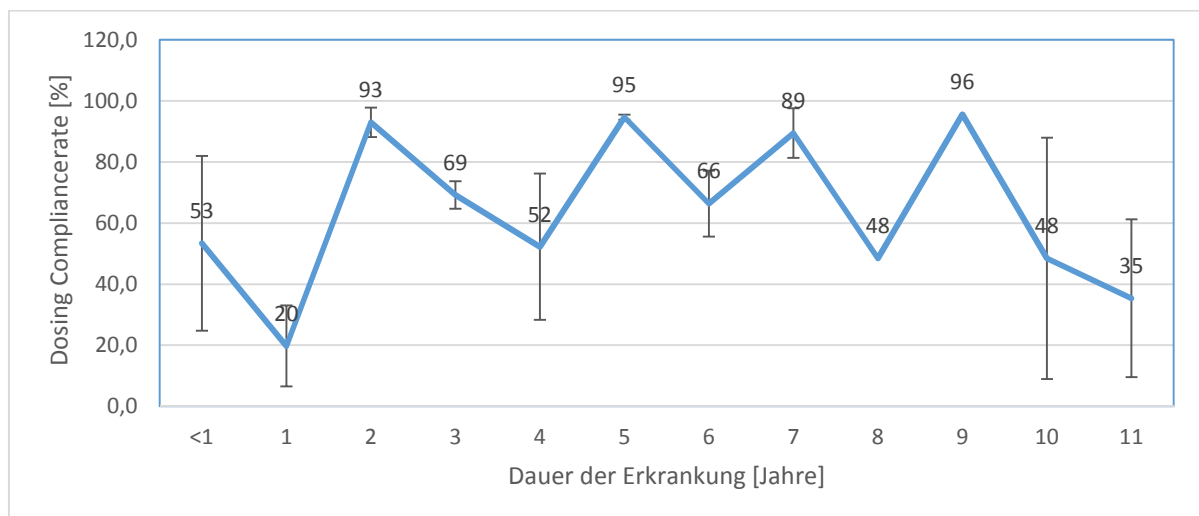


Abbildung 4.7-5 Korrelation der Erkrankungsdauer (ermittelt mithilfe von Arztbriefen) und der Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten

Ergebnisse

Auch konnte keine eindeutige Korrelation zwischen der Anzahl an Komorbiditäten und der Compliancerate festgestellt werden. Es lässt sich nur tendenziell feststellen, dass je höher die Anzahl an Erkrankungen war, umso geringer war die Dosing Compliancerate.

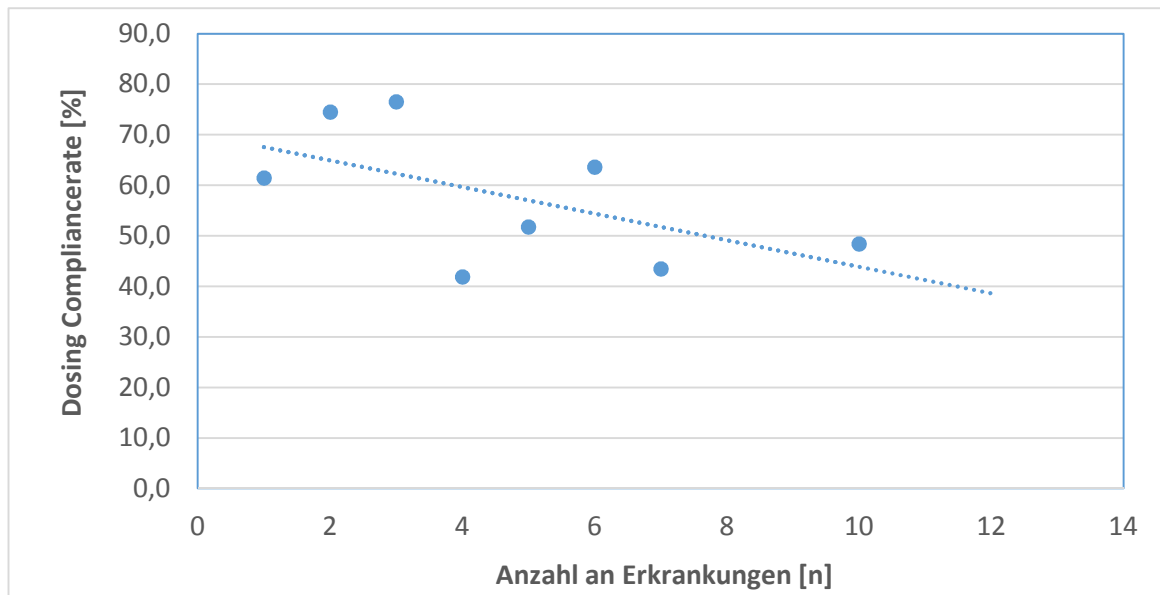


Abbildung 4.7-6 Untersuchung der Korrelation der Anzahl an Erkrankungen (ermittelt mithilfe von Arztbriefen) und der Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten

Ergebnisse

Bei Leberzirrhosepatienten wurde zusätzlich untersucht, ob die Ursache der Leberzirrhose einen Einfluss auf die Dosing Compliancerate hat. Es wurde dabei nur zwischen ethyltoxischer und sonstiger Genese unterschieden. Leberzirrhosepatienten mit einer ethyltoxischen Genese wiesen eine Compliancerate von $66\% \pm 10\%$ auf. Damit lag die durchschnittliche DC-Rate höher als bei Leberzirrhosepatienten mit sonstiger Leberzirrhose-Genese. Doch konnte kein deutlicher Unterschied festgestellt werden ($p > 0,536$). Drei Leberzirrhosepatienten mit ethyltoxischer Leberzirrhose und sieben Leberzirrhosepatienten mit sonstiger Genese der Leberzirrhose zeigten sich dosing compliant.

Tabelle 4.7-1 Ethyltoxische Genese der Leberzirrhose als Einflussfaktor (ermittelt mithilfe von Arztbriefen) auf die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten

Dosing Compliancerate (DC)	Ethyltoxische Genese	Sonstige Genese
	n=10	n=23
	[%]	[%]
Mittelwert	66±10	58±7
95%-Konfidenzintervall	44-88	43-73
Standardabweichung	31	35
Minimum	0	0
Maximum	99	99
Häufigkeit der DC-Rate	[%]	[%]
Häufigkeit DC-Rate <80%	70 (n=7)	70 (n=16)
Häufigkeit DC-Rate ≥80%	30 (n=3)	30 (n=7)

Ergebnisse

Es konnte keine Korrelation zwischen dem CLDQ-Fragebogens und der Dosing Compliance rate gefunden werden.

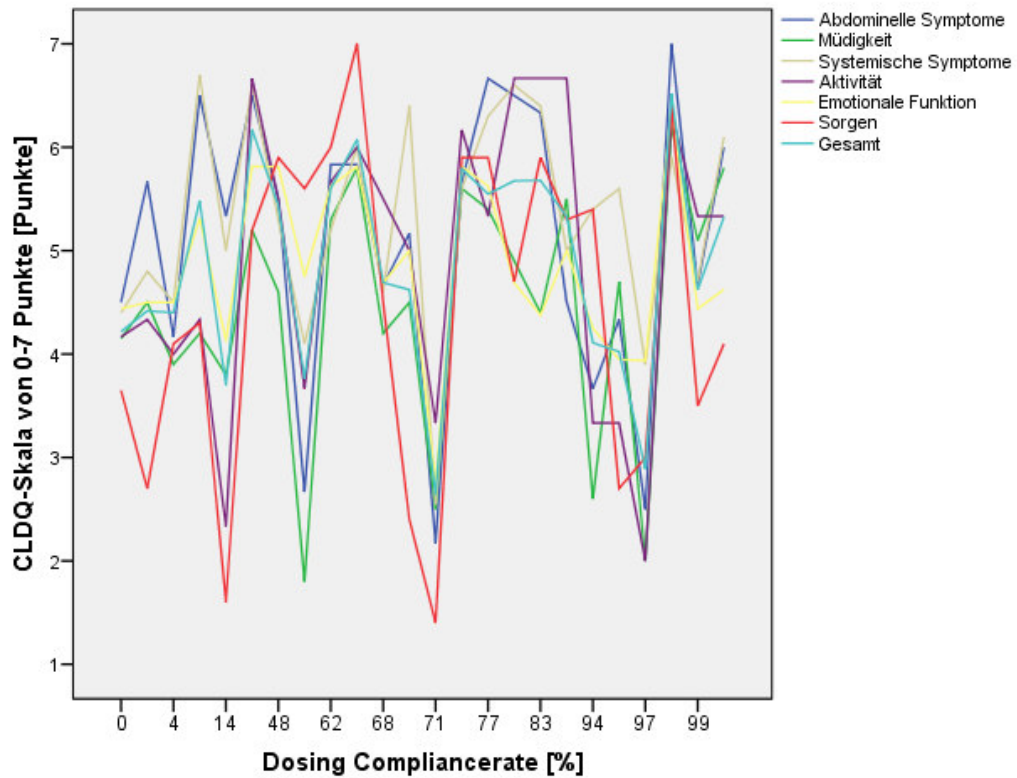


Abbildung 4.7-7 Einfluss der krankheitsspezifischen Lebensqualität ermittelt mittels CLDQ-Fragebogen auf die Dosing Compliance rate bei Leberzirrhosepatienten

4.8 Arzneimittelcompliance, Angst-/Depressionsrate und Lebensqualität im Vergleich für Dialyse- und Leberzirrhosepatienten

Vergleich der Arzneimittelcompliance bei Dialyse- und Leberzirrhosepatienten

Für die teilnehmenden Leberzirrhosepatienten wurde mittels elektronischer Compliancemessung eine höhere Dosing Compliancerate von 60,6%±5,8% im Vergleich zur Dosing Compliancerate von 42,7%±5,0% bei Dialysepatienten. Der Unterschied war statistisch signifikant mit $p < 0,023$ (siehe Abbildung 4.8-1).

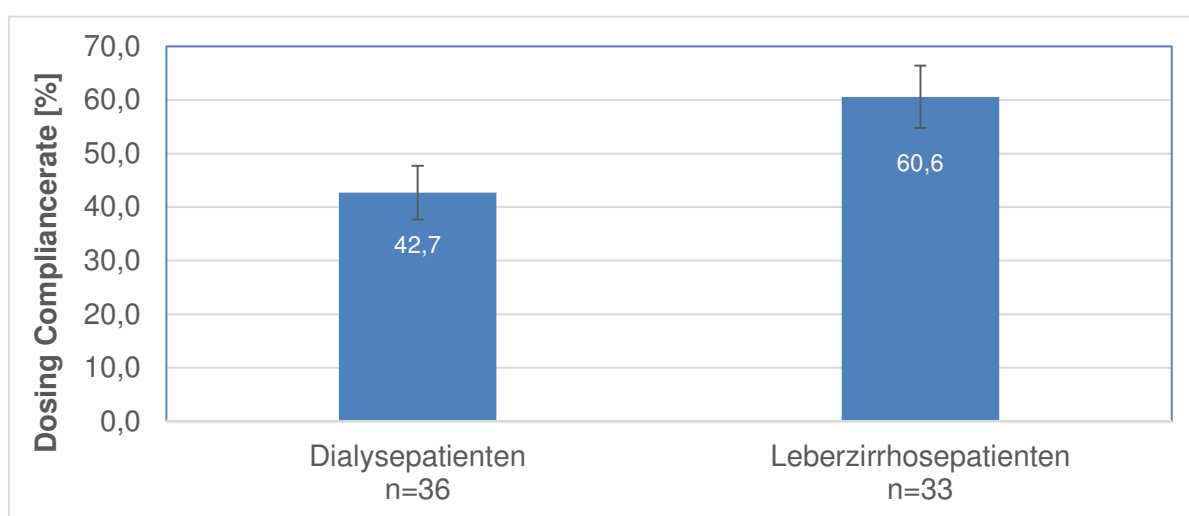


Abbildung 4.8-1 Vergleich der Complianceraten von Dialysepatienten und Leberzirrhosepatienten ermittelt mittels MEMS™

Wie in Tabelle 4.8-1 dargestellt, wurden zehn Leberzirrhosepatienten (30%) und sechs Dialysepatienten (17%) als dosing compliant eingestuft ($p > 0,255$).

Tabelle 4.8-1 Dichotomisierung der Dialyse-/Leberzirrhosepatienten in compliant/non-compliant bezüglich der Dosing Compliance

Anzahl der Patienten		Dialysepatienten	Leberzirrhosepatienten
non-compliant	[n]	30	23
	[%]	83,3	69,7
compliant	[n]	6	10
	[%]	16,7	30,3
Anzahl der Teilnehmer	[n]	36	33
	[%]	100,0	100,0

Ergebnisse

Vergleich des Ausmasses von Angst-/Depression bei Dialyse- und Leberzirrhosepatienten

Dialysepatienten wiesen, ermittelt mit HADS-Fragebögen leicht unterschiedliche schwere Angst- und Depressionssymptome auf. Auf einer Skala von 0-21 erreichten Dialysepatienten bei der Angstsymptomatik im Durchschnitt $5,9 \pm 0,62$ und die Leberzirrhosepatienten $6,6 \pm 0,72$ Punkte. Die Depressionssymptomatik war mit einem Punktwert von $5,7 \pm 0,64$ bei Dialysepatienten und $6,8 \pm 0,80$ bei Leberzirrhosepatienten im unauffälligen Bereich (siehe Abbildung 4.8-2).

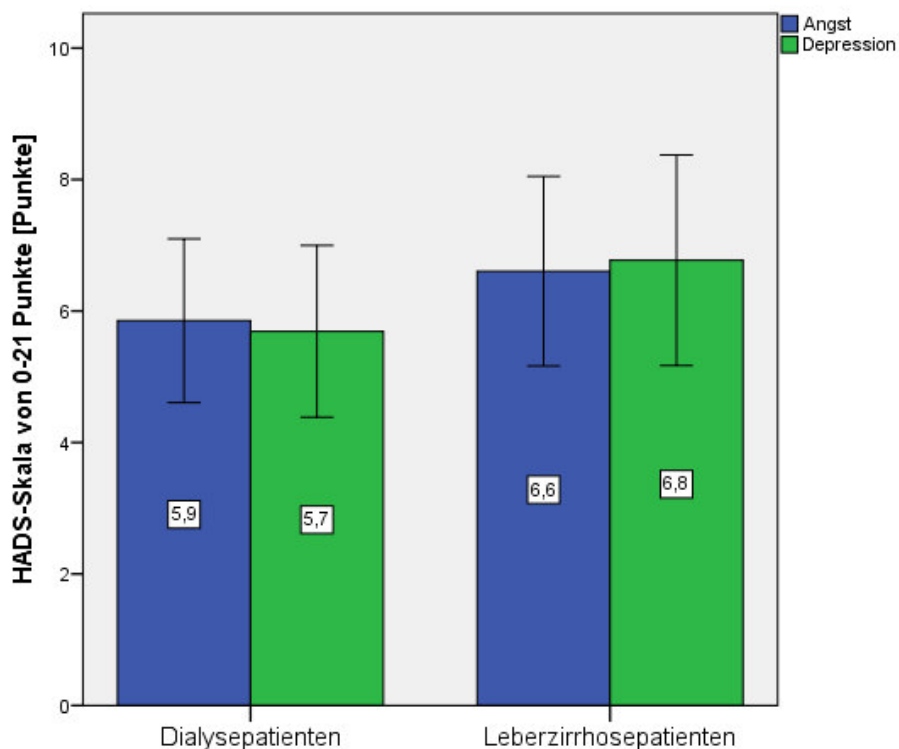


Abbildung 4.8-2 Vergleich der durchschnittlichen Skalenwerte der Angst-/Depression ermittelt mittels HADS-Fragebogen von Dialyse-/Leberzirrhosepatienten

In den zwei nachfolgenden Kreisdiagrammen ist nach Dichotomisierung der Patienten in unauffällig, grenzwertig und auffällig dargestellt, dass es auch nach Einteilung in die Kategorien nur geringe Unterschiede in der auffälligen Angst-/Depressionssymptomatik zwischen den Patientenkollektiven gab. Vier Dialysepatienten (13%) und sieben Leberzirrhosepatienten (22%) zeigten eine auffällige Angstsymptomatik ($p > 0,379$). In der Depressionssymptomatik waren fünf Dialysepatienten (16%) und sieben Leberzirrhosepatienten (22%) als auffällig eingestuft worden ($p > 0,307$).

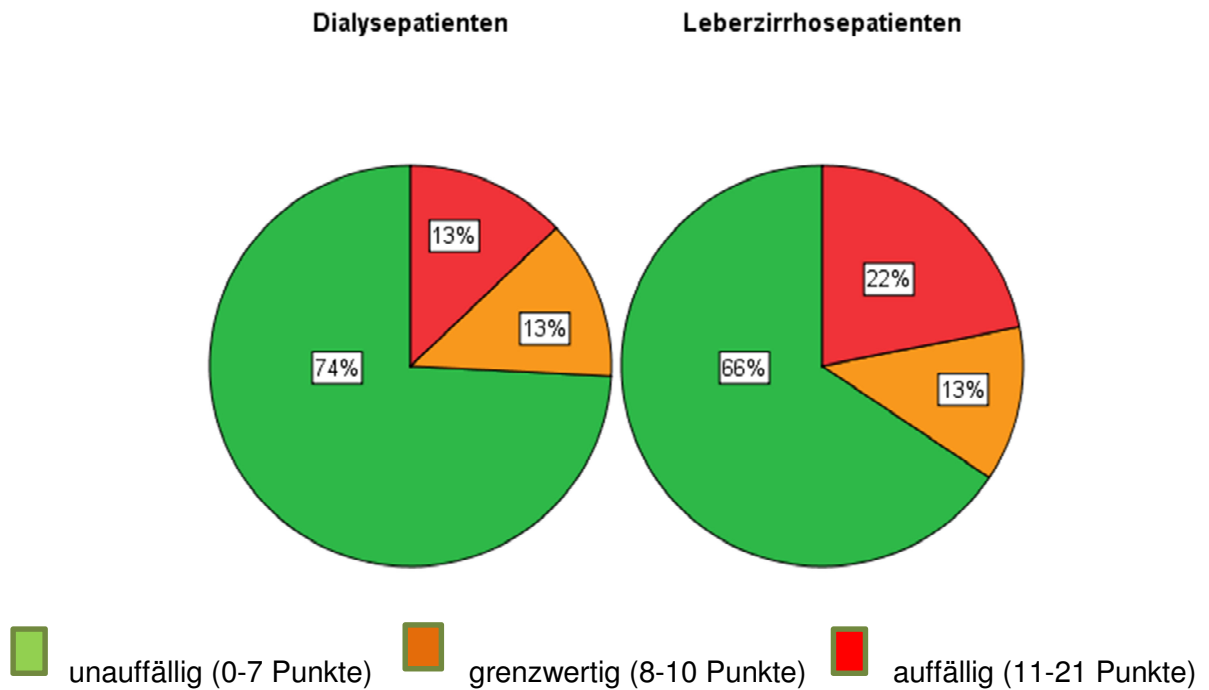


Abbildung 4.8-3 Vergleich der Dialyse- und Leberzirrhosepatienten nach Dichotomisierung in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich **Angst** gemäß HADS-Fragebogen

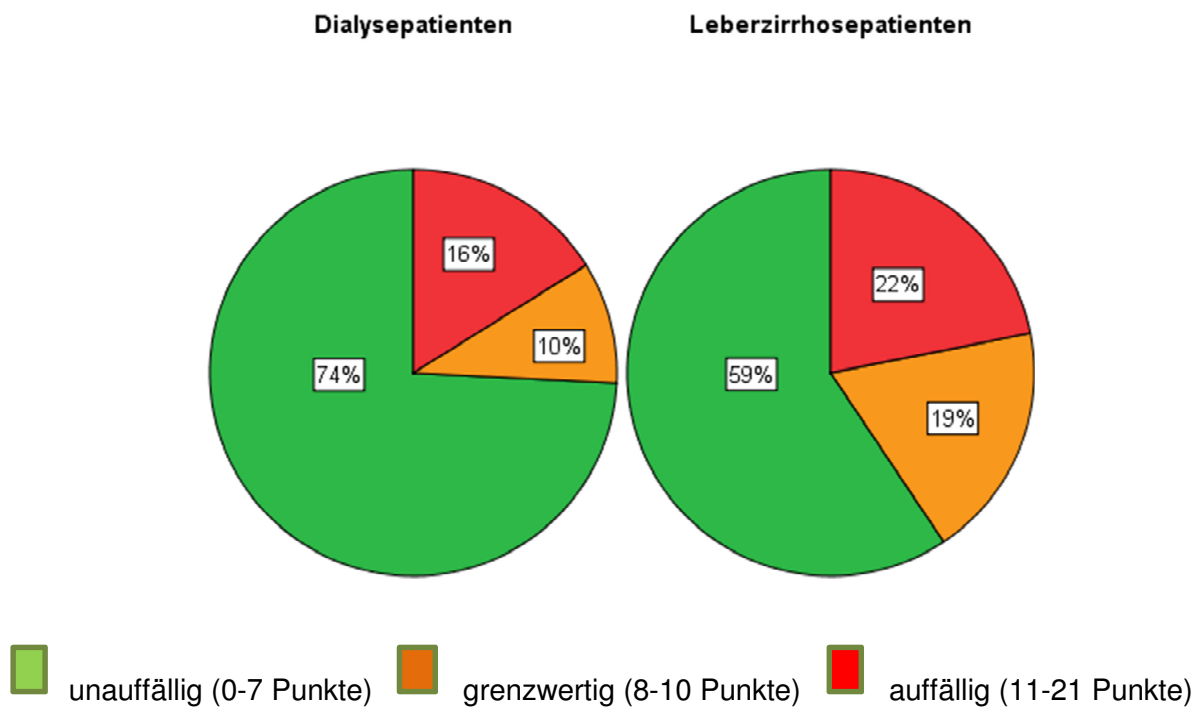


Abbildung 4.8-4 Vergleich der Dialyse- und Leberzirrhosepatienten nach Dichotomisierung in unauffällig, grenzwertig und auffällig bezüglich **Depression** gemäß HADS-Fragebogen

Bei den Dialysepatienten <60 Jahren war die Angst-/Depressionsrate niedriger als bei Patienten 60 Jahren (Depression: $p < 0,037$). Bei den Leberzirrhosepatienten dagegen hatten Patienten <60 Jahre eine höhere Angst-/Depressionsrate als Patienten ≥ 60

Ergebnisse

Jahre (Depression: $p < 0,008$). Es konnte kein deutlicher geschlechterspezifischer Unterschied beobachtet werden. Der Wartelistenstatus hatte nur bei Dialysepatienten einen Einfluss auf die Depression. Gelistete Dialysepatienten zeigten keinerlei auffälligen Symptome einer Depression, während 20% der nicht-gelisteten Dialysepatienten auffällige Symptome einer Depression zeigten.

Vergleich der Lebensqualität bei Dialyse- und Leberzirrhosepatienten

Die Lebensqualität ermittelt mittels WHOQOL-BREF-Fragebögen der untersuchten Patientenkollektive unterschied sich nur marginal (siehe Abbildung 4.8-5). Bei Dialysepatienten lag der Punktwert der Domäne „Soziale Beziehungen“ auf einer Skala von 0 bis 100 bei $66,8 \pm 3,5$ und bei den Leberzirrhosepatienten bei $56,3 \pm 4,3$ ($p > 0,065$). Dafür war die Lebensqualität über die Domäne „physische Verfassung“ etwas höher bei Leberzirrhosepatienten (Leberzirrhosepatienten: $56,5 \pm 3,1$, Dialysepatienten: $53,8 \pm 3,5$, $p > 0,443$).

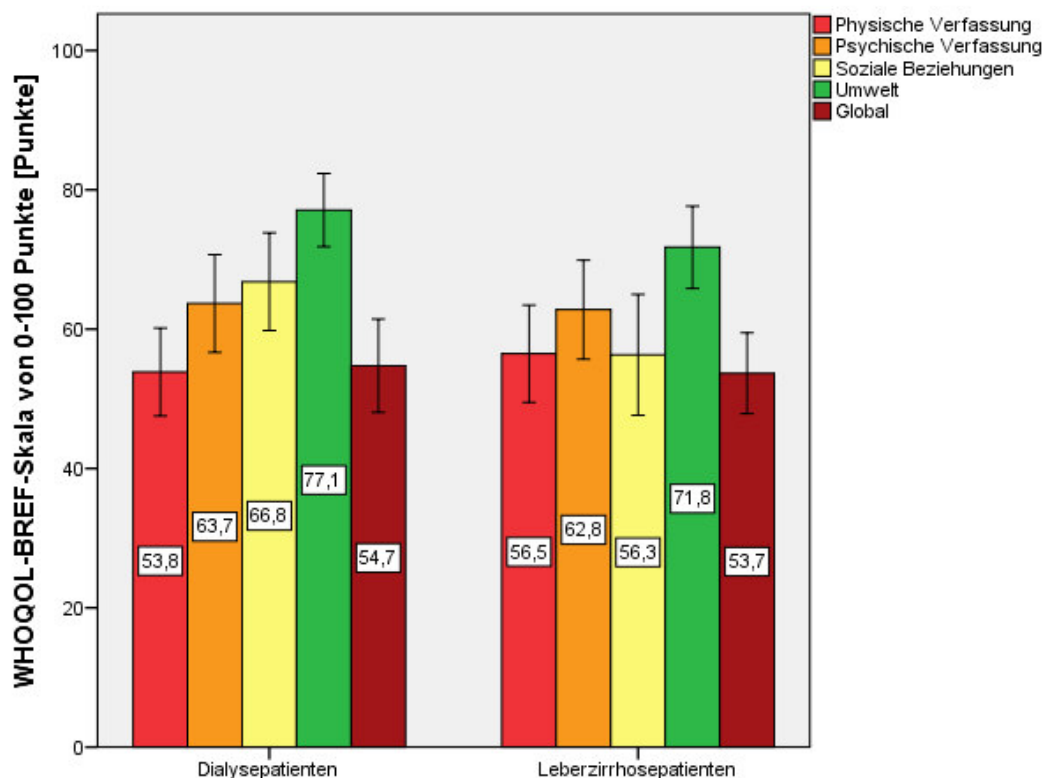


Abbildung 4.8-5 Vergleich der Lebensqualität von Dialyse- und Leberzirrhosepatienten ermittelt mittels WHOQOL-BREF-Fragebogen

Ergebnisse

Die ermittelte globale Lebensqualität korrelierte tendenziell mit der Angst-/und Depressionsrate. Dialysepatienten <60 Jahre hatten eine bessere physische Lebensqualität als Dialysepatienten ≥60 Jahre ($p < 0,004$). Bei Leberzirrhosepatienten verhielt es sich umgekehrt. Vor allem in der psychischen Verfassung konnte vor allem ein Einfluss des Alters ausgemacht werden ($p < 0,018$). Im folgenden Balkendiagramm ist die Lebensqualität in Abhängigkeit vom Alter für beide Patientenkollektive dargestellt.

