

Adhärenz bei Lebertransplantierten
Erfahrungen am Universitätsklinikum Bonn

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Rosanna La Loggia

aus Köln

2018

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Ulrich Spengler
2. Gutachter: PD Dr. med. Tim R. Glowka

Tag der Mündlichen Prüfung: 13.06.2018

Aus der Medizinische Klinik und Poliklinik I - Allgemeine Innere Medizin Schwerpunkte
Gastroenterologie und Hepatologie
Direktor: Prof. Dr. med. Christian P. Strassburg

Meiner Familie in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	11
1. Einleitung	13
1.1 Grundlagen der Lebertransplantation	13
1.1.1 Indikation der Lebertransplantation	13
1.2 Klassifikation Schweregrad einer chronischen Lebererkrankung	14
1.2.1 Prognoseprädiktion bei Leberzirrhose: Child-Pugh-Klassifikation	15
1.2.2 MELD-Score	16
1.3 Medikamentöse Therapie nach Lebertransplantation	19
1.4 Abstoßungsreaktionen	20
1.4.1 Hyperakute Abstoßungsreaktion	21
1.4.2 Akute Abstoßungsreaktion	21
1.4.3 Chronische Abstoßungsreaktion	21
1.5 Immunsuppressiva zur Prophylaxe einer Abstoßung nach Lebertransplantation - Wirkspektrum und Nebenwirkungsprofil	22
1.5.1 Cyclosporin A (Handelsname: z. B. Sandimmun, Sandimmun Optoral®)	22
1.5.2 Tacrolimus (FK 506; Handelsname: z. B. Prograf®, Advagraf®)	23
1.5.3 Glukokortikoide (Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon)	24
1.5.4 Mammalian-Target of Rapamycin-Inhibitoren (mTOR, z. B. Sirolimus, Everolimus)	25
1.5.5 Mycophenolat-Mofetil (MMF, Handelsname: z. B. CellCept®, Myfortic®)	26
1.6 Begriffsdefinition Therapieadhärenz	27
1.6.1 Adhärenz	27
1.6.2 Non-Adhärenz	27
1.6.3 Adhärenz bei organtransplantierten Patienten	28
1.6.4 Ursachen von Non-Adhärenz	29
1.6.5 Methoden zur Erfassung der Adhärenz	30

2.	Zielsetzung und Fragestellung der Arbeit	31
3.	Methodik	32
3.1	Quantitative Erfassung der Adhärenz mittels Medikamentenspiegel	32
3.1.1	Erfassung der Adhärenz	33
3.1.2	Immunsuppression	34
3.1.2.1	Cyclosporin A	35
3.1.2.2	Tacrolimus (FK 506)	35
3.1.2.3	Sirolimus	35
3.1.2.4	Kortikosteroide (z. B. Prednisolon, Prednison, Methylprednisolon)	36
3.1.2.5	Mycophenolat-Mofetil/MMF	36
3.1.2.6	Azathioprin (Imurek [®])	37
3.2	Komplikationen unter immunsuppressiver Therapie nach Lebertransplantation	37
3.2.1	Zusammenfassung der wichtigsten Komplikationen unter immunsuppressiver Therapie nach LTX	37
3.2.1.1	Arterielle Hypertonie	37
3.2.1.2	Nierenfunktionseinschränkung	38
3.2.1.3	Metabolisches Syndrom	38
3.2.1.4	Neurologische/Psychiatrische Komplikationen	38
3.2.1.5	Infektionen	39
3.3	Statistische Auswertung	40
3.3.1	Statistische Betrachtungsebenen	40
3.3.2	Statistische Analysemethoden	40
4.	Ergebnisse	42
4.1	Patientencharakteristika	42
4.2	Indikation zur Lebertransplantation	42
4.3	Ursache für eine Retransplantation	47
4.4	Patientenkollektiv und adhärentes Verhalten	48
4.4.1	Adhärenz/Non-Adhärenz nach LTX	

	und der Einfluss von soziodemographischen Faktoren	48
4.4.1.1	Adhärenz und Geschlecht	48
4.4.1.2	Adhärenz und Alter	49
4.4.1.3	Adhärenz und Bildungsstand	50
4.4.1.4	Adhärenz und Familienstatus	52
4.4.1.5	Zusammenfassung: soziodemographische Faktoren und Einfluss auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten nach LTX	53
4.5	Adhärenz/Non-Adhärenz nach LTX und der Einfluss von krankheitsbezogenen Faktoren	53
4.5.1	Adhärenz und Vorkommen von Abstoßungsreaktionen in Bezug auf die zugrundeliegende Lebererkrankung	53
4.5.2	Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit der zugrundeliegenden Lebererkrankung und Komorbiditäten	54
4.6	Adhärenz/Non-Adhärenz und der Einfluss von Komorbiditäten	55
4.6.1	Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: kardiovaskuläre Risikofaktoren	55
4.6.2	Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: nephrologische Begleiterkrankungen	57
4.6.3	Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: neurologische und psychiatrische Begleiterkrankungen	58
4.6.4	Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: gastrointestinale Begleiterkrankungen	62
4.6.5	Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: sonstige Erkrankungen	63
4.6.6	Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: dermatologische Begleiterkrankungen	65
4.6.7	Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: opportunistische Infektionen und sonstige Infektionen	68
4.6.8	Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: urologische Begleiterkrankungen	70
4.6.9	Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: orthopädische Begleiterkrankungen	71

4.6.10	Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: ophthalmologische Begleiterkrankungen sowie Begleiterkrankungen im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich	73
4.7	Therapieumstellung innerhalb beider Patientengruppen Adhärenz/Non-Adhärenz	75
4.7.1	Immunsuppressive Therapie: Häufigkeit der Umstellung der Behandlungsregime und Assoziation mit adhärentem/non-adhärentem Verhalten	76
4.7.2	Ursachen für die Therapieumstellung	78
4.7.3	Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten und Assoziation mit der Art des eingenommenen Immunsuppressivums	79
4.8	Ursachen für postoperative Non-Adhärenz	82
4.9	Immunsuppressive Therapie: Blutalspiegelverlauf	82
4.9.1	Cyclosporin A-Spiegel im Verlauf	82
4.9.2	Sirolimus im Verlauf	85
4.9.3	Tacrolimus im Verlauf	88
4.10	Gründe für mangelnde Adhärenz	91
4.10.1	Ursache für mangelnde Adhärenz unter Cyclosporin A	91
4.10.2	Ursache für mangelnde Adhärenz unter Sirolimus	92
4.10.3	Ursache für mangelnde Adhärenz unter Tacrolimus	93
4.11	Laborparameter unter immunsuppressiver Therapie	94
4.11.1	Hämoglobinwert im Verlauf – Vergleich der adhärennten und non-adhärennten Patientengruppe	94
4.11.2	Thrombozyten im Verlauf – Vergleich adhärennte versus non-adhärennte Patientengruppe	96
4.11.3	Leukozyten im Verlauf – Vergleich der adhärennten und non-adhärennten Patientengruppe	98
4.11.4	AST im Verlauf – Vergleich der adhärennten und non-adhärennten Patientengruppe	100
4.11.5	ALT im Verlauf – Vergleich der adhärennten und non-adhärennten Patientengruppe	102

4.11.6	γ -GT im Verlauf – Vergleich der adhärennten und non-adhärennten Patientengruppe	104
4.11.7	AP im Verlauf – Vergleich der adhärennten und non-adhärennten Patientengruppe	106
4.11.8	Bilirubin im Verlauf – Vergleich der adhärennten und non-adhärennten Patientengruppe	108
4.11.9	Kreatinin im Verlauf – Vergleich der adhärennten und non-adhärennten Patientengruppe	110
5.	Diskussion	113
5.1	Definition Adhärenz	113
5.2	Non-Adhärenz erkennen	114
5.3	Ursachen für Non-Adhärenz	115
5.3.1	Assoziation von Adhärenz und soziodemographischen Faktoren	116
5.3.2	Assoziation von Adhärenz und patientenbezogene Faktoren	117
5.3.3	Assoziation von Adhärenz und krankheitsbedingte Faktoren	118
5.3.4	Assoziation von Adhärenz und therapiebezogene Faktoren	119
5.3.5	Assoziation Adhärenz und Abstoßungsreaktionen	120
5.3.6	Assoziation Adhärenz und Nebenwirkungen unter Immunsuppression	122
5.3.6.1	Nephrotoxizität	122
5.3.6.2	Metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen nach Transplantation	124
5.3.6.3	Neurologische und psychiatrische Nebenwirkungen	128
5.4	Möglichkeiten der Adhärenzmessung	129
5.4.1	Bluttalspiegelmessungen von immunsuppressiven Medikamenten	129
5.4.2	Möglichkeiten der Adhärenzmessung: Laborwertveränderungen	130
5.5	Adhärenz und therapie- und systembezogene Faktoren	133
5.5.1	Bedeutung der medizinischen Betreuung	133
5.6	Adhärenz und auf das Gesundheitssystem bezogene Faktoren	134

6.	Zusammenfassung	137
7.	Anhang	139
7.1	Abbildungsverzeichnis	139
7.2	Tabellenverzeichnis	140
8.	Literaturverzeichnis	143
9.	Danksagung	157

Abkürzungsverzeichnis

ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
bzw.	beziehungsweise
CyA	Cyclosporin A
CMV	Cytomegalie Virus
CNI	Calcineurininhibitoren
d	Tag
d.h.	das heißt
et al.	et alii
EBV	Ebstein Barr Virus
ggf.	gegebenenfalls
g/l	Gramm pro Liter
γ -GT	γ -Glutamyltranspeptidase
Hb-Wert	Hämoglobin-Wert
HCC	Hepatozelluläres Karzinom
IL-2	Interleukin-2
LTX	Lebertransplantation
M	Mittelwert
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
mg/dl	Milligramm pro deziliter
MMF	Mycophenolat-Mofetil
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
m-TOR	mammalian target of rapamycin
/nl	pro nanoliter
ng/ml	nanogramm pro milliliter
NK-Zellen	natürliche Killerzellen
n	Anzahl
OLTx	Orthotope Lebertransplantation
PTDM	Post Transplant Diabetes mellitus

Re-LTX	Wiedertransplantation
RNS	Ribonukleinsäure
SD	Standardabweichung
Sir	Sirolimus
Tab.	Tabelle
Tac	Tacrolimus
TNF	Tumornekrosefaktor
Tx	Transplantation
U/l	Unit pro Liter
vgl.	vergleiche
vs	versus
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

Chronische Lebererkrankungen im fortgeschrittenen Stadium erfordern in manchen Fällen als einzig mögliche Therapieoption eine Lebertransplantation, die in der Folge zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen des Fremdorgans eine immunsuppressive Therapie erforderlich macht. Zusätzlich ist nicht selten eine weitere regelmäßige Einnahme von Medikamenten zur Behandlung von Komorbiditäten notwendig.

1.1 Grundlagen der Lebertransplantation

1.1.1 Indikation der Lebertransplantation

Die Indikation zur Lebertransplantation ist im Endstadium einer Leberzirrhose gegeben. Zumeist liegen der Leberzirrhose ursächlich virale Hepatitiden (chronische Hepatitis B oder C) und/oder eine aethyltoxische Genese zugrunde, gefolgt von autoimmunen Lebererkrankungen (Primär biliäre Zirrhose, Primär sklerosierende Cholangitis, Auto-immune Hepatitis) oder metabolische Erkrankungen der Leber (z. B. Hämochromatose, alpha1-Antitrypsinmangel, Morbus Wilson) (vgl. auch Tabelle 1). Bei einem geringeren Anteil der Patienten wird eine notfallmäßige Lebertransplantation auf dem Boden eines fulminanten akuten Leberversagens erforderlich, welches überwiegend im Rahmen einer akuten Virushepatitis (Hepatitis A, B, C, E, unklare Hepatitiden) auftreten kann, oder hervorgerufen ist durch Intoxikationen, z. B. durch Pilze (Knollenblätterpilze) oder Paracetamol in hoher Einmaldosierung. Eine weitere wesentliche Entität zur Indikation einer Lebertransplantation stellt das hepatozelluläre Karzinom (HCC) dar, wobei für die Transplantation Indikation auch maßgeblich die Tumorgöße, der Ausschluss einer möglichen Gefäßinvasion oder einer Fernmetastasierung sind (Müller et al., 2001). Eine weitere Indikation zur Re-Lebertransplantation stellt das Rezidiv der Grunderkrankung (Hepatitis B und C) mit erneuter Ausbildung einer Leberzirrhose und konsekutivem chronischen Leberversagens dar oder bei primärem Organversagen.

Tab. 1: Indikationen zur Lebertransplantation (modifiziert nach www.gbe-bund.de)

Chronische Virushepatitis (21 %)	Chronische Hepatitis B (HBV)-Virusinfektion Chronische Hepatitis C (HCV)-Virusinfektion Chronische HBV/HDV-Virusinfektion
Autoimmune Lebererkrankungen (9 %)	Primär biliäre Zirrhose (PBC) Primär/sekundär sklerosierende Cholangitis (PSC/SSC)
Nutritiv-toxisch (24 %)	Äthyltoxische Leberzirrhose
Gallengangserkrankungen im Kindesalter (3 %)	Gallengangsatresie Alagille-Syndrom
Akutes Leberversagen (5 %)	Akute Hepatitis A/B/C/E Intoxikationen, z. B. Knollenblätterpilz, Paracetamol
Gefäßerkrankungen (1 %)	Akutes Budd-Chiari-Syndrom
Stoffwechselerkrankungen (2 %)	Morbus Wilson Hämochromatose Alpha-1-Antitrypsin-Mangel
Retransplantation	Primäre Transplantat-Dys-/Nichtfunktion Rezidiv der Grunderkrankung mit Leberzirrhose, z. B. HCV Nicht beherrschbare akute Abstoßung Chronische Abstoßung
Lebertumore	Hepatozelluläres Karzinom Metastasenleber bei Karzinoid Gut- und bösartige Leber- /Gallenwegstumore
Sonstiges	Zystenleber

1.2 Klassifikation Schweregrad einer chronischen Lebererkrankung

Um den Schweregrad einer chronischen Lebererkrankung besser beurteilen zu können, sind verschiedene theoretische mathematische Modelle entwickelt worden. Die aus diesen Modellen resultierenden Scores stellen eine wichtige Grundlage für die initiale Meldung zur Lebertransplantation, die Verlaufsbeurteilung sowie für die Dringlichkeits-

meldung bei Eurotransplant dar. Zur Einschätzung der Erkrankungsschwere bei Leberzirrhosen wird der etablierte Child-Pugh-Score eingesetzt (Tabelle 2). Als Prognosemodell zur Einschätzung der Schwere der Lebererkrankung und 3-Monats-Überlebenswahrscheinlichkeit ohne Lebertransplantation wird aktuell der MELD-Score (Model for End- Stage Liver Disease) verwendet.

1.2.1 Prognoseprädiktion bei Leberzirrhose: Child-Pugh-Klassifikation

Die Child-Pugh-Klassifikation ist ein Bewertungssystem, welches zur einheitlichen Beschreibung und Einteilung der Leberfunktion bei Leberzirrhose und portaler Hypertension dient. Die Stadienzuteilung erlaubt eine bessere Therapieanpassung und das Erstellen einer ungefähren Prognose. In diesen Score fließen sowohl für die Leberfunktion relevante laborchemische als auch klinische Parameter ein. Prognostische Kriterien der Child-Pugh-Klassifikation sind das Serumbilirubin, das Serumalbumin, der Aszites, neurologische Symptome wie die hepatische Enzephalopathie und der Quick-Wert (%). Es wird anhand der Höhe der Laborparameter, dem Ausmaß des Aszites und der hepatischen Enzephalopathie eine Gesamtpunktzahl ermittelt, wobei jeweils pro Kategorie 1-3 Punkte vergeben werden (vgl. Tabelle 2). So kann ein Punkte-Score von 5 bis 15 Punkten erreicht werden. Je nach erreichtem Punktesystem erfolgt die entsprechende Einteilung in die Stadien A bis C: Stadium A 5-6 Punkte, Stadium B 7-9 Punkte, Stadium C 10-15 Punkte. Grundsätzlich ist ab einem Child Pugh-Stadium B die Indikation zur Lebertransplantation zu erwägen (Brown et al., 2002).

Tab. 2: Child-Pugh-Klassifikation für Lebererkrankungen (modifiziert nach Strassburg et al., 2004)

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Serumalbumin (g/dL)	3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Aszites	kein	kontrolliert	therapierefraktär
Serumbilirubin gesamt (mg/dL)	<2	2 - 3	> 3
Enzephalopathie	Keine	Grad I und II	Grad III und IV
Quick (%)	> 70 %	40 % - 70 %	< 40 %
INR	< 1,7	1,7 - 2,3	2,3

Anhand der Punktzahl erfolgt die Einteilung in die Child-Pugh-Stadien A bis C: Child A - Stadium: 5-6 Punkte; Child B - Stadium: 7-9 Punkte; Child C - Stadium: 10-15 Punkte

1.2.2 MELD-Score

Das „Model for End-Stage Liver Disease“ - Score (MELD-Score) ermöglicht eine präzisere Einschätzung der Dreimonatsmortalität von Patienten ohne Lebertransplantation im Endstadium einer chronischen Lebererkrankung (Kamath et al., 2001). Der errechnete Wert kann von 6 (leichte Erkrankung) bis 40 (schwere Erkrankung) reichen. Je höher der Punktwert, umso niedriger ist die Überlebenschance des Patienten ohne Lebertransplantation. Patienten mit einem Score < 9 zeigten in einer Studie (Wiesner et al., 2003) eine 3-Monats-Mortalität von 1,9 %, während ein Score von 40 mit einer 3-Monats-Mortalität von 71,3 % vergesellschaftet war. Im Einzugsbereich von Eurotransplant ist die Höhe des MELD-Score wesentlich für die Organzuteilung.

Tab. 3: Lab-MELD-Score mit Dreimonatsmortalität von Patienten im Endstadium (modifiziert nach Kaiser et al., 2013)

MELD Score	Dreimonatsmortalität
6	1 %
10	2 %
15	5 %
20	11 %
22	15 %
24	21 %
26	28 %
27	32 %
28	37 %
29	43 %
30	49 %
31	55 %
32	61 %
33	68 %
35	80 %
36	85 %
37	90 %
38	93 %
39	96 %
40	98 %

Die nachfolgende Abbildung 1 stellt den Zusammenhang zwischen MELD Score und der Dreimonatsmortalität graphisch dar.

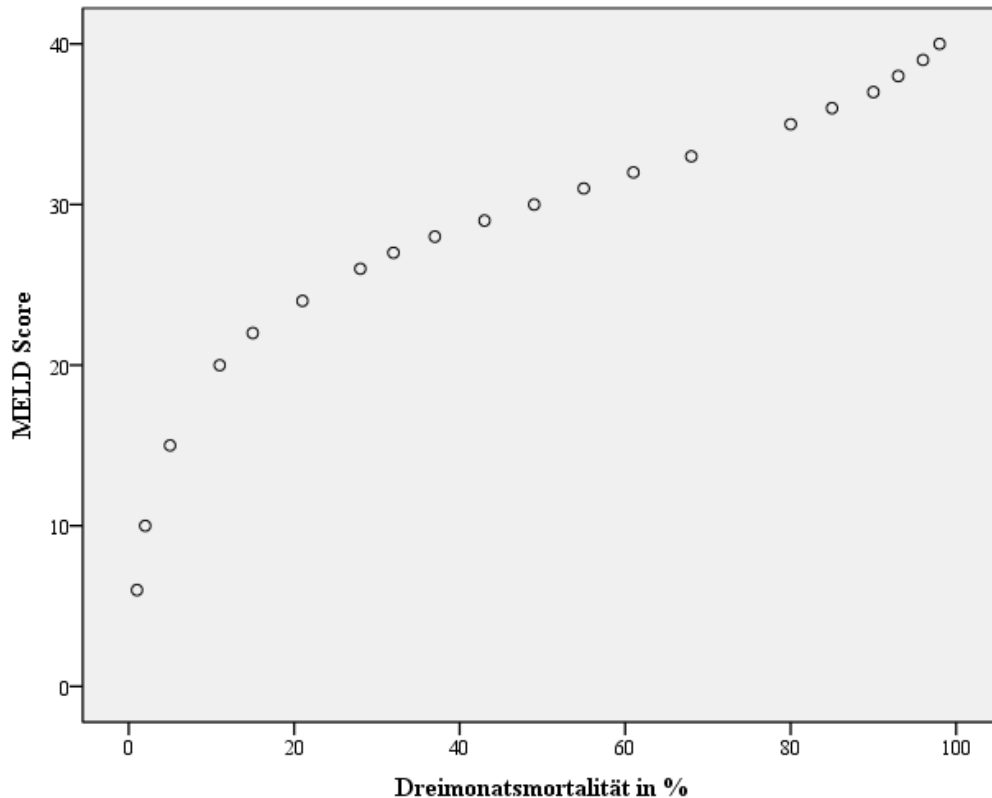


Abb. 1: Zusammenhang MELD Score und Dreimonatsmortalität
MELD, Model for End-Stage Liver Disease

Der MELD-Score orientiert sich an drei laborchemischen Parametern:

1. Bilirubin
2. Serum-Kreatinin
3. Gerinnung International Normalized Ratio-Wert (INR)

Der, auf objektiv messbaren Parametern basierende Score wird nach folgender Formel berechnet: $\text{MELD Score} = 10 \{0.957 \ln(\text{Serumkreatinin}) + 0.378 \ln(\text{Bilirubin ges.}) + 1.12 \ln(\text{INR}) + 0.643\}$

Die Dringlichkeit einer Lebertransplantation kann sich ändern; die Zeitabstände zur Neueinschätzung des MELD-Scores werden mit zunehmender Verschlechterung der

Leberleistung kürzer. Je höher der Score, desto kurzfristiger werden Kontrollen angesetzt, um die Dringlichkeit der Transplantation neu festzulegen.

In welchen Abständen eine Reevaluierung notwendig ist, wird in nachfolgender Tabelle gezeigt (Tabelle 4).

Tab. 4: Patienten-Reevaluation (modifiziert nach Kamath et al., 2001; Wiesner et al., 2001)

Aktueller Lab-MELD Score	Reevaluation nach	Laborwerte
> 25 Punkte	7 Tagen	nicht älter als 48 Stunden
19-24 Punkte	30 Tagen	nicht älter als 7 Tage
11-18 Punkte	90 Tagen	nicht älter als 14 Tage
< 10 Punkte	365 Tagen	nicht älter als 30 Tage

1.3 Medikamentöse Therapie nach Lebertransplantation

Die immunsuppressive Therapie nach Lebertransplantation ist integraler Bestandteil zum Erhalt des transplantierten Fremdorgans und Vermeidung von akuten bzw. chronischen Abstoßungsreaktionen. Die stete Optimierung der medikamentösen Regime hat in den vergangenen Jahren zur wesentlichen Verbesserung der Langzeitergebnisse nach Transplantation beigetragen. Dabei haben sich verschiedene immunsuppressive Substanzen bewährt, die zum Teil ganz unterschiedliche Wirkprinzipien aufweisen. Nach einer Lebertransplantation werden heute im wesentlichen Cyclosporin A, Tacrolimus, Kortikosteroide, Mycophenolat Mofetil (MMF), Sirolimus oder Everolimus eingesetzt. Bei der immunsuppressiven Therapie wird zwischen einer Induktionstherapie während der Transplantation und in den ersten Tagen nach erfolgter Transplantation von der Erhaltungstherapie, die langfristig nötig ist, unterschieden. Während bei der Induktionstherapie die Vermeidung akuter Abstoßungen in dem Vordergrund steht, muss die Erhaltungstherapie zur Vermeidung einer akuten oder chronischen Abstoßungsreaktion erfolgen (Schrem et al., 2009).

1.4 Abstoßungsreaktionen

Als Rejektion bezeichnet man die immunologische Abstoßungsreaktion nach einer Organtransplantation, was letztlich zum Transplantatversagen führt. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen der zellulären Abstoßung, die durch lymphozytäre Prozesse vermittelt wird und der humoralen Abstoßung, die über Antikörper vermittelt wird. Eine Abstoßungsreaktion wird neben den morphologischen Kriterien auch nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens klassifiziert, so dass zwischen einer hyperakuten, einer akuten und einer chronischen Abstoßungsreaktion unterschieden wird.

In einer Studie von Nacif und Mitarbeiter (2016) ist die Inzidenzrate einer späten akuten Abstoßungsreaktion bei lebertransplantierten Patienten bei 7 % und 40 % erörtert worden.

Tab. 5: Abstoßungsformen (modifiziert nach Pfitzmann et al., 2001)

Abstoßungstyp	Zeitraum	Ursache	Folge
Hyperakut	Minuten - Stunden	Persistierende Antikörper des Empfängers binden an Endothelzellen im Transplantat	Gefäßverschlüsse im Transplantat
Akut zellulär	Tage - Wochen	zytotoxische T-Zellen binden an Parenchymzellen des Transplantates	Endothelnekrosen
Akut vaskulär	Tage - Wochen	IgG binden an Endothelien und aktivieren das Komplementsystem	Ischämische Nekrose im Transplantat
Chronisch	Monate - Jahre	Bindegewebiger Ersatz normales Organgewebe im Transplantat durch Fibrosierung oder durch Proliferation glatter Muskelfaser im Transplantatgewebe	Transplantatarteriosklerose

1.4.1 Hyperakute Abstoßungsreaktion

Bei der hyperakuten/perakuten Abstoßung handelt es sich um eine Abstoßungsform, welche innerhalb von Minuten bis Stunden nach der erfolgten Transplantation und während der Organreperfusion auftritt. Sie wird durch vorbestehende Antikörper ausgelöst, welche eine gerichtete Reaktion gegen das Gefäßsystem des Transplantates generieren. Durch Bindung an die Endothelzellen wird eine Komplementkaskade aktiviert, die zu einem Gefäßschaden führt. Dadurch kommt es zur Freisetzung multipler Mediatoren und die Freilegung subendothelialer Strukturen, die die intravasale Koagulation fördern und zu einer Thrombosierung sowie zu Einzelnekrosen der Blutgefäße im Transplantat führt (Mawrin et al., 2013).

1.4.2. Akute Abstoßungsreaktion

Bei der akuten Abstoßungsreaktion unterscheidet man zwischen einer vaskulären Abstoßungsreaktion und einer zellulären Abstoßungsreaktion. Die vaskuläre Abstoßungsreaktion beruht auf der Anwesenheit von IgG-Antikörpern gegen Alloantigene der Gefäßendothelien, die das Komplementsystems aktivieren. Daraus resultiert eine Arteriolitis bzw. Arteritis mit konsekutiver Nekrose der Gefäßwände und Thrombosen. Typische Folgen sind ischämische Nekrosen im Transplantat (Khan et al., 2016; Platt et al., 1998).

Bei der akuten zellulären Abstoßung tragen T-Lymphozyten zur Gefäßschädigung bei, indem sie ebenfalls mit Alloantigenen der Gefäßwand reagieren. Dies führt entweder zur direkten Zellyse im Transplantat oder zur zytokinvermittelten Rekrutierung und Aktivierung von Zellen der akuten Entzündungsreaktion, was auf beiden Wegen zu Endothelnekrosen führt. Bei der Lebertransplantation spielt im Wesentlichen nur die zelluläre Abstoßung eine Rolle (Khan et al., 2016; Pino-Chaves et al., 2001; Platt et al., 2001).

1.4.3 Chronische Abstoßungsreaktion

Die chronische Abstoßungsreaktion tritt Monate bis Jahre nach der Transplantation auf. Diese zeichnet sich durch eine allmähliche, langsam fortschreitende Degeneration von

Transplantatgefäßen und somit eine in der Regel langsame Verschlechterung der Transplantatfunktion aus. Ihr liegt eine subendotheliale Gefäßwandfibrose der Arteriolen sowie der kleineren Arterien zugrunde, welche zu einem fibrotischen Umbau von *Intima* und *Media* mit konsekutiver Volumeneinengung führen. Darüberhinaus können auch Makrophagen in Bereich von Gallengängen kumulieren mit der Folge von Gallengangsveränderungen (Mawrin et al., 2013). Die chronische Abstoßung ist laborchemisch erkennbar durch einen progredienten Anstieg der Cholestaseparameter und/oder der Transaminasen. Histologisch findet sich das Vanishing Bile Duct Syndrome, eine Rarefizierung der Gallenwege, und eine Schädigung der Gefäßwand des Transplantats mit konsekutiver Transplantatvaskulopathie und Leberfibrose (Dienstag und Schmidt, 2005). Die Diagnose einer chronischen Abstoßung kann letztendlich jedoch nur durch eine Transplantatbiopsie mit einer anschließenden histologischen Untersuchung gesichert werden. Die Häufigkeit chronischer Abstoßungsreaktionen nach Lebertransplantation wird mit Inzidenzen zwischen 1,8 und 16,8 % beschrieben (Wiesner et al., 1991).

1.5 Immunsuppressiva zur Prophylaxe einer Abstoßung nach Lebertransplantation - Wirkspektrum und Nebenwirkungsprofil

Zur Vermeidung von akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen nach Lebertransplantation werden schwerpunktmäßig die nachfolgend genannten Immunsuppressiva eingesetzt.

1.5.1 Cyclosporin A (Handelsname: z. B. Sandimmun, Sandimmun Optoral®)

Ciclosporin wird aus den norwegischen Schlauchpilzen *Tolypocladium inflatum* gams gewonnen. Es handelt sich chemisch gesehen um ein zyklisches Polypeptid, was an zytoplasmatische Rezeptoren (Cyclophylin und FK-bindendes Protein 12) bindet. Durch Interaktion mit diesen Rezeptoren wird Calcineurin, ein zentrales Enzym der T-Zell-Rezeptor-Vermittlung und -Aktivierung, inaktiviert. Damit wird die Bildung von Interleukin-2 (IL- 2) unterdrückt (Dingermann et al., 2002). Durch die Interaktion mit

einem intrazellulären Bindungsprotein, Cyclophilin, hemmt Cyclosporin in T-Lymphozyten die T-Zell-Rezeptor-vermittelte Sekretion von Zytokinen (Brewin et al., 2009).

Die dominierende Nebenwirkung bei einer Therapie mit Cyclosporin A stellt die Nephrotoxizität dar (Arts et al., 2004; Barkmann et al., 2000; Sternthal et al., 2008). Jedoch auch der arterielle Hypertonus, Fettstoffwechselstörungen sowie diabetogene Wirkung gehören zum Nebenwirkungsspektrum des Calcineurininhibitors, Cyclosporin A (Schmidt et al., 2013; Sternthal et al., 2008). Ferner werden gastrointestinale Beschwerden, Hepatotoxizität, Gingivahypertrophie sowie Hirsutismus beschrieben. Auch kann unter Cyclosporin A eine neurologische Symptomatik mit z. B. Parästhesien oder Kopfschmerzen auftreten (Arts et al., 2004; Schmidt et al., 2013; Sternthal et al., 2008). Die Entstehung maligner Erkrankungen ist ebenfalls potentiell erhöht (Dantal et al., 2007), vordringlich lymphoproliferative und dermatologische Veränderungen.

1.5.2 Tacrolimus (FK 506; Handelsname: z. B. Prograf®, Advagraf®)

Tacrolimus ist ein hydrophobes, makrozyklisches Lakton. Es handelt es sich hierbei um ein Makrolidantibiotikum gewonnen aus dem Pilzstamm „*Streptomyces tsukubaensis*“. Aufgrund seiner hydrophoben Makrolidstruktur ist die Wirkung von Tacrolimus in der T-Zell-Hemmung in vitro 100-fach größer als Cyclosporin A und in vivo hingegen 10-fach größer als Cyclosporin A (Encke et al., 2004). Trotz struktureller Unterschiede weist Tacrolimus einen ähnlichen biologischen Wirkungsmechanismus wie Cyclosporin A auf und besitzt potente immunsuppressive Eigenschaften (Cristillo et al., 2002). Tacrolimus bindet im Zytosol an bestimmte Proteine, den sogenannten FK-Bindeproteinen (FKBP12). Nachfolgend geht der Komplex aus FKBP12 und Tacrolimus mit Calcineurin eine spezifische und kompetitive Bindung ein und inhibiert Calcineurin. Dies führt zu einer calciumabhängigen Hemmung von Signaltransduktionswegen in der T-Zelle und verhindert damit die Transkription einer bestimmten Reihe von Lymphokin-Genen (Brewin et al., 2009). Vor allem die Bildung zytotoxischer Lymphozyten, die in erster Linie für die Transplantatabstoßung verantwortlich sind, wird durch Tacrolimus unterdrückt. Darüberhinaus wird die Aktivierung von T-Zellen und die von den T-Helferzellen abhängige Proliferation der B-Zellen gehemmt, die Bildung von

Lymphokinen wie Interleukin-2, Interleukin-3 und γ -Interferon sowie die Expression des Interleukin-2-Rezeptors (Thomson et al., 1995).

Unter einer Therapie mit Tacrolimus manifestieren sich als Nebenwirkungen insbesondere eine Nephrotoxizität, Neurotoxizität und Störungen im Glukosestoffwechsel (Arts et al., 2004; Ogata et al., 2006; Schmidt et al., 2013; Sternthal et al., 2008). Unter den neurotoxischen Nebenwirkungen werden neben Tremor, Cephalgien und Schlaflosigkeit auch Albträume, Depressionen und Parästhesien beschrieben. Die Infektanfälligkeit und Inzidenz zur Entwicklung maligner Erkrankungen ist, wie unter Immunsuppression allgemein beobachtet, erhöht (Hanifin et al., 2005; Ogata et al., 2006; Schmidt et al., 2013).

1.5.3 Glukokortikoide (Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon)

Glukokortikoide sind Hormone der Nebennierenrinde, die unter physiologischen Bedingungen produziert werden. Aufgrund der starken antiinflammatorischen und immunsuppressiven Wirkung werden sie insbesondere in der Therapie akuter Abstoßungsreaktionen eingesetzt. In niedriger Dosierung kommen sie im Rahmen einer Kombinationstherapie zur Prophylaxe einer chronischen Abstoßung zum Einsatz. Das Steroid gelangt via passive Diffusion ins Zytoplasma der Zielzelle und bindet hier an einen spezifischen Glukokortikoid-Rezeptor, dadurch wird in dem Zellkern die Expression bestimmter Gene gesteuert. Folglich führt dieser Effekt zu einer Blockierung der Transkription von Interleukin-1 und die daraus resultierende Blockierung der T-Zell-Aktivierung. Weiterhin hemmen sie die Migration von Monozyten und Makrophagen zum Entzündungsort (De Bosscher et al., 2003; Simpson et al., 2012). Das Nebenwirkungsprofil der Glukokortikoide ist breit gefächert. Infolge einer verstärkten glukokortikoiden Stoffwechselwirkung kommt es zur Ausbildung einer diabetogenen Stoffwechsellage. Der hohe Glukose Spiegel im Blut führt zu einer vermehrten Insulinausschüttung mit folglich einer möglichen Umverteilung des Fettgewebes mit Gewichtszunahme, einer Abnahme der Skelett-Muskel-Masse, die Ausbildung einer Osteoporose und Hautatrophie. Darüberhinaus wird oft eine Fettstoffwechselstörung sowie die Ausbildung eines arteriellen Hypertonus beobachtet. Dadurch sind die Patienten einem erhöhten kardiovaskulären Risiko ausgesetzt. Auch eine vermehrte

Infektionsgefahr, Wundheilungsstörungen, Thrombosegefahr und die Retention von Wasser durch eine Elektrolytverschiebung mit Ausbildung von Ödemen werden oft beschrieben (Lüllmann et al., 2010).

1.5.4 Mammalian-Target of Rapamycin-Inhibitoren (mTOR, z. B. Sirolimus, Everolimus)
Mammalian-Target of Rapamycin-Inhibitoren (m-TOR) reagieren mit einem Zielprotein, welches unter anderem in die Proteintranslation eingreift. Das Protein spielt eine entscheidende Rolle in der Kette molekularer Vorgänge bei der Signaltransduktion, welche über die Reaktion IL-2/IL-2-Rezeptor getriggert werden und zur Teilung der Zelle führen. Dieses Enzym wird durch mTOR hemmende Medikamente blockiert, so dass die durch die IL-2/IL-2-Rezeptor-Reaktion getriggerte Signalübertragungskaskade noch auf ihrem Weg im Zytosol gehemmt wird (Dunlop und Tee, 2009; Dowling et al., 2010). Typische Vertreter sind hier Sirolimus und Everolimus. An typischen Nebenwirkungen unter mTOR-Inhibitoren sind Wundheilungsstörungen beschrieben. Weiterhin werden Hyperlipidämien, Diarrhoen und hämatologische Veränderungen beobachtet. Aufgrund der starken immunsuppressiven Potenz sind protrahierte Virusinfekte sowie Schleimhautaphten im Mund nicht selten, unter anderem mit der Folge einer verminderten Einnahme-Compliance von Seiten der Patienten (Pfitzmann und Hummel, 2001).

Sirolimus ist ein Makrolidantibiotikum, welches von dem filamentösen Bakterium *Streptomyces hygroscopicus* gewonnen wird. Sirolimus inhibiert eine Reihe von Cytokin-vermittelten Signaltransduktionswegen durch Komplexbildung mit dem Protein mTOR (mammalian Target of Rapamycin). Dies hat zur Folge, dass über mTOR induzierte Signalketten, die zu Translationsprozessen führen, die T-Zelle in der späten G1-Phase arretiert, so dass eine weitere Vermehrung in der S-Phase unmöglich wird. Als Folge wird die Lymphozytenproliferation und -aktivierung gehemmt (Yang et al., 2007; Voss et al., 2011). Ferner konnten tumorsuppressive und antiangiogene Eigenschaften belegt werden, so dass im Gegensatz zu anderen Immunsuppressiva maligne Erkrankungen vermutlich seltener auftreten (Hinrichs et al., 2009). Ebenso scheint Sirolimus durch die antiangiogenen Eigenschaften, das chronische Transplantatversagen positiv zu beeinflussen (Cohen et al., 2002). Sirolimus findet Anwendung in der

Transplantationsmedizin als Immunsuppressivum in Kombination mit Calcineurininhibitoren oder Steroiden. Es zeichnet sich vor allem gegenüber Cyclosporin A und Tacrolimus durch seine niedrigere Nephrotoxizität aus (Sehegal et al., 2003).

Everolimus ist ein Immunsuppressivum mit Makrolidstruktur und gehört ebenfalls zur Medikamentenklasse der mTOR-Inhibitoren. Als Derivat des aus dem *Streptomyces hygroscopicus* isolierten Sirolimus besitzt es denselben Wirkungsmechanismus wie Sirolimus. Ursprünglich lag die Indikation in der prophylaktischen Immunsuppression nach Nieren- beziehungsweise Herztransplantation (Vitko et al., 2004; Eisen et al. 2003). In der klinischen Immunsuppression zeichnet sich die Substanz durch ihre synergistischen Effekte besonders in der Kombination mit niedrig dosierten Calcineurininhibitoren aus. Hinzu kommt, dass es beim Einsatz von Everolimus nach einer Organtransplantation zu deutlich niedrigeren Reaktivierung des Cytomegalievirus kommt (Nashan et al., 2012). Seit Oktober 2012 ist Everolimus auch in der Indikation der Lebertransplantation zur Verhinderung von Abstoßungsreaktionen in der Kombination mit Tacrolimus oder Steroiden zugelassen (Fischer et al., 2012).

1.5.5 Mycophenolat-Mofetil (MMF, Handelsname: z. B. CellCept®, Myfortic®)

Mycophenolatmofetil (MMF) gehört zur Gruppe der Antimetaboliten und wirkt als Proliferationshemmer. Dabei hemmt MMF die Purinsynthese, die für die Lymphozytenaktivierung nötig ist. Im Indikationsgebiet Lebertransplantation wird MMF als primäres Therapeutikum in der Kombination mit Calcineurininhibitoren oder Steroiden eingesetzt. Die Inzidenz der akuten zellulären Abstoßung wird reduziert (Wiesner et al., 2001). Gastrointestinale Nebenwirkungen wie Diarrhoen, Ulzera und Nausea sind klinisch die am häufigsten beschriebenen Symptome, die oft mit einer notwendigen Dosisreduktion einhergehen oder schließlich auch eine mangelnde Compliance des Patienten bewirken (Herbert et al., 1999). Auch virale Infekte, hämatologische Nebenwirkungen sind gehäuft unter hoher Dosierung beobachtet worden (Sollinger, 1995).

1.6 Begriffsdefinition Therapieadhärenz

1.6.1 Adhärenz

Ob eine Behandlung auf Dauer wirksam ist und erfolgversprechend verläuft, hängt insbesondere bei chronischen Erkrankungen sehr von der Mitarbeit des einzelnen Patienten ab. So erfordert die regelmäßige Medikamenteneinnahme zur richtigen Zeit und in der richtigen Dosis ein hohes Maß an Disziplin und Genauigkeit.

Der im angelsächsischen Raum verwendete Begriff Adhärenz beschreibt das Ausmaß des Patienten, einer Arzneimittelverordnung, Diät- oder Lebensstiländerung zu folgen (Burra et al., 2011; Sabate et al., 2003). Der darüberhinaus gehende Begriff Compliance hingegen ist definiert als Ausmaß, in dem das Verhalten eines Menschen mit dem ärztlichen oder gesundheitlichen Rat übereinstimmt nicht nur in Bezug auf die Einnahme von Arzneimitteln, sondern auch in Bezug auf die Einhaltung einer Diät oder der Veränderung bestimmter Lebensgewohnheiten (Sabate et al., 2003). Im Rahmen einer mehr partnerschaftlichen, therapeutischen Beziehung zwischen Arzt und Patient wird der Compliance Begriff mehr und mehr durch den Term Adhärenz ersetzt (Horne et al., 2006). In Großbritannien wird der Begriff Concordance gebraucht, der die Beziehung zwischen Patient und medizinischem Personal in einer aktiveren Kooperation hervorhebt (Cushing et al., 2007).

