



Samenvatting proefschrift Gerda Drent

'Life after liver transplantation: studies on medication nonadherence, symptom experience and long-term health-related quality of life'

Promotie: 11 november 2009
Rijksuniversiteit Groningen

Promotores:

Prof. dr. J.H. Kleibeuker
Prof. dr. S. De Geest

Co-promotor:

Dr. E.B. Haagsma

Levertransplantatie is sinds tientallen jaren een behandelmogelijkheid voor patiënten met eindstadium leverziekte en voor een selecte groep van patiënten met erfelijke metabole afwijkingen. Sedert de beginjaren zijn de resultaten van levertransplantatie aanzienlijk verbeterd. Binnen al het wetenschappelijk onderzoek dat verricht is m.b.t. levertransplantatie heeft men betrekkelijk weinig aandacht geschonken aan de ervaringen van volwassen patiënten omtrent het leven met een levertransplantatie. Belangrijke samenhangende onderwerpen in dit opzicht zijn medicatieontrouw aan de medicijnen tegen afstoting, de subjectief ervaren bijwerkingen van de immuunsuppressiva (symptoomervaring) en de ervaren kwaliteit van leven op langere termijn.

Hoofdstuk 1 geeft een algemene inleiding over levertransplantatie en introduceert de drie onderwerpen van dit proefschrift, namelijk medicatieontrouw, subjectieve symptoomervaring en kwaliteit van leven op langere termijn.

In **Hoofdstuk 2** wordt een overzicht gepresenteerd van de bestaande literatuur over subjectieve symptoomervaring, medicatieontrouw en gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven op langere termijn na levertransplantatie van volwassen patiënten. Het werd duidelijk dat er - in tegenstelling tot bij patiënten na nier- en harttransplantatie - weinig onderzoek gedaan is naar de subjectieve symptoomervaring en medicatieontrouw van levertransplantatiepatiënten. Meer onderzoek is er verricht naar kwaliteit van leven. Zes onderzoeken zijn gevonden waarin subjectieve symptoomervaring werd beschreven in de onderzoeksmethodologie, meestal als onderdeel van een onderzoek naar kwaliteit van leven. Vastgesteld werd dat vrouwen meer symptoomongemak ten gevolge van de immuunsuppressiva hadden dan mannen.



In totaal 14 onderzoeken werden gevonden waarin de centrale doelstelling evaluatie van medicatieontrouw was. In het merendeel van deze studies werd medicatieontrouw onderzocht als onderdeel van een onderzoek naar het hervatten van alcohol en de onderzoeksmethoden van medicatieontrouw waren inadequaet. Medicatieontrouw van volwassen levertransplantatiepatiënten lijkt laag te zijn, maar als patiënten medicatieontrouw zijn dan kan er ernstige schade aangericht worden. Daarbij moet gedacht worden aan afstoting, verlies van de getransplanteerde lever of het overlijden van de patiënt. Beschreven risicofactoren voor medicatieontrouw zijn de kosten van medicijnen, een leeftijd jonger dan 40 jaar, psychische stoornissen, bijwerkingen van medicijnen, de gedachte dat medicijnen schadelijk zijn en de mate waarin de levertransplantatie een stempel drukt op het dagelijks leven van de patiënt.

Onderzoek naar gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven is meestal gericht geweest op de eerste maanden na levertransplantatie. In algemene zin kan vastgesteld worden dat de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven als voldoende beoordeeld wordt door de patiënten, maar wel beneden het niveau van de 'gemiddelde Nederlander'. Over resultaten van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven op langere termijn na levertransplantatie is nog weinig bekend.

De **hoofdstukken 3 tot en met 5** beschrijven onderzoeken die verricht zijn onder 123 volwassen levertransplantatiepatiënten.

In **hoofdstuk 3** wordt het resultaat van een onderzoek naar medicatieontrouw beschreven. Er zijn weinig onderzoeksgegevens bekend over de medicatietrouw van volwassen levertransplantatiepatiënten met betrekking tot de inname van de immuunsuppressiva. In ons onderzoek hebben wij in de thuissituatie de medicatietrouw met betrekking tot de inname van prednisolon prospectief bestudeerd met behulp van elektronische monitoring. Elektronische monitoring kan gedaan worden met een medicijnfles waarop een dop past met een ingebouwde microchip. De microchip registreert de datum en het tijdstip waarop de dop geopend en gesloten wordt. De mediaan van de '*taking compliance*' was 100% (range 60-105%), de mediaan van de '*dosing compliance*' was 99% (range 58-100%) en de mediaan van de '*timing compliance*' was 94% (42-100%). Een '*drug holiday*' van ≥ 48 uur werd gevonden bij 39% van de patiënten; van ≥ 72 uur bij 16% van de patiënten. Elektronische monitoring van de inname van prednisolon bij volwassen levertransplantatiepatiënten liet een hoog percentage medicatietrouw zien. De '*timing compliance*' was echter laag bij eenderde van de patiënten. Een leeftijd beneden de 40 bleek een belangrijke risicofactor te zijn voor een slechtere '*timing compliance*' en voor '*drug holidays*' van meer dan 48 uur.