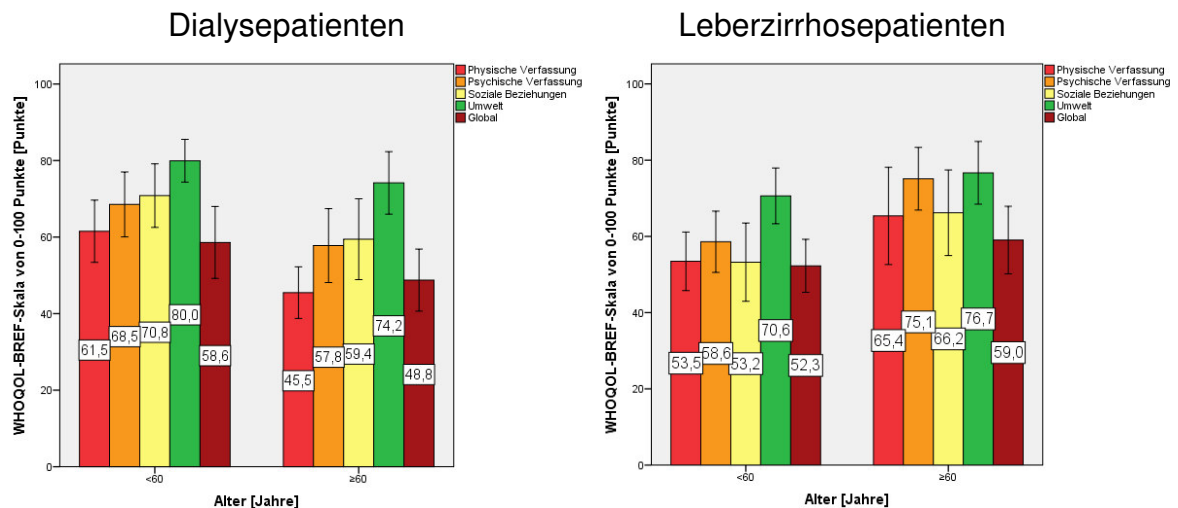


Abbildung 4.8-6 Vergleich der Lebensqualität in Abhängigkeit vom Alter von Dialyse- und Leberzirrhosepatienten ermittelt mittels WHOQOL-BREF-Fragebogen

Sowohl bei Dialysepatienten als auch bei Leberzirrhosepatienten gab es keinen geschlechterspezifischen Unterschied in der Lebensqualität. Bei Dialysepatienten hatten die fünf gelisteten Dialysepatienten eine leicht bessere Lebensqualität. Im Vergleich dazu konnte bei Leberzirrhosepatienten kein Unterschied festgestellt werden.

Die krankheitsspezifische Lebensqualität hatte in keinem der Patientengruppen einen Einfluss auf die Dosing Complierate.

5 Diskussion

5.1 Studiendurchführung

Bei der vorliegenden Studie handelte es sich um eine prospektive, offene, nicht-interventionelle, vergleichende, multizentrische Studie. Es wurden keine Änderungen in der Behandlung, insbesondere der Arzneimitteltherapie, studienbedingt vorgenommen. Eine verdeckte Compliance-Ermittlung war für diese Studie nicht vorgesehen, da zwei unabhängige Patientenkollektive Dialyse- und Leberzirrhosepatienten miteinander verglichen werden sollten. Es ist bekannt, dass das Wissen um die Einnahmekontrolle die Compliance signifikant verändern kann (159). Aber es wurde auch bewiesen, dass die Patienten nach ungefähr ein bis zwei Monaten in ihre alten Einnahmeverhaltensmuster zurückfallen (160;161). Viele Patienten zeigten tatsächlich zu Beginn des Beobachtungszeitraums von 6 Monaten (Monat 1 bis Monat 2) eine höhere Dosing Compliance Rate als am Ende des Beobachtungszeitraums. Durch einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum von im Mittel 188 Tage bei Dialysepatienten 182 Tage bei Leberzirrhosepatienten minimierte sich der sogenannte Hawthorne-Effekt. Unter dem Hawthorne-Effekt versteht man, dass Patienten bei Teilnahme an einer Studie zum Zeitpunkt des Wissens über den Einschluss in die Studie, ihr natürliches Verhalten verändern können. Studienergebnisse können somit verfälscht und damit die externe Validität reduziert sein (162). Die Studienpatienten profitieren möglicherweise von der Studienteilnahme aufgrund erhöhter Aufmerksamkeit unter Studienbedingungen. Dies kann sich in erhöhten Complianceraten widerspiegeln. Der Effekt kann durch regelmäßige Treffen mit dem Apotheker verstärkt werden. Der Kontakt mit dem Apotheker war nicht vermeidbar aufgrund der wiederholt erforderlichen Übergabe von MEMS™-Behältnissen insbesondere bei Anwendung von Phosphatbindern. Die zuerst eingeschlossenen Dialysepatienten hatten häufiger persönlichen Kontakt zum Apotheker. Später rekrutierte Patienten erhielten die Nachfüllmedikation per Post und wurden frühestens nach 3 Monaten telefonisch kontaktiert. Die unterschiedliche Vorgehensweise hatte keinen offensichtlichen Effekt auf die Dosing Compliancerate der Dialysepatienten. Die Leberzirrhosepatienten wurden erst nach sechs Monaten kontaktiert und zeigten dennoch eine höhere Compliancerate als Dialysepatienten. Allerdings konnte im Leberzirrhosepatientenkollektiv auch anhand eines Patienten beobachtet werden,

dass die Propranolol-Tabletten nach den Telefonanrufen, um den Patienten an die Fragebögen zu erinnern, für einen kurzen Zeitraum wieder eingenommen wurden. Die Complianceraten waren in beiden Kollektiven sehr niedrig, weshalb davon ausgegangen werden kann, dass die Studiensituation keinen großen Einfluss auf das Patientenverhalten hatte.

Rekrutierungsbias

Ein weiteres Problem bei der Durchführung von Compliancestudien ist die Selektion der Patienten im Rahmen der Rekrutierung und das daraus resultierende Bias. Da sich die Patienten freiwillig zur Studienteilnahme oder Nichteilnahme entscheiden, könnten motivierte Patienten überrepräsentiert sein. Sie kennzeichnen sich durch eine regelmäßige Einnahme aus und sind auch ohne externe Einnahmekontrolle besser compliant. Aus der Tatsache heraus, dass unmotivierte Patienten schwerer unter ihrer Erkrankung leiden und ihre Lebensqualität schlechter beurteilen, könnte der Selektionsbias bei der Rekrutierung auch zu einer falsch niedrigen Angst- und Depressionsrate führen. Die Einwilligungsraten zur Teilnahme an der Studie lag bei Dialysepatienten bei ca. 50% (geschätzter Wert) und bei Leberzirrhosepatienten bei 31% (gemäß Dokumentation). Bei der Rekrutierung wurde versucht Dialyse- und Leberzirrhosepatienten auf der Warteliste für eine Organtransplantation bevorzugt zu rekrutieren. Dennoch konnten lediglich 8 gelistete Dialysepatienten und 13 gelistete Leberzirrhosepatienten rekrutiert werden. In einer früheren Studie an der Universitätsmedizin willigten ebenso nur 44 von 79 angefragten lebertransplantierten Patienten (56%) zur Teilnahme ein (6). Es wurden unterschiedliche Gründe für die Entscheidung zur Nicht-Teilnahme angegeben. Die häufigsten Gründe für eine Nicht-Teilnahme bei Dialysepatienten unabhängig vom Wartelistenstatus waren, ein schlechter Gesundheitszustand und keine dreimal tägliche Einnahme eines Phosphatbinders und Unhandlichkeit des MEMS™ Behältnis. Leberzirrhosepatienten gaben als Gründe für Nicht-Teilnahme „keine Einnahme von Propranolol“ an, Benutzung einer Dose und ihren schlechten Gesundheitszustand an. Zusammengefasst war der schlechte Gesundheitsstatus bei sehr vielen Patienten ein Grund für die Nicht-Teilnahme, was bei der Interpretation der gefundenen Complianceraten, Lebensqualität, Angst-/Depressionsrate und dem Krankheitsstatus berücksichtigt werden muss. Obwohl laut Arztbrief dreimal täglich Propranolol-Tabletten angeordnet waren, gaben 8 der angefragten Leberzirrhosepatienten an,

Diskussion

dass sie kein Propranolol einnehmen, und 6 Patienten, dass sie oder der Arzt das Propranolol abgesetzt hätten. Andere Patienten gaben an, Propranolol nur zweimal oder einmal täglich einzunehmen. Weitere 4 potentielle Studienteilnehmer wussten nicht, ob sie Propranolol-Tabletten einnahmen. Cleary et al. erfassten das Patientenwissen über die Arzneimittel und die Compliance bei niereninsuffizienten Patienten. In deren Studie konnten sich 80% der Patienten nur an einen Teil der verordneten Arzneimittel erinnern, wie die Einnahme von Antihypertensiva, Phosphatbinder und Calcitriol. Die vollständige Arzneimitteltherapie konnten nur 39% der Hämodialysepatienten wiedergeben (130).

Für die Dialysepatienten konnte ein Abgleich mit dem Arztbrief bei der Auswertung nicht vorgenommen werden, da je nach Zentrum die Rekrutierung anonym stattfand. Die Dialysepatienten wurden dann 'zimmerweise' unabhängig davon, ob sie Phosphatbinder einnahmen, aufgeklärt. Folglich konnte keine quantitative Analyse der Beweggründe für die Nicht-Teilnahme durchgeführt werden. Außer mit dem Gesundheitszustand wurde auch oft mit unregelmäßigen Mahlzeiten oder auch hier schlicht mit dem Weglassen des Phosphatbinders argumentiert. Sehr viele Dialysepatienten waren dem Phosphatbinder gegenüber sehr negativ eingestellt und versuchten sich lieber phosphatarm zu ernähren.

Auf der Suche nach Einflussfaktoren auf die Dosing Compliance wurden die Patientenkollektive in weitere Subgruppen, wie Alter, Geschlecht, Wartenlistenstatus und Zentrum (bei Dialysepatienten) unterteilt. Die dadurch entstandenen Subgruppen sind zum Teil unterschiedlich groß, was möglicherweise auch einen Bias darstellt. Aufgrund der kleinen Subgruppen können nur Trends dargestellt werden. Dies betrifft im Besonderen die Subgruppe der gelisteten Dialyse-/Leberzirrhosepatienten.

Dropouts

Ursprünglich sollten in die Studie 33 Patienten pro Patientenkollektiv eingeschlossen werden, um ausreichende Signifikanz der Ergebnisse zu gewährleisten. Aufgrund der hohen Dropout-Rate bei Dialyse/Leberzirrhosepatienten (29% Dialysepatienten (n=15), 24% Leberzirrhosepatienten (n= 11)) musste die Anzahl an teilnehmenden Patienten auf 51 Dialysepatienten und 45 Leberzirrhosepatienten erhöht werden. Zwei Leberzirrhosepatienten und ein Dialysepatient verstarben während der Anwendungsbeobachtung. In keinem der Fälle konnte das MEMS™ ausgewertet werden. Weitere

Gründe für Dropouts waren bei Dialysepatienten die zu persönlichen Fragebögen, insbesondere des KDQOL-SF™-Fragebogen, der schlechte Gesundheitszustand und in zwei Fällen wurde die Dose weggeworfen. Bei zwei Dialysepatienten wurde eine Non-Initiation mit MEMS™ beobachtet. Beide Patienten hatten gemeinsam, dass sie auf der Warteliste für eine neue Niere standen. Von diesen Dialysepatienten wurden auch nie Fragebögen, trotz häufiger Rücksprache, zurückgesendet. Ein weiterer Dialysepatient stufte sich nach den sechs Monaten selbst als non-compliant ein und wollte das MEMS™ aus diesem Grund nicht zurückgeben. Dropouts bei Leberzirrhosepatienten ähnelten denen der Dialysepatienten. Sie traten aufgrund des schlechten Gesundheitszustandes, des Wegwerfens des MEMS™ und Absetzen oder Umstellung des Arzneimittels auf. In einer belgischen Studie, in der vor einer Transplantation potentielle Einflussfaktoren auf die Compliance untersucht wurden, wurden insgesamt 141 Herz-/Leber-/Lungen-Patienten eingeschlossen. Auch hier konnten nur die Daten von 125 Patienten verwendet werden (131). Von 51 Dialysepatienten konnten nur acht von der Warteliste für eine Nierentransplantation rekrutiert werden. Lediglich fünf beendeten die Studie. Bei Leberzirrhosepatienten konnten 13 gelistete Patienten rekrutiert werden. Hier standen am Ende zehn Datensätze für die Auswertung zur Verfügung. Die niedrigen Rekrutierungsraten und hohen Dropout-Raten scheinen daher für dieses Patientenkollektiv typisch zu sein. In der Studie von Kaiser et al. konnten von 44 rekrutierten Lebertransplantatempfänger ebenso nur 29 Datensätze ausgewertet werden (6). Folglich kann ein Einfluss der rekrutierenden Person ausgeschlossen werden.

Geplant war, auch Prädialysepatienten zu rekrutieren. Allerdings konnte lediglich ein Patient mit einer dreimal täglichen Phosphatbinder-Einnahme identifiziert werden. Während der Beobachtungszeit musste er an die Dialyse, weshalb seine Daten zusammen mit den anderen Dialysepatienten ausgewertet wurden. Die meisten Prädialysepatienten nehmen ein Antihypertensivum oder einen Phosphatbinder nur 1 bis 2 x täglich ein, so dass die Einschlusskriterien für diese Patientengruppe nicht passend gewählt waren.

5.2 Evaluation der Arzneimittelcompliance mit MEMS™

Das Hauptziel dieser Studie war der Vergleich der Dosing Compliance-Rate bei Dialysepatienten mit dreimal täglicher Einnahme eines Phosphatbinders und Leberzirrhosepatienten mit dreimal täglicher Einnahme von Propranolol. Die dreimal tägliche Einnahme wurde gewählt, um die Patientenkollektive bezüglich der Dosing Compliance-Rate besser miteinander vergleichen zu können. Die Indexarzneimittel sollten daher möglichst gleichwertig sein. Trotzdem kann ein Vergleich nur unter Berücksichtigung der pharmakologischen Eigenschaften und den Indikationen der Arzneimittel vorgenommen werden. Für die Evaluation der Gesamtcompliance wurden zusätzlich die Taking Compliance (TC), die Timing Compliance (TiC) und die Drug Holidays (DH) betrachtet. Für die Messung der Complianceparameter wurden MEMS™ eingesetzt. Die Systeme von MWV sind sehr robust. Nur zwei MEMS™-Deckel von insgesamt 70 MEMS™ mussten aufgrund einer Störung beim Auslesen der Daten von der Herstellerfirma ausgelesen werden. Die Compliancemessung mit MEMS™ ist eine indirekte Compliancemessung. Das gemessene Ereignis in Form des Öffnens des Vorratsbehältnisses kann nicht die Einnahme garantieren. Darüber hinaus kann die entnommene Dosis nicht gemessen werden. Folglich konnte es zu unbemerkten Überdosierungen aufgrund Mehrentnahme oder zur Verwerfung der Tabletten gekommen sein. Die mittels MEMS™ ausgewerteten Daten wurden deshalb auf Plausibilität geprüft. Anhand eines Dokumentationsbogens konnten die Patienten Besonderheiten bezüglich der Einnahme festhalten. Viele Patienten benutzten den Dokumentationsbogen, um fehlende Einnahmen, Mehrentnahmen, Urlaub oder stationären Aufenthalt mit Datum und Uhrzeit zu dokumentieren. Auch ein versehentliches Öffnen konnte dokumentiert werden. Patienten mit Phosphatbinder-Therapie konnten zusätzlich angeben, ob sie aufgrund einer fehlenden Mahlzeit keine Tablette entnommen hatten. Bei der Auswertung der elektronisch erhobenen Daten in Power View® konnten darauf basierend Anpassungen vorgenommen werden. Trotz der Beratung zur MEMS™-Handhabung wechselten 4 Dialysepatienten und 6 Leberzirrhosepatienten zur besseren Kontrolle der Einnahme auf Dosetten. Die mit MEMS® erhobenen Daten mussten zur Auswertung angepasst werden, was eine zu positive Einschätzung zur Folge gehabt haben könnte. Fünf Dialysepatienten wurden als Dosing und Taking compliant eingestuft und zwei davon benutzten eine Dosette. Von 10 Dosing und Taking compliant eingestuften

Leberzirrhosepatienten verwendete ein Patient eine Dosette. Zwei Leberzirrhosepatienten mit einer Dosette konnten nur bezüglich der Taking Compliance als compliant eingestuft werden. Bei Dialysepatienten ließ es sich nur schwer sagen, welchen Einfluss die Dosette bei der Einnahme hatte. Hier könnten auch regelmäßige Mahlzeiten eine Rolle gespielt haben. Hingegen ließ sich der Dosetten-Einfluss bei Leberzirrhosepatienten nicht bestätigen.

Die Compliancemessung der Einnahme von Phosphatbindern mittels MEMS™ erwies sich als sehr schwierig. Zum einen nahmen die Patienten eine große Tablettenanzahl von Phosphatbindern ein, zum anderen waren die Tabletten sehr groß. Der Entblisterungsaufwand war dadurch sehr groß und die Patienten mussten sehr oft umfüllen und erhielten nach der Rekrutierung sehr viele Nachfüllpackungen, was viele Patienten von der Studie abschreckte bzw. diese an die Studie erinnerte und die Compliance möglicherweise förderte. Eine bessere Alternative zur elektronischen Compliancemessung von Phosphatbindern in Blistern, könnten die OtCM-Blister darstellen (63). Der Patient würde den Phosphatbinder im gewohnten Blister erhalten und die Anzahl der entnommenen Tabletten pro Einnahmezeitpunkt wäre objektiv erfasst.

5.2.1 Dosing-/Taking-/Timing-Compliance und Drug Holidays

Die elektronisch gemessenen Compliance-Daten geben Aufschluss über das Einnahmeverhalten der Patienten. Die Dosing Compliancerate wird definiert als Prozent der Tage, an denen das Arzneimittel korrekt eingenommen wurde. Sie war als primärer Zielparameter festgelegt. Nachteilig an der Betrachtung der Dosing Compliance ist, dass Unter- und Überdosierungen sowie die Einnahmezeitpunkte nicht berücksichtigt werden. Die Dosing Complianceraten verhielten sich normalverteilt und lagen im Mittel Dialysepatienten bei 43%. Auf diesen Ergebnissen basierend wurden 83% (30 von 36) der Patienten als non-compliant eingestuft. Diese hohe Non-Compliance könnte wegen der Besonderheit der Phosphatbindereinnahme und Anpassung an die Ernährung falsch zu hoch sein. Neun Dialysepatienten gaben an bewusst zu bestimmten Tageszeiten aufgrund phosphatarmer Ernährung oder einfach durch Auslassen der Mahlzeit keinen Phosphatbinder einzunehmen. Fünf Dialysepatienten dokumentierten das Auslassen von Mahlzeiten während eines Beobachtungszeitraumes von sechs Monaten und ließen lediglich ein bis sieben Mahlzeiten insgesamt aus. Bei Anpassung der Daten würde sich die Dosing Compliancerate nur geringfügig verbessern. Anders verhielt

es sich bei vier Dialysepatienten, die regelmäßig eine Mahlzeit ausließen oder sich phosphatarm ernährten. Allerdings müssten Hämodialysepatienten wegen ihres Proteinbedarfs eigentlich regelmäßig essen und Phosphat ist ubiquitär enthalten (z.B. in Wasser), so dass trotz Dokumentation einer phosphatarmen Ernährung oder Auslassen der Mahlzeit dies in der Auswertung nicht berücksichtigt wurde. Weitere Besonderheiten im Einnahmeverhalten traten bei zwei Dialysepatienten auf, die an Dialysetagen den Phosphatbinder nur zweimal täglich einnahmen. Das Prinzip des ‚Auswaschens‘ von Phosphat ist mithilfe der Hämodialyse möglich. Allerdings wurde die Arzneimitteltherapie trotzdem nicht wie vorgeschrieben dreimal täglich nach Verordnung des Arztes angewendet. Die Patienten mussten folglich auch als non-compliant eingestuft werden. Nach den MEMS™-Berichten hätten sechs Patienten, die die Phosphatbinder bewusst anders und regelhaft nicht nach Verordnung eingenommen haben, als compliant eingestuft werden können. Dies entspräche einer Dosing Compliance von insgesamt 33% (12 von 36). Entsprechend würde die Non-Compliance 67% betragen und damit deutlich besser als 83% sein. In einer Studie von Joost et al. wurde nach einer Nierentransplantation eine Dosing Compliance von 75% mittels MEMS™ gemessen (124). Die Dosing Compliance war höher als in dieser Studie gemessene Compliance vor einer potentiellen Transplantation. Dies könnte am Arzneimittel und an der höheren Bedeutung der Immunsuppressiva liegen.

Von den 33 Leberzirrhosepatienten waren gemäß Dosing Compliancerate auch 70% (n=23) als non-compliant und nur 30% als compliant einzustufen. Dagegen wurde in der Studie von Kaiser et al. mit Patienten nach einer Lebertransplantation 69% als compliant mit der Immunsuppressivaeinnahme eingestuft (6). Die höhere Dosing Compliance kann aber an der nur zweimal täglichen Einnahme liegen. In mehreren Studien konnte beobachtet werden, dass bei steigender Einnahmefrequenz die Compliance-rate sinkt (84;85;163). In der Studie von Drent et al. wurde bei einer einmal täglichen Gabe mit Prednisolon 10 mg im Median eine Dosing Compliance von 99% bei LTx-Patienten mittels MEMS™ ermittelt (79); bei Eberlin et al. sogar im Median 100% bei einer einmal täglichen und 98% bei einer zweimal täglichen Gabe von Tacrolimus (85).

Die Taking Compliance gibt an, wie viel Prozent der Arzneimittleinnahmen entsprechend dem Therapieplan eingenommen wurden. Dieser Parameter erfasst Unter- und Überdosierungen, jedoch nicht, ob sich beide gegenseitig ausgleichen und auch nicht

den Einnahmezeitpunkt. Der Prozentsatz kann folglich über 100% liegen. Als Taking non-compliant wurden rund 81% der Dialysepatienten (n=29) identifiziert. Damit fiel die Non-Compliance-Rate sehr viel höher aus als in einer anderen Studie bei Hämodialysepatienten, in der mittels Pill Count von Phosphatbinder eine Non-Compliance von 62% beobachtet wurde (86). Allerdings handelt es sich beim Pill Count um eine weniger valide Messmethode der Compliancemessung, die in ihrer Wertigkeit mit dem Pharmacy Refill vergleichbar ist. In der vorliegenden Studie wurden basierend auf die Pharmacy Refill Daten 75% (n=27) als non-compliant eingestuft. Ähnliche Compliance-Daten werden von anderen Autoren zu Hämodialysepatienten in Abhängigkeit vom Alter berichtet. Patienten unter ≤ 65 Jahre zeigten eine Taking Non-Compliance von 80% und >65 Jahre von 65% mit Phosphatbindern (106). Jedoch wurde in beiden Studien die Grenze für die Taking Non-Compliancerate mit $\geq 20\%$ definiert und nicht wie in dieser Studie mit $\geq 10\%$. Mit einer Taking Non-Compliancerate $\geq 20\%$ würden nur noch 56% der Dialysepatienten (n=20) als non-compliant eingestuft werden. Die Non-Compliance wäre folglich vergleichbar mit den in anderen Studien gefundenen Compliancedaten.

Für die Leberzirrhosepatienten wurden 65% (n=22) als Taking non-compliant eingestuft. In einer Studie mit hypertensiven Patienten mit Trandolapril in MEMS™, einmal täglich, vergaßen lediglich 29% von 2173 Patienten mehr als 10% der verordneten Dosis einzunehmen (109). Die Beobachtungszeit betrug ebenfalls sechs Monate. Der ausschlaggebende Unterschied könnte wiederum die einmal tägliche Gabe gewesen sein im Vergleich zur dreimal täglichen Verordnung in der hier berichteten Studie. Jedoch hätte man eine höhere Compliance bei Leberzirrhosepatienten aufgrund des stärkeren Leidensdrucks als bei Hypertoniepatienten erwarten können.

Die Timing Compliance beschreibt die Rate an Dosierungen, die im richtigen Zeitintervall eingenommen wurden. Eine hohe Timing Compliance ist bei Arzneimitteln mit enger therapeutischer Breite und kurzen Halbwertszeiten besonders wichtig. In dieser Studie spielte die Timing Compliance bei den Phosphatbindern nur eine untergeordnete Rolle. Die Dialysepatienten nehmen den Phosphatbinder mahlzeitbezogen ein. Dennoch wurde ein Timing-Intervall ± 2 h vorgegeben. Trotz der ersichtlich variierenden Einnahmezeitpunkte deckten sich die Anzahl der Dialysepatienten, die bezüglich der Timing Compliance als compliant eingestuft waren mit den Ergebnissen der Dosing und Taking Compliance. Für die Leberzirrhosepatienten wurde dasselbe Intervall von

±2h ausgewählt. Die Halbwertszeit von Propranolol beträgt 3-4 h, so dass ein zwei-stündiges Intervall als geeignet betrachtet wurde. Nicht alle als Dosing- und Taking-Compliant eingestuftten Leberzirrhosepatienten konnten als Timing compliant eingestuft werden. Viele Leberzirrhosepatienten nahmen ihre Propranolol-Tablette außerhalb des vorgesehenen Zeitintervalls ein.

In der tageszeitbezogenen Analyse der Timing Compliance wurde die Morgendosis in beiden Patientenkollektiven am regelmäßigsten eingenommen. Während die regel-hafte Einnahme bei Leberzirrhosepatienten zwischen mittags und abends patientenin-dividuell variierte, wurde von Dialysepatienten am ehesten die Mittagsdosis ausgelassen. Um diese Daten zu ermitteln, wurden die tatsächlichen Einnahmen im Zeitintervall ins Verhältnis zur verschriebenen Dosis gesetzt und in Bezug auf die jeweilige Taking Compliancerate des Patienten ausgewertet. Vrijens et al. setzte im Vergleich 75% Prozent Timing Compliancerate in jedem Zeitintervall voraus um das Weglassen einer Dosis zu einem tagesspezifischen Zeitpunkt zu untersuchen. Jedoch wurde versucht nur für eine einmal tägliche Gabe die bessere Tageszeit herauszufinden, um mit der Arzneimitteltherapie persistent zu sein. Dies kam aber zum gleichen Ergebnis, nämlich, dass die Patienten morgens besser compliant sind als abends (112).

Die Anzahl an Drug Holidays beschreibt lediglich die Anzahl der Therapieferien (≥48 h). Im Falle der Phosphatbinder kommt es zusätzlich noch auf den Phosphatgehalt in den jeweiligen Mahlzeiten an. Durchgängig zu hohe Phosphatspiegel können im Laufe der Zeit zur erhöhten Mortalität führen. Eine einmalige Therapiepause bei gut eingestellten Patienten, abhängig von der Länge der Pause, wird sich nicht sofort auf die Morbidität auswirken. Während eine mehrmalige Therapiepause, und damit einhergehend ein hoher Phosphatgehalt sich negativ auswirken kann. Aus diesem Grund wurden alle Dialysepatienten mit ≥1 Drug Holidays als nicht compliant eingestuft. 39 Prozent der Dialysepatienten (n=14) hatten zwischen ein und 23 Drug Holidays.