1.6.2 Non-Adhärenz

Hält der Patient die auf ihn abgestimmten Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie, Diät oder Lebensstiländerungen nicht oder nicht vollständig ein, so wird dies als non-adhärentes Verhalten bezeichnet werden. Bezüglich der Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie wird dabei zwischen einem oder mehreren Punkten unterschieden (Greif-Higer, 2010):

1. Nichteinlösen einer Verordnung
2. Dosierungsfehler
3. Applikationsfehler

4. Frequenzfehler
5. Einnahme zum falschen Zeitpunkt
6. Arzneimittelferien "drug holidays"
7. Vernichten der Arzneimittel
8. Nichtbeachten von Kontraindikationen und Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten
9. Horten von Arzneimitteln und Einsatz bei Bedarf
10. Fehlende Einnahme

Im Falle der Transplantationsmedizin umfasst Non-Adhärenz nicht nur das Risiko vermehrter medizinischer Komplikationen für Abstoßungsreaktionen, chronisches Transplantatversagen, Transplantatverlust und erhöhter Mortalität, sondern korreliert eng mit Folgen schwerwiegender psychischer und familiärer Belastung sowie einer konsekutiv verminderten Lebensqualität (Fredericks et al., 2007; Fredericks et al., 2008; Nevins et al., 2004; O`Carroll et al., 2006; Stilley et al., 2010). Neben den negativen Auswirkungen auf das Transplantat ist bei Non-Adhärenz das Risiko für Begleiterkrankungen und damit einer vermehrten Morbidität deutlich erhöht.

1.6.3. Adhärenz bei organtransplantierten Patienten

Nach einer Organtransplantation muss möglichst eine 100 % Adhärenz angestrebt werden, um eine gute und stabile Transplantatfunktion zu erhalten. Verschiedenen Studien zu Folge umfasst eine erfolgreiche Adhärenz die Einnahmerate von mehr als 80 % der verordneten Medikation (Osterberg et al., 2005). Folgen einer Medikamenten-Non-Adhärenz sind Hauptursache für späte Abstoßungen und konsekutiv für eine reduzierte Überlebensrate (Chrisholm-Burns et al., 2009; Pinsky et al., 2009; Takemoto et al., 2007). Untersuchungen aus den Vereinigten Staaten zeigen, dass die Arzneimittel Non-Adhärenz für circa 30-70 % der Krankenhausaufenthalte von Organtransplantierten verantwortlich ist, was hohe gesundheitsökonomischen Kosten nach sich zieht (Burra et al., 2011).

1.6.4 Ursachen von Non-Adhärenz

Die Ursachen von Non-Adhärenz sind häufig multifaktoriell bedingt. Für den Verlauf der Adhärenz können vonseiten des Patienten Kommunikationsbarrieren und Verständnisschwierigkeiten bestimmend sein. Auch sozialen und kulturellen Faktoren, finanziellen Aspekte und psychiatrischen Erkrankungen wurde eine entscheidende Rolle zugewiesen. So werden Adhärenz und Non-Adhärenz nach den Grundlagen der WHO (Sabate et al., 2003) von fünf Faktoren beeinflusst.

- 1) Soziale / ökonomische Faktoren
- 2) Krankheitsbezogene Faktoren
- 3) Gesundheitssystembedingte Faktoren
- 4) Therapiebezogene Faktoren
- 5) Patientenbezogene Faktoren

Insbesondere Patientenbezogene Faktoren unter immunsuppressiver Therapie nach erfolgter Transplantation wie beispielsweise die Angst vor den Nebenwirkungen oder das geringe Vertrauen in die Therapie können mit einem erhöhten Risiko für Non-Adhärenz vergesellschaftet sein. Bei den therapiebedingten Faktoren sind vor allem die Therapiedauer, teilweise komplizierte Einnahmeschemata mit ggf. zeitversetzten Einnahmen oder Einnahmen zu bestimmten Uhrzeiten, die Dosierungsfrequenz sowie das Auftreten von Nebenwirkung ein wesentlicher Punkt.

Die nachfolgende Abbildung stellt die fünf Dimensionen dar, denen sich die individuellen Gründe der Adhärenz zuordnen lassen.

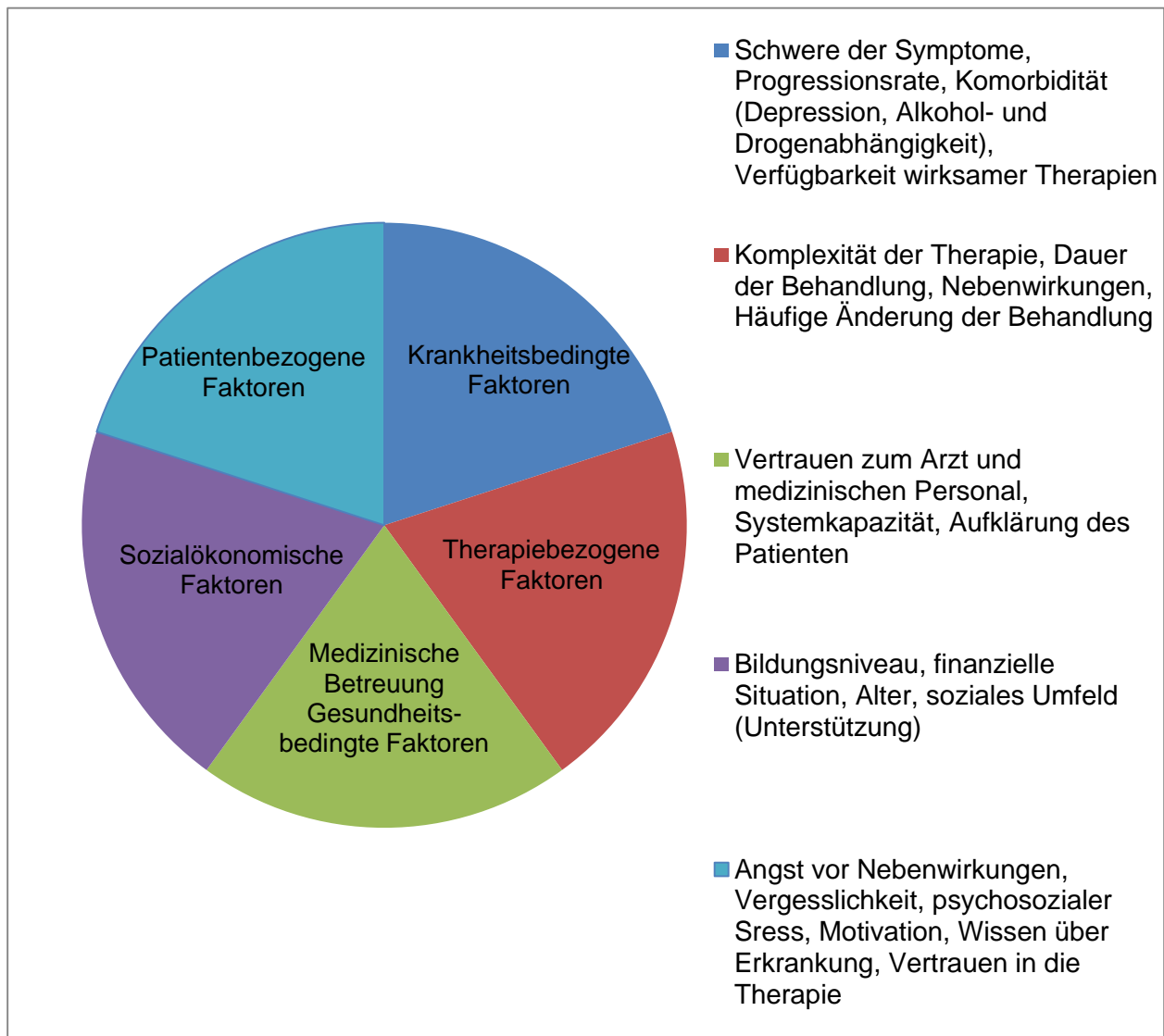


Abb. 2: Die fünf Dimensionen der Adhärenz nach WHO (modifiziert nach Greif-Higer, 2010)

1.6.5 Methoden zur Erfassung der Adhärenz

Zahlreiche Untersuchungen zeigen, dass viele transplantierte Patienten Angst vor den Nebenwirkungen der lebenslangen immunsuppressiven Therapie nach Transplantation haben. Umso mehr ist es von Bedeutung, mögliche Einflussfaktoren für Non-Adhärenz frühzeitig erkennen zu können und so das Patientenverhalten besser einschätzen zu können.

Es gibt diverse Methoden, Non-Adhärenz zu erfassen. Grundsätzlich unterscheidet man zwischen direkten und indirekten Methoden. Zu den direkten Methoden gehören neben dem Therapiemonitoring, die Bestimmung des Wirkstoffspiegels oder derer Metaboliten im Blut sowie die Messung der biologischen Marker im Blut. Die Methoden der indirekten Messung hingegen umfasst die Selbstauskunft mittels Patientenfragebögen und Patientenberichte, Zählung der Tabletten, Anwendung von Medikamentenbehälter mit elektronischer Zähleinrichtung, Rezeptkontrolle und Einschätzung der Klinik des Patienten durch den Arzt (Burra et al., 2011). Jede Methode zur Adhärenzmessung weist ihre Limitationen auf und nur eine multimodale Anwendung verschiedener Erfassungsmethoden kann die Adhärenz adäquat abbilden (Osterberg et al., 2005; Sabate et al., 2003).

2. Zielsetzung und Fragestellung

Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, das Adhärenzverhalten unter Langzeitimmunsuppressiver Therapie nach orthotoper Lebertransplantation (OLTx) zu analysieren.

Es wurde analysiert, welchen Einfluss die Grunderkrankungen, der sozioökonomische Status sowie Faktoren, die durch Patienten, das Spenderorgan, die Operation und die Immunsuppression eingebracht wurden, auf das Adhärenzverhalten hatten.

Retrospektiv soll eine Aussage getroffen werden zu folgenden Fragen:

1. Unterscheidet sich das postoperative Adhärenzverhalten in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Indikation zur Lebertransplantation?
2. Unterscheidet sich der Serumspiegel der eingenommenen immunsuppressiven Medikation gemessen nach 1 Woche, 3 Monaten, 6 Monaten, 1 Jahr, 2 Jahren und 3 Jahren nach Lebertransplantation bei den adhärennten und nicht-adhärennten Patienten?
3. Gibt es bestimmte Faktoren, die ein adhärenntes/nicht-adhärenntes Verhalten nach Lebertransplantation beeinflussen?
4. Inwieweit beeinflusst Non-Adhärenz die Prognose?

3. Methodik

In dieser retrospektiven Analyse wurden durch Aktenstudium die Daten von 196 orthotopen Lebertransplantationen (OLTx) an 183 Patienten, die sich an der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Gefäßchirurgie der Universitätsklinik Bonn zur Nachsorge befanden, ausgewertet, welche im Zeitraum von 1990 bis 2012 lebertransplantiert wurden. Die Daten wurden 1 Woche, drei Monate, sechs Monate, ein Jahr, zwei Jahre und drei Jahre nach der orthotopen Lebertransplantation erhoben. Zusätzlich wurde das Vorerkrankungsprofil und das Nebenwirkungsprofil unter immunsuppressiver Therapie der Patienten erfasst. Die Symptome, welche nicht anhand von Messwerten erfasst werden konnten, wurden in einer deskriptiven Tabelle als vorhanden oder nicht vorhanden zugeordnet.

3.1 Quantitative Erfassung der Adhärenz mittels Medikamentenspiegel

Adhärenz beschreibt das Ausmaß des Patienten einer Arzneimittelverordnung, Diät- oder Lebensstiländerung zu folgen. Hält der Patient die auf ihn abgestimmten Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie, Diät oder Lebensstiländerungen nicht oder nicht vollständig ein, so wird dieses Verhalten als Nonadhärenz bezeichnet (Burra et al., 2011).

In der vorliegenden Analyse lässt sich die Nonadhärenz bezüglich der Empfehlungen zur Arzneimitteltherapie in einem bzw. mehreren Punkten ausdrücken:

- Applikationsfehler (zu viel oder zu wenig Medikamente einnehmen)
- Dosierungsfehler (falsche Einnahmeabstände)
- Unterlassung/Vergesslichkeit (Auslassen von Dosen)
- Verständnisprobleme (aufgrund sprachlicher Barrieren)
- Einsatz bei Bedarf (Bequemlichkeit, drug holiday)
- Nichtbeachten von Wechselwirkungen
- Allgemeine Compliance Probleme (eine Verordnung nicht in der Apotheke einlösen)

Die Ursachen von Nonadhärenz sind häufig multifaktoriell bedingt. Laut WHO werden die Adhärenz und somit auch mögliche Ursachen von Nonadhärenz von fünf Dimensionen beeinflusst (Sabate et al., 2003):

1. Soziale / ökonomische Faktoren (z. B. Geschlecht, familiärer Status, geringer sozioökonomischer Status, Armut, Analphabetismus, geringer Bildungsstatus, Arbeitslosigkeit)
2. Krankheitsbezogene Faktoren (z. B. Schwere der Symptome, Grad der Behinderung, Schwere und Stadium der Krankheit, Verfügbarkeit einer effektiven Therapie, Komorbiditäten)
3. Faktoren des Leistungserbringers und des Gesundheitssystems (z. B. gering entwickeltes Gesundheitssystem, lückenhafte Arzneimittelversorgung, Wissensdefizite des Pflorgeteams, geringes Training für Pflegekräfte im Umgang mit chronischen Erkrankungen)
4. Therapiebezogene Faktoren (z. B. Komplexität der Medikation, Dauer der Behandlung, vorheriges Therapieversagen, häufige Veränderungen der Therapie unmittelbare Verbesserungen, Nebenwirkungen, Verfügbarkeit medizinischer Unterstützung)
5. Patientenbezogene Faktoren (z. B. finanzieller Hintergrund, Wissen über Therapie, Einstellung gegenüber der Behandlung persönliche Wahrnehmung, Erwartungen an die Therapie)

In dieser Arbeit werden insbesondere sozial-ökonomische, krankheits-, therapie- und patientenbezogene Faktoren in die Analysen einbezogen, um zu ermitteln, welche Einflussgrößen das Adhärenzverhalten positiv oder negativ beeinflussen können.

3.1.1 Erfassung der Adhärenz

Die Erfassung der „Adhärenz/Non-Adhärenz“ als Hauptzielgröße in dieser Arbeit wird maßgeblich über den Therapieabbruch und den Medikamentenspiegel definiert und zeigt an, wie die Therapietreue der Patienten zu beurteilen ist.

Da es sich bei dieser Arbeit um eine retrospektive Analyse handelt, konnte lediglich der Medikamentenspiegel als einzig „harter“ Faktor genutzt werden, über den die statistische Adhärenz-Evaluation erfolgte. Folgende Medikamentenspiegel wurden statistisch erfasst:

- 1) Cyclosporin
- 2) Tacrolimus
- 3) Sirolimus

Als nicht-adhärenz wurden im ersten Schritt nicht nur Patienten, die die Therapie abbrachen, oder Patienten, die die Therapie zeitweise unterbrachen, gewertet, sondern auch diejenigen, welche die Medikamente unregelmäßig eingenommen hatten oder falsch appliziert hatten, sei es aufgrund von Verständnisproblemen oder willentlich. Hierbei wurden nachfolgende Punkte ebenfalls als nicht-adhärenz Verhalten gewertet:

- 1) Nicht Beachten von Kontraindikationen und Wechselwirkungen
- 2) Unterlassung
- 3) Dosierungsfehler
- 4) Applikationsfehler
- 5) Frequenzfehler
- 6) Horten von Arzneimittel und Einsatz bei Bedarf

3.1.2 Immunsuppression

Die bestehende immunsuppressive Therapie der Patienten wurde zu den Zeitpunkten 1 Woche, 3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre und 3 Jahre nach LTX erfasst. Die primäre Immunsuppression basierte entweder auf dem Einsatz von Cyclosporin A oder Tacrolimus in Kombination mit Steroiden. Im weiteren Verlauf wurden die Therapie-regime aufgrund von Ansprechen, Nebenwirkungen und aus individuellen Gründen heraus angepasst und geändert.

3.1.2.1 Cyclosporin A

Cyclosporin A (Cy A) wird zweimal täglich im Abstand von 12 Stunden verabreicht. Die initiale Dosierung von Cyclosporin A liegt üblicherweise zwischen 2 bis 6 mg/kg/KG per os. Die Dosierung wird jedoch der Serumkonzentration angepasst. Die Spiegelbestimmungen erfolgen üblicherweise als Talspiegel vor der nächsten Einnahme. Bei den in der vorliegenden Arbeit berücksichtigten Cyclosporin A-Spiegeln handelt es sich durchgehend um Talspiegel. In den ersten drei Wochen nach der Transplantation wurde ein Serumspiegel von 150 bis 200 ng/ml angestrebt. Ab der vierten bis zur zwölften Woche wurde die Dosis reduziert, um einen Wert von 100 bis 150 ng/ml zu erzielen. Bei komplikationslosem Verlauf konnte die Dosis ab dem vierten Monat mit einem Richtwert von 100 bis 125 ng/ml erneut angepasst werden. Bei der Spiegelbestimmung wird nach der Antigen-/Antikörper-basierenden Immunoassay-Technik vorgegangen. Um das Nebenwirkungsrisikoprofil von Cyc A zu reduzieren wurde die immunsuppressive Therapie mit Cyc A um Mycophenolat Mofetil erweitert, so dass der Cyclosporin A-Talspiegel auf 50-70 ng/ml herabgesetzt werden konnte.

3.1.2.2 Tacrolimus (FK 506)

Die initiale Tagesdosis von Tacrolimus liegt bei 0,1 – 0,2 mg/kg Körpergewicht (KG) bei oraler Gabe, um in den ersten drei Wochen nach Transplantation einen Serumspiegel von 10 bis 15 ng/ml zu erzielen. Ab der vierten bis zur zwölften Woche nach Transplantation sollte der Serumspiegel zwischen 8 und 12 ng/ml betragen. Auch hier gilt, dass bei komplikationslosem Verlauf ohne Abstoßungsreaktionen der Richtwert für den Talspiegel ab dem vierten Monat zwischen 5 bis 10 ng/ml liegen sollte. Die Spiegelbestimmung erfolgt als Talspiegelbestimmung aus Vollblut nach einer Antigen-/Antikörper-basierenden Immunoassay-Technik. Tacrolimus kann als Einmalgabe (z. B. Advagraf®) oder zweimal tägliche Gabe (z. B. Prograf®) erfolgen.

3.1.2.3 Sirolimus

Trotz der guten immunsuppressiven Wirkung wird Sirolimus nicht primär zur Induktionstherapie aufgrund des erhöhten Risikos für Thrombosen in der Arteria

hepatica im frühen Transplantationsverlauf eingesetzt. Bevorzugt wird die Gabe von Sirolimus im Verlauf als additive Gabe zu einem weiteren Immunsuppressivum, das dann in reduzierter Dosierung gegeben werden kann.

Die Dosierung von Sirolimus erfolgt nach einer „loading-dose“ von 6-8 mg/d mit einer ungefähren Erhaltungsdosis von 2 mg/d in den ersten Monaten. In Kombinationstherapie mit Cicloporin A sollte der Sirolimus-Spiegel zwischen 4-12 ng/ml liegen. Bei einer Dualtherapie mit Steroiden bei 12-20 ng/ml. Sirolimus wird als einmal tägliche Gabe verabreicht. Die Spiegelbestimmung erfolgt als Talspiegelbestimmung aus Vollblut nach der oben genannten Immunoassay-Technik. Wegen der langen Halbwertszeit von Sirolimus zeigen sich Spiegeländerungen erst 1-2 Wochen nach Dosisänderung.

3.1.2.4 Kortikosteroide (z. B. Prednisolon, Prednison, Methylprednisolon)

Alle Patienten erhielten vor der intraoperativen Reperfusion des Transplantats eine hohe Dosis Methylprednisolon als Bolusinjektion (500 mg i.v.) zur Vermeidung einer ersten akuten Abstoßungskrise. Im Verlauf erfolgte dann eine langsame Rückführung der Steroiddosierung bis zum Ende des dritten Monats zu einer Dosis von ca. 10 mg/Tag. Unter Kombinationstherapie mit Cyclosporin A oder Tacrolimus gelingt im weiteren Verlauf häufig ein Ausschleichen der Steroidtherapie. In der Behandlung von akuten/chronischen Abstoßungssituation wurden 250-500 mg Steroide i.v. über 3-7 Tage eingesetzt.

3.1.2.5 Mycophenolat-Mofetil/MMF

Mycophenolat-Mofetil (MMF) ist nicht zur Monotherapie nach Lebertransplantation wegen einer erhöhten Abstoßungsrate zugelassen. Es wurde die Kombinationstherapie aus MMF und Ciclosporin A, Tacrolimus oder Steroiden eingesetzt. Die empfohlene Dosis liegt bei 2 x 1,0 g/Tag, muss aber im Einzelfall angepasst werden. Drei Monate nach Transplantation oder bei Unverträglichkeitsreaktionen gegen MMF erfolgte eine Dosisreduktion auf 1 bis 1,5 g/Tag. In der Kombinationstherapie mit MMF werden niedrigere Spiegel für Cyclosporin und Tacrolimus als in der Monotherapie angestrebt, die in der Regel am unteren Referenzbereich liegen sollten. Damit kann eine Reduktion

der auftretenden medikamentös bedingten Nebenwirkungen unter Immunsuppressiva erreicht werden. Eine individuelle Betrachtungsweise unter Berücksichtigung des jeweiligen Krankheitsverlaufes ist abschließend entscheidend für die Spiegelfestlegung von Cyclosporin und Tacrolimus. Serumspiegelbestimmungen für MMF sind nicht verfügbar.

3.1.2.6 Azathioprin

Azathioprin wurde nur bis 1999 bei unseren Patienten zur Immunsuppression eingesetzt. Daher wurde es in der vorliegenden Arbeit nicht mehr erfasst.

3.2 Komplikationen unter immunsuppressiver Therapie nach Lebertransplantation

3.2.1 Zusammenfassung der wichtigsten Komplikationen unter immunsuppressiver Therapie nach LTX

Das Nebenwirkungsprofil unter immunsuppressiver Therapie ist breit gefächert. In dieser retrospektiven Analyse wurden die wesentlichen Nebenwirkungen erfasst.

3.2.1.1 Arterielle Hypertonie

Die Diagnose Arterielle Hypertonie wurde wie folgt definiert:

Systolischer Blutdruck >140 mmHg, diastolischer Blutdruck >90 mmHg. Studien zufolge entwickeln bis zu 85 % der Patienten nach einer Lebertransplantation unter immunsuppressiver Therapie eine arterielle Hypertonie (Schoening et al., 2013). Dies wird vor allem unter der Therapie mit den Calcineurininhibitoren, Tacrolimus und Cyclosporin A, beobachtet. Hier wurden die geltenden ESC-Kriterien (2013) für arterielle Hypertonie zum Erfassungszeitpunkt der Untersuchungsdaten berücksichtigt (Mancia et al., 2013).

3.2.1.2 Nierenfunktionseinschränkung

In den ersten 18 Monaten nach Lebertransplantation ist häufig eine Verschlechterung der Nierenfunktion zu beobachten. Hierbei erweisen sich Ciclosporin A und Tacrolimus unter den verfügbaren Immunsuppressiva als besonders nephrotoxisch. In unseren Untersuchungen wurde zur Definition der Nierenfunktionseinschränkung ein Serumkreatininspiegel von $>1,2$ mg/dl entsprechend einem grenzwertig erhöhten Kreatinin in dem klinikseigenen Labor festgelegt, da bei den meisten Patienten die Kreatininclearance vor der Transplantation nicht bestimmt wurde. Körpergewicht und Muskelstatus als beeinflussende Faktoren des Kreatinin-Wertes blieben hier unberücksichtigt.

3.2.1.3 Metabolisches Syndrom

Das Auftreten eines Post-Transplant Diabetes mellitus (PTDM), eine arterielle Hypertonie sowie das Vorliegen einer medikamentös induzierten Hyperlipidämie und einem BMI von > 25 kg/m² begünstigen die Entstehung kardiovaskulärer Folgekrankheiten. Eine entsprechende medikamentöse Therapie der Stoffwechselstörungen als Langzeittherapie ist erforderlich. Eine diabetogene Stoffwechselstörung wird bevorzugt unter Tacrolimus gefunden, eine zumeist therapiepflichtige Hyperlipidämie ist charakteristisch für eine Therapie mit Sirolimus.

3.2.1.4 Neurologische / Psychiatrische Komplikationen

Länger anhaltende Symptome wie Tremor, Kopfschmerzen, Schwindel, Sehstörungen, periphere Neuropathien, Verwirrheitszustände, Psychosen, Angstzuständen, Depression, Konzentrationsschwäche und Schlafstörungen, denen keine somatische Ursache zugrunde liegen und welche nach Transplantation erstmalig aufgetreten sind, müssen primär als neurologische/psychiatrische Symptome in Folge der immunsuppressiven Therapie erachtet werden. In der aktuellen Auswertung wurden auch zerebrale Krampfeignisse ohne anderweitig erklärbaren somatischen Ursprung ebenfalls als potentiell medikamentös bedingte neurologische Komplikation gewertet.

3.2.1.5 Infektionen

Die Notwendigkeit einer hoch immunsuppressiven Therapie nach LTX, um Abstoßungsreaktionen zu verhindern, birgt auch ein erhöhtes Infektionsrisiko, insbesondere für opportunistische Infektionen. So wurde bei unklaren Symptomen oder Laborwertveränderungen nach einer akuten/chronischen Infektion gesucht werden, wie z. B. Cytomegalie Virus, Epstein-Barr-Virus, Pneumocystis jirovecii, Herpes zoster Virus, Herpes simplex Virus, Aspergillen oder Candida Infektionen. Entsprechende serologische Untersuchungen wurden durchgeführt.

In der nachfolgenden Tabelle sind die wesentlichen Nebenwirkungen der Immunsuppressiva summarisch zusammengestellt, die als Grundlage für die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten dienen (vgl. Tabelle 6).

Tab. 6: Nebenwirkungen unter immunsuppressiver Therapie (modifiziert nach Heidenreich, 2005; Tayler et al., 2005)

Medikament	Arterielle Hypertonie	Diabetogene Stoffwechsellage	Fettstoffwechsel	Nierenfunktion
Cyclosporin A	+++	+	++	+++
Tacrolimus	++	++	+	+++
Sirolimus	-	-	+++	-
MMF	-	-	-	-
Steroide	++	+++	++	-

- = keine; + = gering; ++ = mittelhäufig; +++ = häufig

3.3 Statistische Auswertung

3.3.1 Statistische Betrachtungsebenen

Die statistische Auswertung wurde in folgenden Betrachtungsebenen durchgeführt:

1. Statistische Betrachtungsebene I:

In ihr wird untersucht, ob Patienten a) die Therapie abgebrochen haben und b) aus welchen Gründen sowie c) ob der Medikamentenspiegel der beschriebenen Patienten außerhalb des therapeutischen Bereichs liegt und d) wenn ja, aus welchen Gründen.

2. Statistische Betrachtungsebene II:

Hier wird evaluiert, ob die definierten möglichen Einflussvariablen der Adhärenz, die sogenannten Adhärenzkriterien (sozio-ökonomischer Status, Indikation zur Transplantation), tatsächlich einen Einfluss auf die Adhärenz der Patienten zeigen. Diese Hauptfragestellung der Arbeit wird zunächst in dieser Betrachtungsebene univariat bearbeitet, d.h. alle Adhärenzkriterien werden einzeln zur Adhärenz in Beziehung gesetzt (Kontingenztafeln, statistische Tests).

3. Statistische Betrachtungsebene III:

In der dritten statistischen Betrachtungsebene wird schließlich untersucht, ob Zusammenhänge zwischen den Variablen bestehen (Kontingenztafeln, statistische Tests, Kontingenzkoeffizienten). Spezielles Ziel der Analyse war es zu untersuchen, welche der erhobenen Merkmale mit Variablen in Beziehung stehen, die die Adhärenz beeinflussen (Ergebnisse der ersten zwei Betrachtungsebenen). Möglicherweise könnten über diese Zusatzinformationen bei ungünstiger Konstellation der Einflussvariablen einer Nicht-Adhärenz entgegengewirkt werden.

3.3.2 Statistische Analysemethoden

In der vorliegenden Analyse erfolgten die Auswertungen der Messwerte mit der Statistik-Software SPSS 21 für Windows® 8 in der Standardversion. In der deskriptiven Statistik wurden Anzahl, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Minimum sowie Maximum der Werte bestimmt. In den Abbildungen wurde eine Darstellung von Boxplots mit Whiskers

gewählt. Die Boxlänge entspricht dem Interquartilsabstand, einem Maß für den Streubereich, in dem sich die mittleren 50 % der Beobachtungen bezüglich der untersuchten Variablen befinden. Die von der Box ausgehenden Linien führen jeweils zum höchsten und niedrigsten Wert, sofern es keine Ausreißer oder Extremwerte gibt. Der Median ist als dicker Strich innerhalb der Box eingezeichnet. Er teilt das Kollektiv, so dass sich jeweils 50 % der Beobachtungen oberhalb und unterhalb dieses Wertes befinden. Als Ausreißer bezeichnet werden Fälle mit Werten, die zwischen 1,5 und 3 Boxlängen vom oberen oder unteren Rand der Box entfernt sind. Als Extremwerte bezeichnet werden Fälle mit Werten, die mehr als 3 Balkenlängen von der oberen oder unteren Kante entfernt sind. Die Balkenlänge entspricht dem Interquartilbereich.

Der Zusammenhang von zwei qualitativen Größen mit jeweils zwei Kategorien wurde mit dem Chi-Quadrat (χ^2) -Test auf Unabhängigkeit untersucht beziehungsweise es kam Fisher's exact Test zur Anwendung. Der exakte Fisher Test wurde dann verwendet, wenn auf Grund zu geringer Häufigkeiten in der Kontingenztafel die Voraussetzungen des Chi-Quadrat-Tests nicht erfüllt waren.

Der Zusammenhang von quantitativen Variablen mit mehreren Kategorien wurde mit dem Cochran-Armitage Trend-Test beschrieben.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mittels Varianzanalyse mit Messwiederholungen (ANOVA) überprüft.

Der Wert der Statistik wird dabei mit dem kritischen Wert für das gewählte Signifikanzniveau (5 %) verglichen. Die Beziehung von zwei miteinander verglichenen Merkmalen wurde als signifikant angenommen, wenn der errechnete p-Wert bei zweiseitiger Testung $< 0,05$ betrug.

4. Ergebnisse

4.1 Patientencharakteristika

Bei dieser retrospektiven Untersuchung erfolgte der Vergleich zweier Patientengruppen: Adhärente versus non-adhärente Patienten unter immunsuppressiver Therapie, die im Zeitraum von 1990 bis 2012 lebertransplantiert worden waren. In diesem Zeitraum wurden insgesamt 196 Lebertransplantationen an 183 Patienten durchgeführt, wobei 13 Patienten mindestens einmal retransplantiert werden mussten. Zwei Drittel der eingeschlossenen Patienten (n=115, 62,8 %) waren männlichen und ein Drittel der Patienten (n=68, 37,2 %) weiblichen Geschlechts. Das mittlere Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation betrug 46 ± 13 Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung), das mediane Alter lag bei 48 Jahren, (Median 48; Range 7 bis 69 Jahre).

In den ersten Jahren der Lebertransplantation (1990-1999) am Transplantationszentrum der Universität Bonn wurde eine Dreifachimmunsuppressive Therapie mit Cyclosporin A, Azathioprin und Steroiden vorgenommen. Im weiteren Verlauf der Jahre kamen durch Neuentwicklung von Medikamenten wie Cyclosporin A und Tacrolimus Zweifach-Kombinationstherapien mit Tacrolimus und Steroiden oder Cyclosporin A und Steroiden zur Anwendung und schließlich wurden die Kombinationstherapien um Mycophenolat Mofetil oder in einigen Fällen im weiteren Verlauf post transplantationem um Sirolimus erweitert.

Anhand von Medikamentenspiegeln im Blut, Laborparametern, klinischen Beschwerden vor und nach Einnahme der Immunsuppressiva sollte in dieser Arbeit evaluiert werden, ob und wie sich bei welchem Patientengut non-adhärentes Verhalten auswirkte.

4.2 Indikation zur Lebertransplantation

Die in dem Beobachtungszeitraum erfolgten Lebertransplantationen erfolgten aufgrund sehr unterschiedlicher Krankheitsbilder, die zur Leberzirrhose geführt hatten. Hierbei lag in 69 Fällen (37,5 %) eine posthepatitische Zirrhose als Ursache für eine Lebertransplantation vor, dazu gehören die Patienten, die an eine Hepatitis B, C oder an einer

Hepatitis D erkrankt waren. Bei 43 Patienten (23,5 %) bestand die Indikation zur Transplantation bei einer äthyltoxischen Leberzirrhose. Bei 38 (20,6 %) weiteren lag ein hepatozelluläres Karzinom (HCC) vor und war ausschlaggebend für die Durchführung der Lebertransplantation. Bei 37 Patienten, sprich in 20,1 % der Fälle, war eine autoimmune Lebererkrankung ursächlich für erforderliche Lebertransplantation. Weitere 17 Patienten (9,2 %) wurden aufgrund eines akuten Leberversagens mit unterschiedlichen Ursachen transplantiert, die in den Tabellen 7 und 8 weiter spezifiziert werden.

Die Indikationen zur Transplantation sind in nachfolgender Tabelle (Tabelle 7) zusammengefasst, hierbei waren Mehrfachnennungen möglich (siehe auch Tabelle 8).

Tab. 7: Indikationen zur Lebertransplantation I

Erkrankung	Indikationen der Transplantationen n=240 (%)*	Anzahl in Prozent bezogen auf die Grundgesamtheit der Patienten (n=183) **
Nutritiv toxische Leberzirrhose		
Äthyltoxische Leberzirrhose	43 (17,9 %)	23,4 %
Lebertumore		
HCC	38 (15,8 %)	20,6 %
Leberadenom, nicht näher beschrieben	1 (0,4 %)	0,5 %
Posthepatitische Zirrhosen		
Hepatitis C	34 (14,2 %)	18,5 %
Hepatitis B	33 (13,8 %)	17,9 %
Hepatitis B/D	3 (1,3 %)	1,6 %
Autoimmune Leberkrankungen		
Primär sklerosierende Cholangitis	15 (6,3 %)	8,1 %
Autoimmunhepatitis	11 (4,6 %)	6,0 %
Primär biliäre Zirrhose	9 (3,8 %)	4,9 %
Overlap Syndrom	2 (0,8 %)	1,1 %

Mehrfachnennungen im Detail in Tab. 8 dargestellt

Akutes Leberversagen		
Sonstiges fulminantes Leberversagen	7 (2,9 %)	3,8 %
Knollenblätterpilzvergiftung	2 (0,8 %)	1,1 %
Paracetamolabusus und Amphetamin Abusus	2 (0,8 %)	1,1 %
Marcumar induziertes Leberversagen	1 (0,4 %)	0,5 %
Stoffwechselerkrankungen		
Morbus Wilson	4 (1,7 %)	2,1 %
Familiäre Amyloidose	2 (0,8 %)	1,1 %
Hämochromatose	1 (0,4 %)	0,5 %
Alpha-1-Antitrypsin Mangel	4 (1,7 %)	2,1 %
Zystische Veränderungen		
Zystische Leber- und Nierendegeneration	9 (3,8 %)	4,9 %
Peliosis hepatis	1 (0,4 %)	0,5 %
Sonstige Gallengangserkrankungen		
Extrahepatische Gallengangsatresie	2 (0,8 %)	1,1 %
Alagille-Syndrom	1 (0,4 %)	0,5 %
Cholangiozelluläres Carcinom	1 (0,4 %)	0,5 %
Gefäßerkrankungen		
Venookklusiver Erkrankung	1 (0,4 %)	0,5 %
Budd Chiari Syndrom	3 (1,3 %)	1,6 %
Vaskulitis		
Sarkoidose Leber und Lunge	1 (0,4 %)	0,5 %
Sonstige Lebererkrankungen (siehe Legende)	9 (3,8 %)	4,9 %

* einige Patienten hatten mehrere Erkrankungen, ** Summe der Prozentzahlen größer als 100, da Mehrfachnennungen bei z. B. Retransplantation einzelner Patienten inkludiert

In Tabelle 7 wurden die Patienten mit einer Leberzirrhose bei Senior-Loken-Syndrom (n=1, 0,5 %), mit einer Polycythämia vera (n=1, 0,5 %), mit einer Hämophilie A (n=1, 0,5 %), mit einer kongenitale Leberfibrose (n=1, 0,5 %), mit einem Watson-Miller-Syndrom (n=1, 0,5 %), einer fokale noduläre Hyperplasie (n=1, 0,5 %), einer Fehlbildung im Sinne eines portocavalen Shunts und einer kryptogene Leberzirrhose (n=3, 1,6 %) in der Legende unter dem Punkt „Sonstige“ zusammengefasst.

Mehrfachnennungen waren möglich, dies wird in der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 8) verdeutlicht.

Tab. 8: Indikation zur Lebertransplantation II

Erkrankung	Häufigkeit n=59 in (%)	Anzahl in % bezogen auf die Grundgesamtheit (n=183)
Hepatitis C und HCC	11 (18,6 %)	6,0 %
Äthyltoxische Leberzirrhose und HCC	10 (16,9 %)	5,4 %
Hepatitis B und HCC	9 (15,2 %)	4,9 %
Äthyltoxische Leberzirrhose und Hepatitis C	4 (6,8 %)	2,2 %
Morbus Wilson und fulminantes Leberversagen	3 (5,2 %)	1,6 %
Knollenblätterpilzvergiftung und fulminantes Leberversagen	3 (5,2 %)	1,6 %
Paracetamolabusus/ Amphetaminabusus Abusus und fulminantes Leberversagen	2 (3,4 %)	1,1 %
Overlap Syndrom, Autoimmunhepatitis und PSC	2 (3,4 %)	1,1 %
Hepatitis B und Hepatitis D	3 (5,2 %)	1,6 %
Hepatitis B und fulminantes Leberversagen	1 (1,7 %)	0,5 %
Fokal.nodulärer Hyperplasie, Fehlbildung im Sinne eines porto-cavalen Shunts und HCC	1 (1,7 %)	0,5 %
Hämochromatose und HCC	1 (1,7 %)	0,5 %
Alpha-1-Antitrypsin Mangel und äthyltoxische Leberzirrhose	1 (1,7 %)	0,5 %
Hämophilie A, Hepatitis C und HCC	1 (1,7 %)	0,5 %
Autoimmunhepatitis und HCC	1 (1,7 %)	0,5 %
Autoimmunhepatitis und Cholangiozelluläres CA	1 (1,7 %)	0,5 %
Äthyltoxische Leberzirrhose und Hepatitis B	1 (1,7 %)	0,5 %
Kryptogene Leberzirrhose und kongenitale Leberfibrose	1 (1,7 %)	0,5 %
Marcumar induziertes Leberversagen und äthyltoxische Leberzirrhose	1 (1,7 %)	0,5 %
Äthyltoxische Leberzirrhose + Autoimmunhepatitis	1 (1,7 %)	0,5 %
Budd-Chiari-Syndrom und Polycythämia vera	1 (1,7 %)	0,5 %

4.3 Ursache für eine Retransplantation

Aus der Gesamtheit der transplantierten Patienten mussten 13 Patienten (8,2 %) mindestens einmal retransplantiert werden, 2 Patienten mussten zweimal retransplantiert werden. In der Mehrzahl der Fälle einer erforderlichen Retransplantation stellte eine akute Abstoßungsreaktion den primären Grund für eine Re-LTX dar.

Die Ursachen für die Re-LTX (Re-Lebertransplantation) sind in folgender Tabelle dargestellt:

Tab. 9: Ursache für die Re-Lebertransplantation

	Häufigkeit t	Prozent
Keine Re-LTX	168	91,8
Re-LTX (davon 2 Re-Re-LTX)	15	8,2
Akute Abstoßungsreaktion	7	3,8
Rezidiv der Grundkrankheit	4	2,2
*Thrombosierung der <i>Arteria hepatica</i>	2	1,1
**Primary-Graft-Nonfunction	1	0,5
Nekrotisches extra- und intrahepatisches Gallengang-System	1	0,5
Gesamt	183	100,0

*der erste Grund für die Re-Retransplantation beruhte auf dem Boden einer Thrombosierung der *A. hepatica*

**der zweite Grund für die Re-Retransplantation beruhte auf dem Boden einer Primary-Graft-Nonfunction

Zu den Rezidiven der Grundkrankheit zählten das Budd-Chiari-Syndrom, die Autoimmunhepatitis, das HCC, die Hepatitis C-Reinfektion des Lebertransplantats mit erneuter Ausbildung einer Leberzirrhose.

Vier Mehrfachnennungen waren zu dokumentieren bei Patienten, bei denen parallel ein Rezidiv der Grunderkrankung und eine akute Transplantatabstoßung vorlag.

4.4 Patientenkollektiv und adhärentes Verhalten

Nach unseren Analysen zeigten 144 Patienten (78,7 %) ein adhärentes Verhalten und 39 Patienten (21,3 %) ein non-adhärentes Verhalten basierend auf der Erhebung des Medikamentenspiegels des eingenommenen Immunsuppressivums. Hierzu sollen im Folgendem potentielle Einflussfaktoren weiter analysiert werden. Aufgrund des retrospektiven Studiendesigns stellt der Medikamentenspiegel die einzig vergleichbare Messgröße zur Ermittlung der Non-Adhärenz/Adhärenz dar.

4.4.1 Adhärenz/Non-Adhärenz nach LTX und der Einfluss von soziodemographischen Faktoren

Die vorliegenden Daten wurden analysiert, um einen möglichen Zusammenhang zwischen adhärentem und non-adhärentem Verhalten und soziodemographische Faktoren wie Geschlecht, Alter, Bildungs- und Familienstand nachweisen oder ausschließen zu können.