Weinig onderzoeksgegevens zijn bekend over de invloed van medicatieontrouw op het klinisch resultaat. De doelstelling van het onderzoek dat gepresenteerd wordt in **Hoofdstuk 4** was om de invloed van medicatieontrouw met prednisolon, gemeten met elektronische monitoring, vast te kunnen stellen op het klinisch resultaat en de kosten van de gezondheidszorg gedurende een tijdsbestek van 2 jaar. Behoudens een iets hogere alkalische fosfatase bij patiënten met een lager percentage '*taking*' en '*dosing compliance*' en met meer '*drug holidays*' van ≥ 48 uur werd er geen relatie aangetoond



tussen de verschillende definities van medicatietrouw en bloeduitslagen van de lever, acute afstoting, protocollaire verlaging van de medicijnen tegen afstoting, heropnames, en patiënt- en orgaanoverleving gedurende de 2 jaar van follow-up. Geconcludeerd kan worden dat de mate van medicatieontrouw met betrekking tot de inname van prednisolon dusdanig laag was dat het geen invloed heeft gehad op het klinisch resultaat. Dit is in tegenstelling tot resultaten van onderzoek onder nier- en harttransplantatiepatiënten waarbij een geringe mate van medicatieontrouw al geassocieerd kon worden met een slechter klinisch resultaat. Een mogelijke verklaring kan zijn dat de lever in immunologisch opzicht minder vatbaar is voor afstoting. Onderzoek in grotere patiëntengroepen kan wellicht duidelijk maken vanaf welk percentage van medicatieontrouw aan de immuunsuppressiva er een ongunstig effect op het klinisch resultaat van de levertransplantatie te bespeuren valt.

Symptoomervaring (voórkomen en ervaren ongemak) verbonden aan bijwerkingen van immuunsuppressiva zou mogelijk een relatie kunnen hebben met medicatieontrouw en een slechtere kwaliteit van leven. De doelstellingen van het onderzoek dat gepresenteerd wordt in **Hoofdstuk 5** waren: primair, de symptoomervaring te schatten van klinisch stabiele volwassen patiënten gedurende langere termijn follow-up na levertransplantatie; secundair, het mogelijk verband te bestuderen tussen symptoomervaring en medicatieontrouw. Dit transversaal onderzoek omvatte 123 patiënten. Symptoomervaring werd geschat met behulp van de 'Modified Transplant Symptom Occurrence and Symptom Distress Scale'(versie met 20 items) gedurende de jaarsevaluatie. Patiënten werden verdeeld in een cohort met een relatief korte tijdsduur na transplantatie (1-4 jaar) en een cohort met een langere tijdsduur na transplantatie (5-18 jaar). De resultaten toonden aan dat toegenomen haargroei de meest voorkomende bijwerking was bij mannen en vrouwen. Ervaren symptoomongemak was hoger bij vrouwen dan bij mannen. Het meeste ongemak hadden vrouwen ten gevolge van een heftige en pijnlijke menstruatie terwijl mannen het meeste ongemak ondervonden van impotentie. Duidelijke verschillen tussen symptoomvoorkomen en symptoomongemak werden zichtbaar tussen de groepen met een korte en lange tijdsduur na levertransplantatie en tussen mannen en vrouwen. Geen verband kon worden aangetoond tussen symptoomervaring en medicatieontrouw met prednisolon zoals het gemeten was met elektronische monitoring.

Hoofdstuk 6 en 7 gaat over onderzoeken naar de gezondheidstoestand van twee studiegroepen.

In 1979 werd de eerste levertransplantatie in ons ziekenhuis uitgevoerd. Wij waren geïnteresseerd in de huidige gezondheidstoestand van patiënten bij wie de levertransplantatie meer dan 15 jaar geleden was. Speciale interesse ging uit naar het brede scala van bijkomstige ziektes/co-morbiditeit en de ervaren levenskwaliteit door de patiënten. Resultaten worden gepresenteerd in **Hoofdstuk 6**. Alle patiënten die een levertransplantatie als volwassene ondergingen in de periode tussen maart 1979 en februari 1991, en die tenminste 15 jaar overleefd hadden kwamen in aanmerking voor het onderzoek. Co-morbiditeit bestaat overwegend uit overgewicht (57%), osteoporose (49%), maligniteiten (38%, voornamelijk huidkanker), hypertensie (38%), hart-