Für Leberzirrhosepatienten bedeutete im Falle eines Auslassens der Propranolol-Tabletten über eine längere Zeit, ein erhöhtes Risiko an Varizenblutungen, die je nach Schweregrad auch zum Tode führen können. 36 Prozent der Leberzirrhosepatienten (n=12) machten ein bis dreizehnmal eine Therapiepause. In einer Studie mit 4783 Hypertoniepatienten legten 48% der Patienten eine Therapiepause von >78 h ein und 13% hatten sechs Drug Holidays innerhalb eines Jahres (112). Das Zeitfenster wurde

mit >78 h großzügiger gewählt als in der vorliegenden Studie. Allerdings wurde in jener Studie die Compliance mit einer einmal täglichen Einnahme eines Antihypertensivums mittels MEMS™ gemessen. Nachvollziehbarerweise ist bei einer dreimal täglichen Einnahme die erlaubte Therapiepause kürzer zu wählen (<48 h).

Alters- und geschlechterspezifischer Unterschied in der Dosing Compliance

In einigen Studien wird über einen Einfluss des Alters auf die Compliance berichtet (106;109;164). Allerdings scheint es nur bei bestimmten Wirkstoffklassen einen geschlechterspezifischen Unterschied zu geben. Vor allem bei einer Studie mit Antihypertensiva konnte ein geschlechterspezifischer Unterschied ausgemacht werden (109). In der hier durchgeführten Studie konnte in beiden Patientengruppen kein signifikanter Einfluss von Alter oder Geschlecht auf die Dosing Compliance beobachtet werden. Die Subgruppen von Patienten <60 Jahre und ≥60 Jahre der Dialysepatienten waren mit 17 und 19 Patienten fast gleich groß. Dagegen waren bei den Leberzirrhosepatienten 23 Teilnehmer <60 Jahre und lediglich zehn Patienten ≥60 Jahre alt. Bei weiblichen Dialysepatientinnen wurde eine nicht-signifikant erhöhte Dosing Compliancerate beobachtet im Vergleich zu männlichen Dialysepatienten ($p>0,136$), wobei weniger Frauen als Männer eingeschlossen waren (w: 16, m: 20). In einer Studie bei 2173 Bluthochdruckpatienten wurde die einmal tägliche Einnahme des Indexarzneimittels Trandolapril für 30 bis 60 Tage mittels MEMS™ untersucht. Hier fand sich ein geschlechtsspezifischer und altersspezifischer Unterschied in der Arzneimittelcompliance. Mehr Männer als Frauen nahmen das Arzneimittel nicht zeitgerecht ein ($p<0,001$). Patienten <60 Jahren vergaßen öfters mehr als 10% der verordneten Dosis (32% vs. 26%, $p=0,002$) (109). In einer Studie mit 135 Hämodialysepatienten wurde ebenfalls eine altersabhängige Compliance mit Phosphatbinder mittels elektronischer Messung festgestellt. So waren Patienten >65 Jahre zu 65% non-compliant, Patienten ≤65 Jahren zu 80% non-compliant (106). Hingegen wurde in einer weiteren Studie bei Dialysepatienten weder ein signifikanter Einfluss des Geschlechts noch des Alters auf die klinische Non-Adherence gefunden. Wobei es sich nur um ein kleineres Patientenkollektiv von 86 Patienten handelte (141). In der hier vorgestellten Studie, wurde beobachtet, dass drei Dialysepatienten zwischen 25 und 26 Jahren nur eine Dosing Compliancerate von 5%-24% für Phosphatbinder aufwiesen. Hingegen zeigten drei Leberzirrhosepatienten im Alter zwischen 24 und 25 Jahren eine Dosing Compliancerate von

62%-83%. Um valide Aussagen zum Einfluß des Alters treffen zu können, müssten ein größeres Patientenkollektiv beobachtet werden.

Weitere Einflussfaktoren auf die Dosing Compliance

Der Wartelistenstatus zeigte auch keinen Einfluss auf die Dosing Compliancerate. Bei Dialysepatienten wurde zusätzlich untersucht, ob es Unterschiede in der Dosing Compliancerate in Abhängigkeit vom Behandlungszentrum gab. Die Mittelwerte ließen einen Unterschied vermuten, aber aufgrund der ungleichen Subgruppengröße war der Standardfehler hoch und die Unterschiede nicht eindeutig. Es kann angenommen werden, dass die Dialysepatienten unabhängig vom Behandlungszentrum eine Dosing Compliancerate um die 40% mit dem verordneten Phosphatbinder haben.

Dosing Compliance in Abhängigkeit von der Arzneiform und der Dosis des Phosphatbinders

Sehr viele Dialysepatienten klagten, dass die Phosphatbinder Tabletten zu groß seien oder häufig Nebenwirkungen auftreten. Zusätzlich wurde bei Fosrenol® von den einnehmenden Dialysepatienten der Kreide-Geschmack bemängelt. „Stellen Sie sich vor, Sie kauen auf Kreide“, bemerkte ein Patient, der unbedingt auf ein anderes Präparat umgestellt werden wollte. Eine Alternative zu Kautabletten oder zu großen Tabletten, stellten die Kapseln Phosphonorm® dar, die von zwei der eingeschlossenen Dialysepatienten eingenommen wurden. Es wurde daher auf eine Assoziation des eingenommenen Phosphatbinders mit der Dosing Compliancerate geprüft. Die gängigsten Phosphatbinder, wie Calcet® und OsvaRen®, wurden mit einer Dosing Compliancerate von 47% eingenommen. Die alternativen Phosphatbinder, wie Fosrenol®, Renvela® und Phosphonorm®, hatten in der Tendenz niedrigere Complianceraten, im Mittel 31% (min. 14% bis max. 44%). Dies könnte von der Arzneiform abhängen oder auch mit dem Phosphatspiegel in Zusammenhang gebracht werden. Allerdings wurden Phosphonorm® Kapseln am wenigsten eingenommen, obwohl sie die kleinste Größe hatten. Allerdings hatten nur zwei Dialysepatienten, die auf Phosphonorm eingestellt waren, an der Studie teilgenommen. Fosrenol®-Kautabletten führten aufgrund des schlechten Geschmacks zu einer niedrigeren Compliancerate. Die Renvela®-Tabletten sind noch

größer als die Calcet[®]-Tabletten, was für einige Dialysepatienten ein Problem darstellen könnte. Ein anderer Grund könnte der anhaltend hohe Phosphatspiegel sein, der mit gängigen Phosphatbindern nicht therapierbar war, weshalb auf nicht-calciumbasierte Phosphatbinder umgestellt werden musste. Eventuell wurde aber aufgrund der fehlenden Einnahme die Senkung des Phosphatspiegels nicht erreicht und Non-Complier nahmen weiterhin den Phosphatbinder nicht wie verordnet ein.

Eine mögliche Alternative zur Senkung des Phosphatspiegels, stellt die Dosiserhöhung dar. Üblicherweise ist die Compliancerate umso niedriger, je höher die Anzahl der Tabletten pro Tag ist, beziehungsweise je öfter Tabletten eingenommen werden müssen. In einer Studie mit 98 Patienten ≥ 65 Jahren wurde mittels Pill Count beobachtet, dass die Compliance bei einer ein- bis zweimal täglichen Gabe bei 72% und bei einer drei- bis viermal täglichen Gabe bei 54% lag (163). Das gleiche Phänomen konnte auch mit der Anzahl der Tabletten pro Tag in der vorliegenden Studie beobachtet werden. Mit einer Tablettenanzahl von 1,5-3 Tabletten/Tag zeigten 16 Dialysepatienten eine Dosing Compliancerate von $55\% \pm 8\%$, diese reduzierte sich bei 4-6 Tabletten/Tag auf $37\% \pm 7\%$ ($n=15$) und bei über 7 Tabletten/Tag auf $21\% \pm 10\%$ ($n=5$) ($p < 0,037$). In der Studie von Patel et al. bei Dialysepatienten konnte keine derartige Korrelation gefunden werden. Allerdings beruhte die Compliance auf Selbsteinschätzung der Patienten. Eventuell gaben nicht-compliant Dialysepatienten eine zu positive Selbsteinschätzung ab (165). Im Allgemeinen ist zur Complianceförderung anzuraten, die Anzahl der Tabletten pro Tag möglichst gering zu halten.

5.2.2 Pharmacy Refill

Ursprünglich war ein Pill Count geplant, der aber aufgrund des hohen Bedarfs an Phosphatbindern nicht möglich war. Die MEMS™-Behältnisse wurden von beiden Patientenkollektiven überwiegend leer zurückgegeben und das lange Zeit nach Abschluss der Beobachtungsphase. Auf Basis des Pill Counts wären die Patienten fälschlicherweise als compliant eingestuft worden. Deshalb wurde die Auswertung anhand des Pharmacy Refill durchgeführt. Dadurch korrelierten die Werte häufiger mit der Taking Compliance. Für die Auswertung wurde davon ausgegangen, dass nur vom Studienzentrum versorgte Tabletten verwendet wurden. Es sei denn, es wurde eine gegenteilige Angabe vom Patienten im Dokumentationsbogen dazu gemacht. Trotz des Dokumentationsbogens, gab es methodenabhängig (elektronische Messung mit MEMS™ und Pharmacy Refill) deutliche Unterschiede im Ergebnis. Bei der Phosphatbindereinnahme war dies mit den hohen und schwankenden Dosierungen bei der Propranolol-Einnahme, mit „Pill dumping“ zu erklären. Einige Patienten entleerten die MEMS™-Dose vor dem Ende der Beobachtungszeit, trotz schriftlicher Mitteilung das MEMS™ mit den restlichen Tabletten mitzubringen. Die Vorahnung der Kontrolle der Tablettenanzahl, verleitete die Patienten zum Entleeren des MEMS™. Das gleiche Phänomen wurde auch in einer Compliancestudie bei Hypertoniepatienten beobachtet. Die Patienten wurden mit 150 Tabletten versorgt und 10% der Patienten brachten nach 100 Tagen ein leeres Arzneimittelbehältnis zurück. Diese Art von Non-Compliance konnte als „Pill dumping“ identifiziert werden (166). Sechs Leberzirrhosepatienten, davon drei mit einer Taking Compliancerate von unter 20% und einem Pharmacy Refill von 60% bis 102%, konnten als derartige Non-Complier identifiziert werden. Vier Dialysepatienten zeigten auch leichte Abweichungen zwischen der Taking Compliancerate und dem Pharmacy Refill. Im Unterschied zur Propranololeinnahme konnten schwankende Phosphatbindereinnahmen auch aus einer mahlzeitbedingten Dosierungsanpassung resultieren. Phosphatbinder sind unter diesem Aspekt für die Compliancemessung mittels Pharmacy Refill ungeeignet.

Bei einer dreimal täglichen Einnahme von einer bis sieben Tabletten waren innerhalb der 6 Monate Beobachtungszeit 549 bis 3843 Tabletten auszublistern und in die MEMS™ Dose umzufüllen. Die Fehlerrate beim Auszählen steigt mit der Anzahl der Tabletten, weshalb eine Schablone konstruiert wurde, die eine falsche Erfassung der zurückgebrachten Medikation verhinderte (Abbildung 3.2-4). Die fehlende Rückgabe

größerer Tablettenmengen oder gar ganzer Packungen konnte auch, unbemerkt bleiben. Ein weiteres Problem war die Dosisänderung durch die ärztliche Betreuung im Studienzentrum. Die Patienten meldeten sich erst bei der Apothekerin, wenn das MEMS™-Vorratsbehältnis leer war. Das Datum der Dosisänderung konnte im Nachhinein nur schwer nachvollzogen werden und damit die Pharmacy Refill-Rate nicht genau bestimmt werden oder musste gar als nicht auswertbar deklariert werden. Trotz dieser Nachteile eignet sich die Methode zur Verifizierung der Taking Compliancerate. Bei den Patienten, die sich eine Dosette vorgerichtet haben, konnte somit das Einnahmeverhalten bestätigt, beziehungsweise korrigiert werden.

5.2.3 Haltbarkeit von Propranolol-Tabletten in MEMS™

Es liegen bisher keine Stabilitätsdaten zur Haltbarkeit von ausgeblisterten/geblisterten Tabletten in MEMS™ vor. In einer Studie von Eberlin et al. wurde bei Verwendung der MEMS™ und Immunsuppressiva von einer Verwendbarkeit von drei Monaten ausgegangen (85). Die MEMS™-Dose besteht aus HDPE. Interaktionen mit Immunsuppressiva, Phosphatbindern oder Propranolol-Tabletten sind nicht bekannt. Die Tabletten können dadurch lichtgeschützt gelagert werden. Die genutzte MEMS™-Behältnisgröße stellte einen Kompromiss aus den Tablettengrößen von Phosphatbinder- und Propranolol-Tabletten dar (häufiges Nachfüllen der Tabletten oder größere mechanische Beanspruchung). Je nach Dosis und Arzneiformgröße konnte die Versorgung mit Phosphatbinder nur für einen knappen Monat gewährleistet werden. Hingegen füllten die ausgeblisterten Propranolol-Tabletten für sechs Monate die MEMS™-Dose nur bis zur Hälfte. Um den 6-Monatsbedarf einmalig verpacken zu können, wurden Stabilitätsuntersuchungen der ausgeblisterten Dociton® 10 mg Tabletten bei Lagerung in MEMS™-Behältnissen bei Raumtemperatur durchgeführt. Allerdings wurde nicht wie vorgeschrieben, gemäß der ICH Harmonised Tripartite Guideline „Stability Testing of New Drug Substances and Products Q1A(R2)“, bei $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 60\% \pm 5\%$ relative Luftfeuchte gelagert, sondern in nicht-klimatisierten Räumen, um die Alltagsbedingungen möglichst realistisch zu simulieren. Da der erste Patient Anfang Dezember 2012 eingeschlossen wurde, musste die Stabilität parallel ermittelt werden und es wurde zügig eine HPLC-Methode mit der Spherisorb-Säule etabliert. Die Linearität dieser Methode betrug 0,9996 und hatte bei der Interday-Wiederholpräzision einen Wert von 2,3%. Die

Stabilitätswerte waren großen Schwankungen ausgesetzt. Die relativen Standardabweichungen schwankten zwischen 3,6% und 10,1%. Die Herstellung der Proben wurden durch gleichmäßige Behandlung der Dociton®-Tabletten (Dauer der Verreibung, Häufigkeit des Nachspülens, Volumen an Auswaschflüssigkeit) optimiert. Die Schwankungen der RSD bewegten sich nach der Optimierung zwischen 1,3% bis 6,1% und nach weiterer Optimierung zwischen 1,3% bis 3,5%. Über den Beobachtungszeitraum zeigte sich eine Abnahme der Propranolol-Konzentration in den Tabletten. Schwankungen der gemessenen Propranolol-HCl-Konzentration können auch durch unterschiedlichen Gehalt der Tabletten erklärt werden. So kann eine Tablettencharge mit einem Gehalt von 95% des deklarierten Gehalts noch frei gegeben werden. Das USP 37 NF 32 (Mai 2014) fordert bei Propranolol-HCl-Tabletten einen Mindestgehalt von lediglich 80% des Nominalgehalts. Die Linearität der Methode auf der μ Bondapak-Säule war mit 0,9998 gegeben. Insgesamt konnte bei allen 3 Untersuchungsreihen auf eine ausreichende Stabilität über 6 Monate geschlossen werden. Die zusätzliche Messung der Zerfallszeit bestätigte die Qualität der Dociton®-Tabletten in MEMS™. Zersetzungsprodukte, die beispielsweise durch Photoinstabilität von Propranolol-HCl entstehen können, wurden mittels HPLC-UV/VIS-Detektion nicht beobachtet. Ob und welche Zersetzungsprodukte entstehen wurde nicht untersucht, da Propranolol-HCl bei lichtgeschützter Lagerung chemisch stabil ist. Das größere Problem stellte die Luftfeuchtigkeit und damit einhergehend die Veränderung der Tabletteneigenschaften dar. Mittels Zerfallszeittest konnte die eine unverändert kurze Zerfallszeit und Stabilität nachgewiesen werden. Allerdings wurden, im Unterschied zu den Realbedingungen bei der Benutzung durch die Patienten, die MEMS™ unter Laborbedingungen, nur zu den Messzeitpunkten, geöffnet. Die Luftfeuchtigkeit in dem HDPE-Behältnis könnte unter den Alltagsbedingungen nach sechs Monaten erhöht sein. HDPE-Behältnisse können, abhängig von der Temperatur, für Luftfeuchtigkeit permeabel sein und die Tabletten aufquellen lassen. Chen et al. hat dazu ein mathematisches Modell für Feuchtigkeitsentstehung in HDPE-Behältnissen entwickelt und das USP 37 NF 32 (Mai 2014) schlägt in Kapitel <671> Containers- Permeation vor, wasserfreies Calciumchlorid zu verwenden und eine Zunahme des Gewichts gravimetrisch zu bestimmen (167). Unsere Untersuchungen beschränkten sich auf den Gehalt und auf die Prüfung der Zerfallszeit. Die Luftfeuchtigkeit wurde dabei nicht berücksichtigt. Eine Haltbarkeitsdeklaration von mehr als sechs Monaten ist auch unter hygienischen Gesichtspunkten

kritisch zu bewerten. Viele MEMS™-Dosen waren äußerlich sehr verschmutzt und einige Behältnisse sahen auch innen nicht mehr sauber aus. Daher sollte die Verwendung von Tabletten in MEMS™-Behältnissen generell nicht länger als sechs Monate betragen.

5.3 Evaluation der Angst-/Depressionsrate, Lebensqualität und des Krankheitsstadiums

Die Evaluation der Angst-/Depressions Symptome (HADS), Lebensqualität (WHOQOL-BREF) und krankheitsspezifischen Lebensqualität (Leberzirrhosepatienten: CLDQ, Dialysepatienten: KDQOLSTM) erfolgte mit anerkannten, validierten Fragebögen. Zu Beginn der Rekrutierungszeit erhielten die Dialysepatienten die Fragebögen direkt nach der Rekrutierung und erst beim nächsten Dialysetermin die MEMS™-Dose. Die Fragebögen waren den meisten Dialysepatienten zu umfangreich und zu persönlich. Daraufhin entschlossen sich die Patienten zum Studienabbruch. Die gleichzeitige Übergabe der Fragebögen mit der MEMS™-Dose reduzierte die Dropout-Rate. Die Übermittlung der Fragebögen per Post hatte allerdings den Nachteil, dass viele Patienten zur Erinnerung zuhause angerufen werden mussten. Einige Patienten mussten zusätzlich per Brief an die Rücksendung erinnert werden. Auch verspätet ausgefüllte Fragebögen (bis plus 3 Monate) wurden dem Studienbeginn zugeordnet. Das Einsammeln der Fragebögen zum Ende der Beobachtungszeit gestaltete sich durch den verabredeten persönlichen Termin einfacher. In die Auswertung gingen auch die Fragebögen der Dropout Patienten ein. Um Einflussfaktoren wie Alter, Geschlecht und Wartelistenstatus auf die Angst-/Depressionsrate und Lebensqualität zu untersuchen, wurden nur Daten von Patienten, die zu beiden Zeitpunkten (Monat 0 und Monat 6) die Fragebögen zurückgaben, berücksichtigt. Dadurch konnten tagesformabhängige Schwankungen ausgeschlossen werden.

5.3.1 Angst-/Depressionsrate gemäß HADS-Fragebogen

Beim Hospitality Anxiety and Depression Score (HADS)-Fragebogen handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Erfassung einer Angststörung und/oder einer Depression. Die Stärke dieses Fragebogens liegt in dem geringen Zeitaufwand, da er innerhalb 10 min ausgefüllt werden kann. Er beinhaltet 14 Items, die abwechselnd Angst-/Depressionssymptome abfragen und sowohl negativ als auch positiv formulierte Fragen stellen. Damit wird einem einheitlichen Antworten entgegengewirkt. Im Gegensatz zum BID-Fragebogen (Beck Depression Inventory) ist der HADS auch gegenüber milden Formen einer Angst und Depression sensitiv und daher für die Anwendungsbeobachtung besser geeignet (153). Die Einteilung erfolgte nach Summierung der Punktzahl in den Subgruppen und wurde in ≤ 7 Punkte: keine Symptomatik = unauffällig, 8-10 Punkte: grenzwertig, ≥ 11 Punkte: auffällig (152) eingeteilt. Die Punkte können bei der auffälligen Symptomatik weiter unterteilt werden in 11-14 Punkte: schwere Symptomatik und 15-21 Punkte: sehr schwere Symptomatik (152). Letztere Einteilung wurde aufgrund des kleinen Patientenkollektivs in dieser Studie nicht vorgenommen. Um die Daten mit der Literatur vergleichen zu können, wurden zusätzlich die Durchschnittspunktwerte der Patientenkollektive evaluiert. Jedoch ist die Einteilung in die Kategorien aussagekräftiger als die Durchschnittspunktwerte zu vergleichen. In Tabelle 5.3-1 sind die Ergebnisse des HADS-Fragebogens für jedes Patientenkollektiv der Literatur gegenübergestellt.

Tabelle 5.3-1 Vergleich der Ergebnisse des HADS-Fragebogens mit den Ergebnissen von Karaminia et al. und Guimaro et al. für vergleichbare Patientenkollektive

HADS-Skala von 0-21 Punkten	Dialysepatienten		Leberzirrhosepatienten	
	Universitätsmedizin Mainz	Karaminia, R. et al. (2007) (136)	Universitätsmedizin Mainz	Guimaro, M.S. et al. (2008) (168)
Anzahl teilnehmender Patienten [n]	35	39	33	73
Berechnung	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$
Angst [Punkte]	5,9 \pm 3,60	10,41 \pm 2,77	6,71 \pm 3,92	7,21 \pm 4,06
Depression [Punkte]	5,8 \pm 3,77	8,47 \pm 3,42	6,79 \pm 4,43	5,21 \pm 3,41

Angst und Depression bei Dialysepatienten und bei Nierentransplantatempfängern

Es konnte ein altersabhängiger Unterschied in der Depressionssymptomatik zwischen Dialysepatienten <60 Jahren und ≥ 60 Jahren festgestellt werden. 28 Prozent der Dialysepatienten ≥ 60 Jahren zeigten auffällige Depressionssymptome im Vergleich zu 5,9% der Dialysepatienten <60 Jahren ($p < 0,040$). Die Dauer und Schwere der Erkrankung könnte ebenfalls das Vorkommen einer Depression beeinflussen. Dialysepatienten ≥ 60 Jahren haben eine lange Krankheitsgeschichte und hatten auch ein Leben ohne Dialyse. Die Chance transplantiert zu werden ist gering. Einige Dialysepatienten berichteten von einer „reinen Lebenserhaltungsmaßnahme ohne Sinn“ an der Dialyse. Im Großen und Ganzen lagen aber die Durchschnittspunktwerte von Dialysepatienten weit unter den Werten der zu vergleichenden Studie von Karamania et al. (136). Aus der Studie geht allerdings nicht der Wartelistenstatus hervor. Eventuell wurden bei Karamania et al. nur gelistete Dialysepatienten rekrutiert und damit zusammenhängend wurden höhere Punktwerte erreicht. Allerdings hatten Wartelistepatienten in einer weltweiten, multizentrischen Studie mit 6383 Dialysepatienten erhoben mit dem Center for Epidemiologic Studies-Depression Scale (CES-D), einem 10-Item Fragebogen, niedrigere Depressionsraten als nicht-gelistete Patienten. Bei 36,4% der gelisteten und 48,3% der nicht-gelisteten Europäer wurden Depressionssymptome festgestellt. Zudem waren Wartelistenpatienten jünger und hatten weniger Komorbiditäten (135). Niedrigere Depressionsraten für gelistete Patienten wurden auch in der hier vorgelegten Studie festgestellt. Obwohl nur fünf Dialysepatienten auf der Warteliste rekrutiert werden konnten, zeigten sie durchgehend niedrigere HADS-Punktwerte und keine Depressionssymptome im Vergleich zu den nicht-gelisteten Dialysepatienten ($p < 0,023$). In der Studie von Karamania et al. wurde des Weiteren in einem etwa gleich großen Patientenkollektiv bei Dialysepatienten eine höhere Angstrate als nach der Transplantation festgestellt (Dialysepatienten: 10,41 vs. NTx-Patienten: 8,61, $p = 0,1$). Für die Depressionsrate bestand bei Dialysepatienten und bei Patienten nach Transplantation kein Unterschied (Dialysepatienten: 8,47 vs. NTx-Patienten: 8,77, $p > 0,5$). Die Depressionsrate war höher bei den Patienten mit einer niedrigeren Bildung. Andere Einflussfaktoren konnten aber nicht ausfindig gemacht werden. Die Patientengruppen waren als gleichwertig bezüglich des Durchschnittsalters, Geschlechts, Bildung und Komorbiditäten anzusehen (136). In einer Studie mit 88 Nierenpatienten, davon 27 Nierentransplantatempfänger und 31 Hämodialysepatienten mit chronischer Organabsto-

Bung, konnte mittels Beck Depression Inventory gezeigt werden, dass die Depressionsrate unter den Nierentransplantatempfängern ohne Abstoßungsreaktion niedriger als unter den Patienten mit chronischer Organabstoßung war ($p=0,003$). Verheiratete Patienten zeigten auch eine niedrigere Depressionsrate ($p<0,3$). Auch hier konnte kein Einfluss von Alter und Geschlecht gefunden werden. Patienten auf der Warteliste hingegen zeigten keine deutliche Differenz im Auftreten einer Depression im Vergleich zu den Transplantierten (142).

Angst und Depression bei Leberzirrhosepatienten und bei Lebertransplantatempfängern

Insgesamt hatten in der hier vorliegenden Studie 42% der Leberzirrhosepatienten grenzwertige bis auffällige Depressionssymptome angegeben. In der Studie von Guimaro et al. haben nur 17% der Leberzirrhosepatienten grenzwertige bis schwere Symptome einer Depression gezeigt. Bezüglich des Alters verhielt es sich bei Leberzirrhosepatienten genau umgekehrt zu den Dialysepatienten. Leberzirrhosepatienten <60 Jahren wiesen signifikant häufiger auffällige Depressionssymptome auf im Vergleich Patienten ≥ 60 Jahren ($p<0,008$). Bei den meisten Leberzirrhosepatienten <60 Jahren führt ein übermäßiger Alkoholkonsum aufgrund seelischer Belastung zur Leberzirrhose. Patienten mit einer ethyltoxischen Leberzirrhose leiden häufiger unter Depressionen (54% vs. 27%, $p<0,45$) und weit mehr unter zusätzlichen klinischen Symptomen als (29% vs. 5%, $p<0,021$) als Patienten mit Leberzirrhose sonstiger Genese (145). Eine andere Studie erfasste das Vorhandensein einer Depression bei Leberzirrhosepatienten auf der Warteliste mithilfe des Symptom Assessment-45 Questionnaire. Dieser Fragebogen besteht nur aus fünf Items, die Symptome der Depression abfragen. 47 Prozent der Patienten auf der Warteliste zeigten Symptome einer Depression. Einflussfaktoren auf die Depression, wie Alleinstehend ($p=0,009$) und Alkoholabusus ($p=0,05$), konnten detektiert werden (132).

Die Mittelwerte von Rodriguez et al. sind ähnlich der Studie von Guimaro et al. Die Studie von Rodriguez et al. wurde ausgeweitet bis nach der Transplantation in Abhängigkeit der Selbsteinschätzung des Allgemeinzustandes (144).