4.4.1.1 Adhärenz und Geschlecht

In der Gruppe der adhärennten Patienten (144 Patienten) waren 46 Frauen (31,9 %) und 98 Männer (68,1 %), entsprechend der Geschlechterverteilung in der Grundgesamtheit der hier untersuchten Lebertransplantierten. Die Gruppe der non-adhärennten Patienten (39 Patienten) bestand aus 22 Frauen (56,4 %) und 17 Männern (43,6 %) (vgl. auch Tabelle 10).

Tab. 10: Adhärente versus non-adhärente Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht bezogen auf die Gesamtzahl der transplantierten Patienten

			Adhärentes Verhalten		Gesamt
			ja	nein	
Geschlecht	männlich	Anzahl	98	17	115
		% der Gesamtzahl	53,6 %	9,3 %	62,8 %
	weiblich	Anzahl	46	22	68
		% der Gesamtzahl	25,1 %	12,0 %	37,2 %
Gesamt		Anzahl	144	39	183
		% der Gesamtzahl	78,7 %	21,3 %	100,0 %

In der Analyse zeigte sich, dass in dem untersuchten Patientenkollektiv das weibliche Geschlecht signifikant häufiger ein non-adhärentes Verhalten aufwies im Vergleich zu den männlichen Transplantierten ($p=0,008$). Die Kohorte der non-adhärenten weiblichen Transplantierten entsprach ungefähr einem Drittel der weiblichen Patienten. Im Vergleich hierzu zeigten nur etwa 17 % der männlichen Transplantierten ein non-adhärentes Verhalten.

4.4.1.2 Adhärenz und Alter

Hinsichtlich der Altersstruktur waren die adhärennten Patienten zum Zeitpunkt der Transplantation im Mittel $46,7 \pm 13,2$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung) alt, die Altersspanne reichte von 7 bis zu 69 Jahren (Median 48). Das Alter der Gruppe der non-adhärennten Patienten lag zum Zeitpunkt der Transplantation im Mittel bei $44,1 \pm 14,2$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung), die Altersspanne reichte von 16 bis zu 66 Jahren (Median 48). Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Die nachfolgende Abbildung (vgl. Abb. 3) stellt die Altersgruppen in Bezug auf das Adhärenzverhalten graphisch dar.

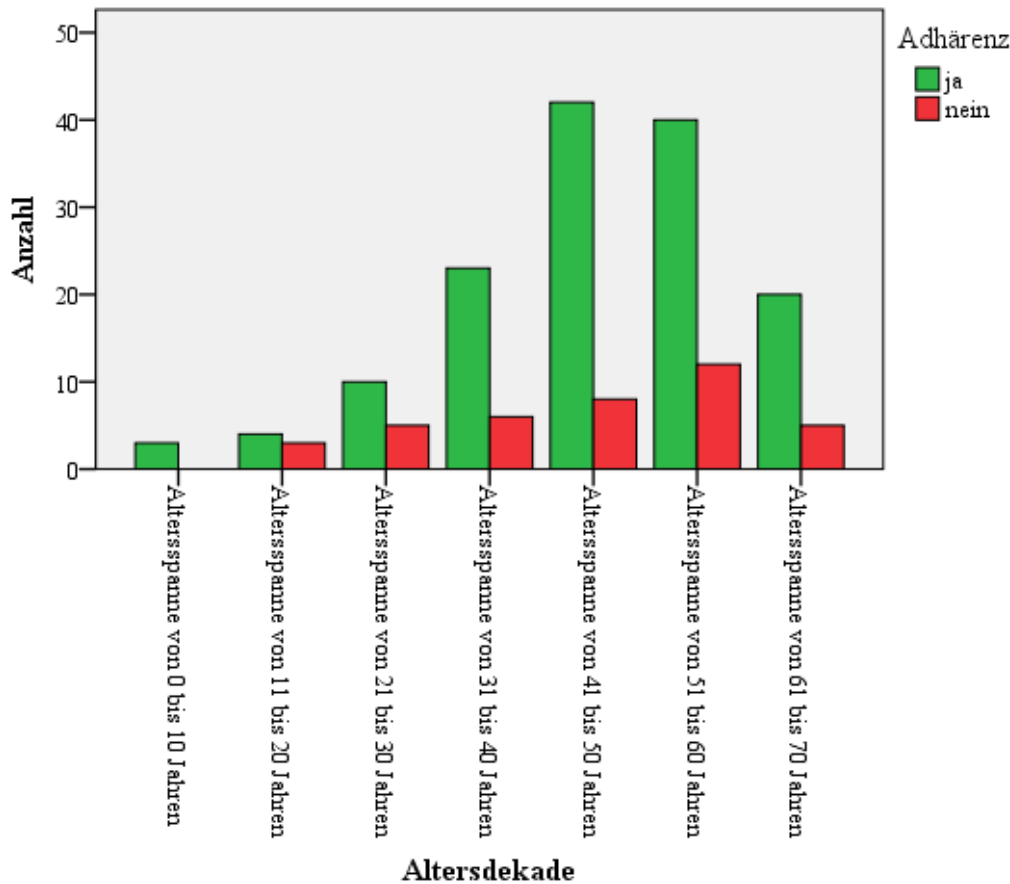


Abb. 3: Abhängigkeit des Adhärenzverhaltens in Abhängigkeit vom Alter

Beim Vergleich der Altersgruppen in Bezug auf das Adhärenzverhalten nach Transplantation (mittleres Alter 46 ± 13 Jahre; $p=0,548$) ergab sich kein signifikanter Unterschied.

4.4.1.3 Adhärenz und Bildungsstand

Analysen zum Bildungsgrad und einer möglichen Assoziation mit adhärentem/non-adhärentem Verhalten waren durch limitierte Informationen in den Akten in ihrer Aussagekraft deutlich eingeschränkt. Insgesamt waren bei 105 (57,4 %) der 183 eingeschlossenen Patienten keine ausreichenden Angaben zum Bildungsstand vermerkt.

Von den verbliebenen 78 Patienten wiesen 7 (8,9 %) Patienten einen hohen Ausbildungsgrad (Abitur, Hochschulstudium) auf, 43/78 Patienten (55,1 %) hatten einen mittleren Ausbildungsgrad (Mittlere Reife) und 28 Patienten (35,9 %) waren beruflich in einfacher Position tätig beziehungsweise arbeitslos. Genauere Angaben über einen Schulabschluss (z. B. Hauptschulabschluss, fehlender Schulabschluss) waren nur zu vermuten oder lagen nicht vor. Dies galt insbesondere für die Gruppe der Arbeitslosen.

Die nachfolgende Abbildung (vgl. Abb. 4) stellt den Bildungsgrad in Bezug auf das Adhärenz-Verhalten graphisch dar.

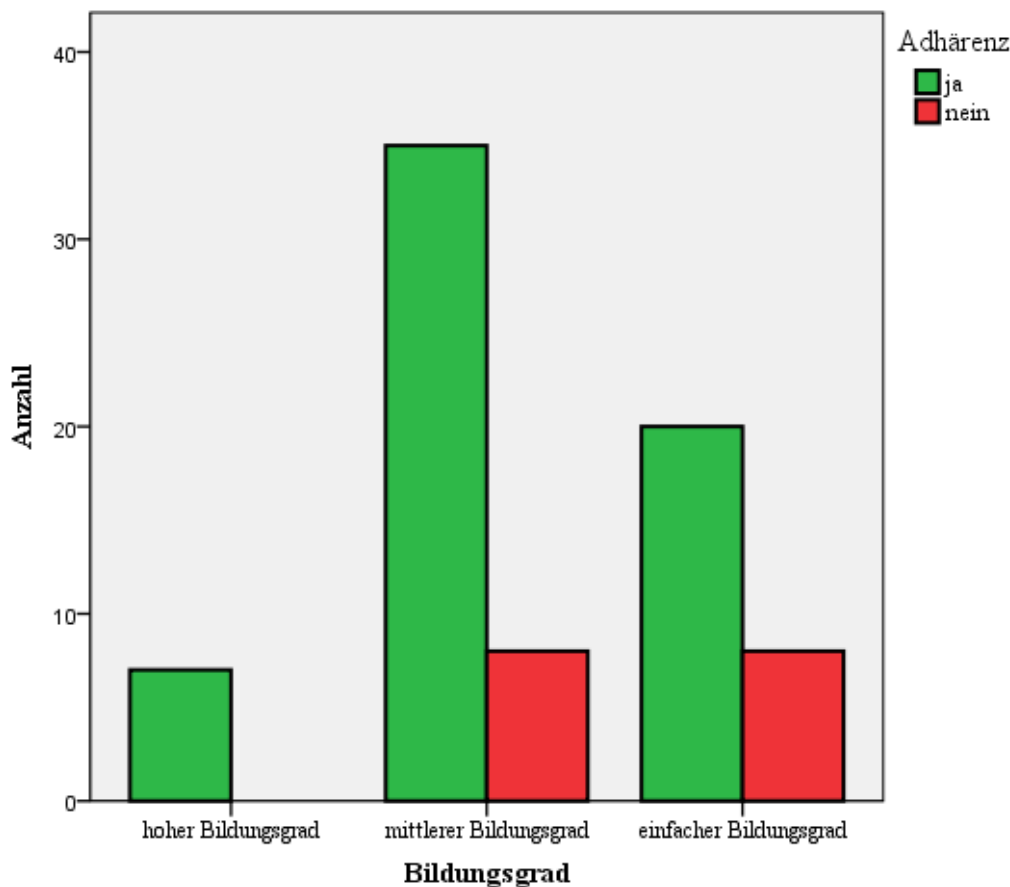


Abb. 4: Abhängigkeit des Adhärenzverhaltens nach LTX in Abhängigkeit vom Bildungsgrad

Beim Vergleich des Bildungsstandes der auswertbaren Patientendaten in Bezug auf das Adhärenz/Non-Adhärenz Verhalten nach LTX zeigten Patienten mit einfachem Bildungsstand signifikant häufiger ($p=0,012$) ein non-adhärentes Verhalten. Die Gruppe der Patienten mit hohem Bildungsgrad war für statistische Auswertungen vergleichsweise klein mit 7 Patienten. Allerdings waren in dieser Gruppe auch keine Patienten mit non-adhärentem Verhalten zu verzeichnen.

4.4.1.4 Adhärenz und Familienstatus

In der Gruppe der adhärennten Patienten (144 Patienten) waren 4 Patienten (2,8 %) verwitwet, 80 Patienten (55,6 %) verheiratet, 21 Patienten (14,6 %) ledig, 6 Patienten (4,2 %) geschieden und zu 33 Patienten (22,9 %) gab es keine Angaben. In der Gruppe der non-adhärennten Patienten (39 Patienten) waren 2 Patienten verwitwet (5,1 %), 18 Patienten verheiratet (46,2 %), 7 Patienten ledig (17,9 %), 3 Patienten (7,7 %) geschieden und zu 9 Patienten (23,1 %) gab es keine Angaben.

Die nachfolgende Tabelle (vgl. Tabelle 11) stellt den Familienstand in Bezug auf das Adhärenz-Verhalten tabellarisch dar.

Tab. 11: Abhängigkeit des Adhärenzverhaltens nach LTX vom familiären Status

			Adhärenz		Gesamtsumme
			ja	nein	
Familiärer Status	Verwitwet	Anzahl	4	2	6
		% des Gesamtergebnisses	2,8 %	1,4 %	4,3 %
	verheiratet	Anzahl	80	18	98
		% des Gesamtergebnisses	56,7 %	12,8 %	69,5 %
	Ledig	Anzahl	21	7	28
		% des Gesamtergebnisses	14,9 %	5,0 %	19,9 %
	geschieden	Anzahl	6	3	9
		% des Gesamtergebnisses	4,3 %	2,1 %	6,4 %
Gesamtsumme		Anzahl	111	30	141
		% des Gesamtergebnisses	78,7 %	21,3 %	100,0 %

Der Familienstatus hatte keinen signifikanten Einfluss auf das Adhärenz/Non-Adhärenz - Verhalten nach LTX ($p=0,56$).

4.4.1.5 Zusammenfassung: soziodemographische Faktoren und Einfluss auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten nach LTX

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Prävalenz des non-adhärenten Verhaltens nach LTX bei Frauen signifikant höher als bei Männern ($p=0,008$) liegt. Aber auch ein niedrigerer Bildungsgrad scheint einen signifikanten Einfluss in Bezug auf das postoperative Adhärenz-Verhalten zu haben ($p=0,012$). Im Hinblick auf das Alter ($p=0,06$) und den Familienstand ($p=0,56$) bestand jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen adhärennten und non-adhärennten Patienten nach LTX.

4.5 Adhärenz/Non-Adhärenz nach LTX und der Einfluss von krankheitsbezogenen Faktoren

4.5.1 Adhärenz und Vorkommen von Abstoßungsreaktionen in Bezug auf die zugrundeliegende Lebererkrankung

Bei insgesamt 61 Patienten (33,3 %), von den 183 Lebertransplantierten, kam es zu einer Abstoßungsreaktion des Transplantats, wobei ein Unterschied zwischen einer akuten und chronischen Abstoßungsreaktion im Rahmen dieser Evaluation nicht getroffen wird.

In der Gruppe der adhärennten Patienten boten 39 Patienten (27,1 %) der 144 adhärennten Patienten eine Abstoßungsreaktion und in der Gruppe der non-adhärennten Patienten zeigten 22 Patienten (56,0 %) der 39 non adhärennten Patienten eine Abstoßungsreaktion, d.h. die non-adhärennten Patienten wiesen signifikant häufiger ($p=0,001$) Abstoßungsreaktionen als die adhärennten Patienten auf. Hier fanden sich die häufigsten Abstoßungsreaktionen bei den non-adhärennten Patienten mit autoimmunen Lebererkrankungen ($n=11$) oder äthyltoxischer Leberzirrhose ($n=9$).

4.5.2 Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit der zugrundeliegenden Lebererkrankung und Komorbiditäten

Die nachfolgenden Tabellen listen wesentliche klinische Daten der 183 eingeschlossenen Patienten vor und nach der Transplantation auf, wie z. B. die zur Transplantation führende Lebererkrankung, mögliche Komorbiditäten und das berichtete Nebenwirkungsprofil unter immunsuppressiver Therapie. Zudem werden diese klinischen Daten auf eine mögliche Assoziation mit adhärentem oder non-adhärentem Verhalten nach Lebertransplantation untersucht.

Tab. 12: Zugrundeliegende Lebererkrankungen vor LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz*

Grunderkrankung	Adhärente Patientengruppe (n=144 bzw. 195 durch Mehrfachnennungen)	Non-Adhärente Patientengruppe (n=39, aber n=45 Grunderkrankungen)	Gesamtzahl n=240	p-Wert
Nutritiv toxische Leberzirrhose	31 (15,9 %)	12 (26,7 %)	43 (17,9 %)	0,203
Lebertumore	33 (17,0 %)	6 (13,3 %)	39 (16,2 %)	0,384
Posthepatitische Zirrhosen	59 (30,3 %)	11 (24,4 %)	70 (29,2 %)	0,345
Autoimmune Leberkrankungen	32 (16,4 %)	5 (11,1 %)	37 (15,4 %)	0,481
Akutes Leberversagen	8 (4,1 %)	4 (9,0 %)	12 (5,0 %)	0,278
Stoffwechselerkrankungen	10 (5,1 %)	1 (2,2 %)	11 (4,5 %)	0,463
Zystische Veränderungen	9 (4,6 %)	1 (2,2 %)	10 (4,1 %)	0,690
Sonstige Gallengangserkrankungen	3 (1,5 %)	1 (2,2 %)	4 (1,6 %)	0,507
Gefäßerkrankungen	3 (1,5 %)	1 (2,2 %)	4 (1,6 %)	1,000
Vaskulitis	0	1 (2,2 %)	2 (0,8 %)	0,375
Sonstige Lebererkrankungen	7 (3,6 %)	2 (4,4 %)	9 (3,7 %)	0,673

*In der Tabelle 12 sind auch Mehrfachnennungen aufgeführt, siehe Tabelle 8: Indikation zur Lebertransplantation II, sodass die dargestellte scheinbare Grundgesamtheit an Patienten größer als die reale ist. In der adhärensten Gruppe wurden durch Mehrfachnennungen 195 Fälle eingeschlossen, in der non-adhärensten Gruppe 45 Fälle. Die Prozentangaben beziehen sich auf die jeweils höhere Grundgesamtheit.

Hierbei lässt sich feststellen, dass es keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p > 0,5$) gibt in Bezug auf die zur Lebertransplantation führenden Grunderkrankung und dem postoperativen Adhärenzverhalten.

4.6 Adhärenz/Non-Adhärenz und der Einfluss von Komorbiditäten

4.6.1 Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 13) stellt die kardiovaskulären Risikofaktoren (CVRF: Post-Transplantations-Diabetes mellitus (PTDM), Dyslipoproteinämie, Adipositas, arterielle Hypertonie) vor und nach Lebertransplantation im Hinblick auf das postoperative Adhärenzverhalten tabellarisch dar.

Tab. 13: Kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten

Erkrankung/Klinik		Post-LTX		
		Adhärenz		
		ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)
CVRF (p = 0,843)	ja	103 (71,5 %)	31 (79,5 %)	134 (73,2 %)
	nein	41 (28,5 %)	8 (20,5 %)	49 (26,8 %)

Die im Rahmen dieser Analyse erhobenen CVRF der Patienten vor und nach Lebertransplantation scheinen keinen signifikanten Unterschied zu bieten im Bezug auf das Adhärenz/Non-Adhärenz Verhalten ($p > 0,05$). Es zeigt sich jedoch, dass metabolische Erkrankungen signifikant häufiger unter immunsuppressiver Therapie nach

LTX bei adhärennten im Vergleich zu nicht-adhärennten Patienten auftraten (vgl. Tabelle 14).

Hierbei kam der Fisher's exakt Test zur Anwendung. Dabei wurden die metabolischen Erkrankungen, welche vor Lebertransplantation bestanden, mit denen, die nach der Lebertransplantation eintraten, miteinander verglichen.

Tab. 14: Metabolische Erkrankungen vor und nach Transplantation im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten

Erkrankung/ Klinik		Post-LTX		
		Adhärenz		
		ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)
PTDM (p=0,004)	ja	34 (23,6 %)	11 (28,2 %)	45 (24,6 %)
	nein	110 (76,4 %)	28 (71,8 %)	138 (75,4 %)
Dyslipoproteinämie (p=0,001)	ja	38 (26,4 %)	11 (28,2 %)	49 (26,8 %)
	nein	106 (73,4 %)	28 (15,3 %)	134 (73,2 %)
Adipositas (p=0,000)	ja	27 (18,8 %)	7 (18,0 %)	34 (18,6 %)
	nein	117 (81,2 %)	32 (82,0 %)	149 (81,4 %)
Arterielle Hypertonie (p=0,000)	ja	71 (49,3 %)	19 (48,7 %)	90 (49,2 %)
	nein	73 (50,7 %)	20 (51,3 %)	93 (50,8 %)

PTDM, post-Transplantation Diabetes mellitus

4.6.2 Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: nephrologische Begleiterkrankungen

In der nachfolgenden Tabelle (Tabelle 15) wird die nephrologische Begleitsymptomatik vor und nach Lebertransplantation aufgelistet.

Tab. 15: Nephrologische Symptomatik vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz

Erkrankung/Klinik		Post-LTX		
		Adhärenz		
		ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)
Nephrologische Begleiterscheinungen (p=0,000)	ja	63 (43,8 %)	16 (41,0 %)	79 (43,2 %)
	nein	81 (56,2 %)	23 (59,0 %)	104 (56,8 %)
Niereninsuffizienz (p=0,000)	ja	63 (43,8 %)	16 (41,0 %)	79 (43,2 %)
	nein	81 (56,2 %)	23 (59,0 %)	104 (56,8 %)
Glomerulonephritis*	ja	2 (1,4 %)	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
	nein	142 (98,6 %)	39 (100 %)	181 (98,9 %)

*nicht auswertbar wegen niedriger Grundgesamtheit

Die im Rahmen dieser Analyse erhobenen Daten zu den nephrologischen Begleiterkrankungen der Patienten vor und nach Lebertransplantation weisen einen signifikanten Unterschied in ihrer Inzidenz vor und nach der Lebertransplantation (p=0,000) auf.

Da bei den meisten Patienten nur der Serumkreatininwert und nicht die Kreatininclearance vor der Transplantation bestimmt wurde, wurde zur Definition der Nierenfunktionseinschränkung ein Serumkreatininspiegel von >1,2 mg/dl festgelegt. Dieser entspricht nach laborinternen Vorgaben des Instituts für Biochemie am Universitätsklinikum Bonn einem Wert am oberen Referenzbereich der Norm. Während

des Beobachtungszeitraums sind 1098 Serum-Kreatininwertbestimmungen erfolgt. In 447 Fällen wurde der Kreatininwert zwischen 1,2 und 1,9 mg/dl gemessen, in 93 Fällen zwischen 2,0 und 5,9 mg/dl und in 11 Fällen lag der Kreatininwert zwischen 6,0 und 12,0 mg/dl (vergleiche Tabelle 49 und Abbildung 17). Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied der Nierenfunktion bei adhärennten zu non-adhärennten Leber-transplantierten.

Zusammenfassend fanden sich in unserem Patientengut eine vermehrte Inzidenz kardiovaskulärer Risikofaktoren sowie ein gehäuftes Vorkommen von Nierenfunktionsbeeinträchtigungen unter immunsuppressiver Therapie, allerdings bestand keine Abhängigkeit vom Adhärenzverhalten.

4.6.3 Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: neurologische und psychiatrische Begleiterkrankungen

Die nachfolgenden Tabellen fassen die neurologischen (Tabelle 16) und psychiatrischen Begleiterkrankungen (Tabelle 17) vor und nach Lebertransplantation zusammen.

Tab. 16: Neurologische Begleiterscheinungen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten

Erkrankung/ Klinik		Prä-LTX			Post-LTX		
		Adhärenz			Adhärenz		
		ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)	ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)
Neurologische Begleit- erscheinungen	ja	50 (34,7 %)	12 (30,8 %)	62 (33,9 %)	51 (35,4 %)	24 (61,5 %) p=0,005	75 (41,0 %)
	nein	94 (65,3 %)	27 (69,2 %)	121 (66,1 %)	93 (64,6 %)	15 (38,5 %)	108 (59,0 %)
Myalgien	ja	1 (0,7 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	11 (7,6 %)	0 (0,0 %)	11 (6,0 %)
	nein	143 (99,3 %)	39 (100 %)	182 (99,5 %)	133 (92,4 %)	39 (100 %)	172 (94,0 %)
Tremor	ja	36 (25,0 %)	10 (25,6 %)	46 (25,1 %)	10 (6,9 %)	2 (5,1 %)	12 (6,6 %)

	nein	108 (75,0 %)	29 (74,4%)	137 (74,9 %)	134 (93,1 %)	37 (94,9 %)	171 (93,4 %)
Schwindel	ja	0 (0,0 %)	0 (0,0%)	0 (0,0 %)	6 (4,2 %)	4 (10,3%)	10 (5,5 %)
	nein	144 (100 %)	39 (100 %)	183 (100 %)	138 (95,8 %)	35 (89,7 %)	173 (94,5 %)
Cephalgien	ja	3 (2,1 %)	0 (0,0 %)	3 (1,6 %)	13 (9,0 %)	6 (15,4 %)	19 (10,4 %)
	nein	141 (97,9 %)	39 (100 %)	180 (98,4 %)	131 (91,0 %)	33 (84,6 %)	164 (89,6 %)
Cerebrale Infarkte	ja	4 (2,7 %)	2 (5,1 %)	6 (3,3 %)	3 (2,1 %)	1 (2,6 %)	4 (2,2%)
	nein	140 (97,2 %)	37 (94,9 %)	177 (96,7 %)	141 (97,9 %)	38 (97,4 %)	179 (97,8 %)
Polyneuropathie	ja	2 (1,4 %)	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)	24 (16,7 %)	12 (30,8 %) p=0,050	36 (19,7 %)
	nein	142 (98,6 %)	39 (100 %)	181 (98,9 %)	120 (83,3 %)	27 (69,2 %)	147 (80,3 %)
Krampfereignisse	ja	3 (2,1 %)	0 (0,0 %)	3 (1,6 %)	7 (4,9 %)	6 (15,4 %) p=0,034	13 (7,1%)
	nein	141 (97,9 %)	39 (100 %)	180 (98,4 %)	137 (95,1 %)	33 (84,6 %)	170 (92,9 %)

In der ersten Zeile sind alle lebertransplantierten Patienten mit oder ohne neurologische Begleiterkrankungen zusammengefasst. Die nachfolgenden Zeilen beinhalten Mehrfachnennungen, so dass die numerische Nennung der Beschwerden die Gesamtzahl an Patienten übersteigt.

Im untersuchten Patientenkollektiv zeigt sich, dass nach der Lebertransplantation tendenziell mehr neurologische Beschwerden im Vergleich zu der Zeit vor der Transplantation auftreten, der Unterschied aber keine Signifikanz erreicht ($p > 0,05$). Im Einzelnen waren vermehrt Myalgien, Schwindel, Cephalgien, polyneuropathische Beschwerden sowie Krampfereignisse zu verzeichnen. Hingegen trat deutlich seltener Schwindel auf als mögliches Symptom der hepatischen Enzephalopathie bei dekompensierter Leberzirrhose vor Transplantation.

Hingegen zeigten die erhobenen Daten, dass neurologische Begleiterscheinungen einen deutlichen signifikanten Unterschied im Bezug auf das postoperative Adhärenz/Non-Adhärenzverhalten ($p=0,005$) aufweisen. Hier litt die non-adhärente Patientengruppe vermehrt an neurologischen Begleiterscheinungen unter immunsuppressiver Therapie (Krampfeignisse $p=0,034$; Polyneuropathie $p=0,050$).

Darüberhinaus lässt sich feststellen, dass das postoperative Adhärenz-/Non-Adhärenzverhalten bei Patienten, die bereits präoperativ an einer neurologischen Erkrankung litten, nicht wesentlich beeinflusst wurde. Hingegen wirkt sich bei Patienten, die unter immunsuppressiver Therapie eine neurologische Symptomatik (z. B. Polyneuropathie, cerebrale Krampfeignisse) entwickeln, diese negativ auf das Adhärenzverhalten aus.

Tab. 17: Psychiatrische Begleiterscheinungen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten

Erkrankung/ Klinik		Prä-LTX			Post-LTX		
		Adhärenz			Adhärenz		
		ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)	ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)
Psychiatrische Begleit- erscheinungen	ja	42 (29,2 %)	9 (23,1 %)	51 (27,9 %)	53 (36,8 %)	25 (64,1 %) p=0,003	78 (42,6 %)
	nein	102 (70,3 %)	30 (76,9 %)	132 (72,1 %)	91 (63,2 %)	14 (35,6 %)	105 (57,4 %)
Schlafstörung	ja	36 (25,0 %)	10 (25,6%)	46 (25,1 %)	30 (20,8 %)	13 (33,3 %)	43 (23,5 %)
	nein	108 (75,0 %)	29 (74,4 %)	137 (74,9 %)	114 (79,2 %)	26 (66,7 %)	140 (76,5 %)
Belastungs- störung (p=0,003)	ja	2 (1,4 %)	0 (0, %)	2 (1,1 %)	20 (13,9 %)	12 (30,8 %) p=0,019	32 (17,5 %)
	nein	142 (98,6 %)	39 (100 %)	181 (98,9 %)	124 (86,1 %)	27 (69,2 %)	151 (82,5 %)
	ja	0	1	1	19	4	23

Müdigkeit, Antriebs- losigkeit, psycho- vegetative Erschöpfung		(0,0%)	(0,0 %)	(0,5 %)	(13,2 %)	(10,3 %)	(12,6 %)
	nein	144 (100 %)	38 (100 %)	182 (99,5 %)	125 (86,8 %)	35 (89,7 %)	160 (87,4 %)
Angststörung (p=0,043)	ja	2 (1,4 %)	0 (0,0%)	2 (1,1 %)	3 (2,1 %)	1 (2,6 %)	4 (2,2 %)
	nein	142 (98,6 %)	39 (100 %)	181 (98,9 %)	141 (97,9 %)	38 (97,4 %)	179 (97,8 %)
Depression (p=0,042)	ja	9 (6,3 %)	4 (10,3 %)	13 (7,1 %)	18 (20,8 %)	12 (30,9 %) p =0,013	30 (16,4 %)
	nein	135 (93,8 %)	35 (89,7 %)	170 (92,9 %)	126 (79,2 %)	27 (69,2 %)	153 (83,6 %)

Mehrfachnennungen von psychiatrischen Beschwerden bezogen auf die eingeschlossenen 183 Patienten sind zu berücksichtigen.

In unserer Untersuchung üben psychiatrische Störungen, die nach Lebertransplantation vermehrt manifest geworden sind, einen hoch signifikanten Einfluss auf das Adhärenz/Non-Adhärenzverhalten der Transplantierten aus ($p=0,003$). Bei den non-adhärennten Patienten manifestieren sich insbesondere vermehrt Belastungsstörungen ($p=0,019$) und Depressionen ($p=0,013$), wobei insgesamt nach der Transplantation per se vermehrt psychiatrische Erkrankungen im Vergleich zu der Zeit vor der Transplantation manifest werden (z. B. Angststörungen [$p=0,043$], Belastungsstörungen [$p=0,003$] sowie Depressionen [$p=0,042$]).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass in der Gruppe der adhärennten Patienten (144 Patienten) 53 Patienten (36,8 %) eine psychiatrische Symptomatik und 51 Patienten (35,4 %) eine neurologische Klinik unter immunsuppressiver Therapie boten. In der Gruppe der non-adhärennten Patienten (39 Patienten) hingegen zeigten 25 Patienten (64,1 %) psychiatrische Nebenwirkungen ($p=0,003$) und 24 Patienten (61,5 %) $p=0,005$ eine neurologische Symptomatik unter immunsuppressiver Therapie nach Lebertransplantation. Das Ergebnis zeigt somit eine gehäufte Inzidenz neurologischer und psychiatrischer Begleiterscheinungen unter immunsuppressiver Therapie nach LTX.

4.6.4 Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: gastrointestinale Begleiterkrankungen

Die nachfolgende Tabelle stellt die Manifestationen im Gastrointestinaltrakt vor und nach Lebertransplantation im Hinblick auf das postoperative Adhärenz/Non-Adhärenzverhalten tabellarisch dar (Tabelle 18). Gastrointestinale Störungen unter immunsuppressiver Therapie treten in unserem Patientengut nach der Transplantation tendenziell häufiger auf als vor der prätransplantationem ($p=0,047$).

Tab. 18: Gastrointestinale-Begleiterkrankungen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz

Erkrankung/ Klinik		Prä-LTX			Post-LTX		
		Adhärenz			Adhärenz		
		ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)	ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)
Gastro- intestinale Begleiter- scheinungen ($p=0,047$)	ja	52 (36,1 %)	16 (41,0 %)	68 (37,2 %)	68 (47,2 %)	27 (69,2 %) p=0,019	95 (51,9 %)
	nein	92 (63,9 %)	23 (59,0 %)	115 (62,8 %)	76 (52,8 %)	12 (30,8 %)	88 (48,1 %)
Diarrhoen ($p=0,749$)	ja	10 (6,9 %)	1 (2,6 %)	11 (6,0 %)	50 (34,7 %)	17 (43,6 %)	116 (63,4 %)
	nein	134 (93,1 %)	38 (97,4 %)	172 (94,0 %)	94 (65,3 %)	22 (56,4 %)	67 (36,6 %)
Gastritis	ja	32 (22,2 %)	14 (35,9 %)	46 (25,1 %)	8 (5,6 %)	9 (23,1 %) p=0,003	17 (9,3 %)
	nein	112 (77,8 %)	25 (64,1 %)	137 (74,9 %)	136 (94,4 %)	30 (76,9 %)	166 (90,7 %)
Colitis ulzerosa	ja	10 (6,9 %)	1 (2,6 %)	11 (6,0 %)	1 (0,7 %)	1 (2,6 %)	2 (1,1 %)
	nein	134 (94,4 %)	38 (97,4 %)	172 (94,0 %)	143 (99,3 %)	38 (97,4 %)	181 (98,9 %)

Appetit- losigkeit, Nausea, Vomitus	ja	6 (4,2 %)	3 (7,7 %)	9 (4,9 %)	8 (5,6 %)	3 (7,7 %)	11 (6,0 %)
	nein	138 (95,8 %)	36 (92,3 %)	174 (95,1 %)	136 (94,4 %)	36 (92,3 %)	172 (94,0 %)
Ulzera	ja	8 (5,6 %)	3 (7,7 %)	11 (6,0 %)	7 (4,9 %)	4 (10,3 %)	11 (6,0 %)
	nein	136 (94,4 %)	36 (92,3 %)	172 (94,0 %)	137 (95,1 %)	35 (89,7 %)	172 (94,0 %)
Reflux- ösophagitis	ja	29 (20,1 %)	14 (35,9 %)	43 (23,5 %)	18 (12,5 %)	8 (20,5 %)	26 (14,2 %)
	nein	115 (79,9 %)	25 (64,1 %)	140 (76,5 %)	126 (87,5 %)	31 (79,5 %)	157 (85,8 %)
Pankreatitis	ja	8 (5,6 %)	1 (2,6 %)	9 (4,9 %)	3 (2,1 %)	1 (2,6 %)	4 (2,2 %)
	nein	136 (94,4 %)	38 (97,4 %)	174 (95,1 %)	141 (97,9 %)	38 (97,4 %)	179 (97,8 %)

Nach diesen Daten beeinflussen gastrointestinale Beschwerden nach LTX signifikant das postoperative Adhärenz/Non-Adhärenzverhalten ($p=0,019$). Unter immunsuppressiver Therapie sind insbesondere bei den non-adhärenenten Patienten nach Lebertransplantation vermehrt Gastritiden ($p=0,003$) zu verzeichnen.

4.6.5 Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: sonstige Erkrankungen

In den nachfolgenden Tabellen wird Bezug genommen auf verschiedene weitere Komorbiditäten wie z. B. mögliche Elektrolytentgleisungen, thromboembolische Ereignisse, Blutbildveränderungen vor und nach Lebertransplantation (Tabellen 19-21). Hierbei traten Elektrolytstörungen nach der Lebertransplantation tendentiell seltener auf als vor der LTX ($p>0,05$). Hingegen fanden sich tendentiell häufiger thromboembolische Ereignisse und vermehrt Blutbildveränderungen nach der LTX als prätransplantationem ($p>0,05$).

Tab. 19: Elektrolytentgleisungen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten

Erkrankung/ Klinik (p>0,05)		Prä-LTX			Post-LTX		
		Adhärenz (p>0,05)			Adhärenz (p>0,05)		
		ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)	ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)
Elektrolyt- entgleisungen	ja	36 (25,0 %)	10 (25,6 %)	46 (25,1 %)	27 (18,8 %)	7 (19,9 %)	34 (18,6 %)
	nein	108 (75,0 %)	29 (74,4 %)	137 (74,9 %)	117 (81,3 %)	32 (82,1 %)	149 (81,4 %)

Tab. 20: Thromboembolische Ereignisse vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten

Erkrankung/ Klinik (p>0,05)		Prä-LTX			Post-LTX		
		Adhärenz (p>0,05)			Adhärenz (p>0,05)		
		ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)	ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)
Thrombo- embolische Begleit- erscheinungen	ja	4 (2,8 %)	0 (0,0 %)	4 (2,2 %)	19 (13,2 %)	7 (19,9 %)	26 (14,2 %)
	nein	140 (97,2 %)	39 (100 %)	179 (97,8 %)	125 (86,8 %)	32 (82,1 %)	157 (85,8 %)

Zu den thromboembolischen Ereignissen zählten tiefe Beinvenenthrombose, Pfortaderthrombose und Lungenembolien.

Tab. 21: Blutbildveränderungen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten

Erkrankung/ Klinik (p>0,05)		Prä-LTX			Post-LTX		
		Adhärenz (p>0,05)			Adhärenz (p>0,05)		
		ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)	ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)
Blutbild- veränderungen	ja	5 (3,5 %)	3 (7,7 %)	8 (4,4 %)	19 (13,2 %)	9 (23,1 %)	28 (15,3 %)
	nein	139 (96,5 %)	36 (92,3 %)	175 (95,6 %)	125 (86,8 %)	30 (76,9 %)	155 (84,7 %)

Zu den Blutbildveränderungen zählten: Anämie (Eisenmangel-, renale- und hämolytische), Thrombozytopenie, Panzytopenie, Leukopenie, Polyglobulie.

Die im Rahmen dieser Analyse erfassten Daten zu Elektrolytstörungen, thromboembolischen Ereignissen und Blutbildveränderungen weisen keinen Zusammenhang mit dem Adhärenzverhalten (p>0,05) auf.

4.6.6 Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: dermatologische Begleiterkrankungen

Die nachfolgende Tabelle (Tabelle 22) fasst die dermatologischen Manifestationen vor und nach Lebertransplantation im Hinblick auf das postoperative Adhärenz/Non-Adhärenzverhalten zusammen.

Tab. 22: Dermatologische Manifestationen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz

Erkrankung/ Klinik		Prä-LTX			Post-LTX		
		Adhärenz			Adhärenz		
		ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)	ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)
Dermato- logische Begleiter- scheinungen	ja	6 (4,2 %)	5 (12,8 %)	11 (6,0 %)	39 (27,1 %)	11 (28,2 %)	50 (27,3 %)
	nein	138 (95,8 %)	34 (87,2 %)	172 (94,0 %)	105 (72,9 %)	28 (71,8 %)	133 (72,7 %)
Pruritus	ja	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)	1 (0,5 %)	14 (9,7 %)	1 (2,6 %)	15 (8,2 %)
	nein	144 (100 %)	38 (97,4 %)	182 (99,5 %)	130 (90,3 %)	38 (97,4 %)	168 (91,8 %)
Psoriasis vulgaris	ja	4 (2,8 %)	2 (5,1 %)	6 (3,3 %)	2 (1,4 %)	1 (2,6 %)	3 (1,6 %)
	nein	140 (97,2 %)	37 (94,9 %)	177 (96,7 %)	142 (98,6 %)	38 (97,4 %)	180 (98,4 %)
Erysipel (p=0,044)	ja	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)	1 (0,5 %)	6 (4,2 %)	2 (5,1 %)	8 (4,4 %)
	nein	144 (100 %)	38 (97,4 %)	182 (99,5 %)	138 (95,8 %)	37 (94,9 %)	175 (95,6 %)
Haarausfall	ja	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (1,4 %)	2 (5,1 %)	4 (2,2 %)
	nein	144 (100 %)	39 (100 %)	183 (100 %)	142 (98,6 %)	37 (94,9 %)	179 (97,8 %)
Akne	ja	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (2,1 %)	0 (0,0 %)	3 (1,6 %)
	nein	144 (100 %)	39 (100 %)	183 (100 %)	141 (97,9 %)	39 (100 %)	180 (98,4 %)
Schwitzen	ja	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (1,4 %)	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
	nein	144 (100 %)	39 (100 %)	183 (100 %)	142 (98,6 %)	39 (100 %)	181 (98,9 %)
Gut-/bösaartige Hauttumore	ja	2 (1,4 %)	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)	9 (6,3 %)	3 (7,7 %)	12 (6,6 %)

	nein	142 (98,6 %)	39 (100 %)	181 (98,9 %)	135 (93,8 %)	36 (92,3 %)	171 (93,4 %)
Naevuszell Naevi	ja	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)	1 (0,5 %)	3 (2,1 %)	2 (5,1 %)	5 (2,7 %)
	nein	144 (100 %)	38 (97,4 %)	181 (99,5 %)	141 (97,9 %)	37 (94,9 %)	178 (97,3 %)
Exanthem, Ausschlag	ja	1 (0,7 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	8 (5,6 %)	3 (7,7 %)	11 (6,0 %)
	nein	143 (99,3 %)	39 (100 %)	182 (99,5 %)	136 (94,4 %)	36 (92,3 %)	172 (94,0 %)
Vitiligo	ja	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)	1 (0,5 %)	2 (1,4 %)	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)
	nein	144 (100 %)	38 (97,4 %)	181 (99,5 %)	142 (98,6 %)	39 (100 %)	181 (98,9 %)

Zu den gut-/bzw- bösartigen Hauttumore zählten: Lipome, Hämangiome, Fibrome, Basaliome, M. Bowen, Plattenepithel-CA an der Haut. Bei einzelnen Patienten wurden mehrere verschiedene dermatologische Veränderungen festgestellt und getrennt in der Auflistung erfasst.

Aus dieser Analyse resultiert zwar ein vermehrtes Auftreten dermatologischer Nebenwirkungen unter immunsuppressiver Therapie. Jedoch kann kein Zusammenhang mit dem Adhärenzverhalten gefunden werden ($p > 0,05$).

4.6.7 Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: opportunistische Infektionen und sonstige Infektionen

Die nachfolgenden Tabellen stellen die opportunistischen Infektionen sowie die urologischen Begleiterscheinungen vor und nach Lebertransplantation im Hinblick auf das postoperative Adhärenzverhalten tabellarisch dar (Tabelle 23-24).