en vaatziekten (19%), diabetes mellitus (22%), staar (24%), en een kreatinineklaring beneden 50 ml/min (11%). Acht patiënten (22%) ondergingen een retransplantatie, en gecompenseerde cirrose was aanwezig bij 4 patiënten (11%). Het patroon van comorbiditeit leek gerelateerd te zijn aan de aard van de immuunsuppressiva welke voornamelijk bestonden uit prednisolon en azathioprine. Kwaliteit van leven werd ervaren als voldoende (7 op een schaal van 0-10). Desalniettemin rapporteerde ongeveer de helft van de patiënten beperkingen op het gebied van bewegen en dagelijkse activiteiten en pijn en ongemak. We kunnen vaststellen dat het resultaat van levertransplantatie in deze groep behoorlijk goed is. Verbeteringen kunnen o.a. bereikt worden door aanpassingen in de immuunsuppressiva.

Hoofdstuk 7 rapporteert de resultaten van een onderzoek naar gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van patiënten die getransplanteerd werden vanwege familiale amyloidotische polyneuropathie (FAP). FAP is een autosomaal dominant erfelijke afwijking geassocieerd met mutaties in het gen dat codeert voor het eiwit transthyretine, dat voornamelijk in de lever geproduceerd wordt. De karakteristieken van FAP zijn progressieve perifere en autonome neuropathie, maar ook amyloid afzetting in het hart komt vaak voor en kan het klinisch beeld overschaduwen. Aanvankelijk werd gerapporteerd dat levertransplantatie een algehele verbetering bewerkstelligde bij FAP-patiënten. Geleidelijk aan werd echter duidelijk dat in een belangrijk percentage van de patiënten voortgang van de ziekte in alle orgaan-systemen niet voorkomen kon worden. Inzicht in de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van getransplanteerde FAP-patiënten kan nuttig zijn om de geboden zorg aan deze patiëntengroep te verbeteren. Wij verrichtten een transversaal onderzoek om de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven op langere termijn na levertransplantatie vast te kunnen stellen. Negen patiënten met een tijdsduur na levertransplantatie van 4 jaar of langer werden ingesloten. Ten tijde van de jaarlijkse controles werd de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven gemeten met de Short Form-36 (SF-36). De resultaten werden vergeleken met patiënten die een levertransplantatie ondergingen vanwege een andere ziekte dan FAP en met de 'gemiddelde Nederlander'. Vóór de transplantatie hadden alle FAP-patiënten milde tot gemiddelde klachten van perifere polyneuropathie. De resultaten tonen aan dat de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven in de eerste vier jaren na levertransplantatie stabiel bleef. Het domein van fysiek functioneren was 4 jaar na levertransplantatie significant lager vergeleken met niet-FAP getransplanteerde patiënten en de 'gemiddelde Nederlander'. Het domein van 'rolfunctioneren emotioneel' was vergelijkbaar met niet-FAP getransplanteerden en de controlegroep. Echter, op het merendeel van de domeinen scoorden de FAP-patiënten lager dan de niet-FAP getransplanteerden en de 'gemiddelde Nederlander'. Vanaf vier jaar na levertransplantatie lieten de drie FAP-patiënten met de langste overleving (9-12 jaar) verslechtering zien in alle domeinen, behalve op het gebied van zelfervaren geestelijke gezondheid. Deze studie, waarin slechts een klein aantal FAP-patiënten kon worden ingesloten, laat zien dat de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van deze



patiënten na levertransplantatie relatief laag is en mogelijk verslechtert naarmate de tijdsduur na levertransplantatie langer is.

Blik op de toekomst

Kennis over de invloed van een levertransplantatie op het dagelijkse leven van de transplantatiepatiënt maakt het mogelijk dat gezondheidszorgmedewerkers de patiënten beter kunnen begeleiden en dat ze leren van de ervaringen van de patiënten.

Medicatieontrouw is in de afgelopen jaren een onderwerp van buitengewoon belang geworden, zowel internationaal als op landelijk niveau. De “Nonadherence Transplant Consensus Conference” in Tampa (USA, 2008) illustreert de internationale erkenning van o.a. het probleem van medicatieontrouw aan de medicijnen tegen afstoting, als onderdeel van therapietrouw.¹ Het werd ook duidelijk dat, ondanks al het onderzoek dat verricht is, wij nog steeds onvoldoende weten over de factoren die medicatieontrouw beïnvloeden, en over effectieve interventies. Eén van de aanbevelingen van de conferentie was dat toekomstige onderzoeksprojecten een prospectieve en longitudinale design moeten hebben waarbij klinische en economische eindpunten op juiste wijze onderzocht moeten worden. Een Europees initiatief buiten het aandachtsgebied van orgaantransplantatie is het ABC-project, waarin deskundigen vanuit diverse Europese instellingen samenwerken.² Dit project, dat onlangs gestart is, wordt gesubsidieerd door de Europese Unie. Strategieën zullen ontwikkeld worden voor beleidsmakers op het gebied van de gezondheidszorg en voor gezondheidszorgmedewerkers met als belangrijk einddoel het verhogen van therapietrouw in Europa. Op nationaal niveau kan de samenwerking van diverse Nederlandse instituten om de medicatietrouw te verhogen door verbeteringen in het Nederlandse gezondheidszorgsysteem aan te brengen worden genoemd.³ Twee werkconferenties werden georganiseerd en verschillende veelbelovende initiatieven zijn gestart.