Diskussion

Tabelle 5.3-2 Vergleich der psychischen Gesundheit mittels HADS zwischen Leberzirrhosepatienten und LTx-Patienten abhängig von der Selbsteinschätzung des Allgemeinzustandes nach Rodriguez. et al.

HADS-Score von 0-21 Punkten	LTx-Patienten Selbsteinschätzung mit gutem Allgemeinzustand n=85	LTx-Patienten Selbsteinschätzung mit schlechtem Allgemeinzustand n=83	Leberzirrhose- patienten n=75
	Ø±SD	Ø±SD	Ø±SD
Angst [Punkte]	3,26 ±3,21	7,28 ±4,20	8,04 ±4,89
Depression [Punkte]	2,22± 2,46	5,99 ±3,95	6,56 ±4,69

Patienten mit einem guten Allgemeinzustand nach einer Transplantation zeigten keinerlei Symptome für Angst und Depression im Gegensatz zu den Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand nach Transplantation und zwar unabhängig vom Allgemeinzustand vor der Transplantation. In der Studie ist es schwer zu beurteilen, ob sich Patienten mit einem guten Allgemeinzustand auch vor der Transplantation besser gefühlt haben oder ob es ihnen durch die Transplantation besser geht.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass ein schlechter Allgemeinzustand die Angst- und Depressionssymptomatik erhöhen und Leberzirrhosepatienten mit vorangegangenen übermäßigem Alkoholkonsum sowie Hämodialysepatienten ≥ 60 Jahre einer erhöhten Aufmerksamkeit der psychologischen Betreuung bedürfen.

5.3.2 Lebensqualität gemäß WHOQOL-BREF-Fragebogen

Die Lebensqualität wurde mit dem WHOQOL-BREF, einer Kurzversion des WHOQOL-100, untersucht. Mit 26 Fragen werden die Mobilität des Patienten im Alltag, Gefühlslage und Konzentration, soziale Beziehungen und Umfeld abgefragt. Bei einer Vielzahl an auszufüllenden Fragebögen ist die Kurzversion des Fragebogens mit geringem Zeit- und Arbeitsaufwand geeignet. Der Fragebogen liegt in 30 Sprachen validiert vor. Rocha et al. validierte den Fragebogen an depressiven Patienten in Brasilien. Alle Items haben übereingestimmt außer 4 Items in der Domäne der physischen Gesundheit (169). Sie empfehlen daher nicht nach Item sondern nach Domänen auszuwerten. Im Gegensatz dazu hat Naumann et al. eine geringere Validität bei depressiven Patienten in der Domäne „Soziale Beziehungen“ erkannt (170). Trotzdem waren sich beide Autoren über die gegebene Validität des Gesamt-Fragebogens bei depressiven Patienten einig. In Deutschland wurden aus einer Anzahl von 2073 Personen

Diskussion

aus der Normalbevölkerung Daten ermittelt, welche als Referenzwerte angesehen werden können. Die Punktwerte der Lebensqualität waren außer in der Domäne „Umwelt“ sowohl bei Dialysepatienten als auch bei Leberzirrhosepatienten niedriger als in der deutschen Allgemeinbevölkerung auf der Skala von 0-100 Punkte.

Tabelle 5.3-3 Vergleich der Ergebnisse des WHOQOL-BREF-Fragebogens mit den Normwerten der Deutschen Allgemeinbevölkerung nach Angermeyer et al.

Dimensionen der Lebensqualität Skala von 0-100 Punkte	Universitätsmedizin Mainz, Dialysepatienten n=32	Universitätsmedizin Mainz, Leberzirrhosepatienten n=32	Normwerte Deutsche Allgemeinbevölkerung n=2048-2055
	Ø (SD)	Ø (SD)	Ø (SD)
Physische Verfassung [Punkte]	53,6 (16,4)	57,9 (19,0)	76,92 (17,68)
Psychische Verfassung [Punkte]	63,8 (18,2)	63,7 (18,4)	74,02 (15,68)
Soziale Beziehungen [Punkte]	65,3 (19,2)	57,0 (22,7)	71,83 (18,52)
Umwelt [Punkte]	76,7 (13,7)	72,5 (15,7)	70,38 (14,17)
Global [Punkte]	53,9 (17,5)	53,9 (15,5)	67,59 (17,93)

Es war ein Unterschied in den Domänen „Physische, Psychische“ Verfassung und „Global“ auszumachen. In all diesen Domänen wurden wesentlich niedrigere Werte mit einer Differenz von 6 bis 19 Punkten im Vergleich zur Normbevölkerung beobachtet. In der Domäne „Soziale Beziehungen“ waren die Punktwerte von Leberzirrhosepatienten niedriger als von Dialysepatienten. Die „Physische Verfassung“ beinhaltet Schmerz, Energie, Schlaf, Mobilität, Aktivität, Medikation und Arbeitsfähigkeit. Unter all diesen Aspekten ist bei Organinsuffizienten mit einer Beeinträchtigung zu rechnen. In der Domäne „Psychisch“ werden positive und negative Gefühle, das Denken, Selbstwertgefühl, Körpergefühl und die Spiritualität evaluiert. Vor allem das Körper- und Selbstwertgefühl sowie positive Gefühle können bei erkrankten Patienten beeinträchtigt sein. Unter dem Punkt „Umwelt“ wird die finanzielle Sicherheit, Wohnungsbedingungen und die gesundheitliche Versorgung genauso wie Freizeitaktivitäten, die bei Dialysepatienten besonders eingeschränkt sind, verstanden. Erstaunlicherweise wurden bei beiden Patientengruppen höhere Lebensqualitäts-Punktwerte beobachtet als in der Normbevölkerung. Die Punktwerte bei „Sozialen Beziehungen“ waren niedriger

als in der Normbevölkerung, eventuell wünschen sich die Patienten, vor allem die Leberzirrhosepatienten mehr Unterstützung. Ein Item in den „Sozialen Beziehungen“ fragte die Sexualität ab. Selbst bei Nichtbeantwortung dieser Frage, konnte der Fragebogen bzw. die Domäne im Vergleich zum KDQOLSF™-Fragebogen ausgewertet werden.

In einer deutschen Studie wurde von drei Patientengruppen (Dialyse-, NTx-Patienten und gesunde Personen) die Lebensqualität mittels Münchner Lebensqualität-Dimensionen-Liste (MLDL) erfasst. Patienten nach einer Nierentransplantation und die gesunden Vergleichspersonen hatten eine höhere Lebensqualität als Dialysepatienten ($p < 0,0001$). Die Lebensqualität war in den Bereichen körperlicher, psychischer und funktionaler Faktoren höher. Jüngere transplantierte Patienten (20-39 Jahre) zeigten eine höhere Lebensqualität als ältere (40-49 Jahre) und sehr alte (≥ 60 Jahre) Patienten. Allerdings wurden die Komorbiditäten nicht festgehalten, die einen wesentlichen Einfluss auf die Lebensqualität haben. Für die Dialysepatienten wurden keine soziodemographischen Unterschiede berichtet (137). In der vorgelegten Studie wurden die Komorbiditäten zwar festgehalten, aber nicht auf eine Korrelation mit der Lebensqualität überprüft. Die physische Lebensqualität war bei den Dialysepatienten < 60 Jahren auch besser als bei Patienten ≥ 60 Jahren ($p < 0,004$). In der psychischen Verfassung wurde ein Unterschied, wenn auch nicht signifikant, beobachtet ($p > 0,141$). Hingegen zeigte sich in Korrelation mit dem HADS-Fragebogen bei den Leberzirrhosepatienten ein deutlicher Unterschied in der psychischen Verfassung in Abhängigkeit vom Alter ($p < 0,0018$). Ein weiterer wichtiger Einflussfaktor auf die Lebensqualität bei niereninsuffizienten Patienten ist die Berufstätigkeit. Gemessen mit dem 15D HRQoL Fragebogen hatten berufstätige Dialysepatienten eine höhere Lebensqualität (146). Das Vorhandensein einer Depression hat bei Dialyse- und Leberzirrhosepatienten einen Einfluss auf die Lebensqualität (133;141). Bei 100 Leberzirrhosepatienten wurden mithilfe des Short-Form-36 (SF-36) Quality of Life Questionnaire der Zusammenhang der Determinante Depression mit der Lebensqualität untersucht. Beide Parameter zeigten eine signifikante inverse Korrelation (133). Zu dem gleichem Ergebnis kam eine andere Studie an 86 Dialysepatienten (141). Im Vergleich von gelisteten und nicht-gelisteten Dialysepatienten konnte nur ein deutlicher Unterschied in der Domäne physische Verfassung ermittelt werden ($p < 0,021$). Interessanterweise ergab die Zentren bezogene Auswertung etwas bessere Lebensqualitätswerte für Patienten im KfH Wiesbaden als in den anderen beiden Zentren ($p > 0,059$). In diesem Zentrum nahmen aber

sehr viele Dialysepatienten nicht an der Studie teil, so dass ein Selektionsbias vorlag und nur Dialysepatienten mit einer besseren Lebensqualität zur Studienteilnahme eingewilligt haben. Es könnte aber auch ein ortsbedingter Einfluss der Stadt und des Umkreises Wiesbaden sein.

5.3.3 Krankheitsspezifische Lebensqualität

Dialysepatienten: Fragebogen zur Nierenerkrankung (KDQOL-SF™)

Der KDQOL-SF™ wurde von der Non-Profit-Organisation RAND initiiert mit der Unterstützung von Baxter Healthcare und Amgen. Er wurde speziell für niereninsuffiziente und Dialysepatienten entwickelt. Der Fragebogen umfasst von der Nierenerkrankung, Krankheitslast/Burden, Berufstätigkeit, Qualität von „Sozialen Beziehungen, kognitiven Funktionen, sexuellen Aktivität“ bis zur „Schlafqualität“ alle Bereiche. Er erlangt dadurch eine persönliche Komponente, die viele niereninsuffiziente Patienten beim Ausfüllen des Fragebogens zurückschrecken lässt. In dieser Studie waren aufgrund der 2 Items zur sexuellen Aktivität 6 (38%) von 16 Dropouts zu verzeichnen. Auch nach einem persönlichen Gespräch, dass die Patienten die 2 Items auslassen können, wollten sie nicht mehr teilnehmen. Nur fünf bis sieben Dialysepatienten haben diese Domäne vollständig beantwortet.

Eine Stärke des Fragebogens liegt in der Bewertung des Auftretens von Symptomen. So können die häufigsten Symptome, unter denen Dialysepatienten leiden, untersucht werden was in der vorgelegten Studie nicht von Relevanz war. Die Domäne „Krankheitslast“ ist eine wichtige Domäne, aus der ersichtlich wird, wie die Patienten Last und Leiden ihrer Erkrankung einschätzen. In dieser Studie lag die Krankheitslast bei 42,0 bzw. 43,8 Punkten und war damit noch höher als im europäischen Durchschnitt mit 36,8 Punkten (s. Tabelle 5.3-4). In der „Dialysis Outcomes and Practice Pattern“ Studie (DOPPS), die in den USA, Europa und Japan durchgeführt worden ist, wurde der KDQOL-SF™ bei 10.030 Patienten angewendet. Niedrige LQ-Werte wurden mit einem höheren Risiko für Hospitalisierung oder Mortalität assoziiert. Die Daten in der Tabelle 5.3-4 zeigen die Daten der europaweiten DOPPS-Studie im Vergleich zur vorgelegten Studie aus der Universitätsmedizin Mainz (171).

Diskussion

Tabelle 5.3-4 Vergleich der Ergebnisse des KDQOLSF™-Fragebogens für Monat 0 und 6 mit den Ergebnissen der europaweiten DOPPS-Studie

Dimensionen der krankheitsspezifischen Lebensqualität Skala von 0-100 Punkten	Universitäts- medizin Mainz, Monat 0 n=39 Ø [Punkte]	Universitäts- medizin Mainz, Monat 6 n=35 Ø [Punkte]	DOPPS (2004) n (Europa) Ø [Punkte]
Symptome/Probleme	70,4	73,4	70,4
Auswirkung der Erkrankung auf den Alltag	55,5	56,1	57,9
Krankheitslast/Burden	42,0	43,8	36,8
Kognitive Funktionen	78,0	77,5	74,3
Soziale Beziehungen	74,8	79,2	77,2
Sexuelle Funktion	85,0	89,3	66,7
Schlafqualität	58,6	62,9	58,1
Berufstätigkeit	38,9	42,4	28,5
Soziale Unterstützung	73,9	74,3	73,0

Die mit dem gleichen Fragebogen ermittelten Punktwerte zur krankheitsspezifischen Lebensqualität sind den Literaturbekanntenen von Mapes et al. sehr ähnlich (171). Nach sechs Monaten zeigten die Dialysepatienten in der Studie eine etwas bessere Lebensqualität. Die geringen positiven Veränderungen könnten am Ausscheiden der vier Dialysepatienten liegen. Die sexuelle Funktion ergab einen höheren Punktwert in dieser Studie. Aber wie eingangs erwähnt, hatten diese Items nur fünf bis sieben Dialysepatienten ausgefüllt. Dadurch liegt in dieser Domäne vermutlich ein hoher Bias vor. In der vorgelegten Studie nahmen auch mehr berufstätige Dialysepatienten als im europäischen Durchschnitt teil (38,9 vs. 28,5). Generell belasten die Krankheitslast und die damit in Zusammenhang stehenden Auswirkungen auf den Alltag und der Berufstätigkeit die Dialysepatienten am meisten. In diesen Domänen wurde nur eine geringe krankheitsspezifische Lebensqualität berichtet. (Krankheitslast 37-44 Punkte, Auswirkungen auf den Alltag: 56-58 Punkte) (171).

Um in einem Dialysezentrum ein umfassendes Bild von seinen Hämodialysepatienten zu erhalten, eignet sich dieser Fragebogen, weil er auf die Nierenerkrankung und den damit einhergehenden Einschränkungen im Alltag eingeht. Jedoch könnte das Ausfüllen des Fragebogens auch mit viel Unmut von Patientenseite verbunden sein. Zum einen sind es vier Seiten, die der Patient auszufüllen hat und zum anderen werden ihnen die Fragen, wie erwähnt, zum Teil zu persönlich sein. Wenn es nur um die Evaluation der Lebensqualität geht, könnte der WHOQOL-BREF die bessere Wahl sein.

Leberzirrhosepatienten: Fragebogen zur Lebererkrankung (CLDQ)

Der CLDQ-Fragebogen wurde in Zusammenarbeit mit Leberzirrhosepatienten, Fachleuten und mit nachfolgender Literaturrecherche entwickelt. Neunundzwanzig Items in sechs Domänen (Müdigkeit, Aktivität, Abdominelle Symptome, systemische Symptome, emotionale Funktion, Sorgen) wurden als relevant für eine Abfrage der krankheitsspezifischen Lebensqualität eingestuft. Mit dem Ziel der Kürze des Fragebogens konnten nur 50% der wichtigen Items in den Fragebogen mitaufgenommen werden (158).

Nach der Entwicklung testeten Younossi et al. ihren Fragebogen an 133 Patienten mit Leberzirrhose. Sie kamen zu dem Schluss, dass die Ergebnisse mit dem Schweregrad der Erkrankung korrelieren (158). Häuser et al. (2004) entwickelte eine deutsche Adaption des Fragebogens testete diese an 203 Leberzirrhosepatienten und untersuchte auch die Korrelation mit dem Schweregrad der Erkrankung. Zusätzlich unterteilte er die Ergebnisse nach ambulanten und hospitalisierten Patienten, siehe Tabelle 5.3-5 (157).

Diskussion

Tabelle 5.3-5 CLDQ-Score in Abhängigkeit vom Schweregrad der Lebererkrankung für Patienten in den USA (Younossi et al.) und in Deutschland (D) (Häuser et al).

Dimensionen der krankheitsspezifischen Lebensqualität Skala von 0-7 Punkte	Land	Keine Leberzirrhose [Punkte]	Child-Pugh A [Punkte]	Child-Pugh B [Punkte]	Child-Pugh C [Punkte]	p-Wert
	USA	n=45	n=43	n=31	n=14	
	D	n=92	n=45	n=31	n=35	
		Ø (SD)	Ø (SD)	Ø (SD)	Ø (SD)	
Abdominelle Symptome	USA	5,50 (1,58)	4,88 (1,75)	4,31 (1,69)	3,60 (2,00)	0.001
	D	5,36 (1,71)	5,17 (1,57)	4,95 (1,67)	4,14 (1,54)	
Müdigkeit	USA	4,48 (1,59)	3,57 (1,56)	2,74 (1,13)	3,13 (1,59)	<0.001
	D	4,12 (1,70)	4,19 (1,73)	4,06 (1,56)	3,61 (2,0)	
Systemische Symptome	USA	5,36 (1,35)	4,74 (1,24)	4,03 (1,29)	4,23 (1,42)	<0.001
	D	5,23 (1,33)	5,10 (1,23)	5,01 (1,44)	4,41 (1,40)	
Aktivität	USA	5,64 (1,31)	4,57 (1,62)	3,40 (1,43)	3,21 (1,32)	<0.001
	D	5,28 (1,55)	4,82 (1,53)	4,66 (1,48)	3,98 (1,68)	
Emotionale Funktion	USA	4,67 (1,05)	4,50 (0,95)	4,01 (1,15)	4,04 (0,75)	0.020
	D	4,75 (1,36)	4,78 (1,46)	4,88 (1,12)	4,54 (1,47)	
Sorgen	USA	5,19 (1,32)	4,57 (1,55)	4,10 (1,60)	3,83 (1,70)	0.004
	D	4,90 (1,54)	4,65 (1,43)	4,45 (1,52)	4,12 (1,40)	
CLDQ Gesamt-punktzahl	USA	5,14 (1,14)	4,47 (1,12)	3,76 (1,09)	3,76 (1,19)	<0.001
	D	4,87 (1,28)	4,76 (1,43)	4,67 (1,12)	4,12 (1,40)	

Schulz et al. entwickelten, aber in Zusammenarbeit mit Younossi et al., im selben Zeitraum den CLDQ-Fragebogen in deutscher Sprache und testeten ihn an Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die auf die Warteliste gesetzt werden sollten (156). Die daraus entstandene Version des Fragebogens wurde in dieser Studie verwendet.

Diskussion

Tabelle 5.3-6 Vergleich der Ergebnisse des CLDQ-Fragebogens mit den Ergebnissen von Häuser et al. und Schulz et al.

Dimensionen der krankheitsspezifischen Lebensqualität Skala von 0-7 Punkte	Universitätsmedizin Mainz Monat 0 n=37 [Punkte]	Häuser, W. et al. 2004 (157) Ambulante Patienten n= 50 [Punkte]	Häuser, W. et al. 2004 (157) Hospitalisierte Patienten n=154 [Punkte]	Schulz, K.H. et al. 2008 (156) n=524 [Punkte]
	Ø (SD)	Ø (SD)	Ø (SD)	Ø (SD)
Abdominelle Symptome	5,02 (1,52)	5,49 (1,53)	4,86 (1,64)	4,89 (1,44)
Müdigkeit	4,18 (1,58)	4,12 (1,78)	4,01 (1,70)	4,24 (1,48)
Systemische Symptome	5,08 (1,47)	5,23 (1,39)	4,94 (1,34)	5,04 (1,27)
Aktivität	5,08 (1,48)	5,57 (1,37)	4,62 (1,63)	4,72 (1,62)
Emotionale Funktion	4,44 (1,43)	4,82 (1,42)	4,71 (1,34)	4,01 (1,15)
Sorgen	4,23 (1,90)	5,05 (1,60)	4,49 (1,46)	4,11 (1,56)
CLDQ Gesamt	4,66 (1,37)	4,95 (1,34)	4,62 (1,23)	4,62 (1,20)

Die in der vorgelegten Studie gemessene krankheitsspezifische Lebensqualität korreliert mit den Ergebnissen literaturbekannter Studien. Die krankheitsspezifische Lebensqualität des Mainzer Patientenkollektivs ähnelt derjenigen von Leberzirrhosepatienten der Child-Pugh-Stadien A und B. In Anbetracht der Rekrutierung eines Leberzirrhosepatienten, der noch entfernt von einer Leberzirrhose war und sechs Leberzirrhosepatienten, die eine Erkrankungsdauer von unter einem Jahr hatten, sind die Analogien plausibel. Des Weiteren liegen die Punktwerte des Mainzer Kollektivs zwischen denen von ambulanten und hospitalisierten Leberzirrhosepatienten. Einige Leberzirrhosepatienten hatten längere oder häufigere stationäre Krankenhausaufenthalte.

Beim CLDQ-Fragebogen handelt es sich folglich um einen ausreichend validen Fragebogen zur Erfassung der krankheitsspezifischen Lebensqualität von leberinsuffizienten Patienten. Er eignet sich gut zum Einordnen des Patientenkollektivs. Allerdings sind Unterschiede zwischen den Domänen auf den ersten Blick nicht ersichtlich. Zwischen den Stadien Child-Pugh B und Child-Pugh C ist nur in einzelnen Domänen, wie „Abdominelle Symptome“, ein Unterschied zu erkennen. Eine breitere Skala oder eine Transformierung, wie beim WHOQOL-BREF, würde die Einordnung der Ergebnisse und die Vergleichbarkeit mit anderen Fragebögen erleichtern.

5.3.4 Evaluation der Krankheitsdauer und der Multimorbidität

Während bei Leberzirrhosepatienten die Multimorbidität und die Erkrankungsdauer anhand der vorliegenden Arztbriefe überprüft worden waren, wurden bei Dialysepatienten die Multimorbidität und die Dialyse-/Erkrankungsdauer anhand der vom Patienten ausgefüllten Fragebögen ermittelt. Beim Vergleich der beiden Patientengruppen waren die Dialysepatienten weniger multimorbide als die Leberzirrhosepatienten. Die Patienten mit Niereninsuffizienz berichteten bis zu 2 Komorbiditäten und waren durchschnittlich schon seit sieben Jahren an der Dialyse. Der Erkrankungsbeginn lag durchschnittlich 20 Jahre zurück. Im Gegensatz dazu hatten Leberzirrhosepatienten im Durchschnitt bis zu 3 Komorbiditäten und die Erkrankungsdauer betrug vier Jahre. Die häufigste Ursache für eine Leberzirrhose war in 22% der Fälle übermäßiger Alkoholkonsum. Bei Dialysepatienten ließ sich die Genese nicht feststellen. Es muss als grundsätzlich verlässlicher angenommen werden die Multimorbidität anhand der Arztbriefe zu untersuchen. Bei einer durchschnittlichen Erkrankungsdauer vor allem bei Dialysepatienten lagen wahrscheinlich mehr als 2 Komorbiditäten vor. Vielleicht liegt die Zahl sogar über dem Wert der Leberzirrhosepatienten.

5.4 Korrelation der Angst-/Depressionsrate, Lebensqualität und des Krankheitsstadiums mit der Arzneimittelcompliance bei Dialyse-/Leberzirrhosepatienten

Es konnten keine deutlichen Korrelationen zwischen der Depressionsrate, der Lebensqualität sowie des Krankheitsstadiums und der Arzneimittelcompliance gefunden werden. Allerdings mussten Dialysepatienten ihre Komorbiditäten mittels KDQOLSTM-Fragebogen selbst dokumentieren. Je mehr Komorbiditäten dokumentiert wurden, umso höher war die Dosing Compliance rate ($p < 0,013$). Für Leberzirrhosepatienten wurde die Anzahl der Komorbiditäten anhand der Arztbriefe ermittelt und es konnte keinen Einfluss auf die Dosing Compliance rate beobachtet werden. Im Allgemeinen nahmen viele der Teilnehmer ihr Arzneimittel nicht nach Verordnung dreimal täglich ein und mussten somit als non-compliant eingestuft werden. Unter Berücksichtigung des Selektionsbias muss für beide Patientengruppen eine noch niedrigere Compliance und Lebensqualität sowie höhere Depressionsrate angenommen werden. Allerdings könnte durch die Mittelwert-Bildung der erreichten Punktwerte zur Lebensqualität von

beiden Untersuchungszeitpunkten (Monat 0, Monat 6) eine Relativierung des Einflusses auf die Compliance stattgefunden haben. Zeigte sich zum Beispiel ein Patient zum Zeitpunkt der Rekrutierung als auffällig in den Angstsymptomen und nach Ende der Beobachtungszeit unauffällig, fiel er in die Kategorie grenzwertig zurück. Allerdings können Angstsymptome stark schwanken. Auch in anderen Studien sind die Ergebnisse diesbezüglich uneinheitlich. Dort wurde bei Dialysepatienten die klinische Non-Compliance gemessen, die definiert war als Auslassen oder Verkürzen einer Dialysesitzung, Gewichtszunahme über $>5,7\%$, Kaliumspiegel über >6 mg/dL und Phosphat Spiegel $>7,5$ mg/dL. Zusätzlich zu den soziodemographischen Faktoren wie Alter, Geschlecht und Anzahl an Komorbiditäten, wurde die Lebensqualität mittels SF-36 und Vorhandensein einer Depression mit BID erhoben. Non-compliant Patienten zeigten eine niedrigere Lebensqualität ($p=0,04$) und eine höhere Depressionsrate ($p=0,01$) als compliant Patienten. Unter den depressiven Patienten hatten 77,8% Komorbiditäten (141). Eine schwedische Studie konnte mittels Selbsteinschätzung der Adherence bei 7985 Patienten beobachten, dass Angst-/und Depressionssymptome einen Einfluss auf die Adherence haben. Davon wurden 1840 als non-adherent klassifiziert. 82 Prozent der Männer mit Angstsymptomen, 64% mit Depressionssymptomen und 82% mit Angst-/Depressionssymptomen wurden als non-adherent eingestuft. Dagegen wurden nur 62% der männlichen Teilnehmer ohne das Vorhandensein von Angst- noch Depressionssymptomen als non-adherent eingestuft. Ähnlich verhielt es sich bei den weiblichen Patienten (172). In einer weiteren Studie wurde die Arzneimittelcompliance von Patienten ≥ 65 Jahren mittels Pill Count beobachtet und es wurde kein Einfluss einer Depression auf die Compliance gefunden (163).

5.4.1 Identifizierung von Non-Compliern

Die Non-Compliance mit der Arzneimitteltherapie vor einer Transplantation hat eine hohe Vorhersagekraft für eine fortgesetzte Non-Compliance mit der Immunsuppressivatherapie nach der Transplantation. Bei 61% der Patienten, die vor einer Transplantation als non-compliant mit ihrer Arzneimitteltherapie eingestuft worden sind, kam es nach Transplantation zu Organabstoßungen (152).

Dobbels et al. untersuchten aus diesem Grund welche psychosoziale Einflussfaktoren sich auf die Non-Compliance auswirken. Sie begleiteten 141 Patienten (28 Herz-, 61 Leber-, und 52 Lungenkranke Patienten) vor einer Transplantation bis 1 Jahr danach.