Tab. 23: Opportunistische Infektionen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten

Erkrankung/ Klinik (p>0,05)		Prä-LTX			Post-LTX		
		Adhärenz (p>0,05)			Adhärenz (p>0,05)		
		ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)	ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)
Opportunistische Infektionen	ja	2 (1,4 %)	2 (5,1 %)	4 (2,2 %)	61 (42,4 %)	21 (46,2 %)	82 (44,8 %)
	nein	142 (98,6 %)	37 (94,9 %)	179 (97,8 %)	83 (57,6 %)	18 (20,5 %)	101 (55,2 %)
Hepatitis A	ja	2 (1,4 %)	2 (5,1 %)	4 (2,2 %)	1 (0,7 %)	1 (2,6 %)	2 (1,1 %)
	nein	142 (98,6 %)	37 (94,9 %)	179 (97,8 %)	143 (99,3 %)	38 (97,4 %)	181 (98,9 %)
Hepatitis E	ja	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (1,4 %)	2 (5,1 %)	4 (2,2 %)
	nein	144 (100 %)	39 (100 %)	183 (100 %)	142 (98,6 %)	37 (94,9 %)	179 (97,8 %)
Soor	ja	0 (0,0 %)	1 (0,0 %)	1 (0,5 %)	13 (9,0 %)	5 (12,8 %)	18 (9,8 %)
	nein	144 (100 %)	38 (97,4 %)	182 (99,5 %)	131 (91,0 %)	34 (87,2 %)	165 (90,2 %)
EBV	ja	3 (2,1 %)	0 (0,0 %)	3 (1,6 %)	7 (4,9 %)	3 (7,7 %)	10 (5,5 %)
	nein	141 (97,9 %)	39 (100 %)	180 (98,4 %)	137 (95,1 %)	36 (92,3 %)	173 (94,5 %)
CMV	ja	1 (0,7 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	31 (21,5 %)	12 (30,8 %)	43 (23,5 %)

	nein	143 (99,3 %)	39 (100 %)	182 (99,5 %)	113 (78,5 %)	27 (69,2 %)	140 (76,5 %)
Herpes zoster	ja	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	15 (10,4 %)	4 (10,3 %)	19 (10,4 %)
	nein	144 (100 %)	39 (100 %)	183 (100 %)	129 (89,6 %)	35 (89,7 %)	164 (89,6 %)
Herpes simplex	ja	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	7 (4,9 %)	2 (5,1 %)	9 (4,9 %)
	nein	144 (100 %)	39 (100 %)	183 (100 %)	137 (95,1 %)	37 (94,9 %)	174 (95,1 %)
Mykose	ja	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	6 (4,2 %)	1 (2,6 %)	7 (3,8 %)
	nein	144 (100 %)	39 (100 %)	183 (100 %)	138 (95,8 %)	38 (97,4 %)	176 (96,2 %)

EBV, Ebstein-Barr-Virus. CMV, Cytomegalie-Virus. Die Tabelle inkludiert Mehrfachnennungen von Infektionen bei einem Patienten.

Ein gehäuftes Auftreten von opportunistischen Infektionen unter immunsuppressiver Therapie nach Lebertransplantation konnte beobachtet werden. Knapp 45 % der Patienten waren an opportunistischen Infektionen erkrankt, vor der Lebertransplantation waren es nur 2 %, wobei non-adhärentes Verhalten nicht zu gehäuften Infektionen führte. Tendentiell lagen die Erkrankungsraten bei Patienten mit adhärenthem Verhalten höher.

4.6.8 Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: urologische Begleiterkrankungen

Tab. 24: Urologische und (gynäkologische) Begleiterkrankungen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten

Erkrankung/ Klinik (p>0,05)		Prä-LTX			Post-LTX		
		Adhärenz (p>0,05)			Adhärenz (p>0,05)		
		ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)	ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)
Urologische Begleiter- scheinungen	ja	6 (4,2 %)	1 (2,6 %)	7 (3,8 %)	33 (22,9 %)	10 (25,6 %)	43 (23,5 %)
	nein	138 (95,8 %)	38 (97,4 %)	176 (9,2 %)	111 (77,1 %)	29 (74,4 %)	140 (76,5 %)
Blasenent- leerungs- störungen	ja	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	2 (1,4 %)	2 (5,1 %)	4 (2,2 %)
	nein	144 (100 %)	39 (100 %)	183 (100 %)	142 (98,6 %)	37 (94,9 %)	179 (97,8 %)
Rezidivierende Harnwegs- infekte	ja	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	15 (10,4 %)	5 (12,8 %)	20 (10,9 %)
	nein	144 (100 %)	39 (100 %)	183 (100 %)	129 (89,6 %)	34 (87,3 %)	163 (89,1 %)
Erektile Dysfunktion	ja	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	5 (3,5 %)	0 (0,0 %)	5 (2,7 %)
	nein	144 (100 %)	39 (100 %)	183 (100 %)	139 (96,5 %)	39 (100 %)	178 (97,8 %)
Epidyditis	ja	2 (1,4 %)	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)	1 (0,7 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)
	nein	142 (98,6 %)	39 (100 %)	181 (98,9 %)	143 (99,3 %)	39 (100 %)	182 (99,5 %)
Prostata- hyperplasie	ja	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	12 (8,3 %)	2 (5,1 %)	14 (7,7 %)
	nein	144 (100 %)	39 (100 %)	183 (100 %)	132 (91,7 %)	37 (94,9 %)	169 (92,3 %)

Im untersuchten Patientenkollektiv kommt es vermehrt zum Auftreten von urologischen, urogynäkologischen oder gynäkologischen Beschwerden. Auffällig ist das gehäufte Auftreten einer Prostatahyperplasie sowie von rezidivierenden Harnwegsinfektionen nach der Transplantation. In Hinblick auf das gehäufte Auftreten einer Prostatahyperplasie ist dies eher als Zufallsbefund zu werten und korreliert nicht mit der stattgehabten immunsuppressiven Therapie. In der Literatur wird diesbezüglich ein exponentieller Anstieg der Häufigkeit etwa auf 50 % in der 5. Lebensdekade beschrieben.

Auch in diesen Analysen fällt auf, dass ein höherer prozentualer Anteil an non-adhärennten Patienten unter immunsuppressiver Therapie urologische Begleiterkrankungen aufweist. Eine statistische Signifikanz ist jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht anzugeben.

4.6.9 Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: orthopädische Begleiterkrankungen

Die nachfolgende Tabelle fasst die orthopädischen Begleiterscheinungen vor und nach Lebertransplantation im Hinblick auf das postoperative Adhärenzverhalten zusammen (Tabelle 25).

Tab. 25: Orthopädische Begleiterkrankungen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten

Erkrankung/ Klinik		Prä-LTX			Post-LTX		
		Adhärenz			Adhärenz		
		ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)	ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)
Orthopädische Begleiter- scheinungen (p<0,05)	ja	2 (1,4 %)	0 (0,0 %)	2 (1,1 %)	42 (29,2 %)	22 (56,4 %) p=0,002	64 (35,0 %)
	nein	142 (98,6 %)	39 (100 %)	181 (98,9 %)	102 (70,8 %)	17 (43,6 %)	119 (65,0 %)
Arthralgien	ja	1 (0,7 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	17 (11,8 %)	4 (89,7 %)	21 (11,5 %)
	nein	143 (99,3 %)	39 (100 %)	182 (99,5 %)	127 (88,2 %)	35 (71,8 %)	162 (88,5 %)
Osteoporose	ja	1 (0,7 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	29 (20,1 %)	21 (53,8 %) p=0,000	50 (27,3 %)
	nein	143 (99,3 %)	39 (100 %)	182 (99,5 %)	115 (79,9 %)	18 (46,2 %)	133 (72,7 %)

Mehrfachnennungen der Beschwerden bei einem Patienten sind bei der Interpretation der Zahlen zu beachten.

Diese Datenanalyse zeigt, dass es posttransplantationem signifikant zum vermehrten Auftreten von orthopädischen Beschwerden kommt, hier erfasst unter anderem als Arthralgien oder Beschwerden im Rahmen einer Osteoporose. Gerade non-adhärente Patienten unter immunsuppressiver Therapie scheinen in unserer Kohorte vermehrt an orthopädischen Beschwerden zu leiden. Führend sind hier die osteoporotisch bedingten Beschwerden, wo sich ein hoch signifikanter Zusammenhang zu non-adhärentem Verhalten zeigt (p=0,000).

4.6.10 Adhärenz/Non-Adhärenz in Assoziation mit Komorbiditäten: ophthalmologische Begleiterkrankungen sowie Begleiterkrankungen im Hals-, Nasen- und Ohrenbereich

Schließlich werden in den nachfolgenden Tabellen die Begleiterkrankungen im Hals-, Nasen-, Ohren-Bereich sowie ophthalmologische Begleiterscheinungen vor und nach Lebertransplantation im Hinblick auf das postoperative Adhärenzverhalten zusammengefasst.

Tab. 26: HNO-Begleiterkrankungen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten

Erkrankung/ Klinik		Prä-LTX			Post-LTX		
		Adhärenz			Adhärenz		
		ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)	ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)
HNO Begleiter- scheinungen	ja	0 (0,0 %)	1 (2,6 %)	1 (0,5 %)	15 (10,4 %)	6 (15,4 %)	21 (11,5 %)
	nein	144 (100 %)	38 (97,4 %)	182 (99,5 %)	129 (89,6 %)	33 (84,6 %)	162 (88,5 %)
Tinnitus	ja	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	5 (3,5 %)	2 (5,1 %)	7 (3,8 %)
	nein	144 (100 %)	39 (100 %)	183 (100 %)	139 (96,5 %)	37 (94,9 %)	176 (96,2 %)
Sinusitis	ja	1 (0,7 %)	1 (2,6 %)	2 (1,1 %)	2 (1,4 %)	3 (7,7 %) p=0,033	5 (2,7 %)
	nein	143 (99,3 %)	38 (97,4 %)	181 (98,9 %)	142 (98,6 %)	36 (92,3 %)	178 (97,3 %)
Aphten	ja	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	6 (4,2 %)	2 (5,2 %)	8 (4,4 %)
	nein	144 (100 %)	39 (100 %)	183 (100 %)	138 (95,8 %)	37 (94,9 %)	175 (95,6 %)
Gingivitis	ja	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (2,1 %)	2 (5,1 %)	5 (2,7 %)
	nein	144 (100 %)	39 (100 %)	183 (100 %)	141 (97,9 %)	37 (94,9 %)	178 (97,8 %)

Bei den transplantierten Patienten kommt es gehäuft zu Beschwerden aus dem HNO-Bereich. Hierbei treten führend Tinnitus, Aphthen im Mund und eine Gingivitis aus. Diese Effekte sind am ehesten einer medikamenten-toxischen Wirkung der Immunsuppressiva zuzuordnen. Es zeigte sich jedoch kein relevanter Zusammenhang dieser Beschwerden mit einem Non-Adhärenzverhalten der Patienten ($p > 0,05$). Lediglich wiesen Patienten mit rezidivierend auftretenden Sinusitiden statistisch gehäuft ein non-adhärentes Verhalten ($p=0,033$) auf, wobei aufgrund der niedrigen Fallzahl eine zuverlässige statistische Auswertbarkeit nicht sinnvoll ist.

Tab. 27: Ophthalmologische Begleiterkrankungen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten

Erkrankung/ Klinik		Prä-LTX			Post-LTX		
		Adhärenz			Adhärenz		
		ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)	ja (n=144)	nein (n=39)	Gesamt (n=183)
Ophthalmologische Begleit- erscheinungen	ja	1 (0,7 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	15 (10,4 %)	8 (20,5 %)	23 (12,6 %)
	nein	143 (99,3 %)	39 (100 %)	182 (99,5 %)	129 (89,6 %)	31 (79,5 %)	160 (87,4 %)
Sehstörung	ja	1 (0,7 %)	0 (0,0 %)	1 (0,5 %)	5 (3,5 %)	4 (10,3 %)	9 (4,9 %)
	nein	143 (99,3 %)	39 (100 %)	182 (99,5 %)	139 (96,5 %)	35 (89,7 %)	174 (95,1 %)
Katarakt	ja	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	11 (7,6 %)	4 (10,3 %)	15 (8,2 %)
	nein	144 (100 %)	39 (100 %)	183 (100 %)	133 (92,4 %)	35 (89,7 %)	168 (91,8 %)
Glaukom	ja	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	1 (0,7 %)	2 (5,1 %) p=0,054	3 (1,6 %)
	nein	144 (100 %)	39 (100 %)	183 (100 %)	143 (99,3 %)	37 (94,9 %)	180 (98,4 %)

Zu den Sehstörungen zählten: Photophobie, allgemeine Visusverschlechterung, Doppelbilder, Nystagmus, verschwommen Sehen, Augenflimmern. Mehrfachnennungen der verschiedenen Beschwerden bei einzelnen Patienten sind zu beachten.

Bei ca. 13 % der transplantierten Patienten wurden ophthalmologische Beschwerden dokumentiert, wohingegen vor der Transplantation nur <1 % der Patienten entsprechende Beschwerden berichtet wurden. Es fanden sich vor allem Beschwerden wie Sehstörungen, das Auftreten eines Kataraktes oder eines Glaukoms. Hier sind vor allem medikamenten-toxische Effekte der eingesetzten Immunsuppressiva einschließlich Steroide als ursächlich anzusehen. Im Hinblick auf Effekte der ophthalmologischen Beschwerden auf das Adhärenzverhalten der Patienten zeigte sich kein relevanter Effekt. Formal statistisch wurde gehäuft das Auftreten von Glaukomen bei nicht-adhärennten Patienten beobachtet. Aufgrund der geringen Fallzahl (n=2) ist dieser Effekt aber nicht sicher verwertbar.

4.7 Therapieumstellung innerhalb beider Patientengruppen Adhärenz/Non-Adhärenz

Aus unterschiedlichen Gründen musste im Beobachtungszeitraum bei einigen Patienten die immunsuppressive Therapie umgestellt werden. In der gesamten Probandengruppe (n=183) wurde die Medikation insgesamt 117 Mal (64,3 %) angepasst. Hierbei erfolgte in der Gruppe der adhärennten Patienten (n=144) eine Umstellung der immunsuppressiven Medikation 88 Mal (61,1 %) und in der Gruppe der non-adhärennten Patienten (n=39) war eine Therapieumstellung signifikant häufiger (n=29, [74,4 %]) zu verzeichnen (p=0,007).

Tab. 28: Therapieumstellung Adhärenz versus Non-Adhärenz

			Adhärenz		Gesamtsumme
			ja	nein	
Umstellung	nein	Anzahl	56	10	66
		% in Adhärenz	38,9 %	25,6 %	36,1 %
Verlauf	ja	Anzahl	88	29	117
		% in Adhärenz	61,1 %	74,4 %	63,9 %
Gesamtsumme	Anzahl		144	39	183
	% in Adhärenz		100,0 %	100,0 %	100,0 %

4.7.1 Immunsuppressive Therapie: Häufigkeit der Umstellung der Behandlungsregime und Assoziation mit adhärentem/non-adhärentem Verhalten

In der Gruppe der adhärennten Patienten (144 Patienten) wurde die immunsuppressive Therapie bei 66 (45,8 %) Patienten lediglich einmal umgestellt, bei 16 (11,1 %) Patienten zweimal, bei 5 (3,5 %) Patienten dreimal und bei 1 (0,7 %) Patienten viermal.

In der Gruppe der non-adhärennten Patienten (39 Patienten) erfolgte die Therapieumstellung bei 14 (35,9 %) Patienten lediglich einmal, bei 11 (28,2 %) Patienten zweimal und bei 4 (10,2 %) Patienten dreimal. Im Vergleich zur Gruppe der adhärennten Patienten waren tendentiell häufiger zwei und mehr Medikamentenumstellungen erforderlich. Dieser Effekt wird besonders in Abbildung 5 deutlich.

Tab. 29: Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten in Abhängigkeit von der Häufigkeit einer Umstellung der immunsuppressiven Therapie

			Häufigkeit der Therapieumstellungen					Gesamt	Therapieumstellung	
			0	1	2	3	4			
Adhärenz	ja	Anzahl	56	66	16	5	1	144	n=88/144 Patienten 61,1 %	
		% innerhalb Adhärenz	38,9 %	45,8 %	11,1 %	3,5 %	0,7 %	100 %		
		% der Gesamtzahl	30,6 %	36,1 %	8,7 %	2,7 %	0,5 %	78,7 %		
	nein	Anzahl	10	14	11	4	0	39		n=29/39 Patienten 74,4 %
		% innerhalb Non-Adhärenz	25,6 %	35,9 %	28,2 %	10,3 %	0,0 %	100 %		
		% der Gesamtzahl	5,5 %	7,7 %	6,0 %	2,2 %	0,0 %	21,3 %		
Gesamt		Anzahl	66	80	27	9	1	183		
		% innerhalb der Gesamtzahl	36,1 %	43,7 %	14,8 %	4,9 %	0,5 %	100,0 %		

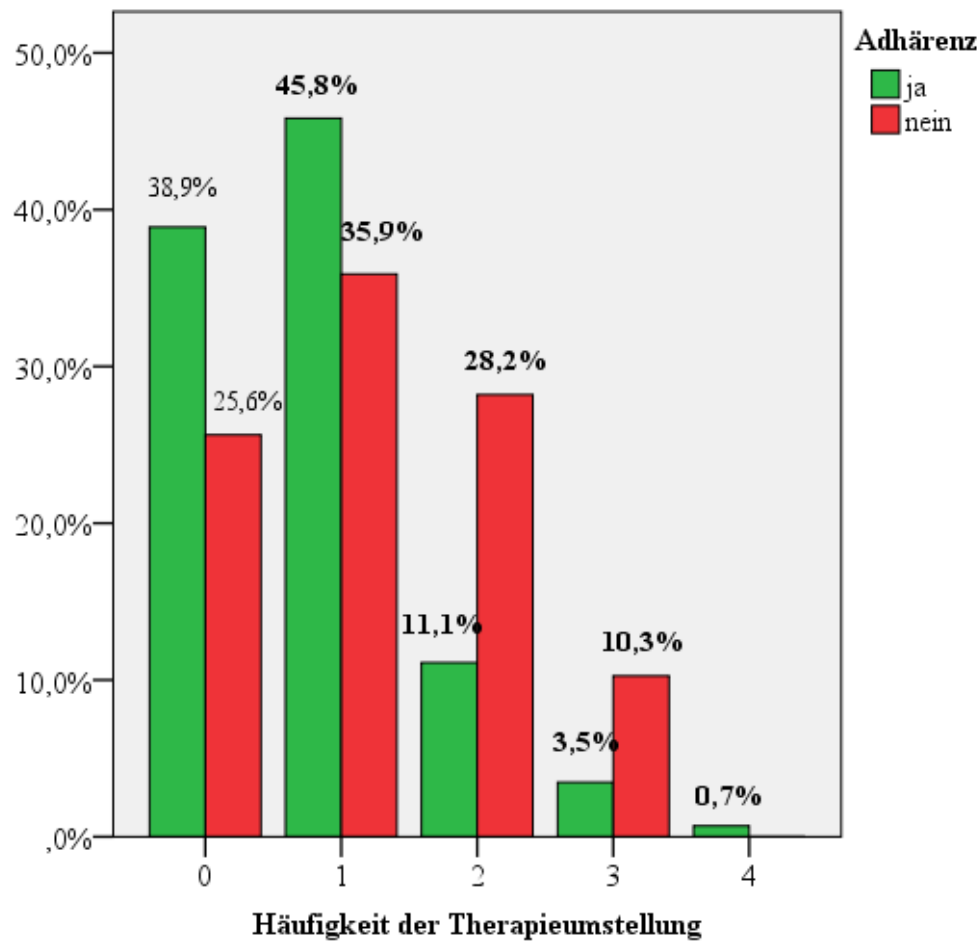


Abb. 5: Häufigkeit der Therapieumstellungen bei adhärentem Verhalten oder non-adhärentem Verhalten

Die Anzahl der Therapieumstellungen ist auf der X-Achse angegeben. Die prozentuale Häufigkeit der zugeordneten Patienten in Abhängigkeit von adhärentem (grüne Balken) oder non-adhärentem Verhalten (rote Balken) ist auf der y-Achse angegeben.

4.7.2 Ursachen für die Therapieumstellung

Die Umstellung der immunsuppressiven Therapie erfolgte aus vielfältigen Gründen. Hierbei waren führend die folgenden Gründe zu verzeichnen: Medikamenten-Nebenwirkungen wie Tacrolimus induzierte Nephropathie (n=37; 20,23 %), neu aufgetretener oder schlecht einstellbarer Diabetes mellitus (n=45; 24,6 %) oder eine arterielle Hypertonie (n=90; 49,2 %). Weitere Gründe für die Therapieumstellung lagen in folgenden Beschwerden begründet: gastrointestinale Beschwerden (n=95; 51,9 %),

Haarausfall (n=4; 2,2 %), Gingivahyperplasie (n=5; 2,7 %), Tremor (n=12; 6,5 %), Parästhesien (n=36; 19,6 %), Muskelschwäche (n=11; 6,0 %), Cephalgien (n=19; 10,4 %), Schlafstörungen (n=43; 23,5 %), Depressionen (n=30; 16,4 %) oder Arthralgien (n=21; 11,4 %).

4.7.3 Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten und Assoziation mit der Art des eingenommenen Immunsuppressivums

Die nachfolgenden Tabellen (Tabellen 30-34) stellen verglichen das jeweils eingesetzte Immunsuppressivum im Hinblick auf das postoperative Adhärenz/Non-Adhärenzverhalten dar.

Tab. 30: Tacrolimus und Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten

		Adhärenz		Gesamt
		ja	nein	
Tacrolimus	Anzahl	53	16	69
	nein % innerhalb von Adhärenz	36,8 %	41,0 %	37,7 %
	Anzahl	91	23	114
	ja % innerhalb von Adhärenz	63,2 %	59,0 %	62,3 %
Gesamt	Anzahl	144	39	183
	% innerhalb von Adhärenz	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tab. 31: Cyclosporin A und Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten

		Adhärenz		Gesamt
		ja	nein	
Cyclosporin A	Anzahl	91	24	115
	nein % innerhalb von Adhärenz	63,2 %	61,5 %	62,8 %
	Anzahl	53	15	68
	ja % innerhalb von Adhärenz	36,8 %	38,5 %	37,2 %
Gesamt	Anzahl	144	39	183
	% innerhalb von Adhärenz	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tab. 32: MMF und Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten

		Adhärenz		Gesamt
		ja	nein	
MMF	Anzahl	53	17	70
	nein % innerhalb von Adhärenz	36,8 %	43,6 %	38,3 %
	Anzahl	91	22	113
	ja % innerhalb von Adhärenz	63,2 %	56,4 %	61,7 %
Gesamt	Anzahl	144	39	183
	% innerhalb von Adhärenz	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tab. 33: Sirolimus und Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten

		Adhärenz		Gesamt
		ja	nein	
Sirolimus	Anzahl	115	27	142
	nein % innerhalb von Adhärenz	79,9 %	69,2 %	77,6 %
	Anzahl	29	12	41
	ja % innerhalb von Adhärenz	20,1 %	30,8 %	22,4 %
Gesamt	Anzahl	144	39	183
	% innerhalb von Adhärenz	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Tab. 34: Azathioprin und Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten

		Adhärenz		Gesamt
		ja	nein	
Azathioprin	Anzahl	142	39	181
	nein % innerhalb von Adhärenz	98,6 %	100,0 %	98,9 %
	Anzahl	2	0	2
	ja % innerhalb von Adhärenz	1,4 %	0,0 %	1,1 %
Gesamt	Anzahl	144	39	183
	% innerhalb von Adhärenz	100,0 %	100,0 %	100,0 %

Eine signifikante Assoziation zwischen der Einnahme eines spezifischen Immunsuppressivums und non-adhärentem Verhalten ist in den vorliegenden Analysen nicht zu eruieren. Lediglich bei Sirolimus fand sich tendentiell bei den untersuchten Patienten etwas häufiger ein non-adhärentes Verhalten. Die Auswertungen bezüglich Azathioprin wurden der Vollständigkeit halber ergänzt, da in den Anfangsjahren der Transplantation Azathioprin als einziges Immunsuppressivum zur Verfügung stand und

bei zwei Patienten eingesetzt wurde. Sie finden aber in der Gesamtauswertung keine Berücksichtigung aufgrund der geringen Fallzahl.

4.8 Ursachen für postoperative Non-Adhärenz

Da in dieser Arbeit ein reines Aktenstudium die Grundlage für die Datenerhebung bildete, konnte lediglich basierend auf der Erhebung von Medikamentenblutspiegeln zu den Zeitpunkten 1 Woche, 3 Monate, 6 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre und 3 Jahre post transplantationem das Adhärenz/Non-Adhärenzverhalten der 183 lebertransplantierten Patienten analysiert werden. Weitere Faktoren zur Adhärenzbestimmung wie z. B. Tablettenkontrolle waren daher nicht anwendbar.

4.9 Immunsuppressive Therapie: Blutspiegelverlauf

Um einen möglichen Zusammenhang der eingenommenen immunsuppressiven Medikation und der gemessenen Blutspiegel im mehrjährigen Verlauf dokumentieren zu können, wurden aus dem Gesamtkollektiv der Patienten, die Cyclosporin A, Tacrolimus oder Sirolimus einnahmen, diejenigen Patienten als Subgruppe herausgenommen, bei denen über einen langen Verlauf Blutspiegel des jeweiligen Immunsuppressivums in der Akte dokumentiert vorlagen. Diese Patienten wurden im Verlauf dann im Hinblick auf ihr Adhärenz-/Non-Adhärenzverhalten analysiert und mögliche Korrelationen mit den gemessenen Blutspiegeln evaluiert. Die Gruppe der Patienten mit langjähriger Cyclosporin-Einnahme umfasste 55 Patienten. Tacrolimus wurde von 91 Patienten über mehrere Jahre eingenommen, Sirolimus von 20 Patienten.

4.9.1 Cyclosporin A-Spiegel im Verlauf

Der festgelegte Cyclosporin A-Talblutspiegel sollte 1-3 Wochen post LTX bzw. nach Therapieeinleitung bei 150-200 ng/ml, nach 3 bis 12 Wochen bei 100-150 ng/ml und ab

dem 4. Monat bei 75-125 ng/ml bzw. in Kombination mit anderen Immunsuppressiva bei 50-70 ng/ml liegen.

Die Tabelle 35 fasst die deskriptive Statistik des Talblutspiegels von Cyclosporin A im Verlauf zusammen.

Tab. 35: Deskriptive Statistik der Cyclosporin A (CyA) Blutalspiegel im Verlauf

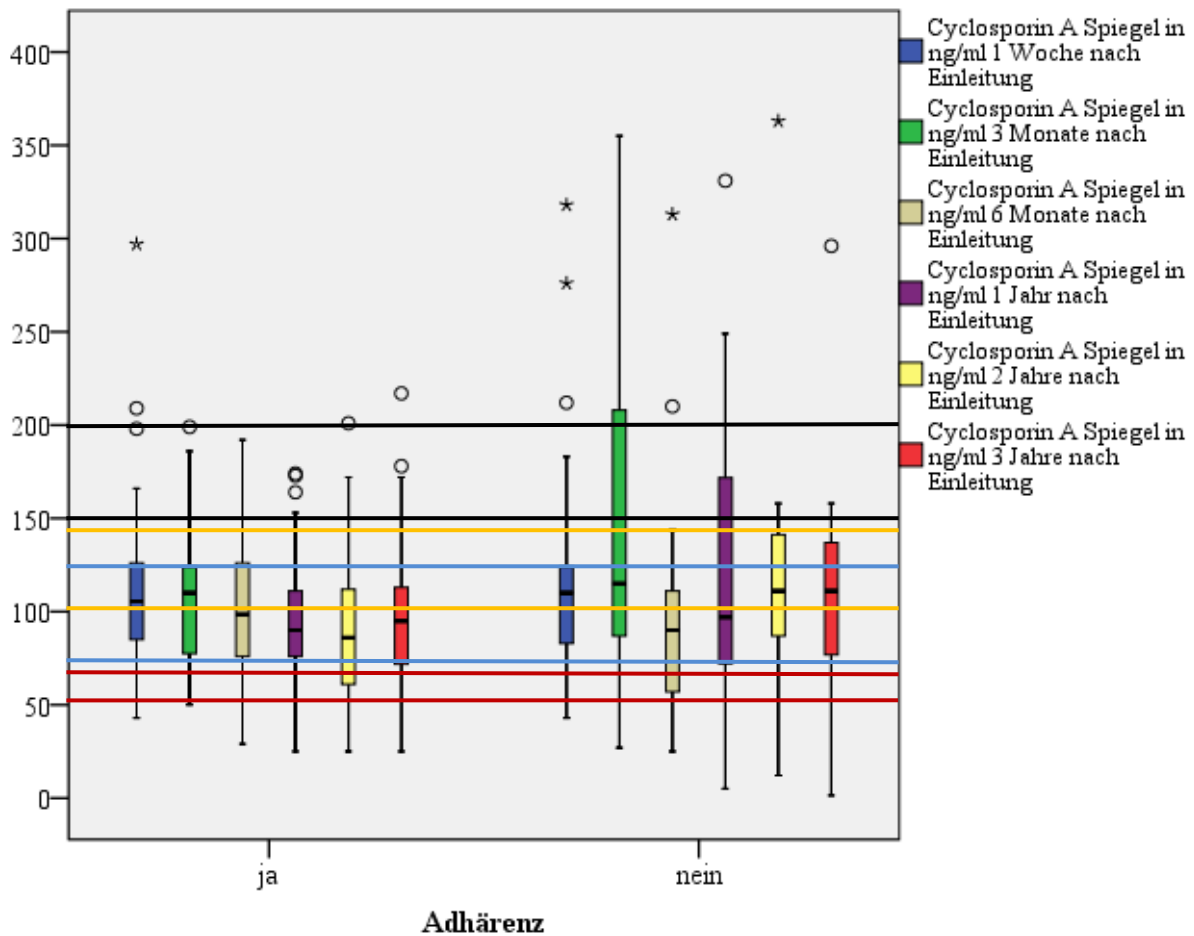
Talspiegel (p=0,370)	Adhärenz	Mittelwert	Standardabweichung	Grund-Gesamtheit (n=183)	95%- Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
CyA 1 Woche nach Einleitung	ja	114,84	48,794	38	105,082	139,054
	nein	129,29	75,207	17		
	Gesamt	119,31	57,902	55		
CyA 3 Monate nach Einleitung	ja	107,17	35,553	38	110,392	157,768
	nein	160,99	137,051	17		
	Gesamt	123,81	84,032	55		
CyA 6 Monate nach Einleitung	ja	105,46	39,949	38	87,959	118,186
	nein	100,68	71,731	17		
	Gesamt	103,99	51,216	55		
CyA 1 Jahr nach Einleitung	ja	94,39	36,879	38	95,184	137,962
	nein	138,76	120,632	17		
	Gesamt	108,10	75,312	55		
CyA 2 Jahre nach Einleitung	ja	91,29	39,379	38	94,313	135,429
	nein	138,45	112,975	17		
	Gesamt	105,87	72,994	55		
CyA 3 Jahre nach Einleitung	ja	94,98	44,810	38	96,481	147,619
	nein	149,12	143,694	17		
	Gesamt	111,71	90,174	55		

In der Zusammenschau der erhobenen Befunde lagen im gesamten Patientenkollektiv die CyA-Blutalspiegel 3 Wochen nach Therapieeinleitung tendenziell unterhalb des empfohlenen Referenzwertes. An den Beobachtungszeitpunkten 3 Monate, 1 Jahr, 2 Jahre und 3 Jahre nach Einleitung bzw. post-LTX wurde der CyA-Talspiegel bei der non-adhärennten Patientengruppe im Vergleich zur adhärennten Patientengruppe

oberhalb des Zielwertes (3 Monate: $160,99 \pm 137,05$ ng/ml, 1 Jahr: $138,76 \pm 120,63$ ng/ml, 2 Jahre: $138,45 \pm 112,98$ ng/ml, 3 Jahre: $149,12 \pm 143,69$ ng/ml) gemessen. Nur nach 6 Monaten nach Einleitung der Cyclosporin A-Therapie bzw. post-LTX wurde der Zielbereich bei der non-adhärennten Patientengruppe erreicht ($100,68 \pm 71,73$ ng/ml). Es zeigte sich, dass bei der non-adhärennten Patientengruppe im Trend die Schwankungsbreite der Standardabweichungen höher ist als bei der adhärennten Gruppe.

In der Gruppe der adhärennten Patienten wurde ab dem 3. Monaten nach Einleitung bzw. post LTX der CyA-Zielspiegel erreicht und blieb während des gesamten Beobachtungszeitraums weitgehend im Referenzbereich.

In der Varianzanalyse für Messwiederholungen zeigt sich in den einzelnen Talspiegelmessungen innerhalb der jeweiligen Gruppen zu bestimmten Messzeitpunkten unabhängig vom Adhärenzverhalten kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,370$). Im Vergleich beider Patientengruppen (adhärennte und non-adhärennte Patienten) fällt hingegen ein statistisch signifikanter Unterschied auf ($p=0,001$) (vgl. auch Abb. 6).

CyA-**Bluttalspiegel ng/ml****Abb. 6:** Cyclosporin A Blutalspiegel im Verlauf

*die schwarzen Linien grenzen den Spiegelzielbereich 1-3 Wochen post LTX bzw. nach Therapieeinleitung bei 150-200 ng/ml ein

**die gelben Linien grenzen den Spiegelzielbereich nach 3 - 12 Wochen post LTX bei 100-150 ng/ml ein

***die blauen Linien grenzen den Spiegelzielbereich nach dem 4. Monat post LTX bei 75-125 ng/ml bzw. die roten Linien den Spiegelzielbereich in Kombination mit anderen Immunsuppressiva bei 50-70 ng/ml ein.

4.9.2 Sirolimus im Verlauf

Der festgelegte Sirolimus-Talblutspiegel sollte in Kombinationstherapie mit Cyclosporin A zwischen 4-12 ng/ml liegen bzw. in der Dualtherapie mit Steroiden zwischen 12-20 ng/ml.

Die Tabelle 36 fasst die deskriptive Statistik des Sirolimus-Bluttalspiegels im Verlauf zusammen.

Tab. 36: Deskriptive Statistik der Sirolimus Blutalterspiegel im Verlauf

Talspiegel (p= 0,282)	Adhärenz	Mittelwert	Standardabweichung	N	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
Sir 1 Woche nach Einleitung	ja	7,815	3,3306	13	4,704	7,554
	nein	4,443	1,7145	7		
	Gesamt	6,635	3,2647	20		
Sir 3 Monate nach Einleitung	ja	9,55	6,353	13	5,171	10,445
	nein	6,07	2,301	7		
	Gesamt	8,33	5,483	20		
Sir 6 Monate nach Einleitung	ja	8,669	4,0842	13	6,392	9,856
	nein	7,579	1,9365	7		
	Gesamt	8,288	3,4647	20		
Sir 1 Jahr nach Einleitung	ja	8,200	3,0381	13	5,855	14,287
	nein	11,943	14,1919	7		
	Gesamt	9,510	8,5315	20		
Sir 2 Jahre nach Einleitung	ja	9,169	4,2001	13	7,272	11,467
	nein	9,570	4,3748	7		
	Gesamt	9,310	4,1502	20		
Sir 3 Jahre nach Einleitung	ja	8,508	3,2956	13	6,768	10,325
	nein	8,586	4,1723	7		
	Gesamt	8,535	3,5154	20		

Sir, Sirolimus

In der Zusammenschau der durchschnittlichen Talspiegel im Blut im gesamten Patientenkollektiv lagen die Blutalterspiegel während aller Beobachtungszeitpunkte weitgehend im Zielbereich. In der Gruppe der adhärennten Patienten wurde der Talspiegel während der Messezeitpunkten nach 1 Woche, nach 3 Monaten und nach 6 Monaten nach Therapieeinleitung etwas höher im Vergleich zu der non-adhärennten Patientengruppe gemessen - bei jedoch noch im Referenzbereich liegenden Werten (1 Woche: $7,83 \pm 3,33$ ng/ml, 3 Monate: $9,55 \pm 6,35$ ng/ml, 6 Monate: $8,67 \pm 4,08$ ng/ml).

Hingegen lag zu den Beobachtungszeitpunkten 1 Jahr, 2 Jahre und 3 Jahre nach Therapieeinleitung der Sirolimus-Talspiegel bei der non-adhärenten Patientengruppe im Vergleich zur adhärennten Patientengruppe etwas höher, jedoch noch innerhalb des angestrebten Zielwertes (1 Jahr: $11,94 \pm 14,19$ ng/ml, 2 Jahre: $9,57 \pm 4,37$ ng/ml, 3 Jahre: $8,59 \pm 4,17$ ng/ml).

In der Varianzanalyse für Messwiederholungen ergibt sich weder zwischen den einzelnen Blutspiegeln, gemessen zu den einzelnen Zeitpunkten nach LTX, kein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,282$) noch im Vergleich der jeweiligen Talspiegel mit der adhärennten und non adhärennten Patientengruppe ($p=0,521$).

Die Abbildung 7 stellt die mittleren Blutspiegel von Sirolimus im Verlauf graphisch dar.

Sir-Blutspiegel

ng/ml

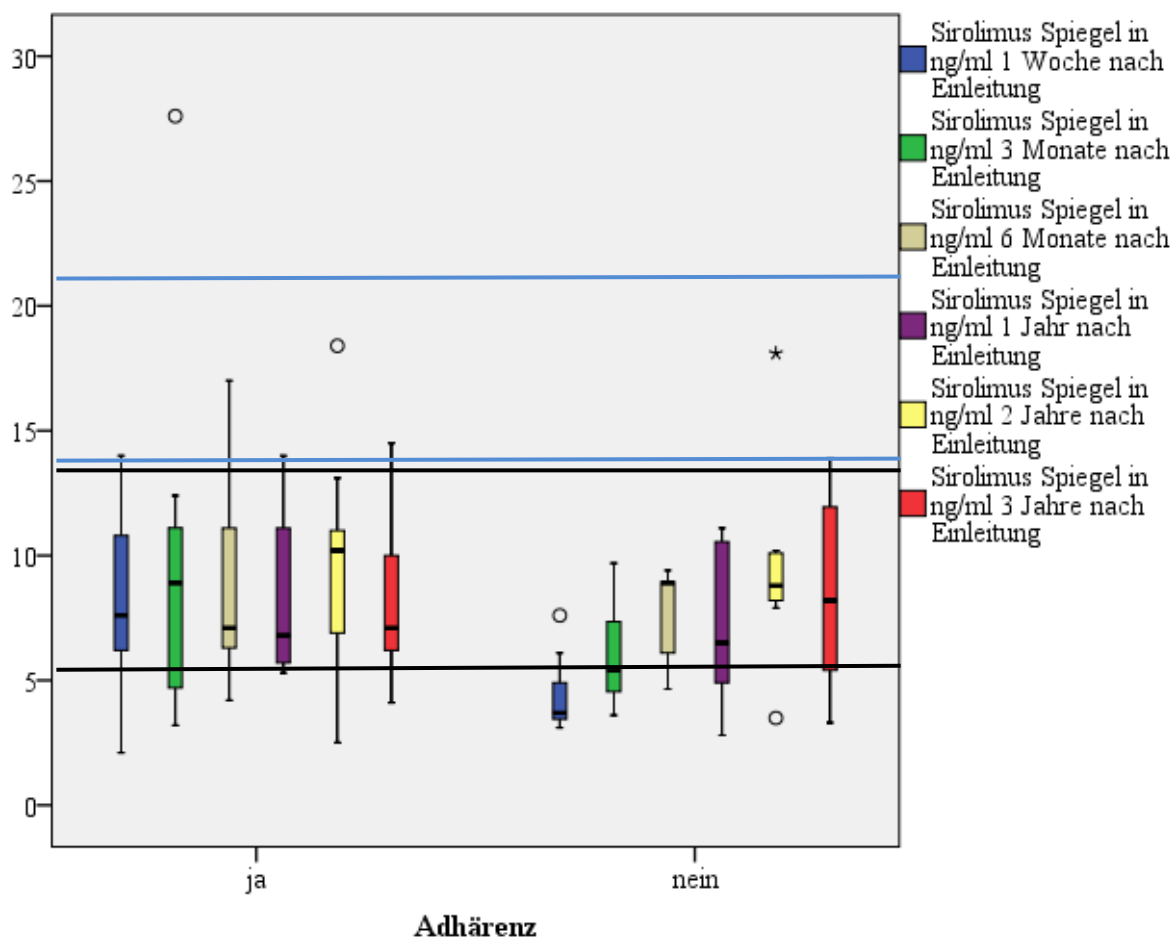


Abb. 7: Sirolimus Blutspiegel im Verlauf

*die schwarzen Linien grenzen den Spiegelzielbereich in Kombinationstherapie mit CyA zwischen 4-12 ng/ml ein

**die blauen Linien grenzen den Spiegelzielbereich in der Dualtherapie mit Steroiden zwischen 12-20 ng/ml ein

4.9.3 Tacrolimus im Verlauf

Der festgelegte Tacrolimus-Zieltalspiegel sollte 1-3 Wochen post LTX bzw. nach Therapieeinleitung bei 10-15 ng/ml, nach 3 bis 12 Wochen bei 8-12 ng/ml und ab dem 4. Monat bei 5-10 ng/ml liegen.

Die Tabelle 37 fasst die deskriptive Statistik des Tacrolimus-Bluttalspiegels im Verlauf zusammen.

Tab. 37: Deskriptive Statistik des Tacrolimus-Bluttalspiegels im Verlauf

Talspiegel (p=0,000)	Adhärenz (p=0,521)	Mittelwert	Standardabweichung	Grundgesamtheit n=183	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
Tac 1 Woche nach Einleitung	ja	9,72	4,263	70	9,057	11,210
	nein	10,55	4,662	21		
	Gesamt	9,91	4,346	91		
Tac 3 Monate nach Einleitung	ja	9,624	3,3758	70	9,025	10,827
	nein	10,228	4,4487	21		
	Gesamt	9,763	3,6332	91		
Tac 6 Monate nach Einleitung	ja	7,480	2,6655	70	7,116	8,648
	nein	8,284	4,2686	21		
	Gesamt	7,666	3,1003	91		
Tac 1 Jahr nach Einleitung	ja	7,142	2,5446	70	5,757	7,277
	nein	5,892	4,4392	21		
	Gesamt	6,853	3,1022	91		
Tac 2 Jahre nach	ja	7,232	3,1303	70	5,753	7,336
	nein	5,858	3,4364	21		

Einleitung	Gesamt	6,915	3,2367	91		
Tac 3 Jahre nach Einleitung	ja	6,581	3,1912	70	5,005	6,740
	nein	5,214	4,0650	21		
	Gesamt	6,265	3,4373	91		

In der Zusammenschau der durchschnittlichen Talspiegel im Blut im gesamten Patientenkollektiv lagen die Blutspiegel für Tacrolimus während aller Beobachtungszeitpunkte weitgehend im Zielbereich. In der Gruppe der adhärennten Patienten wurde der Talspiegel während des Messezeitpunktes nach der 1. Woche etwas unterhalb des angestrebten Zielwertes (1 Woche=9,72 ± 4,26 ng/ml) gemessen. Im Vergleich zu der non-adhärennten Patientengruppe wies die adhärennte Patientengruppe an den Messezeitpunkten 1 Jahr, 2 Jahr und 3 Jahre nach Therapieeinleitung im Trend höhere Talspiegel für Tacrolimus auf bei noch im Referenzbereich liegenden Werten (1 Jahr: 7,14 ± 2,54 ng/ml, 2 Jahre: 7,23 ± 3,13 ng/ml, 3 Jahre: 6,58 ± 3,19 ng/ml).