Gelet op het schaarse bewijs dat grotendeels gebaseerd is op resultaten uit kwantitatief onderzoek en ondanks de vele gezamenlijke initiatieven om therapietrouw te verbeteren, wordt men in de dagelijkse praktijk gedwongen om zelf te zoeken naar effectieve interventies die kunnen helpen bij de individuele patiënt die medicatieontrouw is. Kwalitatief onderzoek, naast kwantitatief onderzoek, zou behulpzaam kunnen zijn om effectieve interventies te vinden. In de dagelijkse praktijk maken we gebruik van een breed scala aan interventies - waarbij het doorzettingsvermogen van de individuele medewerkers van groot belang blijkt te zijn – om de medicatietrouw van de individuele patiënt te verbeteren. Helaas blijven de gewenste resultaten vaak uit. Door de patiënt op een later moment in de tijd te vragen wat de medewerkers hadden kunnen doen om de medicatietrouw te verbeteren kan het antwoord verrassend eenvoudig zijn: “...niets, ik was niet van plan om mijn gedrag op dat moment in mijn leven te veranderen”.



Elektronische meting (EM) van medicatietrouw zoals beschreven wordt in Hoofdstuk 3 zou gebruikt kunnen worden als middel om de medicatietrouw in de dagelijkse praktijk te verbeteren. Als patiënten moeilijkheden ondervinden met het innemen van hun medicijnen of wanneer medicatieontrouw wordt vermoed, dan zou het patroon van medicijngebruik met elektronische meting in kaart kunnen worden gebracht. Het belangrijkste doel van het toepassen van EM - inzicht krijgen in en het verbeteren van medicatietrouw – moet in alle openheid met de patiënt besproken worden omdat de volledige medewerking van de patiënt nodig is. Tijdens polikliniekbezoeken kan de opgeslagen informatie vanuit de microchip in de dop van de medicijnfles uitgelezen worden om vervolgens het innamepatroon in alle openheid met de patiënt te bespreken. Met hulp van de gezondheidszorgmedewerker zou op deze wijze een betere inname van de medicijnen bereikt kunnen worden.

Uit Hoofdstuk 2, 6 en 7 kan worden opgemaakt dat er veel gepubliceerd is over gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven van volwassen levertransplantatiepatiënten in de eerste jaren na de transplantatie. Aangezien levertransplantatie een behandeling is die al tientallen jaren zijn bestaansrecht heeft bewezen zou onderzoek naar gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en subjectief ervaren bijwerkingen van immuunsuppressiva zich meer moeten richten op patiënten die al lang met de donorlever leven. Onderzoekers zouden zich meer moeten inspannen om een (lever) transplantatiespecifiek meetinstrument te ontwikkelen voor het meten van gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven. Dit meetinstrument zou gebruikt kunnen worden als standaard in onderzoeksprojecten waarbij óók een vergelijking tussen verschillende centra gemaakt zou kunnen worden.

Samenvattend kan gesteld worden dat meer onderzoek nodig is met speciale nadruk op medicatietrouw en de ervaringen van de patiënten in het dagelijks leven. Dit onderzoek maakt het mogelijk om de zorg voor de transplantatiepatiënt steeds verder te verbeteren en om een negatieve invloed van de transplantatie op het dagelijkse leven van de patiënt te verminderen.



Referenties

1. Fine RN, Becker Y, De Geest S, Eisen H, Ettenger R, Ewans R, Lapointe Rudow D, McKay D, Neu A, Nevins T, Reyes J, Wray J, Dobbels F. Nonadherence consensus conference summary report. *Am J Transpl* 2009;9:35-41.
2. Ascertaining barriers for compliance: policies for safe, effective and cost-effective use of medicines in Europe. www.ABCproject.eu (accessed March 2009).
3. Westein MPD. Towards a better use of medicine. Recommendations to improve medicine adherence through improvements in the Dutch healthcare system. Abstract. Symposium European Society on Patient Adherence, Compliance and Persistence. September 5th 2008, Basel, Switzerland.
www.therapietrouwbevorderen.nl ◀