Folgende Einflussfaktoren wurden untersucht:

- Demographische Daten, Familien- und Bildungsstand unter Selbstangabe
- Angst-/Depressionssymptome mittels HADS
- Persönlichkeitseigenschaften mittels 60-Item Fragebogen (NEO-FFI)
- Soziale Unterstützung mittels Social Support Questionnaire
- Selbsteinschätzung der Compliance mittels eigenem Fragebogen
- Klinisches Krankheitsbild vor einer Transplantation und Komorbiditäten nach Charlson Comorbidity Index
- Festhalten von Organabstoßungen, Organverlust, Anzahl der ungeplanten Hospitalisierung, Hospitalisierungsdauer

Das Patientenüberleben nach einem Jahr nach Transplantation lag für Herztransplantierte bei 96%, für Lebertransplantierte bei 87% und für Lungentransplantierte bei 91%. 40 Prozent der Patienten gaben Probleme mit der Einnahme der Medikation an. Als Einflussfaktoren für Non-Compliance nach der Transplantation, wurden Non-Compliance vor einer Transplantation, höherer Bildungsstatus, weniger soziale Unterstützung bei der Medikation und geringes Selbstbewusstsein identifiziert (131). Eine Schwäche dieser Studie ist die indirekte Compliancemessung mittels Selbsteinschätzung. Die Patienten könnten sich zu optimistisch als compliant eingeschätzt haben. Das geringe Selbstbewusstsein bei non-compliant eingestuft Patienten könnte auf ehrlicheres Ausfüllen des Fragebogens im Vergleich zu den selbstbewussten Patienten zurückzuführen sein. Bunzel et al. untersuchten die Literatur auf Hinweise für indikationsbezogene und soziodemographische Faktoren mit Auswirkung auf die die Arzneimittelcompliance nach einer Transplantation hinweisen, konnten aber keine Einflussfaktoren identifizieren (148).

Nur zehn Leberzirrhosepatienten (30%) und sechs Dialysepatienten (17%) waren in der Studie dosing compliant. Die überwiegende Anzahl der Patienten war non-compliant mit der Arzneimitteltherapie. Bei einer inhomogenen Subgruppengröße von Complianten und Non-Complianten, war es somit sehr schwer Einflussfaktoren auszumachen. Analog zu dem Befund, dass nur 39% der Hämodialysepatienten ihre Arzneimitteltherapie vollständig wiedergeben konnten (130), waren in der vorliegenden mehr Patienten mit ihrer Arzneimitteltherapie compliant, wenn sie ihre gesamten Erkrankungen dokumentieren konnten. Je mehr dokumentiert wurde, umso compliant waren die Patienten ($p < 0,013$). Non-Compliance hängt von sehr vielen Faktoren ab. Aus diesem Grund wird man wahrscheinlich nie den einen ausschlaggebenden Faktor finden können.

Aber eine Befragung der Patienten während der Wartezeit, wie in Anhang 13 dargestellt, könnte Non-Complier identifizieren helfen. Schließlich konnten 44% der Leberzirrhosepatienten nicht an der Studie teilnehmen, weil sie die Propranolol-Tabletten nicht kannten, von selbst abgesetzt hatten oder es anders einnahmen als vom Arzt verordnet.

5.5 Arzneimittelcompliance, Angst-/ Depressionsrate und Lebensqualität im Vergleich bei Dialyse-/ Leberzirrhosepatienten

Die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten war statistisch signifikant höher als die von Dialysepatienten ($p < 0,023$). Dieses Ergebnis war überraschend, da Dialysepatienten sehr viele Restriktionen einhalten müssen (Flüssigkeitszufuhr reduzieren, diätetische Regeln befolgen, dreimal in der Woche für 4-5 h zur Dialyse). Sie lösen sich aus ihrem sozialen Verbund und das Dialysezentrum und ihre Dialysegruppe sind folglich ihr zweites Zuhause. Aufgrund dieser Restriktionen sind sie gezwungen ein geregeltes Leben zu führen und es wäre eine höhere Compliancerate im Vergleich zu Patienten mit einer Leberzirrhose zu erwarten. Leberzirrhosepatienten haben keine Restriktionen, die sie einhalten müssen, außer einer Alkoholkarenz. Ethyltoxische Leberzirrhosepatienten haben häufiger Depressionen als Patienten mit einer anderen Genese der Leberzirrhose (Abschnitt 5.3.1). Folglich müsste die Compliancerate eher niedriger sein als bei niereninsuffizienten Patienten. Die Arzneimittelcompliancerate war aber signifikant höher und es gab auch mehr Complier bei den Leberzirrhosepatienten. Gründe für eine höhere Compliancerate können das Leben ohne Restriktionen, höhere Mobilität, kurze Krankheitsdauer, niedrigere Anzahl der Komorbiditäten und niedrigeres Alter im Vergleich zu Dialysepatienten sein. Dialysepatienten waren im Durchschnitt um sieben Jahre älter als Leberzirrhosepatienten (Altersspanne: Dialysepatienten: 25-87, Leberzirrhosepatienten: 24-71). Eine weitere Determinante könnte die Tablettengröße sein. Phosphatbinder sind sehr große Tabletten und sehr schwer zu schlucken. Als Alternative gibt es Kautabletten mit schlechtem Geschmack. Zudem müssen viele Dialysepatienten mehrere Tabletten Phosphatbinder plus andere Arzneimittel pro Einnahmezeitpunkt schlucken. Laut der Studie von Chiu et al. nimmt ein Dialysepatient im Median 19 Tabletten täglich zu sich. In derselben Studie konnte

gezeigt werden, dass 50% Prozent der Tabletten bei den Dialysepatienten Phosphatbinder sind (86). Hinzu kommt das Auslassen des Phosphatbinders bei Weglassen einer Mahlzeit oder bei einer phosphatarmen Ernährung. Jedoch sollten Dialysepatienten eine regelmäßige Nahrungszufuhr einhalten. Dialysepatienten sollten dahingehend und auch im Umgang mit Phosphatbindern geschult werden. Bei vielen Dialysepatienten haben Phosphatbinder einen schlechten Ruf, wie in Abschnitt 5.2.1 schon dargestellt wurde. Leberzirrhosepatienten nahmen je nach Art der Erkrankung eine sehr viel geringere Zahl an Tabletten täglich ein. Der Einfluss dieser Parameter ist in anderen Studien noch nicht verglichen worden.

Die Angst-/Depressionsrate ist bei den Dialyse- und Leberzirrhosepatienten relativ gleich, wobei bei Leberzirrhosepatienten 2-3 Patienten mehr auffällige Angst-/Depressionssymptome aufwiesen. Die Lebensqualität ist auch bei beiden Patientenkollektiven gleich, obwohl eigentlich zu erwarten war, dass die Lebensqualität der Dialysepatienten deutlich schlechter durch die vielen Restriktionen ausfällt. Aber schließlich handelte es sich bei beiden Patientenkollektiven um sehr kranke Patienten.

5.6 Lösungsansätze zur pharmazeutischen Betreuung und Schulung von Non-Compliern

Auf Basis der Ergebnisse der Studie von Dobbels et al. und der hier berichteten Studie können Non-Complier mit der Arzneimitteltherapie vor der Transplantation an nicht regelhaftem Einnehmen ihrer Arzneimittel und lückenhafter Dokumentation der Erkrankungen und Arzneimitteltherapie erkannt werden (131). Patienten warten unter Umständen lange während ihrer ambulanten Termine. Daher bestände die Möglichkeit bei jedem Termin zur Überbrückung der Wartezeit den Patienten einen Fragebogen auszuteilen, in dem die Patienten bezüglich ihres Wissens über ihre Erkrankungen und Arzneimittel abgefragt werden. Bei Wissenslücken könnte der Arzt spezifisch darauf eingehen. Bei andauernden Nicht-Wissen (Non-Compliern) könnte der Apotheker hinzugezogen werden. Der Fragebogen könnte wie in Anhang 13 dargestellt, aussehen. In weiteren Studien müsste untersucht werden, welchen Einfluss die Abfrage auf das Patienteneinnahmeverhalten haben könnte. Patienten, die trotz Wissens ihre Tabletten vergessen einzunehmen, sollten von einem Apotheker regelmäßig geschult werden. In zwei Studien der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz konnte gezeigt werden,

dass eine pharmazeutische Betreuung nach einer Lebertransplantation die Compliance verbessern kann (6;7). Auch nach einer Nierentransplantation resultierte aus einer pharmazeutischen Betreuung eine bessere Compliancerate (124). Es ist aber aus finanzieller Sicht nicht möglich alle Patienten pharmazeutisch zu betreuen, weshalb Alternativen wie die Abfrage bei einem ambulanten Termin von Vorteil sind, um Non-Complier zu identifizieren. Die Non-Compliance vor einer Transplantation ist ein wichtiger Indikator für eine eventuelle Non-Compliance mit Immunsuppressiva nach einer Transplantation, aus der eine Abstoßungsreaktion resultieren kann. Daher wäre es wichtig, die Patienten schon vorab gezielt pharmazeutisch zu betreuen. In Deutschland gibt es 0,31 Krankenhausapotheker pro 100 Betten. Im europäischen Durchschnitt kommen 0,93 Krankenhausapotheker auf 100 Betten (173). Nur bei Vorabauswahl durch den Arzt kann der Krankenhausapotheker gezielt die Patienten schulen. Insgesamt ist es wichtig ein multidisziplinäres Team zur Betreuung der Non-Complier zu haben. Der Arzt, der den Non-Complier identifiziert, der Apotheker, der compliancefördernde Maßnahmen einleitet und der Psychologe der psychischen Erkrankungen und deren Einfluss auf die Non-Compliance vorbeugt. Zudem muss noch das familiäre Umfeld erwähnt werden, das auch einen positiven Effekt auf die Compliance haben kann. Der Apotheker kann mithilfe einer pharmazeutischen Beratung des Patienten, Missverständnisse mit der Arzneimitteltherapie, arzneimittelbezogene Probleme lösen und die Langzeitcompliance fördern. Sollte eine Schulung durch pharmazeutisches Personal indiziert sein, sollte sie in den Abständen nach 3, 6 und 12 Monaten wiederholt werden. Compliancefördernde Hilfsmittel (z.B. Dosette, Handywecker) und Maßnahmen (Einnahmen in den Tagesablauf integrieren) sollten zusammen mit dem Patienten erarbeitet werden. Auch sollten die Konsequenzen einer Nicht-Einnahme aufgezeigt werden. Gerade unter einer immunsupprimierten Therapie müssen die Folgen des Auslassens einer Dosis dargestellt werden. Der Vorteil einer frühen Schulung schon vor der Transplantation würde die Patienten auf die komplizierte Arzneimitteltherapie danach vorbereiten. Patienten auf der Warteliste könnten vorab schon so geschult werden, dass die Persistenz mit der Arzneimitteltherapie nach einer Transplantation weniger Probleme bereiten würde. Vielleicht könnten zusätzlich zur pharmazeutischen Betreuung die Krankenkassen Seminare für Patienten auf der Warteliste anbieten und eventuell müsste ein anschließendes Training der Arzneimitteltherapie unter Beobachtung in zeitlichen Abständen erfolgen. Das Training müsste mehrere Wochen am Stück sein und es müsste alltagsnah gestaltet werden. Eine Möglichkeit wäre über vier Wochen

die Patienten zu monitoren. Dafür könnten neuartige Technologien der Compliance-messung verwendet werden. Tabletten könnten z.B. mit einem Mikrochip wie dem Helius der Firma Proteus Digital Health versehen werden, was in den USA von der FDA schon zugelassen wurde (174). Sobald die Tablette mit der Magensäure in Berührung kommt, sendet der Chip mithilfe des Körpergewebes und eines Pflasters, das auf die Haut aufgebracht wurde, eine SMS an die Krankenkasse/Arzt oder Apotheker. Das Pflaster müsste alle sieben Tage gewechselt werden. Bei einer Nicht-Einnahme könnte direkt oder nach der Beobachtungszeit beim Patienten nachgefragt werden, warum dieser die Tablette nicht eingenommen hat, und es könnten Strategien entwickelt werden, um die Compliance zu fördern. Nach dem Gespräch müsste allerdings weiterbeobachtet werden, ob die Umsetzung der Maßnahmen erfolgreich war. Diese Compliancemesung müsste in regelmäßigen Abständen wiederholt werden. Um ein solches Monitoring-System in Deutschland etablieren zu können, müssten die Daten mit dem Pflasterwechsel, spätestens alle sieben Tage, aus datenschutzrechtlichen Gründen automatisch gelöscht werden. Zudem sind die Tabletten trotz des Mikrochips sehr groß und der Mikrochip soll zu Verdauungsbeschwerden führen. Eventuell wären externe Sensoren eine bessere Alternative. Insgesamt würde es sich hierbei um eine valide direkte Compliancemesung handeln und durch das Training der Wartelistenpatienten, unabhängig davon wie das Monitoring stattfinden würde, würde dies das Bewusstsein für die Arzneimitteltherapie stärken und wäre eine optimale Vorbereitung für die Arzneimitteltherapie nach der Transplantation.

Weitere Compliancefördernde Maßnahmen speziell in Dialysezentren

Um die Compliance speziell bei Dialysepatienten zusätzlich zu fördern, könnte dies in Dialysezentren durch regelmäßige Schulungen der Patienten, auch im kleineren Rahmen einer Gruppe, bestehend aus potentiellen Nierentransplantatempfängern und schon Transplantierten mit oder ohne Anwesenheit des Arztes, Psychologen oder Apothekern vorort durchgeführt werden. Die Dialysepatienten könnten sich selbst auch untereinander helfen und schulen. Viele Dialysepatienten leben in großer sozialer Abgeschiedenheit. Nach einer Transplantation fällt zusätzlich ihre Dialysegruppe weg. Daher sollten die Zentren regelmäßige Treffen anbieten, um alleinlebende Patienten in einer Selbsthilfegruppe aufzufangen. Dies könnte die Arzneimittelcompliance zusätzlich steigern. Es sollte außerdem eine Berufstätigkeit angestrebt werden. Zudem sollte Dialysepatienten die Angst vor dem Phosphatbinder genommen und Lösungen nach vereinfachten Einnahmen gesucht werden. Ein relativ neuer Phosphatbinder BindRen® Granulat (Colestilan) könnte bei Problemen mit dem Schlucken Abhilfe schaffen. Allerdings wird diese Option in Kürze nicht mehr auf dem deutschen Markt verfügbar sein. Zusätzlich sollte die Dosis an Phosphatbinder und die gesamte Tablettenanzahl so gering wie möglich gehalten werden. Eventuell kann durch Steigerung der Compliancerate eine Dosisreduktion ermöglicht werden. Eine Möglichkeit der Steigerung der Compliancerate könnten kleinere Abgabe-Einheiten sein. In einer aktuellen Studie von Patel et al. konnte gezeigt werden, dass eine kleinere Packungsgröße in Form von einer Dose mit Platz für 20-30 Tabletten die Compliance an Phosphatbinder steigert (165). Allerdings wurde die Untersuchung bisher nur bei 51 Dialysepatienten durchgeführt. Weitere Untersuchungen müssen die Validität des Befundes belegen.

6 Zusammenfassung

Potentielle Nierentransplantatempfänger sind aufgrund der Dialyse in ihrem alltäglichen Leben bezüglich Ernährung und Flüssigkeitsaufnahme stark eingeschränkt. Zusätzlich müssen sie dreimal in der Woche dialysiert werden, was nicht nur einen hohen Zeitaufwand darstellt, sondern auch eine Herausforderung für die Vereinbarkeit mit Berufs- und Privatleben darstellt. Hingegen sind Leberzirrhosepatienten nicht mit derartigen Restriktionen konfrontiert. Der Leidensdruck kann allerdings verstärkt sein, weil es bei der Leberzirrhose nur die Transplantation als Ausweg gibt. Patienten mit ethyltoxischer Leberzirrhose kann es zusätzlich sehr schwer fallen, die Alkoholabstinenz einzuhalten. Das Ziel dieser Arbeit war, die Arzneimittelcompliance von Dialyse- und Leberzirrhosepatienten im Vergleich zu untersuchen. Als Nebenziel war definiert, Non-Complier zu identifizieren und zu charakterisieren, denn nach einer Transplantation haben Nieren- und Lebertransplantatempfänger lebenslang eine immunsuppressive Arzneimitteltherapie einzunehmen. In Kenntnis von Indikatoren für Non-Compliance mit der Arzneimitteltherapie würde eine gezielte, patientenbezogene pharmazeutische Betreuung schon vor der Transplantation möglich sein. Es sollte daher auf eine Assoziation von Non-Compliance und Merkmalen wie Geschlecht, Alter, Wartelistenstatus sowie Art und Dosierung des Phosphatbinders geprüft werden. In beiden Patientenkollektiven sollten weitere potentielle Einflussfaktoren wie Angst, Depression, gesundheitsbezogene und krankheitsspezifische Lebensqualität mit verschiedenen Fragebögen zu verschiedenen Zeitpunkten evaluiert werden.

Es wurden 51 Dialysepatienten und 45 Leberzirrhosepatienten in die prospektive, nicht-interventionelle, multizentrische Studie eingeschlossen. Die elektronische Compliancemesung fand offen mittels MEMS™ (MWV, Schweiz) über einen Beobachtungszeitraum von sechs Monaten je Patient statt. Die Indexarzneimittel waren im Falle der Dialysepatienten Phosphatbinder und im Falle der Leberzirrhosepatienten Propranolol-Tabletten, die jeweils dreimal täglich eingenommen wurden. Es fanden keine studienbedingten Umstellungen der Fertigarzneimittel statt. Die Stabilität von ausgeblisterter Dociton®-Tabletten in MEMS™ war gemäß eigener Untersuchungen über sechs Monate gewährleistet (Gehalt von Propranolol-HCl >90% des Nominalgehalts, Zerfallszeit <30 min). Mittels der elektronisch aufgezeichneten Einnahmeprofile wurden die Dosing-/Taking-/Timing Compliance und Drug Holidays berechnet. Beide Patientenkol-

Zusammenfassung

lektive wurden bezogen auf die mittlere Dosing Compliancerate als primärer Zielparame-
ter verglichen. Zu Beginn und am Ende der Beobachtungszeit wurden das Vorhan-
densein der Angst- und Depressionssymptomatik (HADS-Fragebogen), die gesund-
heitsbezogene (WHOQOL-BREF-Fragebogen) und die krankheitspezifische Lebens-
qualität (Dialysepatienten: KDQOLSF™-Fragebogen, Leberzirrhosepatienten: CLDQ-
Fragebogen) mit den jeweiligen Fragebögen erhoben.

Die Daten von 36 Dialysepatienten und 34 Leberzirrhosepatienten gingen in die Pri-
märanalyse ein. Der Durchschnittswert der Dosing Compliancerate betrug bei Dialy-
sepatienten $43\% \pm 5\%$ und bei Leberzirrhosepatienten $61\% \pm 6\%$ ($p < 0,023$, t-Test). Nur
sechs Dialysepatienten (17%) und zehn Leberzirrhosepatienten (30%) konnten mit ei-
ner Dosing Compliancerate $\geq 80\%$ als compliant eingestuft werden. Sieben von 36 Di-
alysepatienten (19%) wurden als Taking-compliant (TC $> 90\%$ und $< 110\%$) und wei-
tere 7 von 32 Dialysepatienten (22%) als Timing compliant (TiC $\geq 80\%$) eingestuft. Vier-
zehn Dialysepatienten (39%) machten mindestens einmal Drug Holidays (Therapie-
pause ≥ 48 h). Von den Leberzirrhosepatienten konnten 12 von 34 (35%) als Taking
compliant und 7 von 27 (26%) als Timing compliant eingestuft werden und bei 12 von
33 (36%) Leberzirrhosepatienten wurden Drug Holidays beobachtet. Zusammenfas-
send konnten 4 Dialysepatienten (13%) und 6 Leberzirrhosepatienten (22%) in allen
Complianceparametern als compliant eingestuft werden. Um Non-Complier zu identi-
fizieren, wurde auf eine Assoziation der Non-Compliance mit Patientenmerkmalen un-
tersucht. Es wurde jedoch kein Einfluss von Alter, Geschlecht, Wartelistenstatus,
Angst-/Depressionssymptomen, Lebensqualität, krankheitsspezifischer Lebensquali-
tät oder Krankheitsdauer auf die Dosing Compliance gefunden. Bei den Dialysepati-
enten war jedoch auffällig, dass die Dosing Compliancerate in Abhängigkeit von der
Anzahl der dokumentierten Erkrankungen inkl. Grunderkrankung stieg (Dosing Com-
pliancerate $34\% \pm 9\%$ für ≤ 1 Grunderkrankung, $42\% \pm 6\%$ für 1-4 Komorbiditäten, $83\% \pm 3\%$
für ≥ 5 Komorbiditäten; $p < 0,036$). Dementsprechend könnten Non-Complier
eventuell anhand der Zusatzdiagnosen und Komedikationen und deren Wissen dar-
über erkannt werden.

Eine psychologische Betreuung könnte bei Dialysepatienten ≥ 60 Jahren und bei Le-
berzirrhosepatienten < 60 Jahren erforderlich sein. In Abhängigkeit vom Alter wurden
in beiden Patientengruppen hohe Depressionsraten festgestellt (1 von 18 Dialysepati-

Zusammenfassung

enten <60 Jahre, 5 von 17 Dialysepatienten ≥ 60 Jahre, $p < 0,040$; 6 von 22 Leberzirrhosepatienten <60 Jahre, 0 von 11 Leberzirrhosepatienten ≥ 60 Jahre, $p < 0,008$). Auch nicht auf die Warteliste aufgenommene Dialysepatienten bedürfen einer psychologischen Zuwendung. Während keiner der 5 Dialysepatienten auf der Warteliste auffällige Symptome einer Depression zeigte, wurden bei 6 von 30 der nicht gelisteten Dialysepatienten auffällige Depressionssymptome erkannt ($p < 0,023$). Für Leberzirrhosepatienten wurde keine entsprechende Korrelation beobachtet.

Bei gängigen Phosphatbindern wie Calcet® und OsvaRen® wurde eine höhere Dosing Compliancerate als den Alternativen Fosrenol®, Renvela® und Phosphonorm® beobachtet. Entweder war die Arzneiform und deren Eigenschaften ursächlich oder Non-Complier mit resultierenden erhöhten Phosphatwerten wurden auf alternative Phosphatbinder umgestellt. Je höher die Phosphatbinderdosen waren, umso niedrigere Dosing Complianceraten wurden erzielt. Bei 1,5-3 Tabletten pro Tag betrug die Compliancerate $55\% \pm 8\%$ ($n=16$), bei 4-6 Tabletten pro Tag nur noch $37\% \pm 7\%$ ($n=15$) und bei mehr als 7 Tabletten lediglich $21\% \pm 10\%$ ($n=5$) ($p < 0,036$).

Zur Verbesserung der Arzneimittelcompliance sollten potentielle Nieren- und Lebertransplantatempfänger schon vor einer Transplantation eine pharmazeutische Betreuung erhalten.

7 Literaturverzeichnis

Literaturverzeichnis

- (1) Organspende und Transplantation in Deutschland, Jahresbericht 2013. DSO 2013.
- (2) Annual Report 2013. Eurotransplant 2014 Apr.
- (3) Bundesärztekammer. Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Nierentransplantation. Richtlinien zur Organtransplantation gem §16 Abs 1 S 1 Nrn 2 u 5 TPG (Allgemeiner Teil Niere) 2013 Dec 9; zuletzt geändert mit Wirkung 09.12.2013.
- (4) KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. Am J Transplant 2009 Nov; 9(11):S1-155.
- (5) Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. Crit Rev Oncol Hematol 2005 Oct; 56(1):23-46.
- (6) Kaiser V. Evaluation der Langzeitcompliance lebertransplantierte Patienten mit der immunsuppressiven Therapie und eines Betreuungsmodells zur intersektoralen kooperativen Pharmazeutischen Betreuung durch eine Krankenhausapotheke und öffentliche Apotheken 2009.
- (7) Klein A, Otto G, Kramer I. Impact of a pharmaceutical care program on liver transplant patients' compliance with immunosuppressive medication: a prospective, randomized, controlled trial using electronic monitoring. Transplantation 2009 Mar 27; 87(6):839-47.
- (8) Chisholm MA, Spivey CA, Mulloy LL. Effects of a medication assistance program with medication therapy management on the health of renal transplant recipients. Am J Health Syst Pharm 2007 Jul 15; 64(14):1506-12.
- (9) Bundesärztekammer. Richtlinien für die Wartelistenführung und die Organvermittlung zur Lebertransplantation. Richtlinien zur Organtransplantation gem §16 Abs 1 S 1 Nrn 2 u 5 TPG (Allgemeiner Teil Leber) 2013 Dec 9; zuletzt geändert mit Wirkung vom 09.12.2013.
- (10) Mettang T, Kuhlmann U. Chronische Niereninsuffizienz. Nephrologie. 5. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008. p. 308-80.
- (11) Krumme B, Walb D. Diagnostische Maßnahmen bei Nierenerkrankungen und Beurteilung der Nierenfunktion. Nephrologie. 5 ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2008. p. 1-32.
- (12) Del VL, Locatelli F. New treatment approaches in chronic kidney disease-associated anaemia. Expert Opin Biol Ther 2014 May; 14(5):687-96.
- (13) Ifudu O, Feldman J, Friedman EA. The intensity of hemodialysis and the response to erythropoietin in patients with end-stage renal disease. N Engl J Med 1996 Feb 15; 334(7):420-5.
- (14) Russell R, Brookshire MA, Zekonis M, Moe SM. Distal calcific uremic arteriolopathy in a hemodialysis patient responds to lowering of Ca x P product and aggressive wound care. Clin Nephrol 2002 Sep; 58(3):238-43.
- (15) Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. Lancet 2005 Dec 10; 366(9502):2026-33.
- (16) Block GA, Zeig S, Sugihara J, Chertow GM, Chi EM, Turner SA, et al. Combined therapy with