Hingegen an den Beobachtungszeitpunkten 1 Woche, 3 Monate und 6 Monate nach Therapieeinleitung lag der Tacrolimus-Talspiegel bei der non-adhärennten Patientengruppe im Vergleich zur adhärennten Patientengruppe etwas höher, jedoch noch innerhalb des angestrebten Zielwertes (1 Woche=10,55 ± 4,66 ng/ml, 3 Monate=10,23 ± 4,45 ng/ml, 6 Monate=8,28 ± 4,27 ng/ml).

In der Varianzanalyse für Messwiederholungen fällt ein hoch signifikanter Unterschied in den einzelnen Talspiegelmessungen innerhalb der jeweiligen Gruppen auf ($p=0,000$), ohne dass sich beide Patientengruppen signifikant voneinander unterscheiden ($p=0,521$). Die Blutspiegel unterscheiden sich zu keinem der Messzeitpunkte in der adhärennten Patientengruppe signifikant von der nicht-adhärennten Patientengruppe ($p=0,521$).

In Abbildung 8 werden die mittleren Blutspiegel von Tacrolimus im Verlauf in beiden Patientengruppen grafisch dargestellt.

TAC-Bluttalspiegel

ng/ml

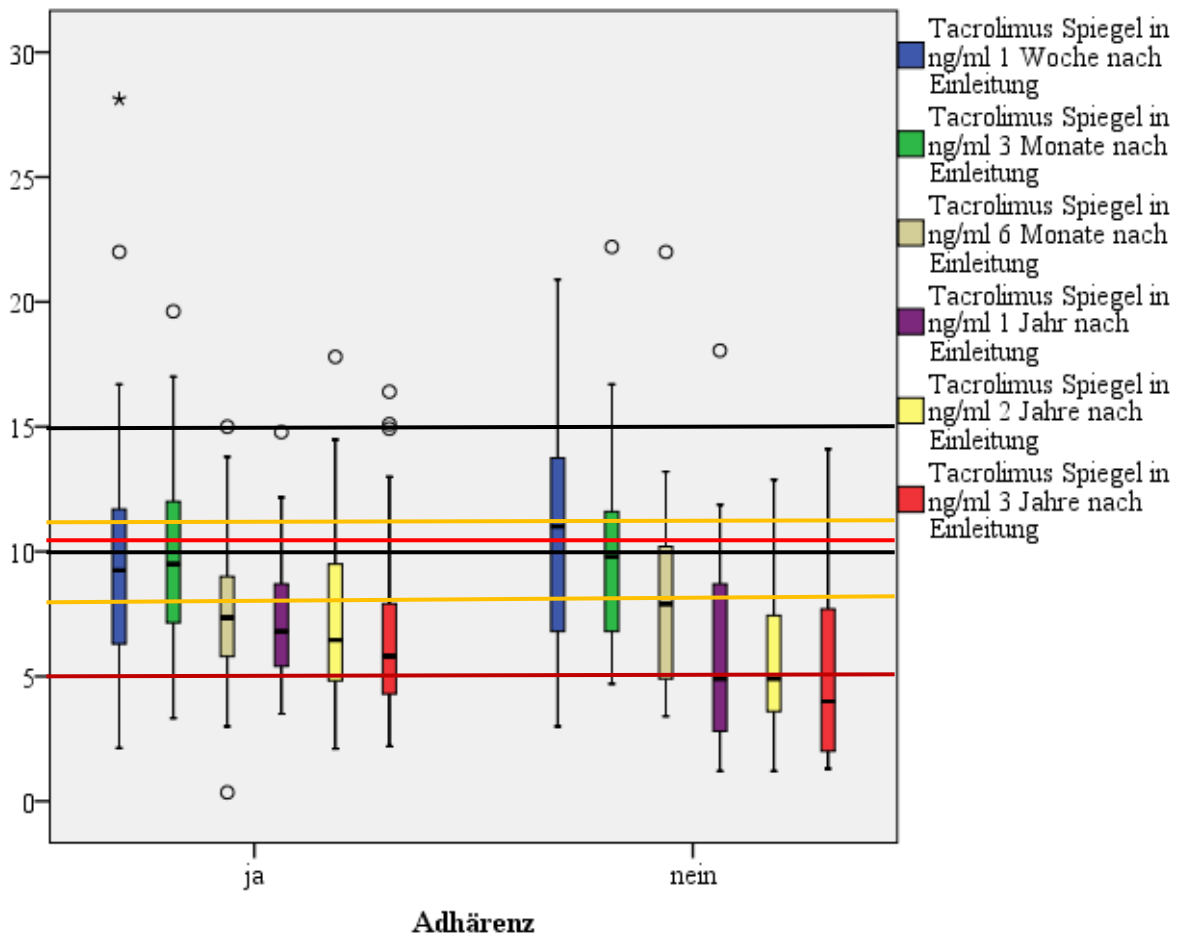


Abb. 8: Tacrolimus Blutalspiegel im Verlauf

*die schwarzen Linien grenzen den Spiegelzielbereich 1-3 Wochen post LTX bzw. nach Therapieeinleitung bei 10-15 ng/ml ein

**die gelben Linien grenzen den Spiegelzielbereich nach 3 - 12 Wochen post LTX bei 8-12 ng/ml ein

***die roten Linien grenzen den Spiegelzielbereich nach dem 4. Monat post LTX bei 5-10 ng/ml ein

Zusammenfassend lässt sich aus der Analyse der einzelnen Medikamentenspiegel (Cyclosporin A, Tacrolimus, Sirolimus) in Bezug auf das Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten lediglich bei denjenigen Patienten, die Cyclosporin A einnahmen, ein signifikanter Einfluss der Blutalspiegel durch Non-Adhärenzverhalten nachweisen. Bei Tacrolimus und Sirolimus waren tendentiell leicht höhere Blutalspiegel in der non-adhärennten Gruppe im Vergleich zur adhärennten Gruppe messbar.

4.10 Gründe für mangelnde Adhärenz

In unserem Patientenkollektiv wurden diejenigen Patienten als nicht-adhärenz eingestuft, welche die Therapie abbrachen, die Therapie zeitweise unterbrachen, die Medikamente unregelmäßig eingenommen oder falsch appliziert hatten, sei es aufgrund von Verständnisproblemen oder willentlich sowie diejenigen, die allgemeine Compliance-Probleme aufwiesen oder/und die Wechselwirkungen der Medikation nicht beachtetten. Zu betonen ist, dass die erhobenen Daten durch ein retrospektives Aktenstudium erhoben wurden.

4.10.1 Ursache für mangelnde Adhärenz unter Cyclosporin A

Während des Beobachtungszeitraums erfolgten 407 Spiegelbestimmungen für das Immunsuppressivum Cyclosporin A. Nach der Analyse der Medikamentenspiegel bei adhärenz und non-adhärenz Patienten stellt sich nun die Frage nach den Gründen für mangelnde Adhärenz.

Die nachfolgende Tabelle listet die wesentlichen Ursachen der 17 non-adhärenz Patienten unter Cyclosporin A auf.

Tab. 38: Non-Adhärenz unter Cyclosporin A bei 17 Patienten

	Non-Adhärenz Verhalten (n=17)
Applikationsfehler	13 (76%)
Dosierungsfehler	15 (88%)
Unterlassung/Vergesslichkeit	10 (59%)
Verständnisprobleme	2 (12%)
Einsatz bei Bedarf	0 (0,0%)
Nicht Beachten von Wechselwirkungen	0 (0,0%)

Mehrfachnennungen der einzelnen Ursachen sind möglich.

Zu beobachten ist, dass bei den 17 non-adhärenz Patienten unter Cyclosporin A am häufigsten Dosierungsfehler (88%) auftraten. In 76%% der Fälle wurden hingegen Applikationsfehler dokumentiert. In 59%% der Fälle kam es zu Unterlassungen der

Medikamenteneinnahme - sei es aufgrund von Vergesslichkeit oder von willkürlicher Nichtmedikamenten-Einnahme und in nur 12% der Fälle wurde die Medikamente aufgrund von Verständnisproblemen falsch appliziert.

4.10.2 Ursache für mangelnde Adhärenz unter Sirolimus

Während des Beobachtungszeitraums erfolgten 205 Spiegelbestimmungen für Sirolimus. Davon waren 13 der 20 Patienten, die Sirolimus einnahmen, als non-adhärenz eingeordnet worden. Die nachfolgende Tabelle listet die Ursachen für mangelndes Adhärenz-Verhalten dieser Patienten auf.

Tab. 39: Non-Adhärenz unter Sirolimus

	Non-Adhärentes Verhalten (n=13)
Applikationsfehler	2 (15 %)
Dosierungsfehler	6 (46 %)
Unterlassung/Vergesslichkeit	5 (38 %)
Verständnisprobleme	0 (0,0 %)
Einsatz bei Bedarf	0 (0,0 %)
Nicht Beachten von Wechselwirkungen	0 (0,0 %)

Mehrfachnennungen sind möglich.

Es lässt sich feststellen, dass während der immunsuppressiven Therapie bei den therapieuntreuen Patienten am häufigsten zu Dosierungsfehlern (46 %), in 38 % der Fälle zu Unterlassungen bzw. Medikamenten-Nichteinnahme aufgrund von Vergesslichkeit und in 15 % der Fälle Applikationsfehler als Ursache für mangelnde Compliance anzunehmen waren. Die absolute Zahl der non-adhärenten Sirolimus-Patienten in den einzelnen Subgruppen lag jedoch so niedrig, dass weiterführende statistische Prüfungen nicht sinnvoll waren.

4.10.3 Ursache für mangelnde Adhärenz unter Tacrolimus

Während des Beobachtungszeitraums erfolgten 716 Spiegelbestimmungen. Die nachfolgende Tabelle listet die Ursache für fehlendes Adhärenz-Verhalten unter Tacrolimus bei den 21 Patienten auf, die als non-adhärenz eingestuft worden waren.

Tab. 40: Non-Adhärenz unter Tacrolimus

	Non-Adhärenz Verhalten (n=21)
Applikationsfehler	7 (33 %)
Dosierungsfehler	11 (31 %)
Unterlassung/Vergesslichkeit	13 (52 %)
Verständnisprobleme	0 (0,0 %)
Einsatz bei Bedarf	3 (14 %)
Nicht Beachten von Wechselwirkungen	1 (0,5 %)

Mehrfachnennungen sind möglich.

Es lässt sich feststellen, dass es während der immunsuppressiven Therapie bei den therapieuntreuen Patienten am häufigsten, d.h. in 52 % der Fälle zu Unterlassungen bzw. Medikamenten-Nichteinnahme aufgrund von Vergesslichkeit zu Einnahmefehlern kam, in 31 % der Fälle zu Dosierungsfehlern, in 33 % der Fälle waren Applikationsfehler als Ursache für mangelnde Compliance anzunehmen und in 14 % der Fälle wurden die immunsuppressiven Medikamente nach Bedarf eingenommen. Hingegen wurden bei lediglich einem Fall (0,5 %) die Medikamenten-Wechselwirkungen nicht beobachtet, dass heißt, dass in diesem einen Fall das Medikament mit Grapefruit Saft eingenommen wurde.

4.11 Laborparameter unter immunsuppressiver Therapie

4.11.1 Hämoglobinwert im Verlauf – Vergleich der adhärennten und non-adhärennten Patientengruppe

Die ermittelten Hämoglobinwerte unterschieden sich während des gesamten Beobachtungszeitraums nicht wesentlich voneinander. Sowohl in der Gruppe der adhärennten Patienten als auch in der Gruppe der non-adhärennten Patienten zeigten sich stets konstante Mittelwerte an den jeweiligen Messzeitpunkten. Innerhalb der Gruppe der non-adhärennten Patienten konnte man einen tendenziellen Hämoglobin Abfall von durchschnittlich $HB < 1 \text{ g/dl}$ im Langzeitverlauf der immunsuppressiven Therapie beobachten.

In der Varianzanalyse für Messwiederholungen zeigte sich eine statistische Signifikanz ($p=0,000$) innerhalb der Messwerte im Verlauf in dem jeweiligen Patientenkollektiv der adhärennten gruppe bzw. der Non-adhärennten Gruppe.

Zwischen den beiden Patientengruppen mit adhärenntem und non-adhärenntem Verhalten konnte kein signifikanter Unterschied im Bezug auf die Hämoglobinwerte beobachtet werden ($p= 0,068$).

Die Tabelle 41 fasst die deskriptive Statistik der Hämoglobinwerte im Verlauf zusammen.

Tab. 41: Deskriptive Statistik der Hämoglobinwerte im Verlauf

Hb-Wert im Verlauf (p=0,000)	Adhärenz (p= 0,068).	Mittelwert	Standard- abweichung	N	95%-Konfidenz intervall	
					Unter- grenze	Ober- grenze
Hb-Wert nach 1 Woche	ja	11,478	1,9071	117	11,108	11,796
	nein	11,426	1,8080	39		
	Gesamt	11,465	1,8772	156		
Hb-Wert nach 3 Monaten	ja	12,588	1,7391	117	12,059	12,698
	nein	12,169	1,7744	39		
	Gesamt	12,483	1,7517	156		
Hb-Wert nach 6 Monaten	ja	12,772	1,7554	117	12,010	12,687
	nein	11,926	2,1195	39		
	Gesamt	12,560	1,8822	156		
Hb-Wert nach 1 Jahr	ja	12,803	1,8815	117	12,228	12,926
	nein	12,351	1,9902	39		
	Gesamt	12,690	1,9128	156		
Hb-Wert nach 2 Jahren	ja	12,880	1,8178	117	12,423	13,078
	nein	12,621	1,7231	39		
	Gesamt	12,815	1,7927	156		
Hb-Wert nach 3 Jahren	ja	13,244	1,7956	117	12,535	13,200
	nein	12,492	1,8958	39		
	Gesamt	13,056	1,8441	156		

Die Abbildung 9 stellt den Hämoglobin-Verlauf unter der immunsuppressiven Therapie dar.

Hämoglobinwert in g/dl

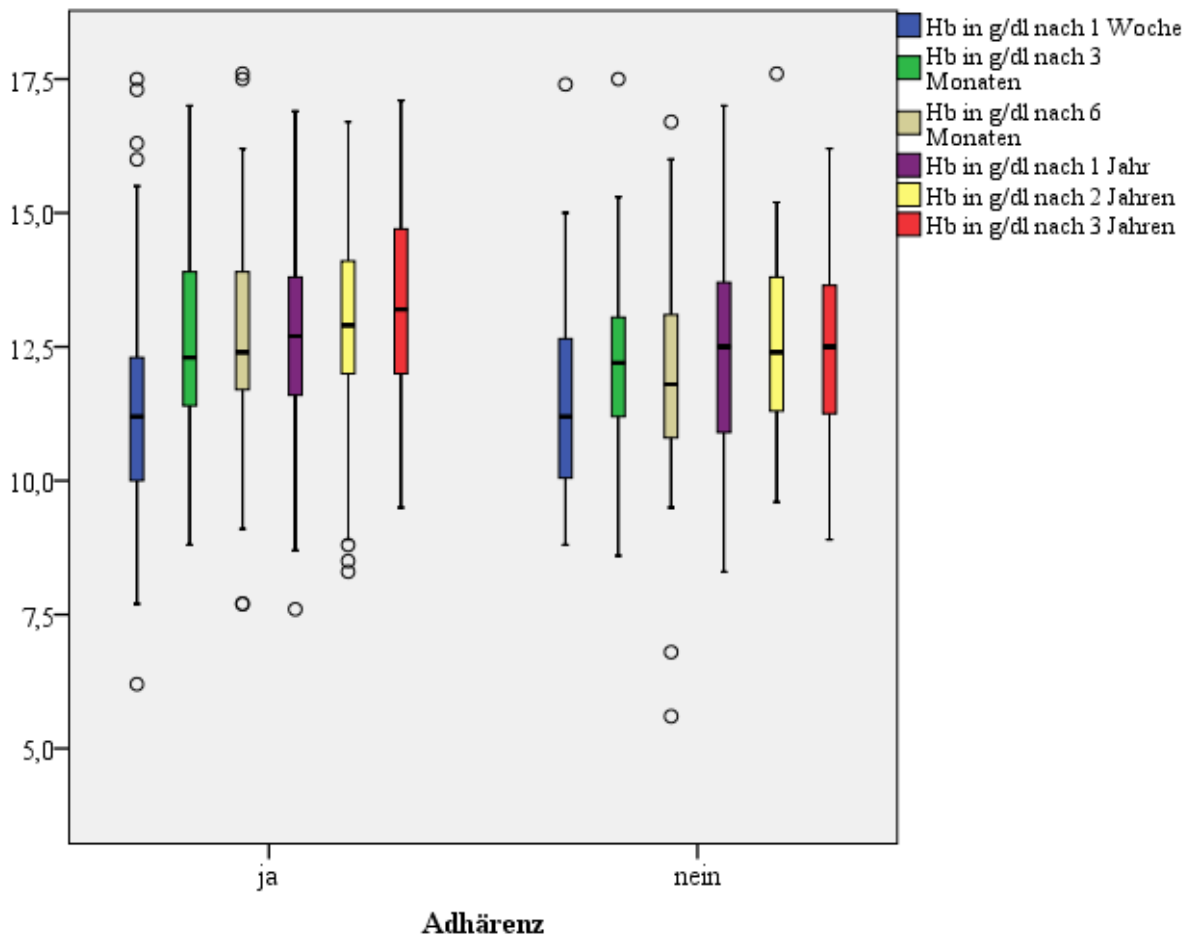


Abb. 9: Hb-Wert im Vergleich bei adhärennten und non-adhärennten Patienten

4.11.2 Thrombozyten im Verlauf – Vergleich adhärennte versus non-adhärennte Patientengruppe

Die gemessenen Thrombozytenwerte unterschieden sich während des gesamten Beobachtungszeitraums nicht wesentlich voneinander. Sowohl in der Gruppe der adhärennten Patientengruppe als auch in der Gruppe der non-adhärennten Patienten zeigten sich stets konstante Mittelwerte. In diesem Patientenkollektiv konnte keine Korrelation zwischen Ausgangsthrombozytenwert und der beiden Patientengruppen festgestellt werden.

In der Varianzanalyse für Messwiederholungen konnte weder ein statistischer Unterschied in den einzelnen Messwerten der jeweiligen Gruppen festgestellt werden

($p=0,231$) noch eine statistische Signifikanz zwischen beiden Patientengruppen ($p=0,285$).

Die Tabelle 42 fasst die deskriptive Statistik der Thrombozytenwerte im Verlauf zusammen.

Thrombozyten im Verlauf ($p=0,231$)	Adhärenz ($p=0,285$).	Mittelwert	Standardabweichung	N	95%-Konfidenzintervall	
					Unter- grenze	Ober- grenze
Thrombozyten nach 1 Woche	ja	204,03	89,416	117	193,709	231,180
	nein	220,86	135,064	39		
	Gesamt	208,24	102,515	156		
Thrombozyten nach 3 Monaten	ja	189,10	78,099	117	181,418	213,761
	nein	206,08	114,695	39		
	Gesamt	193,35	88,568	156		
Thrombozyten nach 6 Monaten	ja	194,85	104,933	117	181,910	219,372
	nein	206,44	94,954	39		
	Gesamt	197,74	102,354	156		
Thrombozyten nach 1 Jahr	ja	190,13	79,861	117	180,575	210,987
	nein	201,44	92,863	39		
	Gesamt	192,95	83,134	156		
Thrombozyten nach 2 Jahren	ja	188,59	87,329	117	181,776	213,815
	nein	207,00	88,882	39		
	Gesamt	193,19	87,796	156		
Thrombozyten nach 3 Jahren	ja	190,94	70,484	117	183,744	214,293
	nein	207,10	114,814	39		
	Gesamt	194,98	83,660	156		

Tabelle 42: Deskriptive Statistik der Thrombozytenwerte im Verlauf

Die Abbildung 10 stellt den Thrombozyten Verlauf unter der immunsuppressiven Therapie dar.

Thrombozyten in /nl

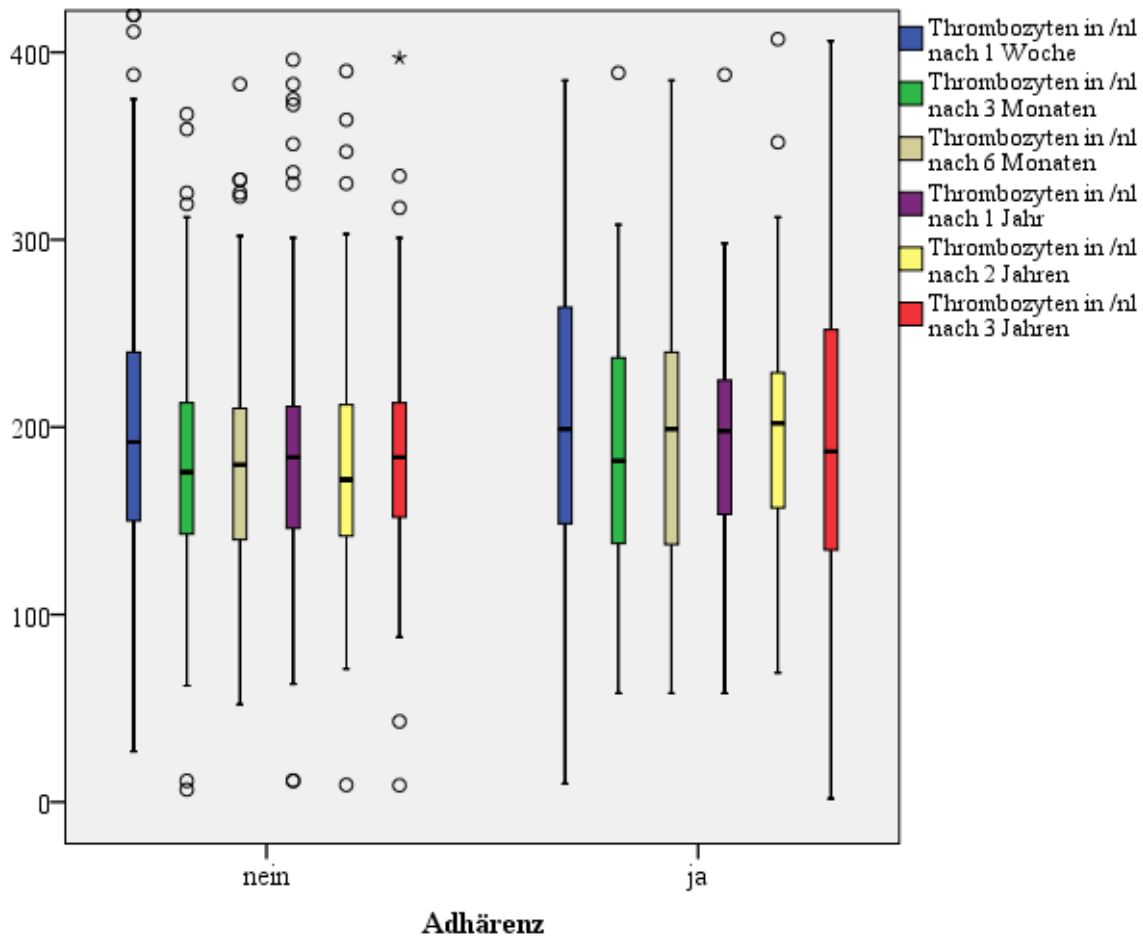


Abb. 10: Thrombozyten im Verlauf

4.11.3 Leukozyten im Verlauf – Vergleich der adhärennten und non-adhärennten Patientengruppe

Auch die Leukozytenzahlen verhielten sich weitestgehend konstant. Bei der Non-adhärennten Patientengruppe konnte lediglich ein diskreter Abfall der Mittelwerte im Laufe der immunsuppressiven Therapie beobachtet werden, bei zwar noch im Referenzbereich liegenden Werten.

Während des Beobachtungszeitraums fällt ein statistisch signifikanter ($p=0,000$) Unterschied innerhalb der Messwerte der beiden Gruppen auf ohne, dass sich jedoch beide Gruppen signifikant voneinander unterscheiden ($p=0,405$).

Die Tabelle 43 fasst die deskriptive Statistik der Leukozytenwerte im Verlauf zusammen.

Tab. 43: Deskriptive Statistik der Leukozytenwerte im Verlauf

Leukozyten im Verlauf (p=0,000)	Adhärenz (p=0,405).	Mittelwert	Standardabweichung	N	95%-Konfidenzintervall	
					Unter- grenze	Ober- grenze
Leukozyten nach 1 Woche	ja	6,626	2,5610	117	6,093	7,019
	nein	6,485	2,4484	39		
	Gesamt	6,591	2,5262	156		
Leukozyten nach 3 Monaten	ja	7,070	3,0429	117	6,130	7,214
	nein	6,274	2,7183	39		
	Gesamt	6,871	2,9767	156		
Leukozyten nach 6 Monaten	ja	6,169	2,1017	117	5,704	6,531
	nein	6,065	2,6998	39		
	Gesamt	6,143	2,2572	156		
Leukozyten nach 1 Jahr	ja	5,940	2,3995	117	5,313	6,165
	nein	5,538	2,1080	39		
	Gesamt	5,839	2,3300	156		
Leukozyten nach 2 Jahren	ja	5,936	2,4744	117	5,505	6,374
	nein	5,943	2,0724	39		
	Gesamt	5,938	2,3738	156		
Leukozyten nach 3 Jahren	ja	6,040	1,8935	117	5,589	6,288
	nein	5,837	1,9786	39		
	Gesamt	5,989	1,9107	156		

Die Abbildung 11 stellt den Leukozyten Verlauf unter der immunsuppressiven Therapie dar.

Leukozyten in /nl

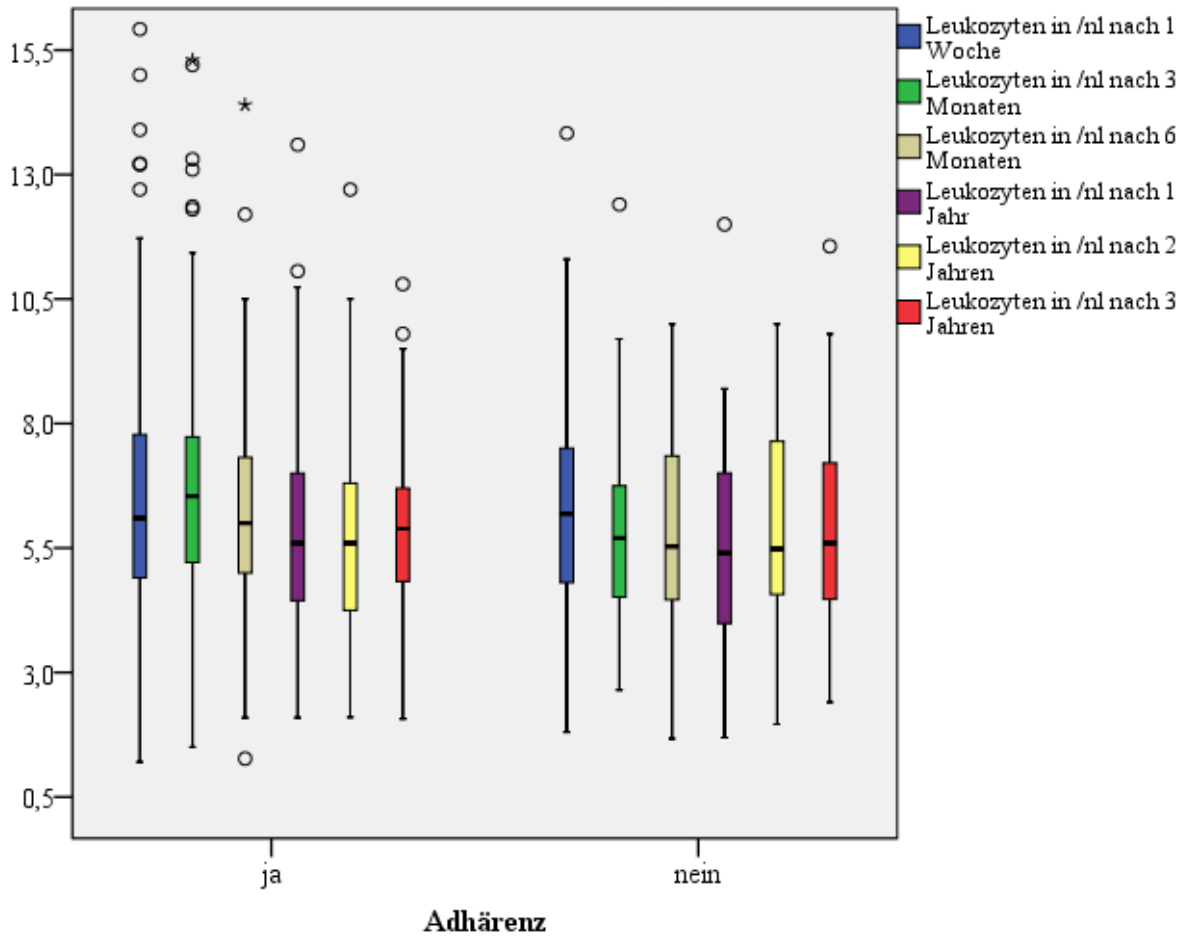


Abb. 11: Leukozyten im Verlauf

4.11.4 AST im Verlauf – Vergleich der adhärennten und non-adhärennten Patientengruppe
 Bei der AST im Serum zeigten sich während des gesamten Beobachtungszeitraums fast konstante Mittelwerte. Bei der non-adhärennten Patientengruppe lagen die Werte am Beobachtungspunkt nach einem Jahr außerhalb des Referenzbereiches. Zwar zeigt sich ein tendentieller Anstieg der Parameter in der non-adhärennten Patientengruppe im Laufe der immunsuppressiven Therapie nach LTX, jedoch ohne eine statistische Signifikanz in den einzelnen Messwerten der jeweiligen Gruppen aufzuweisen. Auch konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der adhärennten Patientengruppe und der non-adhärennten Patientengruppe festgestellt werden ($p=0,435$).

Die Tabelle 44 fasst die deskriptive Statistik der AST-Werte im Verlauf zusammen.

Tab. 44: Deskriptive Statistik der AST-Werte im Verlauf

AST im Verlauf ($p > 0,5$)	Adhärenz ($p = 0,435$)	Mittelwert	Standard- abweichung	N	95%- Konfidenzintervall	
					Unter- grenze	Ober- grenze
AST nach 1 Woche	ja	32,47	55,952	114	18,601	36,820
	nein	22,95	16,171	38		
	Gesamt	30,09	49,234	152		
AST nach 3 Monaten	ja	29,27	41,664	114	20,725	35,021
	nein	26,47	27,330	38		
	Gesamt	28,57	38,517	152		
AST nach 6 Monaten	ja	27,96	38,428	114	19,085	32,564
	nein	23,68	29,442	38		
	Gesamt	26,89	36,345	152		
AST nach 1 Jahr	ja	24,75	23,465	114	27,058	70,346
	nein	72,66	231,892	38		
	Gesamt	36,72	118,413	152		
AST nach 2 Jahren	ja	34,39	110,421	114	17,142	54,034
	nein	36,79	55,140	38		
	Gesamt	34,99	99,350	152		
AST nach 3 Jahren	ja	28,36	28,317	114	23,119	33,161
	nein	27,92	23,135	38		
	Gesamt	28,25	27,042	152		

Die Abbildung 12 stellt den AST Verlauf unter der immunsuppressiven Therapie im Verlauf dar.

AST in U/l

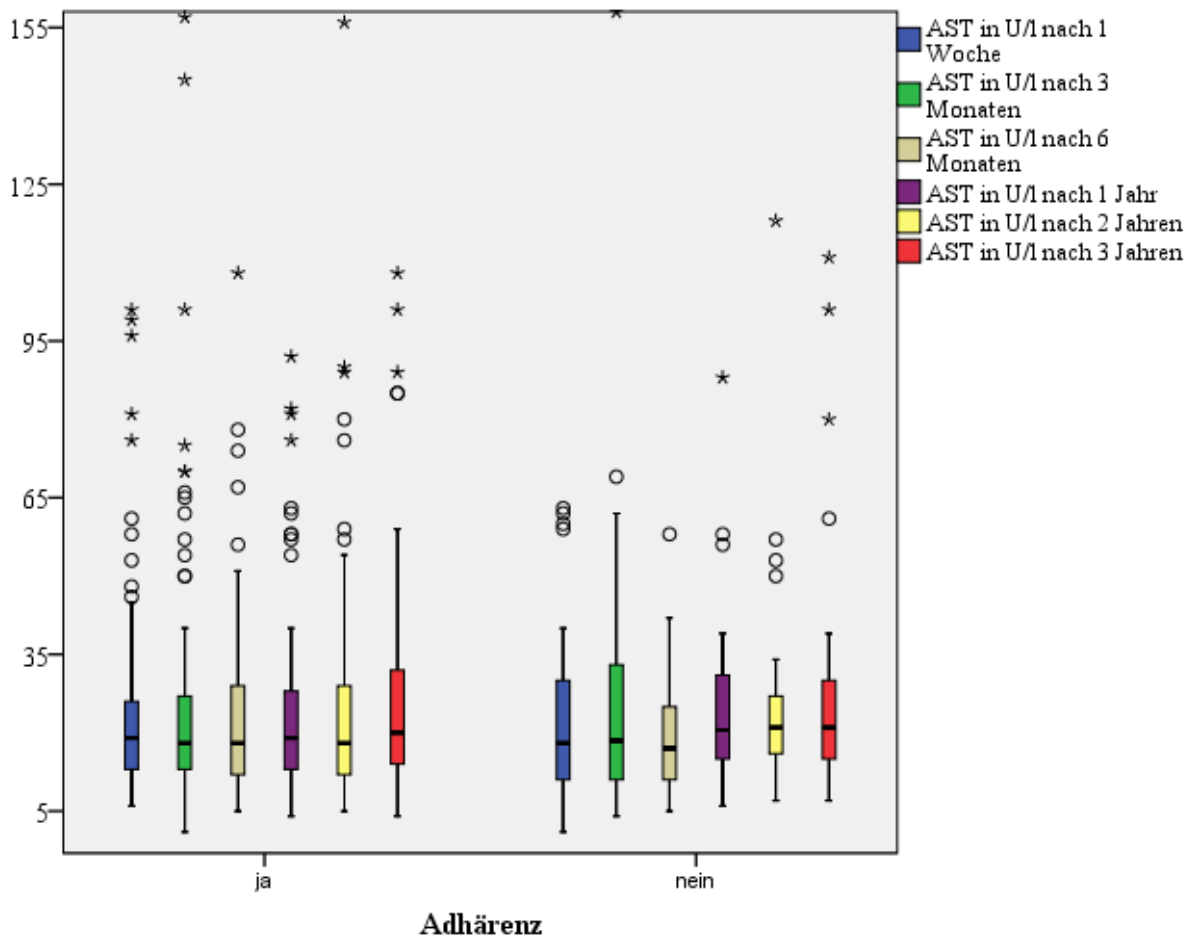


Abb. 12: AST im Verlauf

4.11.5 ALT im Verlauf – Vergleich der adhärennten und non-adhärennten Patientengruppe
Die ALT im Serum verhält sich während des gesamten Beobachtungszeitraums weitestgehend konstant, obwohl sich im Laufe der immunsuppressiven Therapie ein tendenzieller Abfall der Mittelwerte zeigte. Eine statistische Signifikanz ergab sich jedoch nicht. In der Gruppe der non-adhärennten Patienten fielen nur am

Beobachtungszeitpunkt nach einem Jahr außerhalb des Normbereiches liegende Mittelwerte auf.

In der Varianzanalyse für Messwiederholungen ergibt sich weder in den einzelnen Messwerten der jeweiligen Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,389$) noch zwischen der beider Patientengruppen ($p=0,713$).

Die Tabelle 45 fasst die deskriptive Statistik der ALT-Werte im Verlauf zusammen.

Tab. 45: Deskriptive Statistik der ALT-Werte im Verlauf

ALT im Verlauf ($p=0,389$)	Adhärenz ($p=0,713$)	Mittelwert	Standardabweichung	N	95%- Konfidenzintervall	
					Unter- Grenze	Ober- grenze
ALT nach 1 Woche	ja	56,62	159,222	117	20,561	71,499
	nein	35,44	37,717	39		
	Gesamt	51,33	139,306	156		
ALT nach 3 Monaten	ja	42,74	60,598	117	29,194	49,601
	nein	36,05	37,954	39		
	Gesamt	41,07	55,766	156		
ALT nach 6 Monaten	ja	36,20	44,058	117	26,405	41,766
	nein	31,97	35,239	39		
	Gesamt	35,14	41,958	156		
ALT nach 1 Jahr	ja	31,68	30,201	117	39,247	63,992
	nein	71,56	125,757	39		
	Gesamt	41,65	69,714	156		
ALT nach 2 Jahren	ja	37,06	78,980	117	27,477	55,352
	nein	45,77	67,533	39		
	Gesamt	39,24	76,163	156		
ALT nach 3 Jahren	ja	35,85	42,084	117	28,738	43,851
	nein	36,74	39,135	39		
	Gesamt	36,07	41,244	156		

Die Abbildung 13 stellt den ALT Verlauf unter der immunsuppressiven Therapie dar.

ALT in U/l

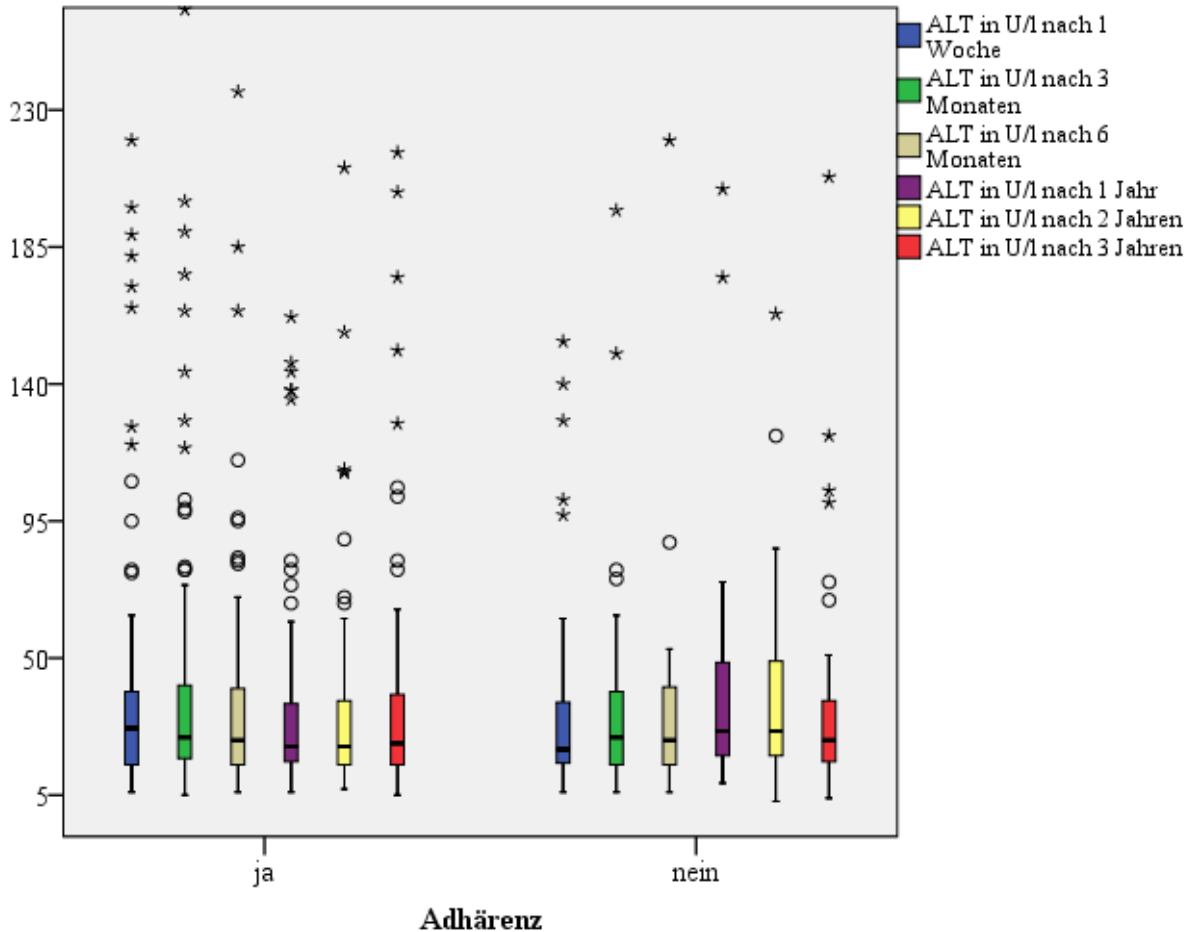


Abb. 13: ALT im Verlauf

4.11.6 y-GT im Verlauf – Vergleich der adhärennten und non-adhärennten Patientengruppe

Während des gesamten Beobachtungszeitraums zeigen sich hohe y-GT Spiegel. Die Werte bei der adhärennten Patientengruppe lagen unmittelbar nach der Transplantation mit $(113,45 \pm 214,78 \text{ U/l})$ etwas höher im Vergleich zur non-adhärennten Patientengruppe. Zudem fällt ein diskreter Abfall der Mittelwerte im Laufe der Therapiezyklen auf.

In der Gruppe der Non-Adhärenenten Patienten fällt ein diskreter Abfall der Mittelwerte zum Messzeitpunkt nach 3 und 6 Monaten im Laufe der immunsuppressiven Therapie auf, wobei nach einem Jahr erneut steigende Werte gemessen wurden.

In der Varianzanalyse für Messwiederholungen ergibt sich weder in den einzelnen Messwerten der jeweiligen Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,195$) noch zwischen der beider Patientengruppen ($p=0,567$).

Die Tabelle 46 fasst die deskriptive Statistik der y-GT Werte im Verlauf zusammen.

Tab. 46: Deskriptive Statistik der y-GT Werte im Verlauf

y-GT im Verlauf ($p=0,195$)	Adhärenz ($p=0,567$).	Mittelwert	Standardabweichung	N	95%- Konfidenzintervall	
y-GT nach 1 Woche	ja	113,45	214,786	116	65,539	137,810
	nein	89,90	132,861	39		
	Gesamt	107,53	197,258	155		
y-GT nach 3 Monaten	ja	76,85	120,813	116	55,098	99,653
	nein	77,90	124,908	39		
	Gesamt	77,12	121,448	155		
y-GT nach 6 Monaten	ja	75,79	142,826	116	50,954	99,608
	nein	74,77	97,684	39		
	Gesamt	75,54	132,619	155		
y-GT nach 1 Jahr	ja	64,18	120,784	116	48,953	91,279
	nein	76,05	98,955	39		
	Gesamt	67,17	115,487	155		
y-GT nach 2 Jahren	ja	55,34	84,049	116	52,179	89,012
	nein	85,85	139,541	39		
	Gesamt	63,02	101,273	155		
y-GT nach 3 Jahren	ja	54,30	74,646	116	57,244	93,904
	nein	96,85	153,632	39		
	Gesamt	65,01	101,627	155		

Die Abbildung 14 stellt den γ -GT Verlauf unter der immunsuppressiven Therapie dar.

γ -GT in U/l

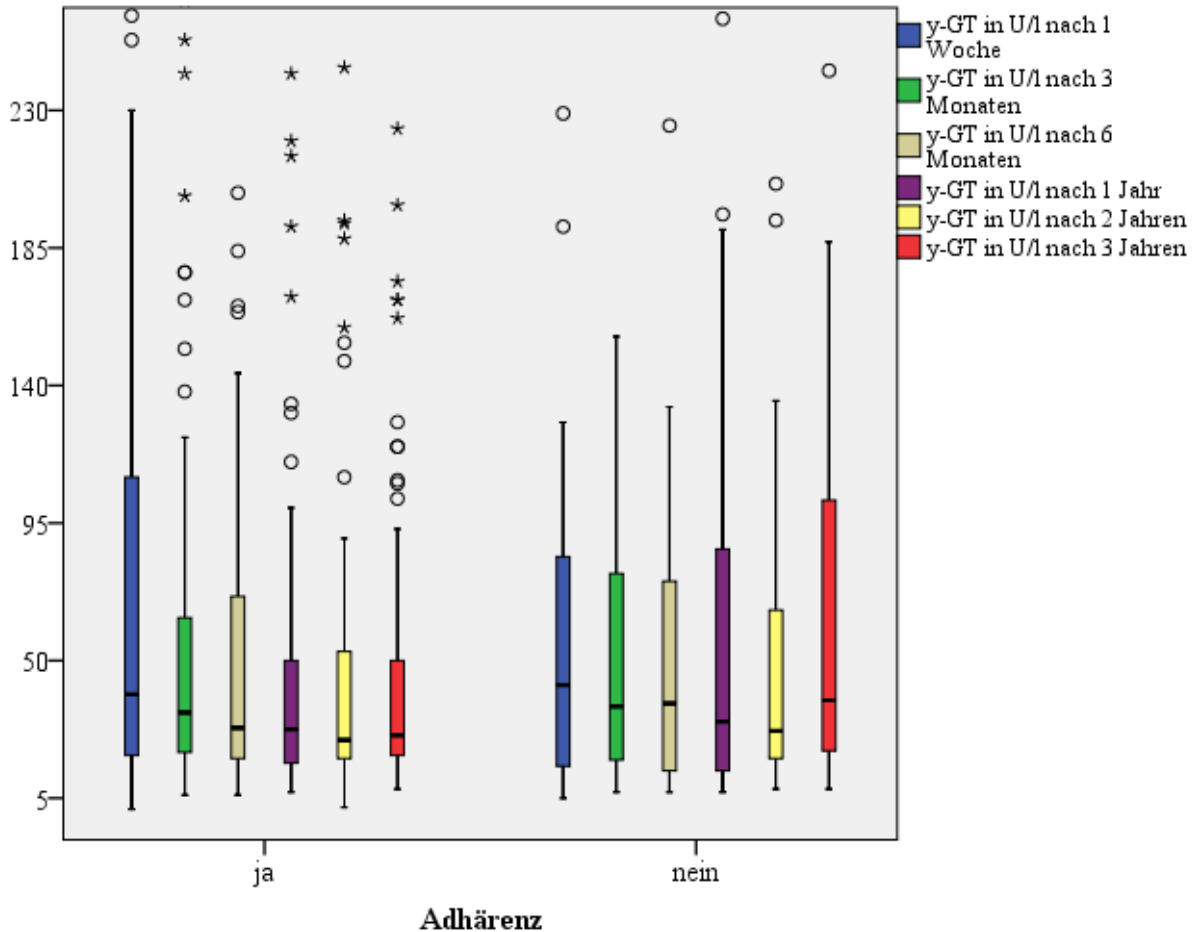


Abb. 14: γ -GT im Verlauf

4.11.7 AP im Verlauf – Vergleich der adhärennten und non-adhärennten Patientengruppe

Die Werte der alkalischen Phosphatase unterschieden sich während des gesamten Beobachtungszeitraums nicht wesentlich voneinander. Sowohl in der Gruppe der Adhärennten Patienten als auch in der Gruppe der non-adhärennten Patienten zeigten sich stets konstante Mittelwerte.

In der Varianzanalyse für Messwiederholungen fällt ein signifikanter Unterschied in den einzelnen Messwerten der jeweiligen Gruppen auf ($p=0,015$), einen signifikanten Unterschied zwischen der beider Patientengruppen ($p=0,311$) ergibt sich jedoch nicht.

Die Tabelle 47 fasst die deskriptive Statistik der AP-Werte im Verlauf zusammen.

Tab. 47: Deskriptive Statistik der AP-Werte im Verlauf

AP im Verlauf ($p=0,015$)	Adhärenz ($p=0,311$)	Mittelwert	Standardabweichung	N	95%- Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
AP nach 1 Woche	Ja	136,85	119,747	113	117,547	166,980
	Nein	147,68	164,608	37		
	Gesamt	139,52	131,708	150		
AP nach 3 Monaten	Ja	122,66	80,943	113	105,758	134,419
	Nein	117,51	61,013	37		
	Gesamt	121,39	76,349	150		
AP nach 6 Monaten	Ja	119,00	62,120	113	112,896	137,401
	Nein	131,30	74,943	37		
	Gesamt	122,03	65,467	150		
AP nach 1 Jahr	Ja	124,80	76,160	113	124,510	163,216
	Nein	162,97	161,297	37		
	Gesamt	134,21	104,492	150		
AP nach 2 Jahren	Ja	115,49	76,458	113	101,372	130,088
	Nein	115,97	77,529	37		
	Gesamt	115,61	76,462	150		
AP nach 3 Jahren	Ja	107,65	62,638	113	102,622	126,979
	Nein	121,95	72,128	37		
	Gesamt	111,18	65,149	150		

Die Abbildung 15 stellt den AP Verlauf unter der immunsuppressiven Therapie dar.

AP in U/l

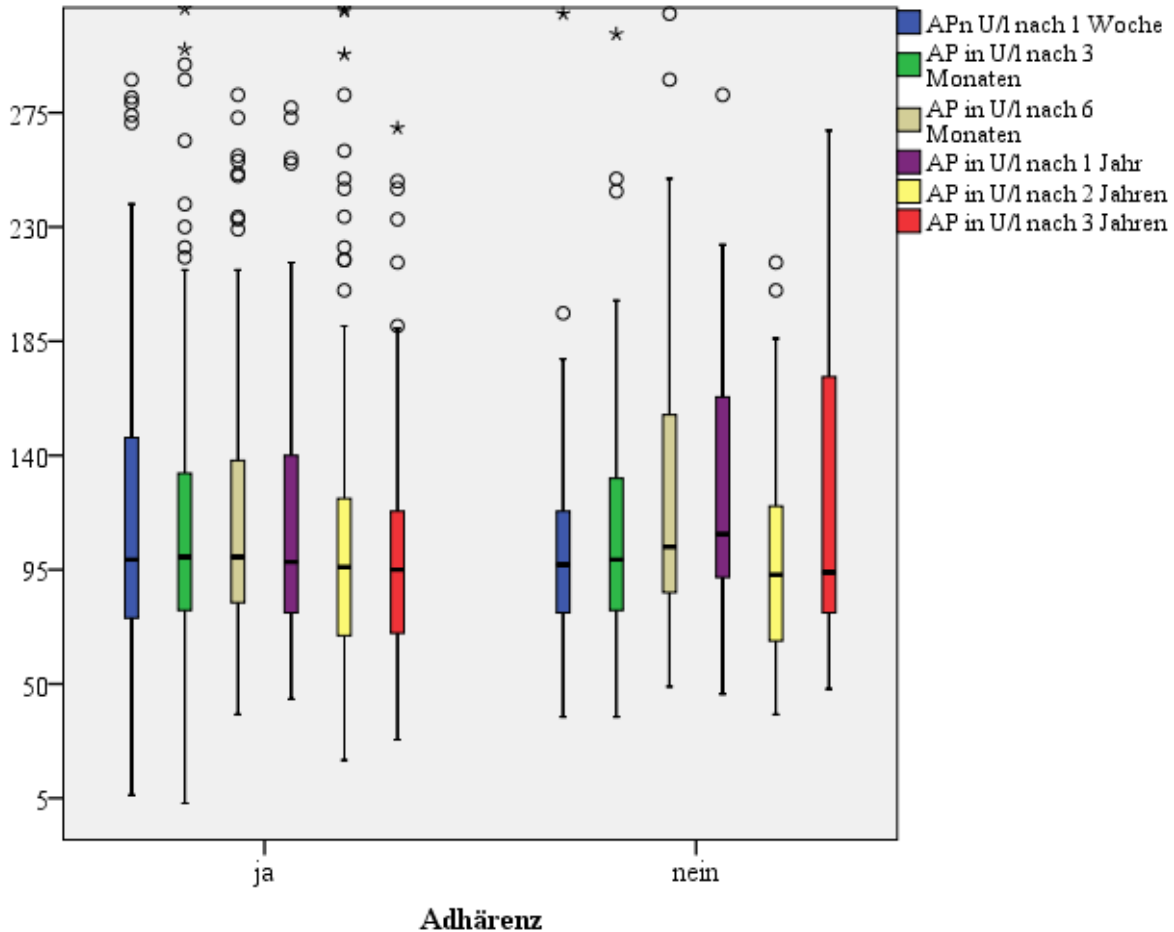


Abb. 15: AP im Verlauf

4.11.8 Bilirubin im Verlauf – Vergleich der adhärennten und non-adhärennten Patientengruppe

Die Bilirubinwerte zeigen während des Beobachtungszeitraums schwankende Spiegel, die sich nicht signifikant voneinander und im Bezug der beiden Patientengruppen unterscheiden. Es fällt jedoch auf, dass die höchsten Messwerte bei den non-adhärennten Patienten drei Jahre nach erfolgter Operation zu verzeichnen sind.

In der Varianzanalyse für Messwiederholungen ergibt sich weder in den einzelnen Messwerten der jeweiligen Gruppen ein statistisch signifikanter Unterschied ($p=0,215$) noch zwischen der beider Patientengruppen ($p=0,763$).

Die Tabelle 48 fasst die deskriptive Statistik der Bilirubin-Werte im Verlauf zusammen.

Tab. 48: Deskriptive Statistik der Bilirubin-Werte im Verlauf

Bilirubin im Verlauf ($p=0,215$)	Adhärenz ($p=0,763$).	Mittelwert	Standardabweichung	N	95%-Konfidenzintervall	
					Untergrenze	Obergrenze
Bilirubin gesamt nach 1 Woche	ja	0,9770	1,11719	115	0,703	1,085
	nein	0,8115	0,78490	39		
	Gesamt	0,9351	1,04317	154		
Bilirubin gesamt nach 3 Monaten	ja	0,727	0,5064	115	0,651	0,922
	nein	0,846	1,1913	39		
	Gesamt	0,757	0,7391	154		
Bilirubin gesamt nach 6 Monaten	ja	0,675	0,5171	115	0,603	0,877
	nein	0,815	1,2710	39		
	Gesamt	0,710	0,7773	154		
Bilirubin gesamt nach 1 Jahr	ja	0,772	1,1329	115	0,493	0,856
	nein	0,577	0,2637	39		
	Gesamt	0,723	0,9904	154		
Bilirubin gesamt nach 2 Jahren	ja	0,7426	0,70275	115	0,590	0,843
	nein	0,6903	0,65523	39		
	Gesamt	0,7294	0,68929	154		
Bilirubin gesamt nach 3 Jahren	ja	0,743	0,5493	115	0,720	1,069
	nein	1,046	1,6535	39		
	Gesamt	0,820	0,9599	154		

Die Abbildung 16 stellt den Bilirubin Verlauf unter der immunsuppressiven Therapie dar.

Bilirubin in mg/dl

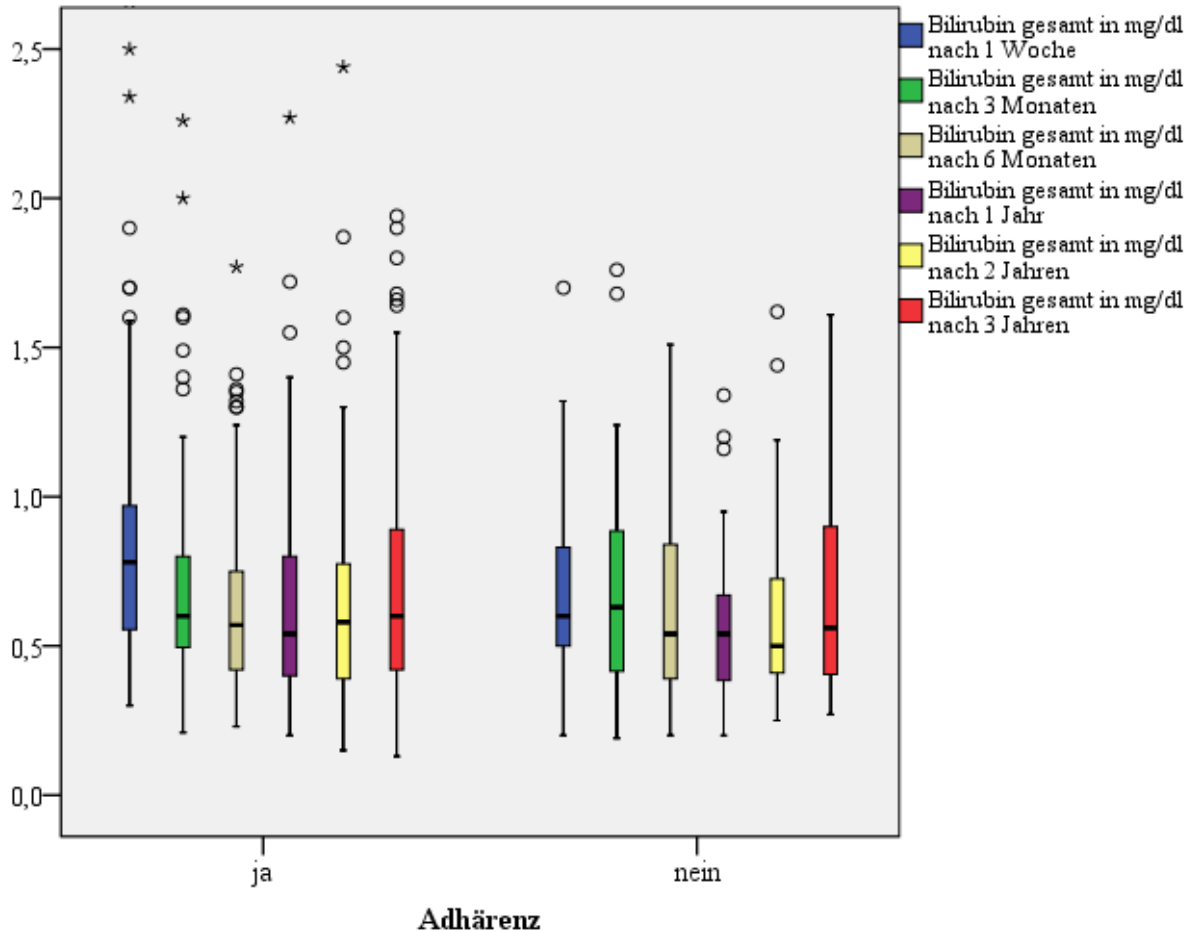


Abb. 16: Bilirubin gesamt im Verlauf

4.11.9 Kreatinin im Verlauf – Vergleich der adhärennten und non-adhärennten Patientengruppe

Von den 183 Patienten hatten 64 Patienten (35,0 %) präoperativ bereits eine Nierenfunktionseinschränkung gemessen an erhöhten Serumkreatininwerten. Von diesen Patienten wiesen 40 Patienten (21,9 %) ein hepatorenales Syndrom auf.

Bei der adhärennten Patientengruppe sind die höchsten Mittelwerte des Serumkreatinins 3-6 Monate nach Transplantation zu verzeichnen, um sich dann auf einem stabilen

Niveau über die nächsten Monate und Jahre zu halten. Im Vergleich hierzu zeigten sich die Mittelwerte des Serumkreatinins bei der non-adhärenten Patientengruppe konstant ansteigend bis knapp 3 Jahre nach der Transplantation.

In der Varianzanalyse für Messwiederholungen fällt ein hoch signifikanter Unterschied in den einzelnen Messwerten der jeweiligen Gruppen auf ($p=0,002$), ein signifikanter Unterschied zwischen der beider Patientengruppen bzgl. adhärenten und non-adhärenten Verhaltens ($p=0,436$) ergibt sich jedoch nicht.

Die Tabelle 49 fasst die deskriptive Statistik der Kreatinin-Werte im Verlauf zusammen.

Tab. 49: Deskriptive Statistik der Kreatinin-Werte im Verlauf

Kreatinin im Verlauf ($p=0,002$)	Adhärenz ($p=0,436$)	Mittelwert	Standardabweichung	N	95%- Konfidenzintervall	
					Unter- Grenze	Ober- Grenze
Kreatinin nach 1 Woche	ja	1,273	0,7478	117	1,099	1,350
	nein	1,176	0,4489	39		
	Gesamt	1,249	0,6853	156		
Kreatinin nach 3 Monaten	ja	1,360	0,8126	117	1,231	1,530
	nein	1,401	0,8349	39		
	Gesamt	1,370	0,8157	156		
Kreatinin nach 6 Monaten	ja	1,393	0,8624	117	1,256	1,612
	nein	1,474	1,2562	39		
	Gesamt	1,413	0,9720	156		
Kreatinin nach 1 Jahr	ja	1,320	0,6528	117	1,268	1,570
	nein	1,519	1,2093	39		
	Gesamt	1,370	0,8276	156		
Kreatinin nach 2 Jahren	ja	1,379	0,8560	117	1,311	1,676
	nein	1,608	1,3437	39		
	Gesamt	1,436	1,0004	156		
Kreatinin nach 3 Jahren	ja	1,367	0,6435	117	1,309	1,612
	nein	1,554	1,2366	39		
	Gesamt	1,414	0,8315	156		

Die Abbildung 17 stellt den Kreatinin Verlauf unter der immunsuppressiven Therapie dar. Im Trend liegen die Kreatinin-Werte bei den non-adhärennten Patienten ab dem 3. Monat post-LTX höher im Vergleich zu den adhärennten Patienten und steigen diskret kontinuierlich über den Beobachtungszeitraum von 3 Jahren an. Die Unterschiede erreichten keine Signifikanz.

Kreatinin in mg/dl

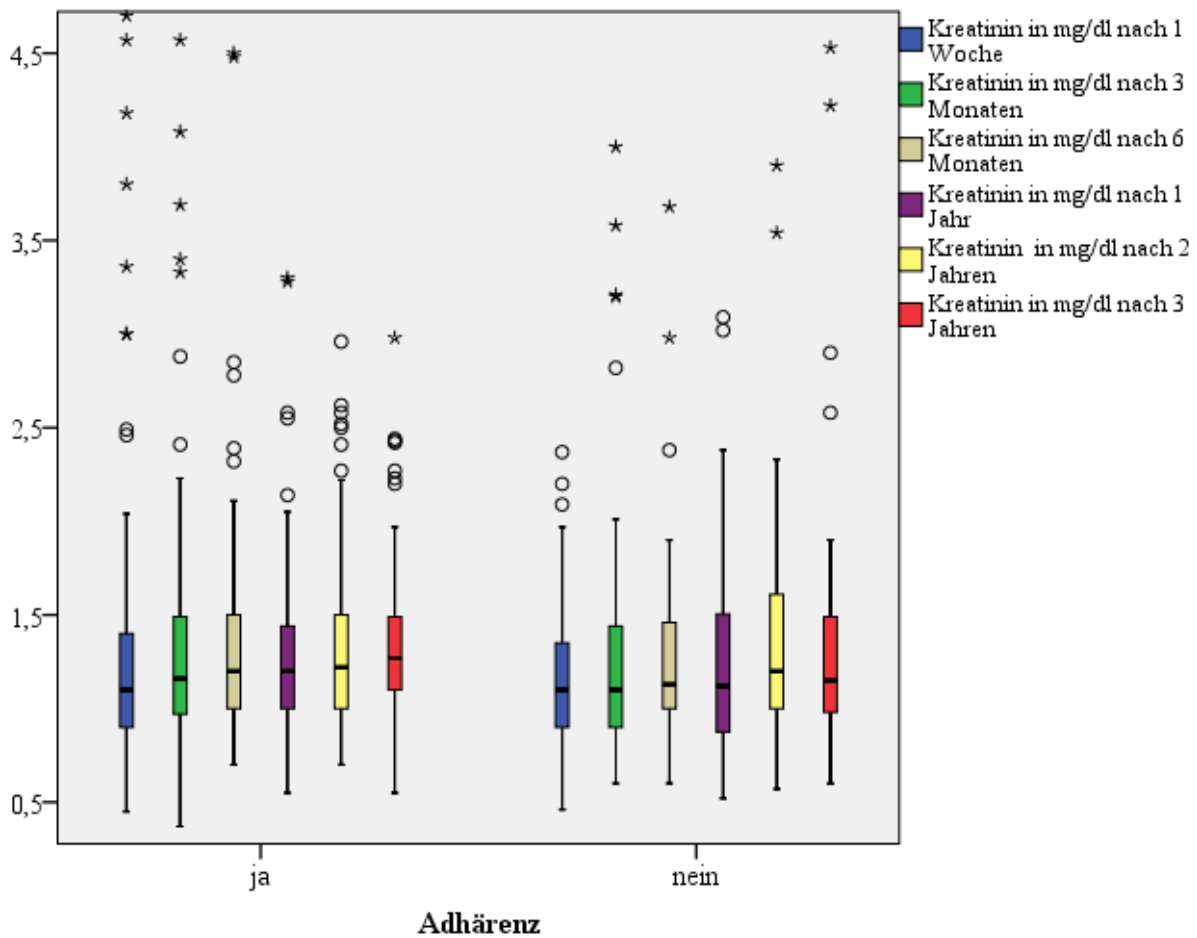


Abb. 17: Kreatinin im Verlauf

5. Diskussion

Die Erfolge der Transplantationsmedizin beruhen ganz entscheidend auf der Entwicklung und regelmäßigen Anwendung immunsuppressiver Medikamente, die Abstoßungsreaktionen verhindern und die Langzeitfunktion des transplantierten Organs erhalten sollen. Um diesen Langzeiterfolg jedoch erreichen zu können, ist eine lebenslange Medikation erforderlich. Dies stellt die Patienten nicht selten vor erhebliche Herausforderungen. Da der Behandlungserfolg nicht nur von der korrekten Auswahl der immunsuppressiven Medikation, sondern entscheidend auch von der Adhärenz des Patienten an die verordneten Therapieregime abhängt (Henriksson et al., 2016; Lieber et al., 2015; Teng et al., 2015), sollen in der vorliegenden Arbeit mögliche Einflussfaktoren untersucht werden, die zu non-adhärentem Verhalten führen können oder non-adhärentes Verhalten anzeigen.

Wir untersuchten hierzu in einer retrospektiven Analyse Patientendaten von 183 Patienten, die im Zeitraum von 1990 bis 2012 am Universitätsklinikum Bonn lebertransplantiert und/oder nachgesorgt wurden.

5.1 Definition Adhärenz

Die World Health Organization (WHO) definiert den Begriff Adhärenz als „das Ausmaß, in dem eine Person einer empfohlenen Behandlung wie Medikamenteneinnahme oder Diät folgt und/oder in der Lage ist, Veränderungen des Lebensstils umzusetzen, die mit den Empfehlungen des Behandlers in Einklang gebracht werden können“ (WHO 2003). Prognostisch entscheidender ist es jedoch, diejenigen Patienten zu erfassen, die ein non-adhärentes Verhalten zeigen, da hierdurch der Behandlungserfolg maßgeblich beeinflusst werden kann. Nicht selten werden die Tragweite und die Folgen der Medikamenten-Non-Adhärenz von den Patienten unterschätzt, so z. B. das relevant erhöhte Risiko für akute Abstoßungsreaktionen, chronisches Transplantatversagen und Transplantatverlust (Lieber et al., 2015; Low et al., 2014).

Im Allgemeinen wird Medikamenten-Adhärenz als die „genaue und regelmäßige Einnahme der verordneten Medikamente“ bezeichnet (Greif-Higer, 2010). Dabei bezeichnet die „primäre Non-Adhärenz“ das Nichteinlösen des Rezeptes. Hingegen bedingen vielfältige Ursachen eine „sekundäre Non-Adhärenz“. Hierzu zählen z. B. das Unterlassen der Medikamenteneinnahme, Dosierungs- oder Frequenzfehler, die Einnahme zum falschen Zeitpunkt, Applikationsfehler, sogenannte „drug holidays“, das Vernichten von Arzneimitteln oder das Horten derselben und nur Einsatz bei Bedarf (z. B. unmittelbar vor dem Arztbesuch) sowie das Nichtbeachten von Kontraindikationen und Wechselwirkungen.

5.2 Non-Adhärenz erkennen

Außerhalb von klinischen Studien wird Adhärenz nur selten systematisch erfasst. Im Bereich der Transplantationsmedizin würde man zunächst annehmen, dass die Patienten aufgrund des hohen Leidensdruckes vor der Transplantation und der erheblichen Tragweite von Therapieabweichungen nach Transplantation eine hohe Prävalenz an adhärentem Verhalten aufweisen würden. Hingegen findet sich nach Literaturberichten im Mittel bei bis zu 40 % der Transplantierten ein non-adhärentes Verhalten (Berquist et al., 2008; Dommergues et al., 2008; Falkenstein et al., 2004; Fredericks et al., 2008; O`Carroll et al., 2006; Stilley et al. 2010). Hierbei manifestiert sich non-adhärentes Verhalten sowohl kurz nach Transplantation als auch im späteren Verlauf; eindeutige zeitpunktspezifische Trends finden sich in der Literatur nicht. Nicht zuletzt ist es oft sehr schwer, non-adhärentes Verhalten außerhalb von klinischen Studien frühzeitig und sicher zu erkennen, denn viele Patienten geben Unregelmäßigkeiten bei der Medikamenteneinnahme nicht oder nicht freiwillig zu oder versuchen sogar, ein Fehlverhalten zu vertuschen. Im ungünstigsten Fall wird non-adhärentes Verhalten dann erst offenbar, wenn sich die Funktionsfähigkeit des transplantierten Organs verschlechtert, erhöhte Leberwerte auf eine mögliche Abstoßung hinweisen und der Arzt nach möglichen Ursachen fahndet (Lieber et al., 2015).

Die zur Verfügung stehenden Werkzeuge, um non-adhärentes Verhalten zu erkennen, sind sehr begrenzt und oft im klinischen Alltag nicht immer einsetzbar. Verschiedene indirekte Kontrollmethoden wurden unter Studienbedingungen eingesetzt, wie z. B. MESI – Medikamenten-Erfahrungsskala für Immunsuppression, Fragebögen oder Patienten Interviews, MEMS – Medication Event Monitoring Systeme oder eine Rezeptkontrolle (Hayes et al., 2006; Reese et al., 2016). Diese erweisen sich aber im klinischen Alltag als nicht hilfreich. Einzig die direkte Kontrolle durch Blutspiegelmessungen der eingesetzten immunsuppressiven Medikamente können zum Einnahmeverhalten der Patienten gewisse Hinweise geben (Goetzmann et al., 2006). Im Weiteren wird auf diese Aspekte noch detaillierter eingegangen. Insbesondere soll versucht werden, mögliche Risikofaktoren für non-adhärentes Verhalten zu identifizieren und konsekutiv adhärenz-fördernde Strategien bei den gefährdeten Patienten für den klinischen Alltag zu entwickeln (Lee et al., 2016).

5.3 Ursachen für Non-Adhärenz

Non-adhärentes Verhalten in der Arzneimitteltherapie kann sehr viele Ursachen haben. Meist stehen mehrere unterschiedliche Faktoren im Vordergrund, die adhärentes Verhalten des Patienten negativ beeinflussen (Low et al., 2014). Die Weltgesundheitsorganisation WHO hat fünf Dimensionen definiert, denen sich die individuellen Gründe für Non-Adhärenz zuordnen lassen. Demnach unterscheidet man:

- 1) sozioökonomische
- 2) patientenbezogene
- 3) krankheitsbezogene
- 4) therapiebezogene sowie
- 5) systembezogene Faktoren, die non-adhärentes Verhalten triggern (Sabate et al., 2003).

Letztlich wird Non-Adhärenz durch eine Wechselwirkung dieser Faktoren bewirkt, im Folgenden sollen die einzelnen zur Non-Adhärenz beitragenden Faktoren jedoch der

Übersicht halber getrennt dargestellt und mit Blick auf unsere eigenen Beobachtungen in der vorliegenden Studie bewertet werden.

5.3.1 Assoziation von Adhärenz und sozioökonomische Faktoren

„Soziale Faktoren“, wie z. B. Bildung, Familienstand, soziale Belastungen durch biographische Ereignisse oder kulturelle Herkunft sind individuelle Faktoren, die psychologische Wirkung entfalten und Einfluss auf die Adhärenz nehmen können. Zum einen wirkt sich soziale Unterstützung durch Familie, Freunde oder Bekannte positiv auf das Adhärenzverhalten aus, zum anderen aber können auch einschneidende Familienereignisse, wie z. B. Krankheit, Scheidung oder Tod, die Adhärenz relevant negativ beeinflussen (Atreja et al., 2005; Dimatteo, 2004; Gorenoi et al, 2007; Jack et al., 2010; Krista et al., 2008; Krueger et al., 2005; Low et al. 2014; Riegel at al., 2009).

In einer systematischen Übersichtsarbeit von Krueger et al. (2005) wurden Faktoren in mehrere Kategorien aufgeteilt, die mit Patientenadhärenz in Zusammenhang stehen. In den eingeschlossenen Studien werden unter den soziodemografischen Daten gerade hohes Alter, niedriges Bildungsniveau, Obdachlosigkeit und fehlender Versicherungsschutz oftmals als negatives prognostisches Kriterium für Adhärenz herangezogen. Das Geschlecht, der Familienstand und die ethnische Zugehörigkeit sollen das Adhärenzverhalten eher weniger beeinflussen (Krueger et al., 2005).

Unsere eigenen Untersuchungen hingegen ergaben, dass tendenziell das weibliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor für mangelndes Adhärenzverhalten angesehen werden könnte, wobei dieser Trend an größeren Fallserien bestätigt werden müsste.

Als ein weiteres Adhärenzkriterium ist der Faktor „Bildung“ zu erwähnen. In unserer Untersuchung zeigt sich, dass ein niedriger Bildungsstand tendenziell eher mit geringerem Adhärenzverhalten einhergeht. Nicht selten fühlen sich besser gebildete Patienten umfänglicher durch den Arzt aufgeklärt als weniger gebildete Patienten. Hier ist der Arzt in seiner Rolle herausgefordert, das zu vermittelnde Wissen rund um die Erkrankung und die notwendige Medikation mit spezifischen Kommunikationsmitteln so gut wie möglich an den Bildungsstand des Patienten anzupassen und so zu erreichen, dass der Inhalt und die damit verbundenen Konsequenzen gut verstanden werden. Im

Hinblick auf das Vertrauen in die Therapie scheint dies eine wesentliche Rolle zu spielen, da Patienten, die sich gut aufgeklärt fühlen, mehr Vertrauen in die Therapie aufweisen (Brown et al., 2016; Demian et al., 2016).

Die Bedeutung der Altersstruktur wird immer wieder als Einflussfaktor auf Therapieadhärenz diskutiert. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich keine eindeutige Assoziation zwischen Patientenalter und Adhärenzverhalten. Hingegen wurde in einzelnen Studien eine mit dem Alter der Patienten korrespondierende Zunahme der Adhärenz nachgewiesen, sie war allerdings auch mit einem gleichzeitigen Anstieg sozialer und psychosozialer Ressourcen assoziiert [siehe auch 5.3.2] (Demian et al., 2016; Silveira et al., 2013). Zudem scheinen jüngere Patienten offenbar eher bereit, über non-compliantes Verhalten zu berichten als ältere Menschen (Düsing et al., 2001; Gardner et al., 2006; Baguley et al., 2012; Harden et al., 2013). Insbesondere Kinder weisen häufiger ein therapieuntreues Verhalten auf, da diese den hohen Stellenwert der Arzneimitteltherapie von sich aus in der Gänze nicht nachvollziehen können und daher nicht selten auf die Vermittlung der Wichtigkeit und Kontrolle der Einnahme durch eine familiäre Bezugsperson angewiesen sind. Insofern spielt hier die intakte Familienfunktion als Prädiktor für die Therapie-Adhärenz bei Kindern eine wesentliche Rolle (Kullgren et al., 2013; Lee et al., 2016).

5.3.2 Assoziation von Adhärenz und patientenbezogene Faktoren

Ferner können psychosoziale sowie Verhaltensfaktoren das Adhärenzverhalten des Patienten negativ bzw. positiv beeinflussen. Dabei stehen der Glaube des Patienten an die Wirkung einer Therapie, die Fähigkeit, Nebenwirkungen auszuhalten, eine positive Einstellung aufrechtzuerhalten sowie das Selbstvertrauen der Patienten in positiver Assoziation mit der Adhärenz. Zweifelt der Patient an der Wirksamkeit der empfohlenen Maßnahmen oder versteht dieser die Angaben des Arztes zur Einnahme des Medikamentes nicht, ist eher keine angemessene Adhärenz zu erwarten. Ebenso können psychische Erkrankungen und Zustände wie z. B. Depression, Ängstlichkeit, Ärger, Stress die Adhärenz negativ beeinträchtigen (Gorenoi et al., 2007; Low et al. 2014; Sabate et al. 2003).

In unserem eigenen Kollektiv waren relevant häufiger psychiatrische Begleitreaktionen wie Angstzustände und Depressionen nach der Lebertransplantation als vorher nachweisbar und führten signifikant häufiger zu non-adhärentem Verhalten. Einen ähnlichen Effekt konnte auch bei neurologischen Begleiterscheinungen unter der immunsuppressiven Therapie beobachtet werden. Hier manifestierten sich in unserer Patientenkohorte insbesondere Schwindel, Kopfschmerzen und polyneuropathische Beschwerden bei vor der Transplantation neurologisch gesunden Patienten und führten bei einer relevanten Anzahl der Betroffenen zu non-adhärentem Verhalten. Da alle der üblicherweise eingesetzten immunsuppressiven Medikamente nach Lebertransplantation in relevantem Maße zu neurologisch-psychiatrischen Nebenwirkungen führen, laut Fachinformation in 1:10 bis 1:100 Fällen, ist die ausführliche Information des Patienten über die möglichen Nebenwirkungen essentiell. Hier spielt der Versuch, über duale Therapieregime mit verschiedenen Immunsuppressiva in niedriger Dosierung das Ausmaß dieser Nebenwirkungen zu minimieren, im Hinblick auf Adhärenzverhalten eine wichtige Rolle.

5.3.3. Assoziation mit krankheitsbezogenen Faktoren

Insbesondere krankheitsbezogene Faktoren können das Adhärenzverhalten zu jedem Zeitpunkt während des Krankheitsverlaufes in erheblichem Maße negativ beeinflussen. Dies ließ sich deutlich in unserem Patientenkollektiv nachvollziehen. Zu den Determinanten der Adhärenz zählen hierbei Symptomschwere, Progression der Erkrankung sowie Grad der physischen und psychischen Beeinträchtigung z. B. durch eine Polyneuropathie, Diabetes mellitus, Hirsutismus, Juckreiz, Gewichtszunahme, die mit prä-transplantationem vorliegenden Erkrankungen per se assoziiert sein können, und die sich nach der Transplantation unter Medikamenteneinfluss noch verstärkt oder sich erstmals manifestiert haben.

Aber auch soziale bzw. berufliche Einschränkungen (z. B. Umschulungen, Teilzeittätigkeit statt Vollzeitarbeit, Grad der Behinderung) sowie Komorbiditäten wie z. B. Depressionen, Schwindel, wirken sich in diesem Kontext ebenfalls negativ auf die Adhärenz aus (Gorenoi et al., 2007; Krueger et al., 2005; Sabate et al., 2003).

5.3.4 Assoziation von Adhärenz und therapiebezogene Faktoren

Auch therapiebezogene Faktoren nehmen Einfluss auf die Patientenadhärenz. Dabei stehen die Komplexität der Behandlung, die Dauer bzw. die vorangegangenen Therapien sowie die häufige Änderung der Therapieregime in enger Korrelation mit dem Adhärenzverhalten. In diesem Zusammenhang wird eine gute Arzt-Patient Beziehung als begünstigend beschrieben. Hierbei steht vor allem kommunikative Kompetenz des Behandlers im Vordergrund, dem Patienten z. B. die absolute Notwendigkeit der regelmäßigen Medikamenteneinnahme zu vermitteln und das vor allem in Phasen der vermuteten oder zugegebenen Non-Adhärenz (Zolnierek et al., 2009).

Aber auch die steigenden Nebenwirkungen sowie Anzahl der täglichen Medikationen, insbesondere, wenn mehr als 4 Medikamente gleichzeitig eingenommen werden sollen oder bei unbequemer Einnahme, beispielsweise wenn die Behältnisse der Medikamente schwer zu öffnen sind, sind mit negativer Adhärenz assoziiert (Krueger et al., 2005; Sabate et al., 2003). Als begünstigend für das Adhärenzverhalten wird die Reduzierung der Einnahmefrequenz, beispielweise die einmaltägliche Einnahme von Retardpräparaten beschrieben, die Nutzung von Remindern, beispielsweise in Form von Apps via SmartPhones, die an die Tabletteneinnahme oder Arzttermine erinnern, mittels postalischer oder email-Kontaktaufnahme, über Informationsmaterial als Postwurfsendungen oder Auslage in Apotheken oder anderen öffentlichen Stellen, Selbsthilfegruppen mit Treffen vor Ort oder virtuellen Treffen im Netz, weiter unterstützt werden (Gorenoi et al., 2007; Krueger et al., 2005; Stiegler, 2008; Reese et al., 2016).

Auch in unserer Untersuchung konnten wir diese Effekte bestätigen. So zeigte sich in unserem Patientenkollektiv ein non-adhärentes Verhalten verursacht durch Applikationsfehler der immunsuppressiven Medikation, d.h. es wurden zu viel oder zu wenig der verordneten Medikamente eingenommen. Es kam zu Dosierungsfehlern durch falsche Einnahmeabstände. Durch absichtliche Unterlassung oder Vergesslichkeit wurden einzelne Dosen der Medikation ausgelassen. Auch führten Verständnisprobleme, überwiegend aufgrund sprachlicher Barrieren, zu falsch dosierten oder zur falschen Zeit eingenommenen Medikamenten. Von einigen wenigen Patienten wurde auch über eine bedarfsweise Einnahme der immunsuppressiven Medikamente berichtet, teilweise auch über Zeiträume mit „drug holidays“, z. B. am Wochenende oder bei kurzen Urlauben. Ob

hierzu bewusste Entscheidungen geführt haben oder nur Aspekte der Bequemlichkeit, ließ sich in unserem Kollektiv aufgrund des retrospektiven Studiendesigns nicht verlässlich eruieren.

Nachfolgend soll auf besondere Aspekte der krankheits- und therapiebezogenen Adhärenz in Bezug auf unser Studienkollektiv exemplarisch detaillierter eingegangen werden.

5.3.5 Assoziation krankheits- und therapiebezogene Adhärenz und Abstoßungsreaktionen

Das Spektrum potentieller postoperativer Komplikationen ist nach erfolgreicher Lebertransplantation vielfältig, und diese können zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten. Einen besonders hohen Stellenwert bei den postoperativen Komplikationen nach Lebertransplantation hat der Transplantatverlust, da dieser eine kurzfristige Retransplantation erforderlich macht und den Bedarf an ohnehin knappen Spenderorganen zusätzlich erhöht. Die Inzidenz des Lebertransplantatverlustes beträgt für Erwachsene 10 % bis 19 % (Bramhall et al., 2001; Jain et al., 2000).