Literaturverzeichnis

- cinacalcet and low doses of vitamin D sterols in patients with moderate to severe secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Jul;23(7):2311-8.
- (17) Debelle F, Meeus G, Dratwa M, Maes B, Vanholder R, Albert A, et al. Cinacalcet for managing secondary hyperparathyroidism in dialysis patients in clinical practice in Belgium: a 16-month observational study (ECHO-B). *Acta Clin Belg* 2013 Jul;68(4):275-81.
- (18) Weisshaar E, Dunker N, Gollnick H. Topical capsaicin therapy in humans with hemodialysis-related pruritus. *Neurosci Lett* 2003 Jul 24;345(3):192-4.
- (19) Makhloogh A, Ala S, Haj-Heydari Z, Kashi Z, Bari A. Topical capsaicin therapy for uremic pruritus in patients on hemodialysis. *Iran J Kidney Dis* 2010 Apr;4(2):137-40.
- (20) Kuypers DR, Claes K, Evenepoel P, Maes B, Vanrenterghem Y. A prospective proof of concept study of the efficacy of tacrolimus ointment on uraemic pruritus (UP) in patients on chronic dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Jul;19(7):1895-901.
- (21) Hiroshige K, Kabashima N, Takasugi M, Kuroiwa A. Optimal dialysis improves uremic pruritus. *Am J Kidney Dis* 1995 Mar;25(3):413-9.
- (22) Gilchrest BA, Rowe JW, Brown RS, Steinman TI, Arndt KA. Relief of uremic pruritus with ultraviolet phototherapy. *N Engl J Med* 1977 Jul 21;297(3):136-8.
- (23) van Echteld IA, van DC, Falzon L, Landewe RB, van der Heijde DM, Aletaha D. Treatment of gout patients with impairment of renal function: a systematic literature review. *J Rheumatol Suppl* 2014 Sep;92:48-54. doi: 10.3899/jrheum.140462.:48-54.
- (24) National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy, 2000. *Am J Kidney Dis* 2001;37((suppl 1)):S65-S136.
- (25) Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, Jager KJ, Boeschoten EW, Krediet RT, et al. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet* 2001 Sep 29;358(9287):1046-50.
- (26) Cooper BA, Branley P, Bulfone L, Collins JF, Craig JC, Fraenkel MB, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010 Aug 12;363(7):609-19.
- (27) Kolff WJ, Berk HT, ter WM, van der LEY AJ, van Dijk EC, van NJ. The artificial kidney: a dialyser with a great area. 1944. *J Am Soc Nephrol* 1997 Dec;8(12):1959-65.
- (28) Bammens B. Urea and uremic solutes: how does peritoneal dialysis work? *Semin Nephrol* 2011 Mar;31(2):127-37.
- (29) Rippe B, Simonsen O, Stelin G. Clinical implications of a three-pore model of peritoneal transport. *Adv Perit Dial* 1991;7:3-9.:3-9.
- (30) Vyhytil A. Peritonealdialyse gestern und heute: welche Entwicklungen und Erkenntnisse waren in den letzten Jahrzehnten bedeutend? *Wien Med Wochenschr*; 2013. Report No.: 163.
- (31) Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973 Aug;60(8):646-9.
- (32) Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg* 1964;1:1-85.:1-85.
- (33) Bendtsen F, Krag A, Moller S. Treatment of acute variceal bleeding. *Dig Liver Dis* 2008 May;40(5):328-36.
- (34) Giannelli V, Lattanzi B, Thalheimer U, Merli M. Beta-blockers in liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol*

Literaturverzeichnis

- 2014;27(1):20-6.
- (35) World Health Organization. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis c infection. France, WHO 2014 Apr.
- (36) Hobolth L, Bendtsen F, Hansen EF, Moller S. Effects of carvedilol and propranolol on circulatory regulation and oxygenation in cirrhosis: a randomised study. *Dig Liver Dis* 2014 Mar;46(3):251-6.
- (37) Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010 Mar 4;362(9):823-32.
- (38) Gerbes LA, Gülberg V, Sauerbruch T, Wiest R, Appenrodt B, Bahr MJ, et al. S3-Leitlinie: Aszites, spontan bakterielle Peritonitis, hepatorenales Syndrom. *Gastroenterol* 2011;49:749-79.
- (39) Kircheis G, Hemker J, Häussinger D. Hepatische Enzephalopathie - Neue Diagnostik und Standards der Therapie. *Kliniker* 2003;32(8):277-83.
- (40) Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, et al. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Liver Transpl* 2013 Jan;19(1):3-26.
- (41) Schrem H, Barg-Hock H, Strassburg CP, Schwarz A, Klempnauer J. Aftercare for patients with transplanted organs. *Dtsch Arztebl Int* 2009 Feb;106(9):148-56.
- (42) Fishman JA, Rubin RH. Infection in organ-transplant recipients. *N Engl J Med* 1998 Jun 11;338(24):1741-51.
- (43) Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005 Aug 4;353(5):487-97.
- (44) Laederach-Hofmann K, Bunzel B. Noncompliance in organ transplant recipients: a literature review. *Gen Hosp Psychiatry* 2000 Nov;22(6):412-24.
- (45) World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Geneva WHO 2003.
- (46) Juliane Ziegler. IMS: Einsparungspotenzial in Milliardenhöhe. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2013 October 9 Available from: URL: <http://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/wirtschaft/news/2013/10/09/ims-einsparpotenzial-in-milliardenhoehe/11195.html>
- (47) Cramer JA. Practical issues in medication compliance. *Transplant Proc* 1999 Jun;31(4A):7S-9S.
- (48) Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther* 1999 Jun;21(6):1074-90.
- (49) Vrijens B, De GS, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012 May;73(5):691-705.
- (50) Bedell SE, Jabbour S, Goldberg R, Glaser H, Gobble S, Young-Xu Y, et al. Discrepancies in the use of medications: their extent and predictors in an outpatient practice. *Arch Intern Med* 2000 Jul 24;160(14):2129-34.
- (51) Barat I, Andreasen F, Damsgaard EM. Drug therapy in the elderly: what doctors believe and patients actually do. *Br J Clin Pharmacol* 2001 Jun;51(6):615-22.
- (52) Greenstein S, Siegal B. Compliance and noncompliance in patients with a functioning renal transplant: a multicenter study. *Transplantation* 1998 Dec 27;66(12):1718-26.

Literaturverzeichnis

- (53) Raiz LR, Kilty KM, Henry ML, Ferguson RM. Medication compliance following renal transplantation. *Transplantation* 1999 Jul 15;68(1):51-5.
- (54) Nevins TE, Kruse L, Skeans MA, Thomas W. The natural history of azathioprine compliance after renal transplantation. *Kidney Int* 2001 Oct;60(4):1565-70.
- (55) Hilbrands LB, Hoitsma AJ, Koene RA. Medication compliance after renal transplantation. *Transplantation* 1995 Nov 15;60(9):914-20.
- (56) Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL, Jagadeesan M, Wynn JJ, Rogers HE, et al. Renal transplant patient compliance with free immunosuppressive medications. *Transplantation* 2000 Oct 27;70(8):1240-4.
- (57) Hsu J, Price M, Huang J, Brand R, Fung V, Hui R, et al. Unintended consequences of caps on Medicare drug benefits. *N Engl J Med* 2006 Jun 1;354(22):2349-59.
- (58) Rahimi AR, Spertus JA, Reid KJ, Bernheim SM, Krumholz HM. Financial barriers to health care and outcomes after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007 Mar 14;297(10):1063-72.
- (59) Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001 Aug;23(8):1296-310.
- (60) Eisen SA, Miller DK, Woodward RS, Spitznagel E, Przybeck TR. The effect of prescribed daily dose frequency on patient medication compliance. *Arch Intern Med* 1990 Sep;150(9):1881-4.
- (61) Soumerai SB, Pierre-Jacques M, Zhang F, Ross-Degnan D, Adams AS, Gurwitz J, et al. Cost-related medication nonadherence among elderly and disabled medicare beneficiaries: a national survey 1 year before the medicare drug benefit. *Arch Intern Med* 2006 Sep 25;166(17):1829-35.
- (62) Vitolins MZ, Rand CS, Rapp SR, Ribisl PM, Sevick MA. Measuring adherence to behavioral and medical interventions. *Control Clin Trials* 2000 Oct;21(5 Suppl):188S-94S.
- (63) Jekle C, Krämer I. Evaluation eines innovativen Systems zur elektronischen Compliancemessung: OtCM (Objective therapy compliance measurement). *Krankenhauspharmazie* 2009;30(2):69-74.
- (64) Rovelli M, Palmeri D, Vossler E, Bartus S, Hull D, Schweizer R. Noncompliance in organ transplant recipients. *Transplant Proc* 1989 Feb;21(1 Pt 1):833-4.
- (65) Gaston RS, Hudson SL, Ward M, Jones P, Macon R. Late renal allograft loss: noncompliance masquerading as chronic rejection. *Transplant Proc* 1999 Jun;31(4A):21S-3S.
- (66) Shaw RJ, Palmer L, Blasey C, Sarwal M. A typology of non-adherence in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2003 Dec;7(6):489-93.
- (67) Chisholm MA, Lance CE, Mulloy LL. Patient factors associated with adherence to immunosuppressant therapy in renal transplant recipients. *Am J Health Syst Pharm* 2005 Sep 1;62(17):1775-81.
- (68) Kiley DJ, Lam CS, Pollak R. A study of treatment compliance following kidney transplantation. *Transplantation* 1993 Jan;55(1):51-6.
- (69) Butler JA, Roderick P, Mullee M, Mason JC, Peveler RC. Frequency and impact of nonadherence to immunosuppressants after renal transplantation: a systematic review. *Transplantation* 2004 Mar 15;77(5):769-76.
- (70) Prendergast MB, Gaston RS. Optimizing medication adherence: an ongoing opportunity to improve outcomes after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010 Jul;5(7):1305-11.

Literaturverzeichnis

- (71) Gaynor JJ, Ciancio G, Guerra G, Sageshima J, Hanson L, Roth D, et al. Graft failure due to noncompliance among 628 kidney transplant recipients with long-term follow-up: a single-center observational study. *Transplantation* 2014 May 15;97(9):925-33.
- (72) 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 Mar 15;77(5):786-9.
- (73) Weng FL, Israni AK, Joffe MM, Hoy T, Gaughan CA, Newman M, et al. Race and electronically measured adherence to immunosuppressive medications after deceased donor renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2005 Jun;16(6):1839-48.
- (74) Nevins TE, Kruse L, Skeans MA, Thomas W. The natural history of azathioprine compliance after renal transplantation. *Kidney Int* 2001 Oct;60(4):1565-70.
- (75) Gerson AC, Furth SL, Neu AM, Fivush BA. Assessing associations between medication adherence and potentially modifiable psychosocial variables in pediatric kidney transplant recipients and their families. *Pediatr Transplant* 2004 Dec;8(6):543-50.
- (76) Denhaerynck K, Steiger J, Bock A, Schafer-Keller P, Kofer S, Thannberger N, et al. Prevalence and risk factors of non-adherence with immunosuppressive medication in kidney transplant patients. *Am J Transplant* 2007 Jan;7(1):108-16.
- (77) Shellmer DA, Zelikovsky N. The challenges of using medication event monitoring technology with pediatric transplant patients. *Pediatr Transplant* 2007 Jun;11(4):422-8.
- (78) Blowey DL, Hebert D, Arbus GS, Pool R, Korus M, Koren G. Compliance with cyclosporine in adolescent renal transplant recipients. *Pediatr Nephrol* 1997 Oct;11(5):547-51.
- (79) Drent G, Haagsma EB, Geest SD, van den Berg AP, Ten Vergert EM, van den Bosch HJ, et al. Prevalence of prednisolone (non)compliance in adult liver transplant recipients. *Transpl Int* 2005 Aug;18(8):960-6.
- (80) Maikranz JM, Steele RG, Dreyer ML, Stratman AC, Bovaird JA. The relationship of hope and illness-related uncertainty to emotional adjustment and adherence among pediatric renal and liver transplant recipients. *J Pediatr Psychol* 2007 Jun;32(5):571-81.
- (81) Osorio RW, Ascher NL, Avery M, Bacchetti P, Roberts JP, Lake JR. Predicting recidivism after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1994 Jul;20(1 Pt 1):105-10.
- (82) Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO, Cox KL, Wayman KI, Litt IF. Non-adherence to post-transplant care: prevalence, risk factors and outcomes in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008 Mar;12(2):194-200.
- (83) Berquist RK, Berquist WE, Esquivel CO, Cox KL, Wayman KI, Litt IF. Adolescent non-adherence: prevalence and consequences in liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2006 May;10(3):304-10.
- (84) Kuypers DR, Peeters PC, Sennesael JJ, Kianda MN, Vrijens B, Kristanto P, et al. Improved adherence to tacrolimus once-daily formulation in renal recipients: a randomized controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* 2013 Jan 27;95(2):333-40.
- (85) Eberlin M. Compliance lebertransplantierter Patienten mit dem Immunsuppressivum Tacrolimus bei 2 x täglicher Einnahme im Vergleich zu 1 x täglicher Einnahme. *Dissertation* 2010 Jun.
- (86) Chiu YW, Teitelbaum I, Misra M, de Leon EM, Adzize T, Mehrotra R. Pill burden, adherence, hyperphosphatemia, and quality of life in maintenance dialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009 Jun;4(6):1089-96.
- (87) Sehgal AR, Sullivan C, Leon JB, Bialostosky K. Public health approach to addressing

- hyperphosphatemia among dialysis patients. *J Ren Nutr* 2008 May;18(3):256-61.
- (88) Young EW, Albert JM, Satayathum S, Goodkin DA, Pisoni RL, Akiba T, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005 Mar;67(3):1179-87.
- (89) Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000 May 18;342(20):1478-83.
- (90) Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM. Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004 Aug;15(8):2208-18.
- (91) Hung KY, Liao SC, Chen TH, Chao MC, Chen JB. Adherence to phosphate binder therapy is the primary determinant of hyperphosphatemia incidence in patients receiving peritoneal dialysis. *Ther Apher Dial* 2013 Feb;17(1):72-7.
- (92) Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄, Ca x PO₄ product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001 Oct;12(10):2131-8.
- (93) Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med* 2010 Apr 8;362(14):1312-24.
- (94) Bellasi A, Cozzolino M, Adragao T, Di IB, Russo D. Phosphate binders in moderate chronic kidney disease: where do we stand? *J Nephrol* 2013 Nov;26(6):993-1000.
- (95) Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, Shah A, Tamez H, Smith K, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2009 Feb;20(2):388-96.
- (96) Lopes AA, Tong L, Thumma J, Li Y, Fuller DS, Morgenstern H, et al. Phosphate binder use and mortality among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS): evaluation of possible confounding by nutritional status. *Am J Kidney Dis* 2012 Jul;60(1):90-101.
- (97) Navaneethan SD, Palmer SC, Vecchio M, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Phosphate binders for preventing and treating bone disease in chronic kidney disease patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 Feb 16;(2):CD006023.
- (98) Jamal SA, Fitchett D, Lok CE, Mendelssohn DC, Tsuyuki RT. The effects of calcium-based versus non-calcium-based phosphate binders on mortality among patients with chronic kidney disease: a meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2009 Oct;24(10):3168-74.
- (99) Tonelli M, Wiebe N, Culleton B, Lee H, Klarenbach S, Shrive F, et al. Systematic review of the clinical efficacy and safety of sevelamer in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Oct;22(10):2856-66.
- (100) Froschl B, Brunner-Ziegler S, Hiebinger C, Wimmer A, Zsifkovits J. Effectiveness and cost-efficiency of phosphate binders in hemodialysis. *GMS Health Technol Assess* 2009 Jun 5;5:Doc08. doi: 10.3205/hta000070. Doc08.
- (101) Brunner-Ziegler S, Froschl B, Hiebinger C, Zsifkovits J. Effectiveness and cost-efficacy of phosphate binders in hemodialysis. *Ann Nutr Metab* 2011 Oct;58(4):315-9.
- (102) Zhang Q, Li M, Lu Y, Li H, Gu Y, Hao C, et al. Meta-analysis comparing sevelamer and calcium-based phosphate binders on cardiovascular calcification in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract* 2010;115(4):c259-c267.
- (103) KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009

- Aug;(113):S1-130.
- (104) Fachinformation. Calcet® 475 mg/950 mg Filmtabletten. TEVA GmbH 2014 Mar.
- (105) Arenas MD, Malek T, Gil MT, Moledous A, varez-Ude F, Reig-Ferrer A. Challenge of phosphorus control in hemodialysis patients: a problem of adherence? *J Nephrol* 2010 Sep;23(5):525-34.
- (106) Curtin RB, Svarstad BL, Andress D, Keller T, Sacksteder P. Differences in older versus younger hemodialysis patients' noncompliance with oral medications. *Geriatr Nephrol Urol* 1997;7(1):35-44.
- (107) Schmid H, Hartmann B, Schiffel H. Adherence to prescribed oral medication in adult patients undergoing chronic hemodialysis: a critical review of the literature. *Eur J Med Res* 2009 May 14;14(5):185-90.
- (108) Karamanidou C, Clatworthy J, Weinman J, Horne R. A systematic review of the prevalence and determinants of nonadherence to phosphate binding medication in patients with end-stage renal disease. *BMC Nephrol* 2008 Jan 31;9:2. doi: 10.1186/1471-2369-9-2.:2-9.
- (109) Vaur L, Vaisse B, Genes N, Elkik F, Legrand C, Poggi L. Use of electronic pill boxes to assess risk of poor treatment compliance: results of a large-scale trial. *Am J Hypertens* 1999 Apr;12(4 Pt 1):374-80.
- (110) Fachinformation. Dociton® 10/40/ 80 mg Filmtabletten. mibe GmbH Arzneimittel 2013 Jul.
- (111) Fachinformation. Carvedilol-CT. CT Arzneimittel GmbH 2008 Mar.
- (112) Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008 May 17;336(7653):1114-7.
- (113) Hepler CD, Strand LM. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm* 1990 Mar;47(3):533-43.
- (114) Dormann H, Criegee-Rieck M, Neubert A, Egger T, Geise A, Krebs S, et al. Lack of awareness of community-acquired adverse drug reactions upon hospital admission : dimensions and consequences of a dilemma. *Drug Saf* 2003;26(5):353-62.
- (115) Thurmann PA, Schmitt K. [Detection and evaluation of adverse drug reactions]. *Med Klin (Munich)* 1998 Nov 15;93(11):687-92.
- (116) Schneeweiss S, Hasford J, Gottler M, Hoffmann A, Riethling AK, Avorn J. Admissions caused by adverse drug events to internal medicine and emergency departments in hospitals: a longitudinal population-based study. *Eur J Clin Pharmacol* 2002 Jul;58(4):285-91.
- (117) Rottenkolber D, Schmiedl S, Rottenkolber M, Farker K, Salje K, Mueller S, et al. Adverse drug reactions in Germany: direct costs of internal medicine hospitalizations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2011 Jun;20(6):626-34.
- (118) Van Mil F, Schulz M. A Review of Pharmaceutical Care in Community Pharmacy in Europe. *Harvard Health Policy Review* 2006;7(1):155-68.
- (119) Bundesverbandes Deutscher Krankenhausapotheker (ADKA) e.V. ADKA Zielepapier 2011 "Wir Krankenhausapotheker schaffen den bestmöglichen Nutzen der Arzneimitteltherapie für unsere Patienten". Berlin; 2011 Jan.
- (120) Chisholm MA, Vollenweider LJ, Mulloy LL, Jagadeesan M, Wade WE, DiPiro JT. Direct patient care services provided by a pharmacist on a multidisciplinary renal transplant team. *Am J Health Syst Pharm* 2000 Nov 1;57(21):1994-6.

Literaturverzeichnis

- (121) Wang HY, Chan AL, Chen MT, Liao CH, Tian YF. Effects of pharmaceutical care intervention by clinical pharmacists in renal transplant clinics. *Transplant Proc* 2008 Sep;40(7):2319-23.
- (122) Musgrave CR, Pilch NA, Taber DJ, Meadows HB, McGillicuddy JW, Chavin KD, et al. Improving transplant patient safety through pharmacist discharge medication reconciliation. *Am J Transplant* 2013 Mar;13(3):796-801.
- (123) Low JK, Williams A, Manias E, Crawford K. Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Jun;29(6):1020-1028. pii: gfu204.gfu204.
- (124) Joost R, Dorje F, Schwitulla J, Eckardt KU, Hugo C. Intensified pharmaceutical care is improving immunosuppressive medication adherence in kidney transplant recipients during the first post-transplant year: a quasi-experimental study. *Nephrol Dial Transplant* 2014 Aug;29(8):1597-607.
- (125) Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, Martin BC, DiPiro JT. Effect of clinical pharmacy services on the blood pressure of African-American renal transplant patients. *Ethn Dis* 2002;12(3):392-7.
- (126) Chisholm MA, Mulloy LL, Jagadeesan M, DiPiro JT. Impact of clinical pharmacy services on renal transplant patients' compliance with immunosuppressive medications. *Clin Transplant* 2001 Oct;15(5):330-6.
- (127) Partovi N, Chan W, Nimmo CR. Evaluation of a patient education program for solid organ transplant patients. *Can J Hosp Pharm* 1995 Apr;48(2):72-8.
- (128) Monnier G, Charpiat B, Serratrice F, Bossaert S, Fourcade N, Ducerf C. [Evaluation of drug therapy knowledge in liver transplant patients after pharmacy counseling]. *Therapie* 2003 Jul;58(4):305-11.
- (129) Katzir Z, Boaz M, Backshi I, Cernes R, Barnea Z, Biro A. Medication apprehension and compliance among dialysis patients--a comprehensive guidance attitude. *Nephron Clin Pract* 2010;114(2):c151-c157.
- (130) Cleary DJ, Matzke GR, Alexander AC, Joy MS. Medication knowledge and compliance among patients receiving long-term dialysis. *Am J Health Syst Pharm* 1995 Sep 1;52(17):1895-900.
- (131) Dobbels F, Vanhaecke J, Dupont L, Nevens F, Verleden G, Pirenne J, et al. Pretransplant predictors of posttransplant adherence and clinical outcome: an evidence base for pretransplant psychosocial screening. *Transplantation* 2009 May 27;87(10):1497-504.
- (132) Lopez-Navas A, Rios A, Riquelme A, Martinez-Alarcon L, Pons JA, Miras M, et al. Psychological characteristics of patients on the liver transplantation waiting list with depressive symptoms. *Transplant Proc* 2011 Jan;43(1):158-60.
- (133) Santos GG, Goncalves LC, Buzzo N, Mendes TA, Dias TP, da Silva RC, et al. Quality of life, depression, and psychosocial characteristics of patients awaiting liver transplants. *Transplant Proc* 2012 Oct;44(8):2413-5.
- (134) Teran-Escandon D, Ruiz-Ornelas J, Estrada-Castillo JG, Barajas-Juarez L, Diaz-Martinez A. [Anxiety and depression among renal transplantation candidates: impact of donor availability]. *Actas Esp Psiquiatr* 2001 Mar;29(2):91-4.
- (135) Szeifert L, Bragg-Gresham JL, Thumma J, Gillespie BW, Mucsi I, Robinson BM, et al. Psychosocial variables are associated with being wait-listed, but not with receiving a kidney transplant in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant* 2012 May;27(5):2107-13.
- (136) Karaminia R, Tavallai SA, Lorgard-Dezfuli-Nejad M, Moghani LM, Hadavand MH, Einollahi B, et al. Anxiety and depression: a comparison between renal transplant recipients and hemodialysis patients. *Transplant Proc* 2007 May;39(4):1082-4.

Literaturverzeichnis

- (137) Reimer J, Franke GH, Lutkes P, Kohnle M, Gerken G, Philipp T, et al. [Quality of life in patients before and after kidney transplantation]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2002 Jan;52(1):16-23.
- (138) Rothenhausler HB, Ehrentraut S, Kapfhammer HP. [Psychosocial screening and selection of candidates for liver transplantation]. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2003 Sep;53(9-10):364-75.
- (139) Corruble E, Barry C, Varescon I, Falissard B, Castaing D, Samuel D. Depressive symptoms predict long-term mortality after liver transplantation. *J Psychosom Res* 2011 Jul;71(1):32-7.
- (140) Corruble E, Barry C, Varescon I, Durrbach A, Samuel D, Lang P, et al. Report of depressive symptoms on waiting list and mortality after liver and kidney transplantation: a prospective cohort study. *BMC Psychiatry* 2011 Nov 21;11:182. doi: 10.1186/1471-244X-11-182.:182-11.
- (141) Akman B, Uyar M, Afsar B, Sezer S, Ozdemir FN, Haberal M. Adherence, depression and quality of life in patients on a renal transplantation waiting list. *Transpl Int* 2007 Aug;20(8):682-7.
- (142) Akman B, Ozdemir FN, Sezer S, Micozkadioglu H, Haberal M. Depression levels before and after renal transplantation. *Transplant Proc* 2004 Jan;36(1):111-3.
- (143) Martin-Rodriguez A, Nerbass FB. Longitudinal Study of Liver Transplant Recipients' Quality of Life as a Function of Their Perception of General Health: AT Waiting List and at 3, 6, and 12 Months Post-Transplantation. [45], 3653-3655. 2013. *Transplant Proc*.

Ref Type: Generic

- (144) Martin-Rodriguez A, Perez-San-Gregorio MA, Dominguez-Cabello E, Fernandez-Jimenez E, Perez BJ. Affective status in liver transplant recipients as a function of self-perception of general health. *Transplant Proc* 2012 Nov;44(9):2619-21.
- (145) Lopez-Navas A, Rios A, Moya-Faz FJ, Febrero B, Jimenez-Morales MI, Orteso FJ, et al. Emotional-type psychopathologic symptoms among patients with terminal chronic alcohol-induced liver cirrhosis. *Transplant Proc* 2012 Jul;44(6):1510-2.
- (146) Ortiz F, Aronen P, Koskinen PK, Malmstrom RK, Finne P, Honkanen EO, et al. Health-related quality of life after kidney transplantation: who benefits the most? *Transpl Int* 2014 Jun 30;10.
- (147) Teran-Escandon D, Ruiz-Ornelas J, Estrada-Castillo JG, Barajas-Juarez L, Diaz-Martinez A. [Anxiety and depression among renal transplantation candidates: impact of donor availability]. *Actas Esp Psiquiatr* 2001 Mar;29(2):91-4.
- (148) Bunzel B, Laederach-Hofmann K. Solid organ transplantation: are there predictors for posttransplant noncompliance? A literature overview. *Transplantation* 2000 Sep 15;70(5):711-6.
- (149) DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000 Jul 24;160(14):2101-7.
- (150) Douglas S, Blixen C, Bartucci MR. Relationship between pretransplant noncompliance and posttransplant outcomes in renal transplant recipients. *J Transpl Coord* 1996 Jun;6(2):53-8.
- (151) Michelon TF, Piovesan F, Pozza R, Castilho C, Bittar AE, Keitel E, et al. Noncompliance as a cause of renal graft loss. *Transplant Proc* 2002 Nov;34(7):2768-70.
- (152) Herrmann Ch, Buss U, Snaith RP. HADS-D Hospital and Anxiety and Depression Scale-Deutsche Version. 1 ed. Bern: Verlag Hans Huber; 1995.
- (153) Zigmond AS, Snaith RP. The hospital and anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983;(67):361-70.