Voraussetzung für einen langjährigen Organerhalt ist eine lebenslange wirksame Immunsuppression. Dank neuer Immunsuppressiva sind akute Abstoßungsreaktionen heute seltener geworden und in den meisten Fällen gut beherrschbar (Lieber et al., 2015; Teng et al., 2015). Ihre Inzidenz ist abhängig von der verwendeten immunsuppressiven Therapie und variiert zwischen 20 % bis 70 % (Neuberger, 1999). In den ersten drei Monaten nach Lebertransplantation ereignen sich die meisten akuten Abstoßungsreaktionen (Uemura et al., 2008). Zudem können insbesondere unter unzureichender Immunsuppression späte akute Abstoßungsreaktionen auftreten. Nach einer Studie von Thuraiajah und Partner (Thuraiajah et al., 2013) liegt hierbei die Inzidenz bei 11 %.

Als Spätkomplikation sind die erhöhte Inzidenz der chronischen Abstoßung und das Rezidiv der Grunderkrankung zu nennen. Die Inzidenz chronischer Abstoßungsreaktionen ist rückläufig, am ehesten aufgrund der stetig verbesserten immunsuppressiven Therapie (Neuberger, 1999). In der Literatur wird eine Inzidenz von 4 %

bis 8 % beschrieben (Neuberger, 1999; Thuraijah et al., 2013; Uemura et al., 2008). Häufig werden chronische Rejektionen innerhalb des ersten Jahres nach Lebertransplantation beobachtet. Einer der wesentlichsten Risikofaktoren für die chronische Abstoßungsreaktion stellt eine bereits vorausgegangene akute Abstoßungsreaktion des Transplantats dar. Zudem konnten Gaynor und Mitarbeiter (2015) in einer prospektiven Kohortenanalyse beobachten, dass ein gehäuftes Aufkommen von späten Abstoßungsreaktionen insbesondere bei den jüngeren nicht-adhärennten Patienten auftritt.

Die Gesamtabstoßungsrate unseres Patientenkollektivs betrug 33 % (61 Patienten von insgesamt 183 in die Studie eingeschlossenen Patienten), wobei die non-adhärennte Patientengruppe eine signifikant höhere Abstoßungsrate mit 56 % der Fälle aufwies als die adhärennte Patientengruppe mit Abstoßungen in 27 % der Fälle. Innerhalb des ersten Transplantationsjahres erlitten 64 % der Patienten in unserem Kollektiv eine Abstoßungsreaktion und in 36 % der Fälle manifestierte sich erst nach einem Jahr eine Abstoßungsreaktion, was in Einklang mit den Daten in der Literatur steht (Neuberger et al., 1999; Thuraijah et al., 2013; Uemura et al., 2008).

Darüber hinaus konnte in unserem Kollektiv bei den weiblichen Patienten mit mittlerem Bildungsstand ein gehäuftes Vorkommen an Abstoßungsreaktionen beobachtet werden. Möglicherweise könnte dies zudem mit dem in unserer Analyse auffälligen geringeren Adhärenzverhalten weiblicher Patienten im Vergleich zu den männlichen Transplantierten in Zusammenhang stehen. In der Literatur finden sich zu diesem Aspekt keine vergleichenden Zahlen.

Betrachtet man in unserer Studienkohorte die Abstoßungsrate in den einzelnen Indikationsgruppen zur Lebertransplantation, dann zeigt sich, dass besonders Patienten mit chronischen Erkrankungen wie einer nutritiv toxischen Leberzirrhose, einer autoimmunen Lebererkrankung oder einer posthepatitischen Leberzirrhose als zugrundeliegende Lebererkrankung für die Lebertransplantation eine höhere Abstoßungsrate aufweisen und sich hiermit von Abstoßungsraten nach z. B. akutem Leberversagen unterscheiden. Literaturdaten untermauern diese Hypothese, dass die zugrundeliegende Erkrankung, die die Indikation zur Lebertransplantation darstellt, einen relevanten Einfluss auf Graft- und Patientenüberleben hat. Als Ursache wird hier die unterschiedliche immunologische Ausgangssituation je nach zugrundeliegender

Erkrankung angenommen (Alves et al., 2012; Van den Berg et al., 2001; Vu et al., 2011).

Im Vergleich zur primären Lebertransplantation ist die Inzidenz von postoperativen Komplikationen und chronischen Rejektionen nach Leber-Retransplantation deutlich erhöht. Die Rate der Leber-Retransplantationen wird zurzeit zwischen 10 % und 22 % bei Erwachsenen geschätzt und nimmt stetig zu aufgrund einer tendentiellen Ausweitung der Indikationsstellung, erweiterter Spenderkriterien und möglichem Rezidiv der Grunderkrankung aufgrund langer Überlebenszeiten durch die hochpotenten Immunsuppressiva (Azoulay et al., 2002). In unserem Patientenkollektiv lag die Inzidenz der Leber-Retransplantation bei etwa 7 % und entsprach in etwa der Inzidenz an Leber-Retransplantationen, wie sie in der Literatur beschrieben wird.

5.3.6 Assoziation krankheits- und therapiebezogene Adhärenz und Nebenwirkungen unter Immunsuppression

Um eine Organabstoßung zu verhindern bzw. um zu einer Verlängerung des Transplantatüberlebens beizutragen, ist eine Hemmung des Immunsystems nach Transplantation unumgänglich. Allerdings können unter immunsuppressiver Therapie eine Reihe von Spätkomplikationen auftreten (Barnard et al., 2016). Neben der Nephrotoxizität, den metabolischen Komplikationen wie etwa dem post-Transplant Diabetes mellitus und dem arteriellen Hypertonus treten auch neurotoxische Komplikationen unter immunsuppressiver Therapie immer mehr in den Fokus, die die Adhärenz der Patienten maßgeblich beeinflussen können.

5.3.6.1 Nephrotoxizität

In unserer Untersuchung konnte gezeigt werden, dass in gut 4 % der eingeschlossenen Fälle eine Dosisreduktion der immunsuppressiven Medikation aufgrund der nephrotoxischen Wirkung der Medikamente erfolgte und in etwa 20 % der Fälle eine Umstellung der immunsuppressiven Therapie aufgrund einer Calcineurin-Inhibitor induzierten Nephrotoxizität notwendig wurde. Hierbei ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied mit Bezug auf das Adhärenzverhalten.

Ein wichtiger nicht-immunologischer Risikofaktor und Auslöser einer Nephropathie post-transplantationem stellt die Nephrotoxizität der Calcineurin-Inhibitoren dar (Arts et al., 2004; Issa et al., 2013; Sternthal et al., 2008). Die Reduktion oder das Absetzen von Calcineurin-Inhibitoren in einer Kombinationstherapie mit Prednison und Azathioprin ohne den Einsatz anderer potenter Immunsuppressiva innerhalb der ersten 12 Monate nach Transplantation ist mit einer erhöhten Abstoßungsrate verbunden (Plank et al., 2004). In einer Studie von Ju und Partner (Ju et al., 2012) konnte gezeigt werden, dass der Ersatz von Calcineurin-Inhibitoren durch Sirolimus als Monotherapie zu einer Stabilisierung und bei einzelnen Patienten sogar zu einer Verbesserung der Nierenfunktion geführt hat. Zudem fiel auf, dass eine sekundäre Umstellung auf eine Sirolimus-Monotherapie nach Lebertransplantation kein erhöhtes Abstoßungsrisiko aufwies. Weitere Arbeitsgruppen konnten an erwachsenen Patienten zeigen, dass der Einsatz von Mycophenolat mofetil zur Dosisersparung von Cyclosporin A zu einer Verbesserung des Serum-Kreatinins führte, ohne dass sich das Risiko für akute Abstoßungsreaktionen wesentlich erhöhte (Ponton et al., 2010; Gerhardt et al., 2009). Unabhängig von den kurzfristigen und mittelfristigen Effekten auf die Transplantatfunktion sind zusätzliche positive Effekte auf den Blutdruck und den Fettstoffwechsel durch das Absetzen oder Dosisreduktion der Calcineurininhibitoren zu erwarten.

Aufgrund der erforderlichen lebenslangen Einnahme von Immunsuppressiva nach einer Lebertransplantation bei bereits vorbestehender Niereninsuffizienz ist die Gefahr einer kontinuierlichen Verschlechterung der Nierenfunktion erhöht. Dies konnten wir im Trend auch in unseren Untersuchungen zeigen, es fand sich aber kein signifikanter Bezug zum Adhärenzverhalten. Gerade bei diesen Patienten ist die frühzeitige Dosisreduktion der nephrotoxischen Calcineurininhibitoren von Bedeutung unter Einbeziehung weiterer nicht oder kaum nephrotoxischer Immunsuppressiva. Durch Erweiterung der immunsuppressiven Therapie um Mycophenolat mofetil oder Sirolimus (Neuhaus et al., 2001; Pfitzman et al., 2003; Gerhardt et al., 2009; Ponton et al., 2010) kann eine deutliche Dosisreduktion erzielt werden, so dass konsekutiv die Nephrotoxizität der Calcineurininhibitoren gesenkt werden konnte.

5.3.6.2 Metabolische und kardiovaskuläre Erkrankungen nach Transplantation

Das in der Literatur beschriebene gehäufte Auftreten verschiedenster Nebenwirkungen unter Langzeitimmunsuppression (Neuberger, 2016) spiegelt sich auch in unserer Analyse wider, die nicht selten maßgeblich den Alltag und die Komedikation der Transplantierten bestimmen. In unserem Patientengut zeigte sich ein vermehrtes Auftreten von metabolischen Erkrankungen unter immunsuppressiver Therapie nach Lebertransplantation.

Jiménez-Pérez und Mitarbeiter (2016) beschreiben eine deutlich erhöhte Prävalenz von kardiovaskulären Risikofaktoren unter immunmodulatorischer Therapie nach Lebertransplantation zwischen 44 %-58 %. Dabei wird bei lebertransplantierten Patienten unter immunsuppressiver Therapie das metabolische Syndrom hauptursächlich für 19 %-42 % der Todesursachen aufgrund metabolischer Begleiterkrankungen angesehen. Als unmittelbare Folge hieraus stellt die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität von Lebertransplantierten unter langzeitimmunsuppressiver Therapie ein zentrales Problem im Langzeitverlauf dar, so dass eine frühzeitige Erkennung und intensive Behandlung notwendig ist. Die wichtigsten Risikofaktoren sind arterielle Hypertonie, eine vorbestehende KHK, Adipositas, der Post-Transplantations-Diabetes mellitus und die Hyperlipidämie (Anastácio et al., 2013; Iadevaia et al., 2012; Kallwitz, 2012; Oliveira et al., 2012; Pons et al., 2012; Rubín et al., 2013; Sternthal et al., 2008, Schmidt et al., 2013; Weiler et al., 2013). Nicht selten dominieren die Ko-Morbiditäten den weiteren Verlauf nach der Transplantation entscheidend.

Eine der häufigsten metabolischen Behandlungsindikationen nach Transplantation stellt die arterielle Hypertonie dar. Allerdings ist der erhöhte Blutdruck auch wesentlich an der Mitverursachung eines chronischen nicht-immunologischen Transplantatversagens unter langzeitimmunsuppressiver Therapie mitbeteiligt (Moreso et al., 2013). Die Prävalenz einer arteriellen Hypertonie nach Lebertransplantation liegt zwischen 57 und 85 %, wobei die Genese zumeist multifaktoriell ist (Schoening et al., 2013). Gerade unter einer Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren und Steroiden ist die Neu-Manifestation oder die Verschlechterung eines arteriellen Hypertonus gehäuft zu beobachten (Sternthal et al. 2008). Nicht selten ist dieser renal mitbedingt, da es z. B. zu rezidivierenden Glomerulonephritiden oder einer Glomerulosklerose (Arts et al., 2004; Sternthal et al., 2008; Blankenstein et al., 2016) kommen kann. Neben der

Hyperlipidämie und dem Post-Transplantations-Diabetes stellt der arterielle Hypertonus gerade einen der wesentlichsten Prognosefaktoren für das Langzeitüberleben der transplantierten Patienten dar (García-Pajares et al., 2016; Mells et al., 2007; Schmidt et al., 2013; Wilkinson et al., 2005). Zur Vermeidung von Langzeitkomplikationen ist die Blutdruckeinstellung unerlässlich. Nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga werden Zielblutdruckwerte unter 140/90 mmHg und bei Diabetikern unter 130/80 mm Hg empfohlen. Die kardio- und nephroprotektiven ACE-Hemmer, AT-1-Blocker sowie die Calcium-Antagonisten sind die am häufigsten eingesetzten Antihypertensiva bei transplantierten Patienten (Mells et al., 2007). In unserem Patientenkollektiv entwickelten knapp 50 % der transplantierten Patienten einen arteriellen Hypertonus unter Langzeitimmunsuppressiver Therapie mit hoher statistischer Signifikanz ($p=0,000$). Im Bezug auf das Adhärenzverhalten scheint es jedoch keinen signifikanten Unterschied ($p>0,05$) im Hinblick auf das Auftreten einer arteriellen Hypertonie zwischen den adhärennten Patienten mit ca. 49 % und den non-adhärennten Patienten mit etwa 48 % der Gesamtfallzahl zu geben.

Eine Hyperlipidämie wird häufig nach einer Lebertransplantation festgestellt, da die meisten Immunsuppressiva zu einer Hypercholesterinämie führen, die in den meisten Fällen auch eine medikamentöse Therapie erfordert. In einer Studie von Hüsing und Kollegen (2016) wird eine Inzidenzrate von 71 % für das Auftreten von Fettstoffwechselstörungen post-transplantationem beschrieben. Die Ursache der Fettstoffwechselstörung ist multifaktorieller Natur, die Einnahme der Immunsuppressiva stellt nur einen Baustein in der Genese dar. Hierbei beeinflussen Ko-Risikofaktoren, wie beispielsweise Adipositas oder Diabetes mellitus den Fettstoffwechsel zusätzlich negativ.

Das Lipidprofil im Serum wird bei transplantierten Patienten durch die eingesetzten Immunsuppressiva beeinflusst, wobei besonders Rapamycin, Cyclosporin A und Steroide zu einem Anstieg von Serumcholesterin und Triglyzeriden führen. Dabei scheinen Statine das Outcome bei transplantierten Patienten zu verbessern. In der Kombinationstherapie mit Calcineurininhibitoren haben sich am ehesten Pravastatin und Fluvastatin bewährt, da sie ein geringes Interaktionspotential mit anderen notwendigen Medikamenten der Transplantierten aufweisen und hier bisher am besten untersucht sind (Kobashigawa, 2004). In unserem Patientenkollektiv entwickelten rund 26% der

transplantierten Patienten eine Hyperlipidämie unter langzeitimmunsuppressiver Therapie mit hoher statistischer Signifikanz ($p=0,001$). Allerdings zeigte sich zwischen der adhärennten mit gut 26 % und der non-adhärennten Patientengruppe mit etwa 28 % kein signifikanter Unterschied ($p>0,05$) im Bezug auf die Prävalenz einer Hyperlipidämie. Um die Langzeit-Überlebensrate lebertransplantierten Patienten zu steigern, ist es in Anbetracht einer effektiven Immunsuppression mit niedrigen Abstoßungsraten prognostisch besonders entscheidend, kardiovaskuläre Risiken bei den transplantierten Patienten bestmöglich zu minimieren. Das Management der Dyslipoproteinämie sollte als Ganzes betrachtet werden. Das Augenmerk sollte dabei nicht nur auf medikamentöse Behandlung der Dyslipoproteinämie liegen, sondern auch auf die Ausschaltung weiterer Risikofaktoren, wie zum Beispiel Einhaltung einer Nikotinkarenz und Lifestyle-Modifikation sowie auf die Anpassung der immunsuppressiven Therapie und/oder sogar die Umstellung der immunsuppressiven Therapie unter besonderer Berücksichtigung der jeweiligen Interaktionen zwischen den Lipidsenkern und den jeweiligen Immunsuppressiva (Agarwal et al., 2016; Houry et al., 2016; Hüsing et al., 2016). Dies erfolgt letztlich immer mit dem Ziel, die Inzidenz von Komorbiditäten und die daraus resultierende Letalität zu minimieren und gleichzeitig den Transplantierten auch eine möglichst hohe Lebensqualität zu ermöglichen.

Vielen Studien zufolge ist der Prä-Transplantations-Diabetes (PTDM) ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor für den Transplantatempfänger. Die Wahrscheinlichkeit einer KHK oder zerebrovaskulären Erkrankung ist gerade für transplantierte Diabetiker deutlich erhöht gegenüber Nicht-Diabetikern. Insbesondere unter der Immunsuppression mit Steroiden oder mit Calcineurin-Inhibitoren wird vermehrt eine diabetische Stoffwechsellage festgestellt, die zu einem insulinpflichtigen Post-Transplantations-Diabetes führen kann (Schmidt et al., 2013; Pham et al., 2007; Han et al., 2016). In den meisten Studien zeigt sich, dass beim Vergleich der beiden Calcineurin-Inhibitoren Tacrolimus und Cyclosporin ein höheres Diabetesrisiko unter Tacrolimus zu erwarten ist. Die Definition des PTDM richtet sich nach den allgemein gültigen Diabeteskriterien, wonach wiederholte Blutzucker-und/oder HbA1c-Bestimmungen benötigt werden. Zur Vermeidung von Langzeitkomplikationen sollte sicherlich eine optimale Blutzuckereinstellung im Vordergrund stehen. Eine entsprechende Reduktion der Steroiddosierungen sowie des Körpergewichtes bei gleichzeitig bestehender Adipositas

trägt dazu bei, das Risiko, einen PTDM zu entwickeln, effektiv zu minimieren (Wilkinson et al., 2005). In unserem Patientenkollektiv entwickelten gut 24 % der transplantierten Patienten einen PTDM unter langzeitimmunsuppressiver Therapie mit hoher statistischer Signifikanz ($p=0,004$). Zwischen der adhärennten Patientengruppe (23 %) und der non-adhärennten (28 % der eingeschlossenen Patienten) ergab sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied ($p=0,537$), einen PTDM zu entwickeln. In unserem Patientenkollektiv bestand bei rund 18 % der Patienten eine Adipositas ($BMI>24,9$ kg/m²) ($p=0,000$), möglicherweise Medikamenten mitbedingt und/oder aufgrund der wieder besseren Nahrungsverwertung post-transplantationem. Einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen (Adhärennten/Non-Adhärennten) ergab sich jedoch nicht ($p>0,05$).

Nach Literaturangaben wird insgesamt eine erhöhte Inzidenz neu manifester kardiovaskulärer Risikofaktoren nach Lebertransplantation beschrieben. Diese sollen mitverantwortlich für eine erhöhte Mortalitätsrate in der Spättransplantationsperiode sein. So beschreibt Barnard (2016) in seiner Studie, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren die zweithäufigste Todesursache nach der Abstoßungsreaktion im langfristigen Verlauf nach Transplantation darstellen. Mitursächlich für die erhöhte Inzidenz der kardiovaskulären Risikofaktoren ist neben patientenbezogenen Lifestyle-Faktoren die immunsuppressive Therapie. Es sollte daher vordringliches Ziel sein, für die transplantierten Patienten ein individuell angepasstes immunsuppressives Therapiemanagement in Verbindung mit einer Lifestyle-Modifikation zu etablieren, um eine bessere Lebensqualität und Prognose nach Lebertransplantation zu gewährleisten (Barnard et al., 2016; Neuberger, 2016). So lässt sich auch in unserem Patientengut eine insgesamt signifikant zunehmende Inzidenz kardiovaskulärer Risikofaktoren nach Transplantation dokumentieren – auch wenn diese im Vergleich beider Patientenkollektive (adhärennte vs. non-adhärennte Gruppe) ohne nennenswerte Signifikanz bleibt. Damit wird nochmals die Bedeutung der intensiven, patienten-individuellen Betreuung im Langzeitverlauf nach Transplantation unterstrichen.

5.3.6.3 Neurologische und psychiatrische Nebenwirkungen

Neurologische Komplikationen unter immunsuppressiver Therapie nach Lebertransplantation werden häufig beobachtet und können zu einer maßgeblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität des Patienten führen. In der Literatur wird eine Inzidenz von 13 % bis 50 % beschrieben, insbesondere unter Calcineurin-Inhibitoren (Saner et al., 2009; Stracciari et al., 2001). Dabei werden am häufigsten Tremor, Cephalgien und Parästhesien beobachtet, aber auch Angst, Unruhe, Schlafstörungen sowie Alpträume treten vermehrt hinzu. Schwere neurologische Nebenwirkungen wie Verwirrtheit, Dysarthrie, epileptische Anfälle, Enzephalopathie bis hin zum Koma manifestieren sich in etwa 5 % der Fälle, meist während der initialen medikamentösen Aufsättigungsphase. Unter Tacrolimus können schwere demyelinisierende Polyneuropathien auftreten, die sich nach Umstellung auf Cyclosporin A bessern können (Arts et al., 2004; Bronster et al., 2000; Ghaus et al., 2001; Jain et al., 2000; Schmidt et al., 2013, Sternthal et al., 2008). Das Risiko neurologischer Nebenwirkungen unter Immunsuppression mit Calcineurin-Inhibitoren steigt mit zunehmendem Blutspiegeln, so dass neurologische Komplikationen durch Adjustieren der Spiegel im unteren Referenzbereich minimiert werden können. Bei anderen Immunsuppressiva, wie beispielsweise Mycophenolat mofetil tritt nur vereinzelt eine Neurotoxizität auf. Wesentliche neurologische Komplikationen unter mTOR-Inhibitoren wie Sirolimus wurden bislang noch nicht berichtet (Di Benedetto et al., 2007), so dass bei nicht oder schwer beherrschbarer neurologischer Symptomatik unter Calcineurininhibitoren eine ergänzende oder Monotherapie mit MMF und/oder Sirolimus angestrebt werden kann (Forgacs et al., 2005). Im Gesamtverlauf nach Lebertransplantation boten in unserem Patientenkollektiv 41 % der Patienten eine neurologische Symptomatik, entsprechend der Inzidenzrate wie sie in der Literatur beschrieben ist, wobei neurologische Symptome absolut gesehen post-transplantationem nicht signifikant häufiger als vor der Transplantation auftraten. Die Beschwerden unterschieden sich vielmehr in der Qualität: vor der Transplantation dominierte krankheitsspezifisch die hepatische Enzephalopathie in allen Ausprägungsgraden. Nach der Transplantation standen auch in unserem Patientenkollektiv analog zu Literaturangaben Symptome wie Cephalgien, Parästhesien und Tremor im Vordergrund.

Eine ähnliche Verschiebung zeigte sich auch bei den psychiatrischen Komplikationen, die post-transplantationem signifikant häufiger auftraten als vor der Lebertransplantation ($p < 0,05$). Hierbei standen vor allem Angstzustände und Schlafstörungen im Vordergrund.

Differenziert man jedoch die Inzidenz von neurologischen und psychiatrischen Begleiterscheinungen nach der Transplantation weiter im Hinblick auf adhärentes und non-adhärentes Verhalten, dann berichteten non-adhärente Patienten signifikant häufiger über neurologische und vor allem auch psychiatrische Nebenwirkungen unter den eingesetzten Therapien oder als Folge von Komorbiditäten wie z. B. Diabetes mellitus. Daher sollte in regelmäßigen Begleitung der Patienten hausärztlich und in der Spezialsprechstunde ein besonderer Fokus gerade auch auf diesen Begleiterscheinungen liegen. Sie führen nicht zuletzt auch zu einer deutlichen Einschränkung der Lebensqualität und möglichen Arbeitsfähigkeit und/oder Fahrtüchtigkeit.

5.4 Möglichkeiten der Adhärenzmessung

5.4.1 Bluttalspiegelmessungen von immunsuppressiven Medikamenten

Es ist in der Literatur unumstritten, dass Adhärenz schwer messbar ist, da viele Patienten ihr Medikamentenfehlverhalten oftmals nicht zugeben. In der Arzneimitteltherapie gibt es zwei Kontrollmöglichkeiten der Medikamenten-Adhärenz, die direkte und die indirekte Methode. Die direkte Methode erfasst z. B. das Monitoring von Medikamentenspiegeln im Blut. Die indirekte Methode hingegen stützt sich bei der Adhärenzmessung auf Interviews, Tagebücher, Tablettenzählungen, Einnahmeprotokolle, aber auch auf die Einschätzung durch den Arzt selbst (Hayes et al., 2008; Osterberg et al, 2005). In unserer Analyse mussten wir uns aufgrund des retrospektiven Studiendesigns auf die direkte Kontrollmethode zur Adhärenzmessung beschränken. Es zeigte sich, dass tendenziell in der non-adhärennten Patientengruppe die Bluttalspiegel der eingesetzten und messbaren Medikamente Cyclosporin, Tacrolimus und Sirolimus im Trend etwas höher lagen im Vergleich zur adhärennten Patientengruppe. Mögliche Gründe hierfür waren die dokumentierten Applikationsfehler, Dosierungsfehler, sprachliche und kognitive Verständigungsprobleme, aber auch der zwischenzeitliche

Einsatz der Immunsuppressiva als Bedarfsmedikation bei einigen Patienten. Insgesamt erscheint die Bluttalspiegelbestimmung als einzige verfügbare direkte Messmethode zur Adhärenzbestimmung bezogen auf unser Patientenkollektiv nur begrenzt aussagekräftig. Es bleibt die Frage weitgehend ungeklärt, ob die tendentiell höher gemessenen Talspiegel bei den non-adhärennten Patienten auch Ausdruck einer kurzfristig höher dosierten Einnahme der immunsuppressiven Medikamente beruhen könnte, um das non-adhärennte Verhalten in der Zwischenzeit bewusst oder unbewusst zu verheimlichen. In Einzelgesprächen wurde dies von den Patienten berichtet, aber aufgrund des retrospektiven Studiendesigns ist dieser Aspekt nicht verlässlich weiter zu erheben.

5.4.2 Möglichkeiten der Adhärenzmessung: Laborwertveränderungen

Im Bemühen, weitere Faktoren zu detektieren, die non-adhärenntes Verhalten frühzeitig mit anzeigen könnten, wurden in der vorliegenden Untersuchung systematisch Routinelaborparameter evaluiert. Nachfolgend werden die überprüften Laborparameter im Einzelnen dargestellt.

Blutbildveränderungen werden in allen Verlaufsphasen nach Lebertransplantation beobachtet und haben ein breites Genesespektrum. Die Leberwertbestimmung zur Langzeitkontrolle der Leberfunktion nach Lebertransplantation ist Grundpfeiler einer jeder Routineuntersuchung in der postoperativen Nachsorge. Da jeder Anstieg der Transaminasen oder der Cholestaseparameter ein Hinweis auf ein schwerwiegendes Problem sein kann, können Abstoßungsreaktionen, Gallengangskomplikationen, Infektionen, Rekurrenz der Grunderkrankung rechtzeitig erkannt und frühzeitig behandelt werden. In seltenen Fällen können die immunsuppressiven Medikamente per se eine Hepatotoxizität bedingen, so beschrieben in einzelnen Fallberichten (Monalbano et al., 2004; Watson et al., 2007). Calcineurin-Inhibitoren hingegen scheinen auf die Leberfunktion im Allgemeinen weniger Einfluss zu haben als z. B. auf die Nierenfunktion.

In unserer Untersuchung zeigten sich bei Bestimmung der Transaminasen nur am Beobachtungspunkt nach einem Jahr bei den non-adhärennten Patienten außerhalb des Referenzbereiches liegende AST-Mittelwerte (AST: $72,66 \pm 231,89$ U/l) und ALT-

Mittelwerte (ALT: $71,56 \pm 125,76$ U/l). Ein signifikanter Unterschied innerhalb der jeweiligen Gruppe in Bezug auf die Messwerte sowie zwischen den beiden Patientengruppen konnte nicht festgestellt werden. Ebenso lässt sich aufgrund der retrospektiven Datenerhebung nicht sicher der Zeitpunkt des non-adhärenten Verhaltens in Bezug auf die Bestimmung der Leberwerte angeben. Einzig die Talspiegelmessungen der immunsuppressiven Medikamente ermöglichten Hinweise auf ein stattgehabtes non-adhärentes Verhalten.

Im Bezug auf die γ -GT fällt, nach initialem Anstieg, in beiden Gruppen ein diskreter Abfall zum Messzeitpunkt im Laufe der immunsuppressiven Therapie auf, wobei nach drei Jahren in der Gruppe der non-adhärenten Patienten erneut steigende Werte gemessen wurden (γ -GT: $96,85 \pm 153,63$ U/l). Eine statistische Signifikanz lässt sich jedoch weder in den Messwerten der einzelnen Gruppen noch zwischen beiden Patientengruppen nachweisen. Die Ursachen hierfür können vielfältig sein.

Die Werte der alkalischen Phosphatase unterschieden sich während des gesamten Beobachtungszeitraums nicht wesentlich voneinander. Sowohl in der Gruppe der adhärennten Patienten als auch in der Gruppe der non-adhärennten Patienten zeigten sich stets konstante Mittelwerte. Es lässt sich ein signifikanter Unterschied in den einzelnen Messwerten der jeweiligen Gruppen feststellen ($p=0,015$), jedoch ohne einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen ($p=0,311$) auszuweisen.

Zusammenfassend richtet sich das Augenmerk der laborchemischen Verlaufskontrollen bei Lebertransplantierten in der Regel sehr auf die Leberwerte, um frühzeitig eine akute oder chronische Abstoßung erkennen zu können, aber Leberwertveränderungen stellen in unseren Untersuchungen keinen zuverlässigen Parameter dar, um Hinweise für ein non-adhärentes Verhalten des oder der Lebertransplantierten erhalten zu können.

Unter einer immunsuppressiven Therapie können hämatologische Laborwert-Veränderungen auftreten, welche unter Reduktion der Medikamentendosis in ihrer Auslenkung häufig wieder rückläufig sind. In einigen Studien wurde unter Sirolimus ein Hämoglobinwertabfall beschrieben, der nur mit Gabe von Erythropoietin oder einer Bluttransfusion gebessert werden konnte (Rogers et al., 2009; Vivarelli et al., 2010). Die Hämoglobinwerte unterschieden sich während des gesamten Beobachtungszeitraums

nicht wesentlich voneinander. Sowohl in der Gruppe der adhärennten Patienten als auch in der Gruppe der non-adhärennten Patienten zeigten sich stets konstante Mittelwerte. Lediglich in der Gruppe der non-adhärennten Patienten konnte tendenziell ein geringerer Hämoglobin-Abfall (durchschnittlich HB < 1 g/dl) im Laufe der immunsuppressiven Therapie beobachtet werden. In der Varianzanalyse für Messwiederholungen zeigte sich eine statistische Signifikanz ($p=0,000$) innerhalb der Messwerte im Verlauf in dem jeweiligen Patientenkollektiv. Zwischen den beiden Patientengruppen konnte kein signifikanter Unterschied im Bezug auf die Hämoglobinwerte beobachtet werden ($p=0,068$).

Als eine weitere Komplikation unter immunsuppressiver Therapie werden Thrombozytopenien und oder Leukopenien beschrieben, zum Teil auch als Ausdruck einer relevanten Knochenmarkssuppression (Chen et al., 2008; Fayed et al., 2013; Rogers et al., 2009; Thushara et al., 2014; Vivarelli et al., 2010; Novakovic-Anucin et al., 2013). Als wesentliche Auslöser für Leukopenien werden transplantationsassoziierte Komplikationen wie CMV-Infektionen oder medikamentös-toxische Knochenmarksdepression induziert durch einige Immunsuppressiva (z. B. MMF) oder virostatistische Medikamente (z. B. Vancyclovir) erachtet (Kalil et al., 2012; Shin et al., 2013).

In unserem Patientenkollektiv blieb die Leukozytenanzahl weitgehend stabil im Verlauf. Bei der non-adhärennten Patientengruppe konnte ein diskreter Abfall der Mittelwerte im Laufe der immunsuppressiven Therapie bei allerdings noch im Referenzbereich liegenden Werten beobachtet werden. Während des Beobachtungszeitraums fiel ein statistisch signifikanter ($p=0,000$) Unterschied innerhalb der Messwerte der beiden Gruppen auf, ohne dass sich jedoch beide Gruppen signifikant voneinander unterscheiden ($p=0,405$).

Die Thrombozytenwerte unterschieden sich während des gesamten Beobachtungszeitraums nicht wesentlich voneinander. Sowohl in der Gruppe der adhärennten Patientengruppe als auch in der Gruppe der non-adhärennten Patienten zeigten sich stets konstante Mittelwerte. Eine statistische Signifikanz in den Messwerten der einzelnen Gruppen sowie zwischen beiden Gruppen konnte nicht nachgewiesen werden.

Zusammenfassend zeigten unsere Beobachtungen, wie auch schon in den vorgenannten Literaturarbeiten beschrieben, dass kein sicherer Zusammenhang

zwischen therapiebezogenen Laborveränderungen und Adhärenz-Verhalten hergestellt werden kann und diese somit auch nicht als Verlaufsparemeter zur Detektion von non-adhärentem Verhalten geeignet scheinen.

5.5 Adhärenz und therapie- und systembezogene Faktoren

5.5.1 Bedeutung der medizinischen Betreuung

Das Verständnis der Patienten bezüglich der Krankheitszusammenhänge und der Notwendigkeit der Medikation ist relevant mit der Therapietreue assoziiert und kann den „Patientenstärkungserfolg“ von Adhärenz fördernden Maßnahmen erklären. So wies eine Zunahme der Anzahl an ärztlichen Hausbesuchen einen positiven, dagegen aber zum Beispiel fehlende Medikamente (z. B. Tabletten ausgegangen und Notwendigkeit, sich voraus-schauend um Nachschub zu bemühen) einen negativen Zusammenhang mit der Adhärenz auf (Krueger et al., 2005). Nahezu in allen Untersuchungen zur Langzeit-Einnahme von Medikamenten bestätigt sich, dass eine enge Anbindung an das medizinische Team, Arzt und/oder nicht-ärztliches Personal, die Adhärenz der Patienten maßgeblich verbesserte. Diese Anbindung sollte bereits vor der Transplantation in den Transplantationszentren und insbesondere in der postoperativen Nachsorge durch eine stabile Arzt-Patienten-Beziehung und Schulungsprogramme gegeben sein. In diesem Zusammenhang sind gesonderte Transplantationsprechstunden wichtig, um gerade auf die Bedürfnisse transplantierter Patienten mit Ruhe eingehen zu können. Hierbei ist sicher auch wichtig für den Transplantierten und seine ihn begleitenden Angehörigen, einen oder höchstens zwei verlässliche Ansprechpartner im Team zu haben. Häufig wechselnde ärztliche Ansprechpartner, wie häufig in den großen Zentren nicht vermeidbar, sind aus Patientensicht weniger günstig. Daher wird übereinstimmend in der Literatur festgehalten, dass bei lebenslanger Medikamenteneinnahme häufige und regelmäßige ärztliche Interventionen mit möglichst hoher Konstanz im Betreuerteam notwendig sind, um die Adhärenz der Patienten nachhaltig zu fördern bzw. zu erhalten (Hayns et. al, 2008; Lee et al, 2006).

Allerdings lässt das Fehlen eines methodischen Goldstandards zur Quantifizierung von Adhärenz und die Verschiedenartigkeit der bisher getesteten Interventionen zur

Adhärenzverbesserung keine definitiven und allgemein gültigen Rückschlüsse über erfolgreiche bzw. nicht erfolgreiche Konzepte zu (Hayns et al, 2008; Laufs et. al, 2011). Grundsätzlich ist hier nachvollziehbar, dass verschiedene Faktoren die Adhärenz positiv beeinflussen können. Dazu gehört zum einen der Faktor „Vertrauen in den Arzt“, zum anderen „Vertrauen in die Therapie“. Zudem hat sich der Faktor „Engagement des Arztes“ als wichtige Einflussgröße herauskristallisiert. Denn je höher das Engagement des Arztes eingeschätzt wird und sich eine „Arzt-Patienten-Beziehung“ festigt, desto höher ist auch die Adhärenz (Dimatteo et al., 2004). Durch eine intensive Aufklärung und patientengerechte Vermittlung klinischer Sachverhalte zu Krankheit und Therapie kann das Vertrauen in die Wirksamkeit der Therapie positiv beeinflusst werden, so dass konsekutiv die Adhärenz gestärkt und erhalten werden kann. Grundpfeiler dieser Informationsvermittlung sind z. B. die strukturierte Patientenschulung im individuellen Beratungsgespräch sowie Aufklärungen, die über Krankenkassen oder Patientenseminare angeboten werden und welche durch Vorträge gezielt ein für Patienten transparentes Bild über die Therapie, deren Wirkung und Nebenwirkungen ermöglicht. Dadurch wird dem Patienten idealerweise die Unsicherheit vor einer immunsupprimierenden Langzeitbehandlung mit all ihren möglichen Folgen genommen. Auch fördert eine unkomplizierte notfallmäßige 24h/7d-Erreichbarkeit eines ärztlichen Ansprechpartners, der mit Fragen der Transplantation und Sekundärfolgen vertraut ist, das Vertrauen des Patienten und damit konsekutiv die Adhärenz an die Therapie (Atreja et al., 2005; Zolnierek et al., 2009).

5.6 Adhärenz und auf das Gesundheitssystem bezogene Faktoren

Aufgrund unserer vorgenannten Beobachtungen stellt sich die Frage nach möglichen übergreifenden Strategien zur Verbesserung des adhärenenten Verhaltens bei lebertransplantierten Patienten, die sowohl über die eigentlichen patientenbezogenen Faktoren (Mikroebene) als auch über den Arzt-Patienten-Kontakt (Mesoebene) hinausgehen und sich auf die Makroebene „Gesundheitssystem“ beziehen (Yach et al., 2002). Ziel all dieser übergreifenden, auf das Gesundheitssystem bezogenen Strategien zur Adhärenzverbesserung sollte sein, die direkten und indirekten Therapiekosten durch

gesteigerte Effizienz senken und konsekutiv die Folgekosten durch mangelnde Therapieerfolge bei Non-Adhärenz zu reduzieren (Woodard et al., 2001). Hierbei steht das Gesundheitssystem des jeweilig betrachteten Landes im Fokus. Länder mit reiner staatlicher Gesundheitsfürsorge werden andere Strategien entwickeln können als in einem mehr dezentral geführten Gesundheitssystem realisierbar sind, wie z. B. in Deutschland mit einem breit gefächerten Angebot an Krankenkassen und Versorgungsoptionen. Hierbei sind typischerweise auf das Gesundheitssystem gerichtete Interventionen wesentlich, wie z. B. die Unterstützung von ärztlichen Fortbildungen oder Öffentlichkeitskampagnen, um Ärzte und Nicht-Mediziner sowie Patienten für das essentielle Thema der Adhärenz zu sensibilisieren. Auch sollten finanzielle Anreize von den Kostenträgern wie z. B. Rückerstattung von Medikamentenkosten ohne wesentliche Zuzahlungsbelastungen und ein vereinfachter Zugang zu medizinischen Leistungen mit ausreichend Sprechzeiten und gut ausgebildeten Betreuern in Fragen der Transplantationsmedizin ermöglicht werden (Atreja et al., 2005; Gorenoi et al., 2007; Jack et al., 2010; Krista et al., 2008; Krueger et al., 2005; Riegel et al., 2009).

Zusammengefasst sollten zur Verbesserung der Patientenadhärenz mehrere Interventionen miteinander kombiniert werden. Sich nur auf eine der oben genannten Dimensionen zu stützen, erscheint weniger erfolgsversprechend, so auch die Untersuchungen der WHO (Sabate et al., 2003). Neben allen oben genannten Maßnahmen wird aber einheitlich der Arzt-Patienten-Beziehung die höchste Relevanz zugeschrieben, Adhärenz zu steigern. Dabei sollten möglichst die Behandlungsoptionen und -strategien des betreuenden Arztes auf die Möglichkeiten und Wünsche des Patienten abgestimmt werden (Hayes et al., 2008; Zolnierek et al., 2009; Oberlin et al., 2016; Williams et al., 2016; Hartano et al., 2017). Anders ausgedrückt bedeutet dies, dass Adhärenz keine einseitige Vorleistung des Patienten sein sollte, der das machen sollte, was nur der Arzt für richtig hält. Vielmehr bedeutet Adhärenz Kooperation und hängt von allen Beteiligten ab, Arzt, Patient und allen anderen am Prozess „Medikamenteneinnahme“ Beteiligten. Adhärenz bedeutet auch gemeinsame Anstrengung. Die Zahl der in den letzten Jahren rasch zunehmenden Zahl an Publikationen und Vorträgen mit dem Thema Adhärenz bei chronischen Erkrankungen

weist auf die große Bedeutung des Themas und die gleichzeitig große Herausforderung für uns alle hin.

6. Zusammenfassung

Mangelnde Adhärenz ist ein grundsätzliches Problem in vielen medizinischen Behandlungen und eine große Herausforderung für alle beteiligten Berufsgruppen. Gerade in der Transplantationsmedizin spielt Adhärenz in Form von therapiekonformen Verhaltensweisen des Patienten eine große Bedeutung und ist aufgrund der Rahmenbedingungen insbesondere im ambulanten Sektor ein therapierelevanter Baustein.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, lebertransplantierte Patienten, die unter immunsuppressiver Medikation stehen, im Hinblick auf ihre Therapietreue, die sogenannte „Adhärenz“, zu untersuchen. Insgesamt wurden die Daten von 183 Patienten erfasst. Das Untersuchungskollektiv umfasste 144 Adhärente Patienten und 39 Non-Adhärente Patienten. Diese beiden Patientengruppen wurden in soziodemographischen (Alter, Geschlechtsverteilung, Familienstand, Bildungsgrad) und klinischen Parametern miteinander verglichen. Die Adhärenzbereitschaft des gesamten Patientenkollektivs lag bei 78,7 %, die Non-Adhärenzquote lag bei 21,3 %. Bei der Betrachtung (Adhärent vs. Non-Adhärent) potentieller Einflussfaktoren der Adhärenz erwiesen sich zwei Variablen als Risikofaktoren, die die Adhärenz verringern: „weibliches Geschlecht“ und „niedriger Bildungsstand“.