Literaturverzeichnis

- (154) Angermeyer MC, Lilian R, Matschinger H. WHOQOL-100 und WHOQOL-BREF, Handbuch für die deutschsprachigen Versionen der WHO Instrumente zur Erfassung von Lebensqualität. 1 ed. Göttingen: Hogrefe Verlag; 2000.
- (155) Hays RD, Kallich JD, Mapes DL, Coons SJ, Amin N, Carter WB, et al. Kidney Disease Quality of Life Short Form (KDQOL-SFTM), Version 1.3 A Manual for Use and Scoring. Santa Monica: Rand; 1997.
- (156) Schulz KH, Kroencke S, Ewers H, Schulz H, Younossi ZM. The factorial structure of the Chronic Liver Disease Questionnaire (CLDQ). *Qual Life Res* 2008 May;17(4):575-84.
- (157) Hauser W, Schnur M, Steder-Neukamm U, Muthny FA, Grandt D. Validation of the German version of the Chronic Liver Disease Questionnaire. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004 Jun;16(6):599-606.
- (158) Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut* 1999 Aug;45(2):295-300.
- (159) Tashkin DP, Rand C, Nides M, Simmons M, Wise R, Coulson AH, et al. A nebulizer chronolog to monitor compliance with inhaler use. *Am J Med* 1991 Oct 21;91(4A):33S-6S.
- (160) Deschamps AE, Van WE, Denhaerynck K, De GS, Vandamme AM. Use of electronic monitoring induces a 40-day intervention effect in HIV patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Oct 1;43(2):247-8.
- (161) Denhaerynck K, Schafer-Keller P, Young J, Steiger J, Bock A, De GS. 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. *BMC Med Res Methodol* 2008 Feb;19(8):5. doi: 10.1186/1471-2288-8-5:5-8.
- (162) Kleist P. Vier Effekte, Phänomene und Paradoxe in der Medizin - Ihre Relevanz und ihre historischen Wurzeln. *Schweiz Med Forum* 2006;6:1023-7.
- (163) Botelho RJ, Dudrak R. Home assessment of adherence to long-term medication in the elderly. *J Fam Pract* 1992 Jul;35(1):61-5.
- (164) Morris AB, Li J, Kroenke K, Bruner-England TE, Young JM, Murray MD. Factors associated with drug adherence and blood pressure control in patients with hypertension. *Pharmacotherapy* 2006 Apr;26(4):483-92.
- (165) Patel P, Antoniou S, Popat R. Unintentional non-adherence to phosphate binders. *Eur J Hosp Pharm* 2015;22:18-22.
- (166) Rudd P, Byyny RL, Zachary V, LoVerde ME, Titus C, Mitchell WD, et al. The natural history of medication compliance in a drug trial: limitations of pill counts. *Clin Pharmacol Ther* 1989 Aug;46(2):169-76.
- (167) Chen Y, Li Y. A new model for predicting moisture uptake by packaged solid pharmaceuticals. *Int J Pharm* 2003 Apr 14;255(1-2):217-25.
- (168) Guimaro MS, Lacerda SS, Karam CH, Ferraz-Neto BH, Andreoli PB. Psychosocial profile of patients on the liver transplant list. *Transplant Proc* 2008 Apr;40(3):782-4.
- (169) Rocha NS, Fleck MP. Validity of the Brazilian version of WHOQOL-BREF in depressed patients using Rasch modelling. *Rev Saude Publica* 2009 Feb;43(1):147-53.
- (170) Naumann VJ, Byrne GJ. WHOQOL-BREF as a measure of quality of life in older patients with depression. *Int Psychogeriatr* 2004 Jun;16(2):159-73.
- (171) Mapes DL, Bragg-Gresham JL, Bommer J, Fukuhara S, McKevitt P, Wikstrom B, et al. Health-

Literaturverzeichnis


- related quality of life in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). Am J Kidney Dis 2004 Nov;44(5 Suppl 2):54-60.
- (172) Sundbom LT, Binglefors K. The influence of symptoms of anxiety and depression on medication nonadherence and its causes: a population based survey of prescription drug users in Sweden. Patient Prefer Adherence 2013 Aug;7:805-11. doi: 10.2147/PPA.S50055. eCollection;2013.:805-11.
- (173) Surugue J. Workforce of EU hospitals and pharmacy services: a direct patient safety issue. EJHPPractice. Special Supplement.Patient Safety.; 2006.
- (174) Proteus Digital Health. Introducing Helius. Proteus Digital Health 2014 December Available from: URL: <http://www.proteus.com/todays-products/introducing-helius/>

8 Anhang

Anhang 1	Patienteninformation mit Einwilligungserklärung für Dialysepatienten
Anhang 2	Patienteninformation mit Einwilligungserklärung für Leberzirrhosepatienten
Anhang 3	Patientenformblatt Teil I
Anhang 4	Patientenformblatt Teil II
Anhang 5	Information zur Handhabung der MEMS™ für Dialysepatienten und Dokumentationsbogen für Phosphatbinder
Anhang 6	Information zur Handhabung der MEMS™ für Leberzirrhosepatienten und Dokumentationsbogen für Propranolol
Anhang 7	HADS-Fragebogen*
Anhang 8	WHOQOL-BREF-Fragebogen*
Anhang 9	CLDQ-Fragebogen*
Anhang 10	KDQOL-SF-Fragebogen*
Anhang 11	Einfluss einer Angst-/Depression auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten
Anhang 12	Einfluss einer Angst-/Depression auf die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten
Anhang 13	Entwurf eines Fragebogens zur Identifizierung von non-complianten Patienten

*Die Auswertung der Fragebögen fand in Kooperation mit Frau Dr. G. Greif-Higer und dem Direktor Prof. M. E. Beutel der Klinik und Poliklinik für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie der Universitätsmedizin Mainz statt.

Anhang 1 Patienteninformation mit Einwilligungserklärung für Dialysepatienten

<p><u>Apotheke der Universitätsmedizin</u> Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525</p>	
--	--

Patienteninformation

Compliance- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten vor einer Nierentransplantation

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient.

haben Sie Interesse an folgender Studie teilzunehmen?

Lesen Sie dazu bitte nachfolgende Informationen:

Wir führen eine nicht-interventionelle Studie durch, in der untersucht wird, ob Patienten mit einer Leber- oder Nierenerkrankung, die ihnen verordneten Arzneimittel regelmäßig nach Anordnung des Arztes einnehmen (= Arzneimittelcompliance). Sie erhalten dazu ein Medikament Ihrer üblichen Therapie in einer MEMS[®]-Dose (Medication Event Monitoring System). Mithilfe eines Microchips im Deckel wird die Uhrzeit und das Datum beim Öffnen der Dose festgehalten. Die Apotheke der Universitätsmedizin wird Ihnen das Medikament, welches Sie von Ihrem Arzt verschrieben bekommen in die MEMS[®]-Dose einfüllen und übergeben. Bei Bedarf werden die MEMS[®]-Dosen aufgefüllt und die Restbestände gezählt.

Die Studie wird in Kooperation mit der Abteilung der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz unter der Leitung von Prof. Dr. Galle, dem Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation in Mainz unter der Leitung von Dr. Harloff und dem Kuratorium für Dialyse und Nierentransplantation in Wiesbaden unter der Leitung von Prof. Dr. Mettang durchgeführt und ist von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz und Hessen befürwortet worden.

Was ist Ziel dieses Projektes?


In dieser Studie möchten wir untersuchen, wie regelmäßig Sie Ihre Medikamente einnehmen und zusammen mit Ihren Antworten aus den Fragebögen zu Ihrem Alltag und Ihrem Krankheitsstatus den Einfluss dieser Faktoren auf das Einnahmeverhalten verstehen lernen.

Das Projekt dient nicht der Erprobung neuer Arzneimittel!

Wie läuft das Forschungsprojekt ab?

Wenn Sie die Einschlusskriterien erfüllen und die Einwilligungserklärung unterzeichnet haben, erhalten Sie 3 Fragebögen mit Fragen zu Ihrem jetzigen Gesundheitszustand bzw. zu Ihrer Erkrankung, zu Ihrem Alltag und zu Ihrer derzeitigen Gefühlslage, die wir Sie bitten direkt nach Einschluss auszufüllen. Sie erhalten eines Ihrer verordneten Arzneimittel von der Apotheke der Universitätsmedizin in der MEMS[®]-Dose. Bei dem Medikament handelt es sich entweder um ein Mittel gegen Ihren zu hohen Blutdruck (Antihypertensivum) oder um ein Medikament, das Phosphat in der Nahrung abfängt (Phosphatbinder). Wichtig für Sie ist zu wissen, dass es ein Medikament ist, welches Sie auch außerhalb der Studie erhalten würden.

Den Umgang mit dem Arzneimittel wird über 6 Monate gemessen.

<p><u>Apotheke der Universitätsmedizin</u> Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525</p>	 <p>JGU UNIVERSITÄT medizin. MAINZ</p>
--	---

Am Ende der Studie bekommen Sie wieder 3 Fragebögen zur Erfassung Ihres Gesundheitszustandes, zur Ihrem Alltag und Ihrer Gefühlslage. Die MEMS[®]-Dosen geben Sie bitte zum Studienende zurück. Außer dem Beantworten der Fragebögen (ca. eine Stunde) entsteht Ihnen kein zusätzlicher Zeitaufwand.

Wie lange dauert die Teilnahme an dem Projekt?

Vom Einschluss bis zum Studienende: 6 Monate

Gibt es Risiken oder Nutzen bei einer Teilnahme?

Es bestehen keine studienbedingten Risiken. Es werden weder studienbedingte Medikamente eingesetzt noch studienbedingte Untersuchungen oder Interventionen durchgeführt. Sie werden durch die Teilnahme an dieser Studie voraussichtlich keinen persönlichen Gesundheitsnutzen haben. Während des Beobachtungszeitraumes bekommen Sie das Medikament kostenlos zur Verfügung gestellt.

Die Teilnahme an dieser Anwendungsbeobachtung ist freiwillig und unentgeltlich.

Sie können jederzeit ohne Angaben von Gründen die Teilnahme mündlich oder schriftlich beenden, ohne dass Ihnen dadurch ein Nachteil entsteht.

Datenschutzrechtliche Informationen:

Die Datenerhebung erfolgt zum Zweck der oben genannten Studie.

Es werden Daten zur Ihrer gewohnten Arzneimitteleinnahme mittels Fragebögen und MEMS[®]-Dosen erhoben. Die erhobenen Daten werden Dritten nicht zugänglich gemacht, d.h. die wissenschaftliche Verwertung und ggf. Veröffentlichung der Daten erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form.

Die Bestimmungen der Datenschutzgesetze werden eingehalten. Zugriff auf die erhobenen Daten haben nur Mitarbeiter der Studie. Diese Personen sind zur Verschwiegenheit verpflichtet. Die Daten sind vor fremden Zugriff geschützt.

Haben Sie noch Fragen?

Sollten noch weitere Fragen zu diesem Projekt aufkommen, so werden diese gerne ausführlich und umfassend von der Apothekerin Rita Marina Heeb (Telefon: 06131/174573) beantwortet.

Wir hoffen, dass Sie an einer Teilnahme interessiert sind. Hierzu ist es aus datenschutzrechtlichen Gründen notwendig, dass Sie eine Einverständniserklärung ausfüllen und unterschreiben.

Für Ihre Bereitschaft zum Lesen und ggf. zur Teilnahme an dieser Studie möchten wir uns ganz herzlich bedanken.

Mit freundlichen Grüßen und besten Wünschen für Ihre Gesundheit

Rita Marina Heeb
Apothekerin

Prof. Dr. I. Krämer
Direktorin der Krankenhausapotheke

<p><u>Apothekerin der Universitätsmedizin</u> Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525</p>	
---	--

Einwilligungserklärung

Titel der Studie:

Compliance- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten vor einer Nieren- oder Lebertransplantation

Ich _____
(Name und Adresse des Patienten in Druckbuchstaben)

wurde am _____ (Datum)

in Mainz von Frau Apothekerin R.M Heeb vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der wissenschaftlichen Studie mit dem oben genannten Titel aufgeklärt. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit Frau Heeb über die Durchführung der Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet. Ich kann jederzeit neue Fragen stellen. Ich habe darüber hinaus den Text der Studienaufklärung gelesen und verstanden.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie freiwillig ist. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf spätere Behandlungen durch meinen Arzt und Beratung und Betreuung durch meinen Apotheker auswirken wird.

Ich habe verstanden und bin damit einverstanden, dass meine studienbezogenen Gesundheitsdaten pseudonymisiert (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträger gespeichert und vom Auftraggeber der Studie ausgewertet werden; die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. kann nicht meiner Person zugeordnet werden.

Soweit gesetzliche Vorschriften keine längeren Aufbewahrungspflichten vorsehen, werden meine Daten spätestens zehn Jahre nach der letzten Eintragung von der Apotheke gelöscht.

Ich erkläre mich auch einverstanden mit der wissenschaftlichen Veröffentlichung der Forschungsergebnisse unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen.


Ich habe eine Kopie der Patientenaufklärung und dieser Einverständniserklärung erhalten, gelesen und verstanden. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie.

Mainz, den _____
Unterschrift des Patienten

Mainz, den _____
Rita Marina Heeb
Apothekerin in der
Krankenhausapotheke der
Universitätsmedizin Mainz

Compliance- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten vor einer Nieren- oder Lebertransplantation Seite 3⁺ von 3⁺

Anhang 2 Patienteninformation mit Einwilligungserklärung für Leberzirrhose-
patienten

<p><u>Apotheke der Universitätsmedizin</u> Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525</p>	
--	--

Patienteninformation

**Compliance- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten vor einer
Lebertransplantation**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

haben Sie Interesse an folgender Studie teilzunehmen?

Lesen Sie dazu bitte nachfolgende Informationen:

Wir führen eine nicht-interventionelle Studie durch, in der untersucht wird, ob Patienten mit einer Leber- oder Nierenerkrankung, die ihnen verordneten Arzneimittel regelmäßig nach Anordnung des Arztes einnehmen (= Arzneimittelcompliance). Sie erhalten dazu ein Medikament Ihrer üblichen Therapie in einer MEMS[®]-Dose (Medication Event Monitoring System). Mithilfe eines Microchips im Deckel wird die Uhrzeit und das Datum beim Öffnen der Dose festgehalten. Die Apotheke der Universitätsmedizin wird Ihnen das Medikament, welches Sie von Ihrem Arzt verschrieben bekommen in die MEMS[®]-Dose einfüllen und übergeben. Bei Bedarf werden die MEMS[®]-Dosen aufgefüllt und die Restbestände gezählt.

Die Studie wird in Kooperation mit der Abteilung der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz unter der Leitung von Prof. Dr. Galle durchgeführt und ist von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz befürwortet worden.

Was ist Ziel dieses Projektes?


In dieser Studie möchten wir untersuchen, wie regelmäßig Sie Ihre Medikamente einnehmen und zusammen mit Ihren Antworten aus den Fragebögen zu Ihrem Alltag und Ihrem Krankheitsstatus den Einfluss dieser Faktoren auf das Einnahmeverhalten verstehen lernen.

Das Projekt dient nicht der Erprobung neuer Arzneimittel!

Wie läuft das Forschungsprojekt ab?

Wenn Sie die Einschlusskriterien erfüllen und die Einwilligungserklärung unterzeichnet haben, erhalten Sie 3 Fragebögen mit Fragen zu Ihrem jetzigen Gesundheitszustand bzw. zu Ihrer Erkrankung, zu Ihrem Alltag und zu Ihrer derzeitigen Gefühlslage, die wir Sie bitten direkt nach Einschluss auszufüllen. Sie erhalten eines Ihrer verordneten Arzneimittel von der Apotheke der Universitätsmedizin in der MEMS[®]-Dose. Bei dem Medikament handelt es sich um ein Mittel gegen Ihren zu hohen Blutdruck (Antihypertensivum) mit dem Wirkstoffnamen Propranolol. Wichtig für Sie ist zu wissen, dass es ein Medikament ist, welches Sie auch außerhalb der Studie erhalten würden. Den Umgang mit dem Arzneimittel wird über 6 Monate gemessen.

Am Ende der Studie bekommen Sie wieder 3 Fragebögen zur Erfassung Ihres Gesundheitszustandes, zu Ihrem Alltag und Ihrer Gefühlslage. Die MEMS[®]-Dosen

<p>Apotheke der Universitätsmedizin Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525</p>	 <p>UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ</p>
---	--

Einwilligungserklärung

Titel der Studie:

Compliance- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten vor einer Nieren- oder Lebertransplantation

Ich _____
(Name und Adresse des Patienten in Druckbuchstaben)

wurde am _____ (Datum)

in Mainz von Frau Apothekerin R.M Heeb vollständig über Wesen, Bedeutung und Tragweite der wissenschaftlichen Studie mit dem oben genannten Titel aufgeklärt. Ich habe darüber hinaus den Text der Patienteninformation gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit, mit Frau Heeb über die Durchführung der Studie zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufrieden stellend beantwortet. Ich kann jederzeit neue Fragen stellen. Ich habe darüber hinaus den Text der Studienaufklärung gelesen und verstanden.

Ich hatte ausreichend Zeit, mich zur Teilnahme an dieser Studie zu entscheiden und weiß, dass die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie freiwillig ist. Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angaben von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Prüfung zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass sich dieser Entschluss nachteilig auf spätere Behandlungen durch meinen Arzt und Beratung und Betreuung durch meinen Apotheker auswirken wird.

Ich habe verstanden und bin damit einverstanden, dass meine studienbezogenen Gesundheitsdaten pseudonymisiert (d.h. kodiert ohne Angabe von Namen, Anschrift, Initialen oder Ähnliches) erhoben, auf Datenträger gespeichert und vom Auftraggeber der Studie ausgewertet werden; die Weitergabe an Dritte einschließlich Publikation erfolgt ausschließlich in anonymisierter Form, d.h. kann nicht meiner Person zugeordnet werden.

Soweit gesetzliche Vorschriften keine längeren Aufbewahrungspflichten vorsehen, werden meine Daten spätestens zehn Jahre nach der letzten Eintragung von der Apotheke gelöscht.

Ich erkläre mich auch einverstanden mit der wissenschaftlichen Veröffentlichung der Forschungsergebnisse unter Beachtung der datenschutzrechtlichen Bestimmungen.

Ich habe eine Kopie der Patientenaufklärung und dieser Einverständniserklärung erhalten, gelesen und verstanden. Ich erkläre hiermit meine freiwillige Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Studie.

Mainz, den _____
Unterschrift des Patienten

Mainz, den _____
Rita Marina Heeb
Apothekerin in der
Krankenhausapotheke der
Universitätsmedizin Mainz

Compliance- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten vor einer Nieren- oder Lebertransplantation Seite 3⁺ von 3⁺

Anhang 3 Patientenformblatt Teil I

<p>Apotheke der Universitätsmedizin Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525</p>	
---	--

Patientenformblatt Teil 1:

Allgemeine Daten:

Vor- und Nachname des Patienten: _____

Adresse: _____

Telefonnummer: _____ **Zuordnung einer Nummer:** _____

Datum Rekrutierung: _____ **Datum Studienende:** _____

Einschlusskriterien erfüllt:

Einschlusskriterien

- Schriftliche Einwilligungserklärung bezüglich Datenerfassung und Mitwirkbereitschaft
- Potentielle Lebertransplantatempfänger mit Ösophagusvarizen bei portaler Hypertonie oder potentielle Nierentransplantatempfänger, die eine Kreatinin-Clearance von unter 30 ml/min haben
- Alter \geq 18 Jahre
- Patienten bei denen eine 3-mal tgl. Einnahme eines Antihypertensivums oder eines Phosphatbinders für \geq 6 Monate indiziert ist
- Patienten, die Deutsch/Englisch verstehen


Ausschlusskriterien

- Keine Bereitschaft zur Teilnahme an der Studie
- Patienten, die weder mit einem Antihypertensivum noch mit einem Phosphatbinder behandelt werden.
- fehlende Einsichtsfähigkeit oder Einwilligungsfähigkeit

Es wurden alle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt.

Compliance- und Lebensqualitätsmessung bei Patienten vor einer Nieren- oder Lebertransplantation S. 1 von 1

Anhang 4 Patientenformblatt Teil II

<p>Apotheke der Universitätsmedizin Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525</p>	 <p>UNIVERSITÄTSmedizin. <small>MAINZ</small></p>
---	---

Patientenformblatt Teil 2

Patientennummer: _____
 Geburtsdatum: _____
 Geschlecht: _____
 Dosennummer: _____

Zur Studie:
 Erhalt der Fragebögen Monat 0: WHOQOL-BREF _____
 KDGOL/CLDQ _____
 HADS _____

Arzneimittel: _____ Dosis: _____

<u>Charge</u>	<u>Anzahl der Tabletten</u>	<u>Datum der Abgabe:</u>
_____	_____	_____
<u>Charge</u>	<u>Anzahl der Tabletten</u>	<u>Datum der Abgabe:</u>
_____	_____	_____
<u>Charge</u>	<u>Anzahl der Tabletten</u>	<u>Datum der Abgabe:</u>
_____	_____	_____
<u>Charge</u>	<u>Anzahl der Tabletten</u>	<u>Datum der Abgabe:</u>
_____	_____	_____
<u>Charge</u>	<u>Anzahl der Tabletten</u>	<u>Datum der Abgabe:</u>
_____	_____	_____

Falls Umstellung:

Arzneimittel: _____ Dosis: _____ Datum: _____

Dropout: _____

Erhalt der Fragebögen Monat 6: WHOQOL-BREF _____
 KDGOL/CLDQ _____
 HADS _____

Erhalt der MEMS- Dose nach 6 Monaten: _____

Notizen: _____

Anhang 5 Information zur Handhabung der MEMS™ für Dialysepatienten
und Dokumentationsbogen für Phosphatbinder

Informationen zur Handhabung der MEMS®-Dosen

Aufbau:

Deckel mit Mikrochip -----

Medikamentenbehälter -----



Der Mikrochip im Deckel registriert jedes Öffnen und Schließen der Dose.

Was muss ich bei der Anwendung beachten?

Entnehmen Sie die Tabletten wie gewohnt. Sollte eine bewusste Abweichung in der Einnahme auftreten, bitte ich Sie das auf dem Dokumentationszettel zu dokumentieren. Falls Sie die Dose öffnen, ohne den Phosphatbinder zu entnehmen, dokumentieren Sie dies bitte auf dem beigegefügt Dokumentationsbogen. Sollten Sie mehr Tabletten aus der Dose entnehmen, weil Sie die Dose nicht mitnehmen möchten z.B. zu einem Abendessen außerhalb, so ist dies auch zu dokumentieren. Weitere Gründe finden Sie auf dem Dokumentationsbogen.

Wie wird die Dose aufgefüllt?

Sie erhalten rechtzeitig, sofern nicht schon geschehen, eine Nachfüllpackung mit Ihrem Phosphatbinder. Bitte füllen Sie die Tabletten in dem Beutel dann selbst bei Ihrer nächsten Einnahme, wenn Sie die letzte Tablette aus der Dose entnommen haben, in die Dose. Bitte entnehmen Sie **keine** Tabletten **direkt** aus der Nachfüllpackung! Sollten Sie merken, dass Sie nur wenige Tabletten in der Dose haben und noch keine Nachfüllpackung erhalten haben, bitte ich Sie mich anzurufen.

Was tun mit der MEMS®-Dose am Ende der Studie?

Bitte bringen Sie Ihre Dose, den Dokumentationsbogen und die übrig gebliebenen Tabletten dann mit zur Dialyse. Wir benötigen diese zur Auswertung der Daten und Sie bekommen Ihren Phosphatbinder wie gewohnt vom Dialysezentrum mit nach Hause.

Sollten Sie Fragen haben, melden Sie sich bitte bei:

Rita Marina Heeb

Apotheke der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität
Langenbeckstr.1, 55131 Mainz

Tel.: 06131 / 174573

Email: rita_marina.heeb@ unimedizin-mainz.de

Patientennummer: _____

Dosenbezeichnung: _____

Dokumentationsbogen für Abweichungen (MEMS)

Tragen Sie bitte in folgende Tabelle ein, wenn eine der folgenden Situationen eingetreten ist:

- a) Die MEMS-Dose ist auf den Boden gefallen oder wurde anderweitig beschädigt (Beschreibung)
- b) Die MEMS-Dose wurde geöffnet; aber ich habe **keine** Tablette entnommen (Angabe des Grundes)
- c) Die MEMS-Dose wurde geöffnet und ich habe **mehr** Tabletten entnommen als ich einnehmen sollte (Angabe der Anzahl und des Grundes; z.B. Umfüllen in Wochenblister)
- d) Ich habe eine Tablette entnommen, diese aber **nicht** eingenommen
- e) Einnahme von einer Tablette aus anderer Quelle (Angabe des Grundes; Zeitraum)
- f) Sie nehmen **keine Mahlzeit** zu sich und nehmen deshalb keine Tablette ein
- g) Sonstiges (Beschreibung)

Grund (a-f)	Datum/ Uhrzeit	Beschreibung

Anhang 6 Information zur Handhabung der MEMS™ für Leberzirrhosepatienten und Dokumentationsbogen für Propranolol-Tabletten

Informationen zur Handhabung der MEMS®-Dosen

Aufbau:

Deckel mit Mikrochip -----

Medikamentenbehälter -----



Der Mikrochip im Deckel registriert jedes Öffnen und Schließen der Dose.

Was muss ich bei der Anwendung beachten?

Entnehmen Sie die Tabletten wie gewohnt. Sollte eine bewusste Abweichung in der Einnahme auftreten, bitte ich Sie das auf dem Dokumentationszettel zu dokumentieren. Falls Sie die Dose öffnen, ohne eine Propranolol-Tablette zu entnehmen, dokumentieren Sie dies bitte auf dem beigefügten Dokumentationsbogen. Sollten Sie mehr Tabletten aus der Dose entnehmen, weil Sie die Dose nicht mitnehmen möchten z.B. zu einem Abendessen außerhalb, so ist dies auch zu dokumentieren. Weitere Gründe finden Sie auf dem Dokumentationsbogen.

Wie lange reichen die Tabletten?

Die Tabletten reichen für ca. 6 Monate. Danach lassen Sie sich von Ihrem Arzt bitte ein neues Rezept ausstellen.

Was tun mit der leeren MEMS®-Dose am Ende der Studie nach 6 Monaten?

Bitte bringen Sie Ihre Dose, den Dokumentationsbogen und die übrig gebliebenen Tabletten dann bei Ihrem nächsten ambulanten Termin mit oder schicken diese per Post an die Apotheke zurück.

Wir benötigen diese zur Auswertung der Daten.

Sollten Sie Fragen haben, melden Sie sich bitte bei:

Rita Marina Heeb

Apotheke der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität
Langenbeckstr.1, 55131 Mainz

Tel.: 06131 / 174573

Email: rita_marina.heeb@ unimedizin-mainz.de

Patientennummer: _____

Dosenbezeichnung: _____

Dokumentationsbogen für Abweichungen (MEMS)

Tragen Sie bitte in folgende Tabelle ein, wenn eine der folgenden Situationen eingetreten ist:

- a)** Die MEMS-Dose ist auf den Boden gefallen oder wurde anderweitig beschädigt (Beschreibung)
- b)** Die MEMS-Dose wurde geöffnet; aber ich habe **keine** Tablette entnommen (Angabe des Grundes)
- c)** Die MEMS-Dose wurde geöffnet und ich habe **mehr** Tabletten entnommen als ich einnehmen sollte (Angabe der Anzahl und des Grundes; z.B. Umfüllen in Wochenblister)
- d)** Ich habe eine Tablette entnommen, diese aber **nicht** eingenommen
- e)** Einnahme von einer Tablette aus anderer Quelle (Angabe des Grundes; Zeitraum)
- f)** Sonstiges (Beschreibung)

Grund (a-f)	Datum/ Uhrzeit	Beschreibung

Apotheke der Universitätsmedizin Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525	 UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ
---	--



Name, Vorname: _____
 Geburtsdatum: _____ Code-Nummer: _____
 Datum: _____

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankung bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, daß körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung. Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutrifft. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

<p>Ich fühle mich angespannt oder überreizt</p> <input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit/gelegentlich <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <p>Ich kann mich heute noch so freuen wie früher</p> <input type="checkbox"/> ganz genau so <input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr <input type="checkbox"/> nur noch ein wenig <input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht <p>Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, daß etwas Schreckliches passieren könnte</p> <input type="checkbox"/> ja, sehr stark <input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu stark <input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <p>Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen</p> <input type="checkbox"/> ja, so viel wie immer <input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel <input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <p>Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</p> <input type="checkbox"/> einen Großteil der Zeit <input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft <input type="checkbox"/> nur gelegentlich/wenig <p>Ich fühle mich glücklich</p> <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> meistens <p>Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen</p> <input type="checkbox"/> ja, natürlich <input type="checkbox"/> gewöhnlich schon <input type="checkbox"/> nicht oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht	<p>Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst</p> <input type="checkbox"/> fast immer <input type="checkbox"/> sehr oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <p>Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend</p> <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> sehr oft <p>Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren</p> <input type="checkbox"/> ja, stimmt genau <input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte <input type="checkbox"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum <input type="checkbox"/> ich kümmere mich so viel darum wie immer <p>Ich fühle mich rastlos, muß immer in Bewegung sein</p> <input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> nicht sehr <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <p>Ich blicke mit Freude in die Zukunft</p> <input type="checkbox"/> ja, sehr <input type="checkbox"/> eher weniger als früher <input type="checkbox"/> viel weniger als früher <input type="checkbox"/> kaum bis gar nicht <p>Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</p> <input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr oft <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> nicht sehr oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht <p>Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung freuen</p> <input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> eher selten <input type="checkbox"/> sehr selten
--	--

© für die deutsche Version Verlag Hans Huber, Bern 1995, 2000
 (© für die englische Originalausgabe NFER Nelson, Windsor 1994)

Verlag Hans Huber  ISBN 3-456-82587-0*
 Bestellnummer 0306903

Anhang 8 WHOQOL-BREF-Fragebogen

<p><u>Apotheke der Universitätsmedizin</u> Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525</p>	
--	--

WHO Fragebogen zur Lebensqualität

WHOQOL-BREF

In diesem Fragebogen werden Sie danach gefragt, wie Sie Ihre Lebensqualität, Ihre Gesundheit und andere Bereiche Ihres Lebens beurteilen. **Bitte beantworten Sie alle Fragen.** Wenn Sie sich bei der Beantwortung einer Frage nicht sicher sind, wählen Sie bitte die Antwortkategorie, die Ihrer Meinung nach am ehesten zutrifft. Oft ist diese Kategorie, die Ihnen als erste in den Sinn kommt.

Bitte beantworten Sie alle Fragen auf der Grundlage Ihrer eigenen Beurteilungskriterien, Hoffnungen, Vorlieben und Interessen. Bitte denken Sie bei der Beantwortung der Fragen an Ihr Leben **während der vergangenen zwei Wochen.**

Alter: _____ Was ist Ihr Geschlecht? Männlich Weiblich

Leiden Sie an einer chronischen oder akuten Erkrankung? nein ja


Wenn ja, was ist Ihre Diagnose? _____

Bitte lesen Sie jede Frage, überlegen Sie, wie Sie sich in den vergangenen zwei Wochen gefühlt haben, und kreuzen Sie die Zahl auf der Skala an, die für Sie am ehesten zutrifft.

	Sehr schlecht	Schlecht	Mittelmäßig	Gut	Sehr gut
1. Wie würden Sie Ihre Lebensqualität beurteilen?	1	2	3	4	5

	Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden
2. Wie zufrieden sind Sie mit Ihrer Gesundheit?	1	2	3	4	5

©2000 World Health Organization, deutsche Version: Hogrefe Verlag

<p><u>Apotheke der Universitätsmedizin</u> Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525</p>	 <p>UNIVERSITÄTSmedizin. MAINZ</p>
--	--

In den folgenden Fragen geht es darum, **wie stark** Sie während der vergangenen zwei Wochen bestimmte Dinge erlebt haben.


	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Ziemlich	Äußerst
3. Wie stark werden Sie durch Schmerzen daran gehindert, notwendige Dinge zu tun?	1	2	3	4	5
4. Wie sehr sind Sie auf medizinische Behandlung angewiesen, um das tägliche Leben zu meistern?	1	2	3	4	5
5. Wie gut können Sie Ihr Leben genießen?	1	2	3	4	5
6. Betrachten Sie Ihr Leben als sinnvoll?	1	2	3	4	5

	Überhaupt nicht	Ein wenig	Mittelmäßig	Ziemlich	Äußerst
7. Wie gut können Sie sich konzentrieren?	1	2	3	4	5
8. Wie sicher fühlen Sie sich in Ihrem täglichen Leben?	1	2	3	4	5
9. Wie gesund sind die Umweltbedingungen in Ihrem Wohngebiet?	1	2	3	4	5

In den folgenden Fragen geht es darum, **in welchem Umfang** Sie während der vergangenen zwei Wochen bestimmte Dinge erlebt haben oder in der Lage waren, bestimmte Dinge zu tun.

	Überhaupt nicht	Eher nicht	Halbwegs	Überwiegend	Völlig
10. Haben Sie genug Energie für das tägliche Leben?	1	2	3	4	5
11. Können Sie Ihr Aussehen akzeptieren?	1	2	3	4	5
12. Haben Sie genug Geld, um Ihre Bedürfnisse erfüllen zu können?	1	2	3	4	5
13. Haben Sie Zugang zu den Informationen, die Sie für das tägliche Leben brauchen?	1	2	3	4	5
14. Haben Sie ausreichend Möglichkeiten zu Freizeitaktivitäten?	1	2	3	4	5

©2000 World Health Organization, deutsche Version: Hogrefe Verlag

Apotheke der Universitätsmedizin Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525	
---	--

	Sehr schlecht	Schlecht	Mittelmäßig	Gut	Sehr Gut
15. Wie gut können Sie sich fortbewegen?	1	2	3	4	5


In den folgenden Fragen geht es darum, wie **zufrieden, glücklich oder gut** Sie sich während der vergangenen Wochen hinsichtlich verschiedener Aspekte Ihres Lebens gefühlt haben.

Wie zufrieden sind Sie mit...	Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Weder zufrieden noch unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden
16. Ihrem Schlaf?	1	2	3	4	5
17. Ihrer Fähigkeit, alltägliche Dinge erledigen zu können?	1	2	3	4	5
18. Ihrer Arbeitsfähigkeit	1	2	3	4	5
19. sich selbst?	1	2	3	4	5
20. Ihren persönlichen Beziehungen?	1	2	3	4	5
21. Ihrem Sexualleben?	1	2	3	4	5
22. der Unterstützung durch Ihre Freunde?	1	2	3	4	5
23. Ihren Wohnbedingungen?	1	2	3	4	5
24. Ihren Möglichkeiten, Gesundheitsdienste in Anspruch zu nehmen zu können?	1	2	3	4	5
25. Beförderungsmitteln, die Ihnen zur Verfügung stehen?	1	2	3	4	5

In der folgenden Frage geht es darum, **wie oft** sich während der vergangenen zwei Wochen bei Ihnen negative Gefühle eingestellt haben, wie zum Beispiel Angst oder Traurigkeit.

	Niemals	Nicht oft	Zeitweilig	Oftmals	Immer
26. Wie häufig haben Sie negative Gefühle, wie Traurigkeit, Verzweiflung, Angst oder Depression?	1	2	3	4	5

©2000 World Health Organization, deutsche Version: Hogrefe Verlag

Apotheke der Universitätsmedizin Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525	
---	--

Fragebogen zur Lebererkrankung

CLDQ

Wir möchten Sie bitten, diesen Fragebogen in Ruhe auszufüllen.
 Dieser Fragebogen dient dazu, herauszufinden, wie Sie sich in den vergangenen **zwei Wochen** gefühlt haben. Sie werden nach Ihren Symptomen in Verbindung mit Ihrer Lebererkrankung gefragt und nach Ihrer allgemeinen Stimmung.
 Bitte beantworten Sie **alle** Fragen und wählen Sie **nur eine Antwort** pro Frage.
 Ihre Daten werden natürlich streng vertraulich behandelt. Wir danken für Ihre Unterstützung.

Alter: _____ Geschlecht: männlich
 weiblich

Diagnose: _____

Falls Operation, Datum: _____

Falls Therapie: Welche? _____

Seit wann? _____

Andere Erkrankungen? Welche? _____

Wann haben Sie das erste Mal selbst bemerkt, dass mit Ihrer Gesundheit etwas nicht in Ordnung ist?
 (Bitte geben Sie den **Monat** und das **Jahr** an.)

Wann wurden Sie zum ersten Mal (von einem Arzt) darauf hingewiesen, dass etwas mit Ihrer Leber nicht in Ordnung ist? (Bitte geben Sie den **Monat** und das **Jahr** an.)

Wann haben Sie Ihre Diagnose erfahren? (Bitte geben Sie den **Monat** und das **Jahr** an.)

Auf einer Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) würden Sie Ihren **derzeitigen** Gesundheitszustand einschätzen?

0 ___ 10 ___ 20 ___ 30 ___ 40 ___ 50 ___ 60 ___ 70 ___ 80 ___ 90 ___ 100

Falls eine Therapie erfolgte, schätzen Sie bitte Ihren Gesundheitszustand vor der Behandlung auf einer Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) ein?


0 ___ 10 ___ 20 ___ 30 ___ 40 ___ 50 ___ 60 ___ 70 ___ 80 ___ 90 ___ 100

© by Younossi, Guyatt & Kiwi, 1998- Übersetzung: Younossi, 1999- Modifiziert: K.-H. Schulz & H. Ewers, 1999

<p style="text-align: center;"> Apotheke der Universitätsmedizin Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525 </p>	
---	--

	Immer	Meis- tens	Einen Groß- teil der Zeit	Einen Teil der Zeit	Nur wenig	Kaum	Nie
1. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie an Blähungen gelitten?	1	2	3	4	5	6	7
2. Wie oft während der letzten zwei Wochen fühlten Sie sich erschöpft und müde?	1	2	3	4	5	6	7
3. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie körperliche Schmerzen verspürt?	1	2	3	4	5	6	7
4. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie sich tagsüber schläfrig gefühlt?	1	2	3	4	5	6	7
5. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie Bauschmerzen verspürt?	1	2	3	4	5	6	7
6. Wie oft während der letzten zwei Wochen hatten Sie Atembeschwerden bei Ihren täglichen Aktivitäten?	1	2	3	4	5	6	7
7. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie an Kraftlosigkeit gelitten?	1	2	3	4	5	6	7
8. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie Schwierigkeiten gehabt, schwere Gegenstände anzuheben?	1	2	3	4	5	6	7
9. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie Bauschmerzen verspürt?	1	2	3	4	5	6	7
10. Wie oft während der letzten zwei Wochen hatten Sie Angstgefühle?	1	2	3	4	5	6	7
11. Wie oft während der letzten zwei Wochen hatten Sie zu wenig Energie?	1	2	3	4	5	6	7
12. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie sich unglücklich gefühlt?	1	2	3	4	5	6	7
13. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie sich benommen gefühlt?	1	2	3	4	5	6	7
14. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie sich durch Ihre Diät eingeschränkt gefühlt?	1	2	3	4	5	6	7
15. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie sich reizbar gefühlt?	1	2	3	4	5	6	7
16. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie Schwierigkeiten gehabt, nachts zu schlafen?	1	2	3	4	5	6	7

© by Younossi, Guyatt & Kiwi, 1998- Übersetzung: Younossi, 1999- Modifiziert: K.-H. Schulz & H. Ewers, 1999

<p><u>Apotheke der Universitätsmedizin</u> Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525</p>	 UNIVERSITÄT medizin. MAINZ
--	--

	Immer	Meis- tens	Einen Groß- teil der Zeit	Einen Teil der Zeit	Nur wenig	Kaum	Nie
17. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie Unbehagen im Bauchraum verspürt?	1	2	3	4	5	6	7
18. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie sich über die Auswirkungen Ihrer Lebererkrankung auf Ihre Familie Sorgen gemacht?	1	2	3	4	5	6	7
19. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie Stimmungsschwankungen verspürt?	1	2	3	4	5	6	7
20. Wie oft während der letzten zwei Wochen konnten Sie nachts nicht schlafen?	1	2	3	4	5	6	7
21. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie Muskelkrämpfe verspürt?	1	2	3	4	5	6	7
22. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie sich Sorgen gemacht, dass sich Ihre Symptome zu schweren Problemen verschlimmern könnten?	1	2	3	4	5	6	7
23. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie einen trockenen Mund gehabt?	1	2	3	4	5	6	7
24. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie sich deprimiert gefühlt?	1	2	3	4	5	6	7
25. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie sich Sorgen gemacht, dass sich Ihre Beschwerden verschlimmern werden?	1	2	3	4	5	6	7
26. Wie oft während der letzten zwei Wochen hatten Sie Konzentrationsschwierigkeiten?	1	2	3	4	5	6	7
27. Wie oft während der letzten zwei Wochen hatten Sie einen Juckreiz verspürt?	1	2	3	4	5	6	7
28. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie sich Sorgen gemacht, dass Sie sich niemals mehr besser fühlen werden?	1	2	3	4	5	6	7
29. Wie oft während der letzten zwei Wochen haben Sie sich darüber Gedanken gemacht, ob eine neue Leber verfügbar sein wird, sollten Sie eine Leber benötigen?	1	2	3	4	5	6	7

© by Younossi, Guyatt & Kiwi, 1998- Übersetzung: Younossi, 1999- Modifiziert: K.-H. Schulz & H. Ewers, 1999

Anhang 10 KDQOL-SF™-Fragebogen

<p>Apotheke der Universitätsmedizin Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525</p>	
---	--

Fragebogen zur Nierenerkrankung

KDQOLSF™

Dieser Fragebogen dient dazu, herauszufinden, wie Sie sich in den vergangenen **vier Wochen** gefühlt haben. Sie werden nach Ihren Symptomen in Verbindung mit Ihrer Erkrankung gefragt und danach, wie gut Sie in der Lage waren, Ihren alltäglichen Aktivitäten nachzugehen.
Bitte beantworten Sie **alle** Fragen und wählen Sie nur **eine Antwort** pro Frage.
Ihre Daten werden natürlich streng vertraulich behandelt. Wir danken für Ihre Unterstützung.

Alter: _____

Geschlecht: männlich
 weiblich

Diagnose: _____

Dialyse: Keine Hämo- Peritoneal- Wo: _____ Seit wann: _____

Falls andere Therapie: Welche? _____
Seit wann: _____

Falls Operation, Datum: _____

Andere Erkrankungen? Welche? _____

Wann haben Sie das erste Mal selbst bemerkt, dass mit Ihrer Gesundheit etwas nicht in Ordnung ist?
(Bitte geben Sie den **Monat** und das **Jahr** an.)

Wann wurden Sie zum ersten Mal (von einem Arzt) darauf hingewiesen, dass etwas mit Ihren Nieren nicht in Ordnung ist? (Bitte geben Sie den **Monat** und das **Jahr** an.)

Wann haben Sie Ihre Diagnose erfahren? (Bitte geben Sie den **Monat** und das **Jahr** an.)

Auf einer Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) wo würden Sie Ihren **derzeitigen** Gesundheitszustand einschätzen?

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

Schätzen Sie bitte Ihren Gesundheitszustand **vor der Dialysebehandlung** auf einer Skala von 0 (schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (bester Gesundheitszustand) ein?

0 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100

© 1993, 1994, 1995 by RAND and the University of Arizona

<p style="margin: 0;"><u>Apotheke der Universitätsmedizin</u> Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525</p>	 UNIVERSITÄT medizin. MAINZ
---	---

1. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu?

	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a) Meine Nierenerkrankung beeinträchtigt mein Leben sehr	1	2	3	4	5
b) Meine Nierenerkrankung kostet mich zu viel Zeit	1	2	3	4	5
c) Meine Nierenerkrankung frustriert mich	1	2	3	4	5
d) Ich habe das Gefühl, meiner Familie zur Last zu fallen	1	2	3	4	5

2. Bei diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht.

Wie oft in den vergangenen 4 Wochen...

	Nie	Selten	Machmal	Ziemlich oft	Meistens	Immer
a) Haben Sie sich von Ihren Mitmenschen isoliert?	1	2	3	4	5	6
b) Haben Sie langsam auf Dinge reagiert, die Sie gehört oder gesehen haben?	1	2	3	4	5	6
c) Haben Sie gegenüber Ihren Mitmenschen gereizt reagiert?	1	2	3	4	5	6
d) Hatten Sie Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren oder nachzudenken?	1	2	3	4	5	6
e) Sind Sie mit anderen Menschen gut ausgekommen?	1	2	3	4	5	6
f) Waren Sie verwirrt und durcheinander?	1	2	3	4	5	6

© 1993, 1994, 1995 by RAND and the University of Arizona

<p>Apotheke der Universitätsmedizin Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525</p>	
---	--


3. Wie stark haben Sie während der vergangenen 4 Wochen unter folgenden Beschwerden gelitten?

	Gar nicht	Etwas	Mäßig	Stark	Sehr stark
a) Muskelschmerzen	1	2	3	4	5
b) Schmerzen im Brustkorb	1	2	3	4	5
c) Krämpfe	1	2	3	4	5
d) Juckreiz	1	2	3	4	5
e) Trockene Haut	1	2	3	4	5
f) Kurzatmigkeit	1	2	3	4	5
g) Ohnmachts- oder Schwindelgefühl	1	2	3	4	5
h) Appetitlosigkeit	1	2	3	4	5
i) Müdigkeit, Erschöpfung	1	2	3	4	5
j) Taubheitsgefühle in Händen oder Füßen	1	2	3	4	5
k) Übelkeit	1	2	3	4	5
l) (Nur für Hämodialysepatienten) Shuntprobleme	1	2	3	4	5
m) (Nur für Patienten mit Bauchfeldialyse/CAPD) Katheterprobleme	1	2	3	4	5

4. Manche Menschen haben das Gefühl, dass ihre Nierenerkrankung ihr tägliches Leben beeinträchtigt, andere hingegen nicht. Wie stark fühlen Sie sich durch Ihre Nierenerkrankung in den folgenden Bereichen belastet?

	Gar nicht	Etwas	Mäßig	Stark	Sehr stark
a) Flüssigkeitseinschränkungen?	1	2	3	4	5
b) Einschränkungen durch die Diät?	1	2	3	4	5
c) Die Fähigkeit, häusliche Arbeit zu verrichten?	1	2	3	4	5
d) Die Möglichkeit zu reisen	1	2	3	4	5
e) Abhängigkeit von Ärzten und anderem medizinischem Personal?	1	2	3	4	5
f) Anspannung und Sorge wegen der Nierenerkrankung?	1	2	3	4	5
g) Sexualleben	1	2	3	4	5
h) Äußere Erscheinung?	1	2	3	4	5

© 1993, 1994, 1995 by RAND and the University of Arizona

Apotheke der Universitätsmedizin Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525	
---	--

5. Die nächsten drei Fragen sind sehr persönlich und beziehen sich auf Ihr Sexualeben, aber Ihre Antworten sind wichtig, um zu verstehen, wie sich eine Nierenerkrankung auf das Leben von Patienten auswirkt.
 Waren Sie in den vergangenen 4 Wochen sexuell aktiv? (Bitte ankreuzen)

Nein 1 Ja 2 Wenn nein, bitte mit Frage 6 fortfahren.

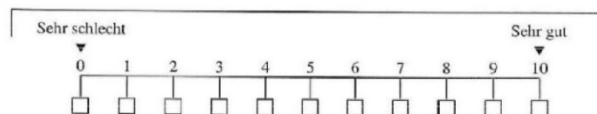
Inwieweit stellten folgende Punkte in den vergangenen 4 Wochen ein Problem für Sie dar?

	Kein Problem	Ein kleines Problem	Ein mittleres Problem	Ein großes Problem	Ein sehr großes Problem
a) Freude am Sex	1	2	3	4	5
b) Sexuelle Erregbarkeit	1	2	3	4	5

6. Bitte stufen Sie für die nächste Frage die Qualität Ihres Schlafes auf einer Skala von 0 "sehr schlecht" bis 10 "sehr gut" ein.

Wenn Sie glauben, die Qualität Ihres Schlafes ist in der Mitte zwischen "sehr schlecht" und "sehr gut", kreuzen Sie bitte das Kästchen unter der Zahl 5 an. Wenn Sie glauben, Ihr Schlaf ist eine Stufe besser als 5, dann kreuzen Sie das Kästchen unter der 6 an. Wenn Sie glauben, Ihr Schlaf ist eine Stufe schlechter als 5, dann kreuzen Sie das Kästchen unter der 4 an, usw.

Auf einer Skala von 0 bis 10, wie würden Sie Ihren Schlaf insgesamt einstufen? (Kreuzen Sie nur ein Kästchen an.)



7. Wie oft in den vergangenen 4 Wochen...

	Nie	Selten	Manchmal	Ziemlich oft	Meistens	Immer
a) Sind Sie nachts aufgewacht und hatten Schwierigkeiten, wieder einzuschlafen?	1	2	3	4	5	6
b) Haben Sie die Menge an Schlaf bekommen, die Sie brauchten?	1	2	3	4	5	6
c) Hatten Sie Schwierigkeiten tagsüber wach zu bleiben?	1	2	3	4	5	6

© 1993, 1994, 1995 by RAND and the University of Arizona

Apotheke der Universitätsmedizin Gebäude 704 Rita Marina Heeb Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz Tel.: 06131/17-4573 Fax: 06131/17-5525	
---	--

8. Ihr Familienleben und Ihren Freundeskreis betreffend, wie zufrieden sind Sie mit ...

	Sehr unzufrieden	Unzufrieden	Zufrieden	Sehr zufrieden
a) Der Menge an Zeit, die Sie mit Ihrer Familie und Ihren Freunden verbringen?	1	2	3	4
b) Der Unterstützung, die Sie von Ihrer Familie und Ihren Freunden erhalten?	1	2	3	4

9. Während der vergangenen 4 Wochen, waren Sie da in der Lage einen Beruf auszuüben?

Ja Nein

1 2

10. Hat Ihr Gesundheitszustand Sie daran gehindert, einen Beruf auszuüben?

Ja Nein

1 2

11. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand insgesamt beurteilen?

Schlimmst mögliche Gesundheit (genau so schlimm wie tot zu sein)	Genau zwischen schlimmster und bester Gesundheit	Best- mögliche Gesundheit
0	5	10
1	6	9
2	7	8
3	8	7
4	9	6
5	10	5
6	11	4
7	12	3
8	13	2
9	14	1
10	15	0

© 1993, 1994, 1995 by RAND and the University of Arizona

Anhang 11 Einfluss einer Angst-/Depression auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten

Tabelle 5.6-1 Einfluss einer Angst/Depression auf die Dosing Compliancerate von Dialysepatienten

Kategorien	Statistik	Angst	Depression
		DC [%]	DC [%]
unauffällig (0-7 Punkte) n=24	Mittelwert	42±6	42±5
	95 % Konfidenzintervall	30-55	31 -53
	Standardabweichung	30	26
	Minimum	2	4
	Maximum	88	88
grenzwertig (8-10 Punkte) n=7	Mittelwert	40±12	52±18
	95 % Konfidenzintervall	11-68	7-97
	Standardabweichung	31	43
	Minimum	11	2
	Maximum	99	99
auffällig (11-21 Punkte) n=5	Mittelwert	48±15	35±13
	95 % Konfidenzintervall	6-90	2-69
	Standardabweichung	34	32
	Minimum	2	2
	Maximum	87	87

Anhang 12 Einfluss einer Angst-/Depression auf die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten

Tabelle 5.6-2 Einfluss einer Angst/Depression auf die Dosing Compliancerate von Leberzirrhosepatienten

Kategorien	Statistik	Angst	Depression
		DC [%]	DC [%]
unauffällig (0-7 Punkte) n=21	Mittelwert	65±7	66±7
	95 % Konfidenzintervall	51-79	53-80
	Standardabweichung	31	29
	Minimum	0	0
	Maximum	99	99
grenzwertig (8-10 Punkte) n=4	Mittelwert	67±22	56±12
	95 % Konfidenzintervall	-3-136	27-86
	Standardabweichung	44	32
	Minimum	4	12
	Maximum	97	99
auffällig (11-21 Punkte) n=8	Mittelwert	47±13	49±18
	95 % Konfidenzintervall	16-78	5-93
	Standardabweichung	37	48
	Minimum	0	0
	Maximum	99	99

Anhang 13 Entwurf eines Fragebogens zur Identifizierung von non-compliant Patienten

Sehr geehrte(r) Patient(in),

im Folgenden werden Sie gebeten Ihre Erkrankungen und Ihre Arzneimittel zu dokumentieren um Ihnen bei Bedarf weitere Informationen zu Ihren Erkrankungen oder Arzneimitteln von ärztlicher und pharmazeutischer Seite anbieten zu können. Beantworten Sie Bitte die Fragen soweit es Ihnen möglich ist.

Unter welchen Erkrankungen leiden Sie?

Welche Arzneimittel nehmen Sie wofür ein?

Name des Arzneimittels, Dosis:

Erkrankung

z.B. Aspirin, 3 x tgl. 1 Tablette

Kopfschmerzen

1) _____

2) _____

3) _____

4) _____

5) _____

6) _____

7) _____

Vielen Dank für Ihre Dokumentation. Ihr behandelnder Arzt wird mit Ihnen den Bogen durchgehen um entstandene Fragen mit Ihnen zu erläutern.

Danksagung

Ich möchte mich ganz herzlich bei [REDACTED] für die engagierte Betreuung, die wertvollen Anregungen und für die Erstellung des Erstgutachtens bedanken.

Mein Dank gilt Herrn [REDACTED], Leiter des Schwerpunktes Nephrologie der I. Medizinischen Klinik und Poliklinik, für die freundliche Unterstützung und für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Ein weiterer Dank geht an Frau [REDACTED] für die gute und unterstützende Zusammenarbeit und für die konstruktiven Gespräche.

Ganz herzlich danke ich dem gesamten Team KFH Mainz/ Wiesbaden und der Universitätsmedizin Mainz, vor allem [REDACTED]

[REDACTED] für die kooperative Zusammenarbeit und für die unermüdliche Unterstützung bei der Rekrutierung der Dialyse- und Leberzirrhosepatienten.

Herzlichen Dank gebührt den teilnehmenden Patienten, denn ohne deren Mitwirkung hätte die Arbeit nicht entstehen können.

Für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Daten danke ich [REDACTED] Institut für Medizinische Biometrie und Informatik.

Allen Kolleginnen und Kollegen der Apotheke der Universitätsmedizin Mainz danke ich sehr herzlich für die gute Zusammenarbeit. Ein besonderes Dankeschön geht an meine Kolleginnen [REDACTED] für die besondere Zusammenarbeit und die Motivation in schwierigen Phasen meiner Arbeit.

Von Herzen möchte ich meinen Eltern [REDACTED], meinem Verlobten [REDACTED] und meine und [REDACTED] Familie für ihr Verständnis, Geduld und ihren Zuspruch bedanken.

Posterbeiträge:

17. European Symposium on PATient COMpliance and Persistence (Espacomp), Budapest (Ungarn), 2013:

Influence of depression and anxiety on medication compliance of dialysis patients in comparison to liver cirrhosis patients

18. European Symposium on PATient COMpliance and Persistence (Espacomp), Lausanne (Schweiz), 2014:

Influence of gender and age on medication compliance of liver cirrhosis patients taking propranolol

Vortrag:

23. Jahrestagung der Deutschen Transplantationsgesellschaft (DTG), Mannheim, 2014:

Frequency of symptoms of depression and anxiety in dialysis and liver cirrhosis patients before and after admission to the waiting list

4. Doktorandentagung und Forschungstagung in klinischer Pharmazie (LAUD-Doktorandentagung), Mainz, 2014:

Identifizierung von Non-Compliern vor einer potentiellen Nieren-/Lebertransplantation