Die vorliegende Arbeit evidenziiert die Tatsache, dass therapieuntreues Verhalten mit einer erhöhten Inzidenz von Abstoßungsreaktionen 56 % einhergeht. Zudem zeigen die Ergebnisse dieser Untersuchung, dass gerade bei dem Non-Adhärennten Patientenkollektiv eine höhere Prävalenz neurologischer (41,0 %) und psychiatrischer (42,6 %) Komplikationen zu erwarten ist, welche folglich therapieuntreues Verhalten weiterhin negativ beeinflussen kann und somit die Lebensqualität der lebertransplantierten Patienten beeinträchtigt und konsekutiv das Organüberleben schadet.

Diese Analyse zeigt, dass gerade der Langzeitverlauf mit Problemen der Non-Adhärenz vergesellschaftet ist.

Zusammenfassend wird durch die vorliegende Untersuchung deutlich, dass Faktoren, die Adhärenz beeinflussen sich nachteilig auf das Transplantatüberleben spiegeln, entsprechend den Daten die auch in der Literatur beschrieben werden. Kurzum ist zu betonen, dass präoperatives und postoperatives Patienten-Management noch erheblich verbessert werden muss, um ein besseres Langzeitergebnis zu erzielen. Da therapietreues Verhalten in vielfältiger Beziehung zu anderen beeinflussbaren Faktoren steht, sollte Adhärenz als Gesamtkonstrukt betrachtet werden. Eine isolierte Betrachtung einzelner Adhärenzkriterien erscheint demnach nicht sicher zielführend. Die positive Beeinflussung des Patientenverhaltens stellt eine Aufgabe dar, die von Seiten der Patienten, der Kostenträger, des Gesetzgebers und nicht zuletzt durch das eigene berufliche Selbstverständnis an den Behandler herangetragen werden sollte.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Zusammenhang MELD Score und Dreimonatsmortalität	18
Abb. 2: Die fünf Dimensionen der Adhärenz nach WHO	30
Abb. 3: Abhängigkeit des Adhärenzverhaltens in Abhängigkeit vom Alter	50
Abb. 4: Abhängigkeit des Adhärenzverhaltens nach LTX in Abhängigkeit vom Bildungsgrad	51
Abb. 5: Häufigkeit der Therapieumstellungen bei adhärentem Verhalten oder non-adhärentem Verhalten	78
Abb. 6: Cyclosporin A Blutspiegel im Verlauf	85
Abb. 7: Sirolimus Blutspiegel im Verlauf	87
Abb. 8: Tacrolimus Blutspiegel im Verlauf	90
Abb. 9: Hb-Wert im Vergleich bei adhärennten und non-adhärennten Patienten	96
Abb. 10: Thrombozyten im Verlauf	98
Abb. 11: Leukozyten im Verlauf	100
Abb. 12: AST im Verlauf	102
Abb. 13: ALT im Verlauf	104
Abb. 14: γ -GT im Verlauf	106
Abb. 15: AP im Verlauf	108
Abb. 16: Bilirubin gesamt im Verlauf	110
Abb. 17: Kreatinin im Verlauf	112

7.2. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Indikationen zur Lebertransplantation	14
Tab. 2: Child-Pugh-Klassifikation für Lebererkrankungen	16
Tab. 3: Lab-MELD-Score mit Dreimonatsmortalität von Patienten im Endstadium	17
Tab. 4: Patienten-Reevaluation	19
Tab. 5: Abstoßungsformen	20
Tab. 6: Nebenwirkungen unter immunsuppressiver Therapie	39
Tab. 7: Indikationen zur Lebertransplantation I	43
Tab. 8: Indikation zur Lebertransplantation II	46
Tab. 9: Ursache für die Re-Lebertransplantation	47
Tab. 10: Adhärente versus non-adhärente Patienten in Abhängigkeit vom Geschlecht bezogen auf die Gesamtzahl der transplantierten Patienten	49
Tab. 11: Abhängigkeit des Adhärenzverhaltens nach LTX vom familiären Status	52
Tab. 12: Zugrundeliegende Lebererkrankungen vor LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz	54
Tab. 13: Kardiovaskuläre Risikofaktoren (CVRF) vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten	55
Tab. 14: Metabolische Erkrankungen vor und nach Transplantation im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten	56
Tab. 15: Nephrologische Symptomatik vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz	57
Tab. 16: Neurologische Begleiterscheinungen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten	58
Tab. 17: Psychiatrische Begleiterscheinungen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten	60
Tab. 18: Gastrointestinale-Begleiterkrankungen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz	62
Tab. 19: Elektrolytentgleisungen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten	64

Tab. 20: Thromboembolische Ereignisse vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten	64
Tab. 21: Blutbildveränderungen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten	65
Tab. 22: Dermatologische Manifestationen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz	66
Tab. 23: Opportunistische Infektionen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten	68
Tab. 24: Urologische und gynäkologische Begleiterkrankungen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten	70
Tab. 25: Orthopädische Begleiterkrankungen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten	72
Tab. 26: HNO-Begleiterkrankungen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten	73
Tab. 27: Ophthalmologische Begleiterkrankungen vor und nach LTX im Bezug auf Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten	74
Tab. 28: Therapieumstellung Adhärenz versus Non-Adhärenz	76
Tab. 29: Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten in Abhängigkeit von der Häufigkeit einer Umstellung der immunsuppressiven	77
Tab. 30: Tacrolimus und Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten	79
Tab. 31: Cyclosporin A und Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten	80
Tab. 32: MMF und Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten	80
Tab. 33: Sirolimus und Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten	81
Tab. 34: Azathioprin und Adhärenz/Non-Adhärenz-Verhalten	81
Tab. 35: Deskriptive Statistik der Cyclosporin A (CyA) Blutspiegel im Verlauf	83
Tab. 36: Deskriptive Statistik der Sirolimus Blutspiegel im Verlauf	86
Tab. 37: Deskriptive Statistik des Tacrolimus-Blutspiegels im Verlauf	88
Tab. 38: Non-Adhärenz unter Cyclosporin A bei 17 Patienten	91
Tab. 39: Non-Adhärenz unter Sirolimus	92
Tab. 40: Non-Adhärenz unter Tacrolimus	93
Tab. 41: Deskriptive Statistik der Hämoglobinwerte im Verlauf	95
Tab. 42: Deskriptive Statistik der Thrombozytenwerte im Verlauf	97

Tab. 43: Deskriptive Statistik der Leukozytenwerte im Verlauf	99
Tab. 44: Deskriptive Statistik der AST-Werte im Verlauf	101
Tab. 45: Deskriptive Statistik der ALT-Werte im Verlauf	103
Tab. 46: Deskriptive Statistik der γ -GT Werte im Verlauf	105
Tab. 47: Deskriptive Statistik der AP-Werte im Verlauf	107
Tab. 48: Deskriptive Statistik der Bilirubin-Werte im Verlauf	109
Tab. 49: Deskriptive Statistik der Kreatinin-Werte im Verlauf	111

8. Literaturverzeichnis

Agarwal A, Prasad GV. Post-transplant dyslipidemia: Mechanisms, diagnosis and management. *World J Transplant* 2016; 6: 125-134

Alves RC, Fonseca EA, Mattos CA, Abdalla S, Gonçalves JE, Waisberg J. Predictive factors of early graft loss in living donor liver transplantation. *Arq Gastroenterol* 2012; 49: 157-161

Anastácio LR, Ribeiro Hde S, Ferreira LG, Lima AS, Vilela EG, Toulson Davisson Correia M. Incidence and risk factors for diabetes, hypertension and obesity after liver transplantation. *Nutr Hosp* 2013; 28: 643-648

Arts J, D' Haens G, Zeegers M, Van Assche G, Hiele M, D'Hoore A, Penninckx F, Vermeire S, Rutgeerts P. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 73-78

Atreja A, Bellam N, Levy SR. Strategies to enhance patient adherence: making it simple. *Medscape General Medicine* 2005; 7: 1 - 4

Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, Delvart V, Castaing D, Adam R, Ichai P, Saliba F, Lemoine A, Samuel D, Bismuth H. Decision for retransplantation of the liver: an experience- and cost-based analysis. *Ann Surg* 2002; 236: 713-721

Baguley D, Lim E, Bevan A, Pallet A, Faust SN. Prescribing for children – taste and palatability affect adherence to antibiotics: a review. *Arch Dis Child* 2012; 97: 293 –297

Barkmann A, Nashan B, Schmidt HH, Böker KH, Emmanouilidis N, Rosenau J, Bahr MJ, Hoffmann MW, Manns MP, Klempnauer J, Schlitt HJ. Improvement of acute and chronic renal dysfunction in liver transplant patients after substitution of calcineurin inhibitors by mycophenolate mofetil. *Transplantation* 2000; 69: 1886-1890

Barnard A, Konyn P, Saab S. Medical Management of Metabolic Complications of Liver Transplant Recipients. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 2016;12: 601-608

Berben L, Dobbels F, Engberg S, Hill M, De Geest S. An Ecological Perspective on Medication Adherence. *Western Journal of Nursing Research* 2012; 34: 635-653

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; 12: 194-200

Blankenstein KI, Borschewski A, Labes R, Paliege A, Boldt C, McCormick JA, Ellison DH, Bader M, Bachmann S, Mutig K. Calcineurin Inhibitor Cyclosporine A activates Renal Na-(K)-Cl Cotransporters via Local and Systemic Mechanisms. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017; 313: 489-501

- Bramhall SR, Minford E, Gunson B, Buckels J. Liver transplantation in the UK. *World J Gastroenterol* 2001; 7: 602-611
- Bronster DJ, Emre S, Boccagni P, Sheiner PA, Schwartz ME, Miller CM. Central nervous system complications in liver transplant recipients - incidence, timing, and long-term follow-up. *Clin Transplant* 2000; 14: 1-7
- Brown MT, Bussell J, Dutta S, Davis K, Strong S, Mathew S. Medication Adherence: Truth and Consequences. *Am J Med Sci* 2016; 351: 387-399
- Brown RS, Kumar S, Russo MW, Kinkhabwala M, Rudow DL, Harren P, Lobritto S, Emond JC. Model for End-Stage Liver Disease and Child-Turcotte- Pugh Score as Predictors of Pretransplantation Disease Severity, Posttransplantation Outcome, and Resource Utilization in United Network for Organ Sharing Status 2A Patients. *Liver Transplantation* 2003; 8: 278-284
- Burra P, Germani G, Gnoato F, Lazzaro S, Russo F P, Cillo U, Senzolo M. Adherence in Liver Transplant Recipients. *Gastroenterology* 2011; 17: 760-770
- Campistol JM, de Fijter JW, Nashan B, Holdaas H, Vitko S, Legendre C. Everolimus and long-term outcomes in renal transplantation. *Transplantation* 2011; 92: 3-26
- Chen Y-B, Sun YA, Gong J-P. Effects of rapamycin in liver transplantation. *Hepatobiliary & Pancreatic Dis Int.* 2008; 7: 25-28
- Chrisholm-Burns MA, Spivey CA, Rehfeld R, Zawaideh M, Roe DJ, Gruessner R. Immunosuppressant therapy adherence and graft failure among pediatric renal transplant recipients. *Am J Transplant* 2009; 9: 2497-2504
- Cohen AJ, Stegall MD, Rosen CB, Wiesner RH, Leung N, Kremers WK, Zein NN. Chronic renal dysfunction late after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8: 916-921
- Cristillo AD, Bierer BE. Identification of novel targets of immunosuppressive agents by cDNA-based microarray analysis. *J Biol Chem* 2002; 277: 4465-4476
- Cushing A, Metcalfe R. Optimizing medicines management: From compliance to concordance. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 1047-1058
- Dantal J, Pohanka E. Malignancies in renal transplantation: an unmet medical need. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 2007; 22: 4-10
- De Bosscher K, Vanden Berghe W, Haegeman G. The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. *Endocr Rev* 2003; 24: 488-522
- De Franco DB, Csermely P. Steroid receptor and molecular chaperone encounters in the nucleus. *Sci STKE* 2000; 2000: 1-3

- Demian MN, Shapiro RJ, Thornton WL. An observational study of health literacy and medication adherence in adult kidney transplant recipients. *Clin Kidney J*, 2016; 9: 858-865
- Denhaerynck K, Manhaeve D, Dobbels F, Garzoni D, Notte C, de Geest S. Prevalance and Consequences of Nonadherence to Hemodialysis Regimens. *AM J Crit Care* 2007; 16: 222-235
- Di Benedetto F, Di Sandro S, De Ruvo N. Sirolimus monotherapy in liver transplantation. *Transplant Proc* 2007; 39: 1930
- Dienstag JL, Schmidt HHJ. Lebertransplantation. In Dietel/ Suttrop/ Zeitz (Hrsg.): *Harrisons Innere Medizin*, ABW Wissenschaftsverlag, 16. Auflage, 2005: 2016-2023
- Dimatteo MR. Social support and patient adherence to medical treatment: a meta-analysis. *Health Psychology* 2004; 23: 207-218
- Dingermann T, Hänsel R, Zündorf I. *Pharmazeutische Biologie: molekulare Grundlagen und klinische Anwendung*. Berlin: Springer Verlag, 1. Auflage, 2002: 207-208
- Dommergues JP, Letierce A, Bernand O, Debray D. Medical follow-up, personal experiences and everyday life of young adults after liver transplantation during childhood. *Bull Acad Natl Med* 2008; 192: 1642-1654
- Dowling RJ, Topisirovic I, Fonseca BD, Sonenberg N. Dissecting the role of mTOR: lessons from mTOR inhibitors. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1804: 433-439
- Dunlop EA, Tee AR. Mammalian target of rapamycin complex 1: signalling inputs, substrates and feedback mechanisms. *Cell Signal* 2009; 21: 827–835
- Düsing R, Lottermoser K, Mengden T. Compliance with drug therapy-new answers to an old question. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1317–1321
- Eisen HJ, Tuzcu EM, Dorent R, Kobashigawa J, Mancini D, Valantine-von Kaeppler HA, Starling RC, Sorensen K, Hummel M, Lind JM, Abeywickrama KH, Bernhardt P; RAD B253 Study Group. Everolimus for the prevention of allograft rejection and vasculopathy in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med* 2003; 349: 847-858
- Encke J, Uhl W, Stremmel W, Sauer P. Immunosuppression and modulation in liver transplantation. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2004; 19: 22-25
- Falkenstein K, Flynn L, Kirkpatrick B, Casa-Melley A, Dunn S. Non-compliance in children post-liver transplant. Who are the culprits? *Pediatr Transplant* 2004; 8: 233-236
- Fayed NA, Roshdy AA, Khalil MK, Marwan IK. Therapeutic rather than prophylactic platelet transfusion policy for severe thrombocytopenia during liver transplantation. *Platelets* 2014; 25: 576-586

Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, Metselaar HJ, Neuhaus P, Schemmer P, Settmacher U, Heyne N, Clavien PA, Muehlbacher F, Morard I, Wolters H, Vogel W, Becker T, Sterneck M, Lehner F, Klein C, Kazemier G, Pascher A, Schmidt J, Rauchfuss F, Schnitzbauer A, Nadalin S, Hack M, Ladenburger S, Schlitt HJ. A randomized, controlled study to assess the conversion from calcineurin-inhibitors to everolimus after liver transplantation-PROTECT. *Am J Transplant* 2012; 12: 1855-1865

Forgacs B, Merhav HJ, Lappin J, Mieles L. Successful conversion to rapamycin for calcineurin inhibitor- related neurotoxicity following liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 1912-1914

Fredericks EM, Lopez MJ, Magee JC, Shieck V, Opiari-Arrigan L. Psychological functioning, nonadherence and health outcomes after pediatric transplantation. *AM J Transplant* 2007; 7: 1974-1983

Fredericks EM, Magee C, Opiari-Arrigan L, Shieck V, Well A, Lopez MJ. Adherence and health-related quality of life in adolescent liver transplant recipients. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 289-299

García-Pajares F, Peñas-Herrero I, Sánchez-Ocaña R2, Torres-Yuste R, Cimavilla-Román M, Carbajo-López A, Almohalla-Alvarez C, Pérez-Saborido B, Muñoz-Conejero E, Gonzalez-Sagrado M, Caro-Patón A, Sánchez-Antolín G. Metabolic Syndrome After Liver Transplantation: Five-Year Prevalence and Risk Factors. *Transplant Proc* 2016; 48: 3010-3012

Gardiner P, Dvorkin L. Promoting medication adherence in children. *Am Fam Physician* 2006; 74: 793–798

Gaynor JJ, Ciancio G, Guerra G, Sageshima J, Hanson L, Roth D, Chen L, Kupin W, Mattiazzi A, Tueros L, Flores S, Aminsharifi J, Joshi S, Chediak Z, Ruiz P, Vianna R, Burke GW. Graft failure due to noncompliance among 628 kidney transplant recipients with long-term follow-up: a single-center observational study. *Transplantation* 2014; 97: 925-933

Gerhardt T, Terjung B, Knipper P, Palmedo H, Woitas RP, Kalff J, Sauerbruch T, Spengler U. Renal impairment after liver transplantation – a pilot trial of calcineurin inhibitor-free vs. calcineurin-inhibitor sparing immunosuppression in patients with mildly impaired renal function after liver transplantation. *Eur J Med Res* 2009; 14: 210-215

Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, 2003: Indikationen für eine Lebertransplantation im Jahr 2001. [http://www.gbe-bund.de/gbe10/Heft 17](http://www.gbe-bund.de/gbe10/Heft_17), Tabelle 4: Indikationen für eine Lebertransplantation 2001 (12.12.2013)

Ghaus N, Bohlega S, Rezeig M. Neurological complications in liver transplantation. *J Neurol* 2001; 248: 1042-1048

Goetzmann L, Klaghofer R, Spindler A, Wagner-Huber R, Scheuer E, Buddeberg C. Die „Medikamenten-Erfahrungs-Skala für Immunsuppressiva“ (MESI)-erste Ergebnisse zu

einem neuen Screeninginstrument in der Transplantationsmedizin. *Psychother Psychosom Med Psychol* 2006; 56: 49-55

Gorenoi, V., Schönermark, M., Hagen, A. Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg. In Schriftenreihe Health Technology Assessment (HTA) in der Bundesrepublik Deutschland Bd. 65. Hrsg.: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2007

Greif-Higer G. Adhärenz in der Transplantationsmedizin. In: Information für Ärzte, Hrsg.: Bundesverband für Gesundheitsinformation und Verbraucherschutz-Info Gesundheit e.V., Bonn, 2010

Han E, Kim MS, Kim YS, Kang ES. Risk assessment and management of post-transplant diabetes mellitus. *Metabolism* 2016; 65: 1559-1569

Hanifin JM, Paller AS, Eichenfield L, Clark RA, Korman N, Weinstein G, Caro I, Jaracz E, Rico MJ. Efficacy and safety of tacrolimus ointment treatment for up to 4 years in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Derm* 2005; 53: 186-194

Harden PN, Sherston SN. Optimal management of young adult transplant recipients: the role of integrated multidisciplinary care and peer support. *Ann Saudi Med* 2013; 33: 489-491

Hartono JL, Koh T, Lee GH; Tan PS, Muthiah M, Aw MM, Madhavan K. Predictors of non-adherence to immunosuppressive therapy in asian liver transplant recipients. *Transplant Proc* 2017; 49: 1419-1424

Hayes TL, Hunt JM, Adami A, Kaye JA. An electronic pillbox for continuous monitoring of medication adherence. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2006, 1: 6400-6403

Hayes E, McCahon C, Panahi MR, Hamre T, Pohlman K. Alliance not compliance: coaching strategies to improve type 2 diabetes outcomes. *J Am Acad Nurse Pract* 2008; 20: 155-162

Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 2

Heidenreich ST. Kardiovaskuläre Risikofaktoren nach Nierentransplantation: Stellenwert der Immunsuppression und Möglichkeiten der Beeinflussung. *Tx Med* 2005; 17: 4-10

Henriksson J, Tydén G, Höijer J, Wadström J. A Prospective Randomized Trial on the Effect of Using an Electronic Monitoring Drug Dispensing Device to Improve Adherence and Compliance. *Transplantation* 2016; 100: 203-209

Hinrichs C, Reinke P. Moderne Immunsuppression: Risiko der Malignomentstehung und antiproliferative Wirkungen. *Onkologe* 2009; 15: 557-563

Horne R. Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment. *Chest* 2006; 130: 65-72

Houri I, Tzukert K, Levi IM, Aharon M, Bloch A, Gotsman O, Backenroth R, Levi R, Dov IB, Rubinger D, Elhalel MD. Implementation of guidelines for metabolic syndrome control in kidney transplant recipients: results at a single center. *Diabetol Metab Syndr* 2015; 7: 90

Hugon A, Roustit M, Lehmann A, Saint-Raymond C, Borrel E, Hilleret MN, Malvezzi P, Bedouch P, Pansu P, Allenet B. Influence of intention to adhere, beliefs and satisfaction about medicines on adherence in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2014 27; 98: 222-228

Hüsing A, Kabar I, Schmidt HH. Lipids in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 3315-3324

Iadevaia M, Giusto M, Giannelli V, Lai Q, Rossi M, Berloco P, Corradini SG, Merli M. Metabolic syndrome and cardiovascular risk after liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2012; 44: 2005-2006

Issa N, Kukla A, Ibrahim HN. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity: a review and perspective of the evidence. *Am J Nephrol* 2013; 37: 602-612

Jack K, McLean SM, Moffett JK, Gerdiner E. Barriers to treatment adherence in physiotherapy outpatient clinics: a systematic review. *Manual Therapy* 2010; 15: 220-228

Jain A, Brody D, Hamad I, Rishi N, Kanal E, Fung J. Conversion to neoral for neurotoxicity after primary adult liver transplantation under Tacrolimus. *Transplantation* 2000; 69: 172-176

Jain A, Reyes J, Kashyap R, Dodson SF, Demetris AJ, Ruppert K, Abu-Elmagd K, Marsh W, Madariaga J, Mazariegos G, Geller D, Bonham CA, Gayowski T, Cacciarelli T, Fontes P, Starzl TE, Fung JJ. Long-term survival after liver transplantation in 4,000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg* 2000; 232: 490-500

Jiménez-Pérez M, González-Grande R, Omonte Guzmán E, Amo Trillo V, Rodrigo López JM. Metabolic complications in liver transplant recipients. *World J Gastroenterol* 2016; 22: 6416-6423

Ju WQ, Guo ZY, Liang WH, Wu LW, Tai Q, Hu AB, Han M, Zhu XF, He X. Sirolimus conversion in liver transplant recipients with calcineurin inhibitor-induced complications: efficacy and safety. *Exp Clin Transplant* 2012; 10: 132-135

Kaiser T, Zeuzem S, Thiery J. Lebertransplantationen: Laborwerte – das Zünglein an der Waage. *Dtsch Ärztebl* 2013; 110: 21-75

Kalil AC1, Mindru C, Botha JF, Grant WJ, Mercer DF, Olivera MA, McCartan MA, McCashland TM, Langnas AN, Florescu DF. Risk of cytomegalovirus disease in high-

risk liver transplant recipients on valganciclovir prophylaxis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl* 2012; 18:1440-1447

Kallwitz ER. Metabolic syndrome after liver transplantation: preventable illness or common consequence? *World J Gastroenterol* 2012; 18: 3627-3634

Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, D'Amico G, Dickson ER, Kim WR. A model to predict survival in patients with endstage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-470

Khan MA. T regulatory cell mediated immunotherapy for solid organ transplantation: A clinical perspective. *Mol Med* 2016; 22: 892-904

Kobashigawa JA. Statins in solid organ transplantation: Is there an immunosuppressive effect? *Am J Transplant* 2004; 4: 1013–1018

Krista A, Barbour E, Miller NH. Adherence to exercise training in heart failure: a review. *Heart Failure Reviews* 2008; 13: 81-89

Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Medication adherence and persistence: a comprehensive review. *Advances in therapy* 2005; 22: 313-356

Kullgren KA, Hmiel SP, Gevers A. Measuring family management of transplant task: the transplant responsibility questionnaire. *Pediatr Transplant* 2013; 17: 307-314

Kung M, Koschwanez HE, Painter L, Honeyman V, Broadbent E. Immunosuppressant nonadherence in heart, liver, and lung transplant patients: associations with medication beliefs and illness perceptions. *Transplantation* 2012; 93: 958-963

Kutner NG, Zhang R, McClellan WM, Cole SA. Psychosocial predictors of non-compliance in haemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 93-99

Laufs U, Rettig-Ewen V, Bohm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J* 2011; 32: 264–268

Lee JL, Eaton CK, Loiselle Rich K, Reed-Knight B, Liverman RS, Mee LL, Gutierrez-Colina AM, Romero R, Blount RL. The interactive effect of parent personality and medication knowledge on adherence in children awaiting solid organ transplantation. *Health Psychol* 2017; 36: 445-448

Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2563-2571

Lee SY, Chu SH, Oh EG, Huh KH. Low adherence to immunosuppressants is associated with symptom experience among kidney transplant recipients. *Transplant Proc* 2015; 47: 2707-2711

Lieber SR, Helcer J, Shemesh E. Monitoring drug adherence. *Transplant Rev* 2015; 29: 73-77

Low JK, Williams A, Manias E, Crawford K. Interventions to improve medication adherence in adult kidney transplant recipients: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 752-761

Lüllmann H, Mohr K, Hein L. *Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart-New York: Georg Thieme Verlag, 17. Auflage, 2010: 414-417

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Europe Heart Journal* 2013; 28): 2159-2219

Mawrin C, Krams M, Frahm SO, Kellner U. *Kurzlehrbuch Pathologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2. Auflage, 2013: 44-47

Mells G, Neuberger J. Reducing the risks of cardiovascular disease in liver allograft recipients. *Transplantation* 2007; 83: 1141-1150

Milicevic M, Grosch S, Weekers L, Krzesinski JM. The therapeutic compliance in solid organ transplantation. The case of renal transplantation. *Rev Med Liege*. 2010; 65: 386-390

Montalbano M, Neff GW, Yamashiki N, Meyer D, Bettiol M, Slapak-Green G, Ruiz P, Manten E, Safdar K, O'Brien C, Tzakis AG. A Retrospektive Review of Liver Transplant Patients Treated with Sirolimus from a Single Center: An Analysis of Sirolimus-Related Complications. *Transplantation* 2004; 78: 264-268

Moreso F, Hernández D. Has the survival of the graft improved after renal transplantation in the era of modern immunosuppression? *Nefrologia* 2013; 33: 14-26

Müller AR, Platz KP, Neuhaus P. *Organtransplantationen: Transplantationen thorakaler und abdomineller Organe*. De Gruyter, Berlin-New York, 1. Auflage, 2001: 141

Nacif LS, Pinheiro RS, Pécora RA, Ducatti L, Rocha-Santos V, Andraus W1, D'Albuquerque LC. Late acute rejection in liver transplant: a systematic review. *Arq Bras Cir Dig* 2015; 28: 212-205

Nashan B, Curtis J, Ponticelli C, Mourad G, Jaffe J, Haas T, 156 Study Group. Everolimus and reduced-exposure cyclosporine in de novo renal-transplant recipients: a three-year phase II, randomized, multicenter, open-label study. *Transplantation* 2004; 78: 1332-1340

Nashan B, Gaston R, Emery V, Säemann MD, Mueller NJ, Couzi L, Dantal J, Shihab F, Mulgaonkar S, Seun Kim Y, Brennan DC. Review of cytomegalovirus infection findings with mammalian target of rapamycin inhibitor-based immunosuppressive therapy in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2012; 93: 1075-1085

Neuberger J. Incidence, timing and risk factors for acute and chronic rejection. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 30-36

Neuberger J. An update on liver transplantation: A critical review. *J Autoimmun* 2016; 66: 51-59

Neuhaus P, Klupp J, Langrehr JM. mTOR inhibitors: an overview. *Liver Transpl* 2001; 7: 473-484

Nevins T, Matas AJ. Medication noncompliance: another iceberg's tip. *Transplantation* 2004; 77: 776-778

Novaković-Anucin S, Gnip S, Canak V, Jurisić D, Radović P, Erdeljan S, Milosević Z, Mitić G. Laboratory monitoring of the haemostatic system changes during orthotopic liver transplantation. *Srp Arh Celok Lek* 2013; 141: 608-614

Oberlin SR, Parente ST, Pruett TL. Improving medication adherence among kidney transplant recipients: Findings from other industries, patient engagement, and behavioral economics-A scoping review. *SAGE Open Med* 2016; 21; 4: 2050312115625026

Obi Y, Ichimaru N, Kato T, Kaimori JY, Okumi M, Yazawa K, Rakugi H, Nonomura N, Isaka Y, Takahara S. A single daily dose enhances the adherence to immunosuppressive treatment in kidney transplant recipients: a cross-sectional study. *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 305-310

O`Carroll RE, McGregor LM, Swanson V, Masterton G, Hayes PC. Adherence to medication after liver transplantation in Scotland: pilot study. *Liver Transplant* 2006; 12: 1862-1868

Ogata H, Matsui T, Nakamura M, Iida M, Takazoe M, Suzuki Y, Hibi T. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1255-1262

Oliveira CP, Stefano JT, Alvares-da-Silva MR. Cardiovascular risk, atherosclerosis and metabolic syndrome after liver transplantation: a mini review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 361-364

Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497

Pfützmann R, Hummel M. Immunsuppressionstherapie und Abstoßungstherapie. In: Pfützmann R, Neuhaus P, Hetzer R, eds. *Organtransplantation*, Berlin-New York: Walter de Gruyter, 5. Auflage, 2001: 23-29

Pfitzmann R, Klupp J, Langrehr JM, Uhl M, Neuhaus R, Settmacher U, Steinmüller T, Neuhaus P. Mycophenolatemofetil for immunosuppression after liver transplantation. A follow-up study of 191 patients. *Transplantation* 2003; 76: 130-136

Pham PT, Pham PC, Lipshutz GS, Wilkinson AH. New onset diabetes mellitus after solid organ transplantation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 873–890

Pino-Chavez G. Differentiating acute humoral from acute cellular rejection histopathologically. *Graft* 2001; 4: 60-62

Pinsky BW, Takemoto SK, Lentine KL, Burroughs TE, Schnitzler MA, Salvalaggio PR. Transplant outcomes and economic costs associated with patient noncompliance to immunosuppression. *Am J Transplant* 2009; 9: 2597-2606

Plank Ch, Benz K, Rasche W, Dötsch J. Reduzierung der Calcineurin-Inhibitoren in der Langzeitimmunsuppression nach Nierentransplantation im Kindes- und Jugendalter – weniger Nephrotoxizität, bessere Transplantatfunktion? *Tx Med* 2004; 16: 81-90

Platt JL. The immunological hurdles to cardiac xenotransplantation. *J Card Surg* 2001; 16: 439-447

Platt J, Lin S., McGregor C. Acute vascular rejection. *Xenotransplantation* 1998; 169-175

Pons JA, Revilla Nuin B, Ramírez P, Baroja Mazo A, Martínez Alarcón L, Robles R, Sánchez Bueno F, Rios A, Cascales Campos P, Parrilla P. What do we know about the clinical impact of complete withdrawal of immunosuppression in liver transplantation? *Transplant Proc* 2012; 44: 1530-1532

Ponton C, Vizcaíno L, Tomé S, Otero E, Molina E, Castroagudín JF, López-Lago A, Varo Pérez E. Improvement of renal function after conversion to mycophenolate mofetil combined with low-level calcineurin inhibitor in liver transplant recipients with chronic renal dysfunction. *Transplant Proc* 2010; 42: 656-659

Reese PP, Bloom RD, Trofe-Clark J, Mussell A, Leidy D, Levsky S, Zhu J, Yang L, Wang W, Troxel A, Feldman HI, Volpp K. Automated Reminders and Physician Notification to Promote Immunosuppression Adherence Among Kidney Transplant Recipients: A Randomized Trial. *Am J Kidney Dis* 2016; 6386: 30597-30562

Riegel B, Moser DK, Anker SD, Appel LJ, Dunbar SB, Grady KL, Gurvitz MZ, Havrank EP, Lee CS, Lindenfeld J, Peterson PN, Pressler SJ, Schocken DD, Whellan DJ. Promoting self-care in persons with heart failure. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 120: 1141-1163

Rogers CC, Johnson SR, Mandelbrot DA, Pavlakis M, Horwedel T, Karp SJ, Egbuna O, Rodrigue JR, Chudzinski RE, Goldfarb-Rumyantzev AS, Hanto DW, Curry MP. Timing of sirolimus conversion influences recovery of renal function in liver transplant recipients. *Clinical Transplantation* 2009; 23: 887-896

Rubín A, Sánchez-Montes C, Aguilera V, Juan FS, Ferrer I, Moya A, Montalva E, Pareja E, López-Andujar R, Prieto M, Berenguer M. Long-term outcome of 'long-term liver transplant survivors'. *Transpl Int* 2013; 26: 740-750

Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva Switzerland: World Health Organisation 2003: 1-209

Saner FH, Nadalin S, Radtke A, Sotiropoulos GC, Kaiser GM, Paul A. Liver transplantation and neurological side effects. *Metab Brain Dis* 2009; 24: 183-187

Schmidt KJ, Herrlinger KR, Emmrich J, Barthel D, Koc H, Lehnert H, Stange EF, Fellermann K, Büning J. Short-term efficacy of tacrolimus in steroid-refractory ulcerative colitis—experience in 130 patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 129-136

Schoening WN, Buescher N, Rademacher S, Andreou A, Kuehn S, Neuhaus R, Guckelberger O, Puhl G, Seehofer D, Neuhaus P. Twenty-Year Longitudinal Follow-Up After Orthotopic Liver Transplantation: A Single-Center Experience of 313 Consecutive Cases. *Am J Transplant* 2013; 13: 2384-2394

Schrem H, Barg-Hock H, Strassburg CP, Schwarz A, Klempnauer J. Nachsorge bei Organtransplantierten. *Dtsch Arztebl* 2009; 106: 148-156

Sehgal SN. Sirolimus: its discovery, biological properties, and mechanism of action. *Transplant Proc* 2003; 35: 7-14

Shin BC, Chung JH, Kim HL. Sirolimus: a switch option for mycophenolate mofetil-induced leukopenia in renal transplant recipients. *Transplant Proc* 2013; 45: 2968-2969

Silveira P1, van de Langenberg R, van Het Reve E, Daniel F, Casati F, de Bruin ED. Tablet-based strength-balance training to motivate and improve adherence to exercise in independently living older people: a phase II preclinical exploratory trial. *J Med Internet Res* 2013; 15: 159

Sollinger HW. Mycophenolate mofetil for the prevention of acute rejection in primary cadaveric renal allograft recipients. U.S. Renal Transplant Mycophenolate Mofetil Study Group. *Transplantation* 1995; 60: 225-232

Sternthal MB, Murphy SJ, George J, Kornbluth A, Lichtiger S, Present DH. Adverse events associated with the use of cyclosporine in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 937-943

Stiegler M. Telefonisches Compliance-Monitoring und Bonusprogramme. *Psychoneuro* 2008; 34: 417-420

Stilley CS, Di Martini AF, de Vera ME, Flynn WB, King J, Sereika S, Tarter RE, Dew MA, Rathnamala G. Individual and environmental correlates and predictors of early adherence and outcomes after liver transplantation. *Prog Transplant* 2010; 20: 58-66

Stracciari A, Guarino M. Neuropsychiatric complications of liver transplantation. *Metab Brain Dis* 2001; 16: 3-11

Strassburg CP, Becker T, Klempnauer J, Manns MP. Liver transplantation: deciding between need and donor allocation. *Internist Berlin* 2004; 45: 1233-1245

Takemoto SK, Pinsky BW, Schnitzler MA, Lentine KL, Willoughby LM, Burroughs TE, Bunnapradist S. A retrospective analysis of immunosuppression compliance, dose reduction and discontinuation in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* 2007; 7: 1979-1983

Taylor AL, Watson CJ, Bradley JA. Immunosuppressive agents in solid organ transplantation: Mechanisms of action and therapeutic efficacy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 56: 23-46

Teng S, Zhang S, Zhang W, Lin X, Shang Y, Peng X, Liu H. Symptom Experience Associated With Immunosuppressive Medications in Chinese Kidney Transplant Recipients. *J Nurs Scholarsh* 2015; 47: 425-434

Thomson AW, Bonham CA, Zeevi A. Mode of action of tacrolimus (FK 506): molecular and cellular mechanisms. *Ther Drug Monit* 1995; 17: 584

Thurairajah PH, Carbone M, Bridgestock H, Thomas P, Hebbar S, Gunson BK, Shah T, Neuberger J. Late acute liver allograft rejection; a study of its natural history and graft survival in the current era. *Transplantation* 2013; 95: 955-959

Thushara RM, Hemshekhar M, Kemparaju K, Rangappa KS, Devaraja S, Girish KS. Therapeutic drug-induced platelet apoptosis: an overlooked issue in pharmacotoxicology. *Arch Toxicol* 2014; 88: 185-198

Uemura T, Ikegami T, Sanchez EQ, Jennings LW, Narasimhan G, McKenna GJ, Randall HB, Chinnakotla S, Levy MF, Goldstein RM, Klintmalm GB. Late acute rejection after liver transplantation impacts patient survival. *Clin Transplant* 2008; 22: 316-323

Van den Berg JWK, Hepkema BK, Geertsma A, Koeter G, Postma DS, De Boer WJ, Lems SPM, Van der Bij. Long - term outcome of lung transplantation is predicted by the number of HLA-DR mismatches. *Transplantation* 2001; 71: 368-373

Vítko S, Margreiter R, Weimar W, Dantal J, Viljoen HG, Li Y, Jappe A, Cretin N; RAD B201 Study Group. Everolimus (Certican) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 78: 1532-1540

Vivarelli M, Dazzi A, Cucchetti A, Gasbarrini A, Zanella M, Di Gioia P, Bianchi G, Tamè MR, Gaudio MD, Ravaioli M, Cescon M, Grazi GL, Pinna AD. Sirolimus in Liver Transplant Recipients. A Large Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings* 2010; 42: 2579-2584

Voss MH, Molina AM, Motzer RJ. mTOR inhibitors in advanced renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011; 25: 835-852

Vu LT, Baxter-Lowe LA, Garcia J, McEnhill M, Summers P, Hirose R, Lee M, Stock PG. HLA-DR Matching in Organ Allocation. *Arch Surg* 2011; 146: 824–829

Watson CJE, Gimson AES, Alexander GJ, Allison M ED, Gibbs P, Smith JC, Palmer CR, Bradley JA. A Randomized Controlled Trial of Late Conversion from Calcineurin Inhibitor (CNI)-Based to Sirolimus-Based Immunosuppression in Liver Transplant Recipients with Impaired Renal Function. *Liver Transplantation* 2007; 13: 1694-1702

Weiler N, Thrun I, Eberlin M, Foltys D, Heise M, Hoppe-Lotichius M, Zimmermann T, Kraemer I, Otto G. Tacrolimus effects and side effects after liver transplantation: is there a difference between immediate and extended release? *Transplant Proc* 2013; 45: 2321-2325

Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, Kremers W, Lake J, Howard T, Merion RM, Wolfe RA, Krom R, United Network for Organ Sharing Liver Disease Severity Score Committee. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-96

Wiesner RH, Ludwig J, van Hoek B, Krom RA. Current concepts in cell-mediated hepatic allograft rejection leading to ductopenia and liver failure. *Hepatology* 1991; 14: 721- 729

Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK, Krom RA, Kim WR. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7: 567-580

Wiesner RH, Steffen BJ, David KM, Chu AH, Gordon RD, Lake JR. Mycophenolate mofetil use is associated with decreased risk of late acute rejection in adult liver transplant recipients. *Am J Transplant* 2006; 6: 1609-1616

Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, Home PD, Keown P, Kiberd B, Jardine A, Levitt N, Marchetti P: Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant* 2005; 19: 291–298

Williams A, Low JK, Manias E, Crawford K. The transplant team's support of kidney transplant recipients to take their prescribed medications: a collective responsibility. *J Clin Nurs* 2016; 25: 2251-2261

Woodard CM, Berry MJ. Enhancing adherence to prescribed exercise: structured behavioral interventions in clinical exercise programs. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation* 2001; 21: 201-209

Yach D, Hawkes C, Gould CL, Hofman K. The global burden of chronic disease: overcoming impediments o prevention and control. *JAMA* 2004; 291: 2616-2622

Zolnierek KB, Dimatteo MR. Physician communication and patient adherence to treatment: a meta-analysis. *Med Care* 2009; 47: 826-834

9. Danksagung

Mein Dank gilt Allen, die mir beim Erstellen der Dissertationsschrift mit Rat und Tat zur Seite gestanden haben.

Frau PD. Dr. med. Birgit Terjung, derzeitige Chefärztin der Abteilung Innere Medizin I und ärztliche Direktorin des GFO-Klinikums St. Josef Hospital Bonn-Beuel, danke ich für die Möglichkeit, dass ich diese Arbeit unter ihrer Leitung habe anfertigen können. Insbesondere möchte ich mich für ihre Hilfsbereitschaft und für ihre sehr gute Betreuung bedanken.

Ein herzlicher Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Spengler, Leiter der Leberspezialambulanz des Universitätsklinikums in Bonn, für die Vergabe des interessanten Themas.

Frau Birgit Klein danke ich für ihre freundliche Unterstützung und ihre Hilfsbereitschaft in Bezug auf die Beschaffung der auszuwertenden, nützlichen Patientendaten.

Ein Dank gilt an Frau Petra Knipper aus der Transplantationsambulanz der Chirurgischen Klinik, die mir ebenfalls Zugang zu den Akten ermöglichte.

Frau Jennifer Nadal, aus dem Institut für Biometrie und Medizinische Statistik des Universitätsklinikum Bonn, danke ich, für die sehr gute Betreuung und Unterstützung während der statistischen Auswertung über die gesamte Zeit hinweg sowie den wichtigen Erklärungsansätzen.

Außerdem möchte ich mich bei meinem Ehemann und bei meinen Eltern für das Verständnis, die Geduld und die Unterstützung bedanken, die sie mir während der Bearbeitung meiner Dissertation entgegengebracht haben.