

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik II,  
Abteilung für Internistische Onkologie und Arbeitsbereich  
Psychosomatische Medizin und Psychotherapie  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. H. Einsele

**Adhärenz bei oraler Capecitabin-Therapie**  
**- Zusammenhänge mit Angststörungen**

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Ann-Kathrin Steimer

aus Hamburg

Würzburg, März 2021

Referent: Prof. Dr. med. Herbert Csef  
Korreferent: Prof. Dr. med. Volker Kunzmann  
  
Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 29.10.2021

Die Promovendin ist Ärztin

*Meiner Familie gewidmet*

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 EINLEITUNG</b> .....	1
1.1 Orale Chemotherapie.....	4
1.1.1 Nachteile der oralen Chemotherapie.....	4
1.1.2 Capecitabin (Xeloda <sup>®</sup> ).....	6
1.1.3 Einnahme und Dosierung.....	6
1.1.4 Unerwünschte Nebenwirkungen und Wechselwirkungen.....	7
1.2 Adhärenz.....	8
1.2.1 Geschichte der Adhärenz.....	10
1.2.2 Adhärenz bei verschiedenen Erkrankungen.....	10
1.2.3 Einflussfaktoren.....	11
1) Patientenbezogene Faktoren.....	11
2) Therapiebedingte Faktoren.....	12
3) Sozioökonomische Faktoren.....	13
4) Krankheitsbedingte Faktoren.....	13
5) Gesundheitssystem- und therapeutenabhängige Faktoren.....	13
1.2.4 Messmethoden- Wie kann man Adhärenz messen?.....	14
1.2.4 a) Direkte Messmethoden.....	15
1.2.4 b) Indirekte Messmethoden.....	16
1.2.5 Problematik Non-Adhärenz: Gründe und Folgen.....	17
1.2.6 Adhärenz im Zusammenhang mit oraler Chemotherapie / Xeloda.....	20
1.3 Angststörungen.....	24
1.3.1 Entstehung von Angst bzw. Angststörungen.....	25
1.3.2 Formen der Angststörungen.....	26
1.3.3 Die Generalisierte Angststörung (GAS).....	27
1.3.4 Diagnosekriterien der GAS.....	28
1.3.5 Therapie der Generalisierten Angststörung.....	29
1.3.6 Psychologische Komorbiditäten (Angst und Angststörungen) bei onkologischen Patienten.....	30
<b>2 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	33
2.1 Ziele der Arbeit und Arbeitshypothesen.....	33
2.2 Studiendesign.....	34
2.3 Patientenkollektiv.....	34
2.4 Messinstrumente.....	35

2.4.1	Soziodemografische Datenerfassung .....	35
2.4.2	Fragen zur Tabletteneinnahme .....	36
2.4.3	MARS-D (Medication Adherence Report Scale) .....	37
2.4.4	GAD-7 Fragebogen (Generalized Anxiety Disorder Scale).....	38
2.4.5	Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ).....	41
2.4.6	SIMS-D Fragebogen (Satisfaction with Information about Medicines Scale).....	41
2.4.7	Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-9) .....	42
2.4.8	Fragebogen zur Progredienzangst (PA-F-KF) .....	43
2.4.9	Fragebogen zur Arzt-Patienten-Beziehung (PDRQ-9).....	44
2.5	Statistische Analyse .....	44
<b>3</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>46</b>
3.1	Deskriptive Ergebnisse .....	46
3.1.1	Soziodemografische Daten des Patientenkollektivs.....	46
3.1.2	Psychosomatische Daten des Patientenkollektivs.....	47
3.1.3	Internistische Daten des Patientenkollektivs .....	47
3.1.4	Daten zu Adhärenz: Fragebogen MARS-D und Visuelle Analogskala .....	49
3.1.5	Daten zu Angststörungen: Fragebogen GAD-7.....	50
3.2	Statistische Datenanalyse: Einfluss zwischen den einzelnen Variablen.....	53
3.2.1	Adhärenz und Soziodemografie .....	53
3.2.2	Angststörung und Soziodemografie .....	53
3.2.3	Adhärenz und internistische Daten .....	55
3.2.4	Angststörung und internistische Daten.....	55
3.2.5	Nebenwirkungen und Angststörung bzw. Adhärenz.....	58
3.3	Statistische Datenanalyse der beiden untersuchten Hauptvariablen Angststörung und Adhärenz .....	60
3.4	Zusammenfassung der Ergebnisse .....	60
<b>4</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>62</b>
4.1	Diskussion der eigenen Forschungsergebnisse .....	63
4.1.1	Soziodemografische Daten und Adhärenz (MARS-D).....	63
4.1.2	Adhärenz nach MARS .....	66
4.1.3	Generalisierte Angststörung GAD-7 .....	69
4.1.4	Angststörung und Adhärenz.....	70
4.1.5	Einnahmezeitpunkt.....	72
4.1.6	Nebenwirkungen .....	73

4.1.7 Weitere internistische Daten.....	75
4.2 Limitationen der Studie .....	76
4.3 Ausblick.....	77
<b>5 ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>78</b>
<b>6 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>79</b>
<b>Appendix.....</b>	
I Abkürzungsverzeichnis .....	
II Abbildungsverzeichnis .....	
III Tabellenverzeichnis .....	
IV Danksagung .....	
V Lebenslauf .....	
VI Publikationen .....	

Hinweis: Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in dieser vorliegenden Arbeit in vielen Fällen bei geschlechtsspezifischen Begriffen nur das generische Maskulinum verwendet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten, soweit nichts anderes angegeben, gleichermaßen für alle Geschlechter.

# 1 EINLEITUNG

---

Jedes Jahr erkranken weltweit über 18 Millionen Menschen an Krebs [1]. Allein in Deutschland beträgt die Zahl der Neuerkrankungen jährlich fast 500.000 [2]. Dank großer Fortschritte in der Forschung und durch die Erschaffung neuer Therapiemöglichkeiten in den letzten Jahrzehnten entwickeln sich viele Krebserkrankungen immer mehr zu einer chronischen Erkrankung. In den 1940ern stellte die Einführung einer medikamentösen Therapie, die oral verabreicht werden kann, einen Meilenstein in der Behandlung von Krebserkrankungen dar [3, 4]. Ende der 90er Jahre kam es durch die Entwicklung weiterer oraler Chemotherapeutika zu einer Revolution in der Krebstherapie [5, 6]. Mittlerweile sind mehr als 25% aller antineoplastisch wirksamen Medikamente in oraler Form verfügbar und die Entwicklung weiterer Medikamente ist zu erwarten [6-8]. Die Durchführung der zytostatischen Therapie ist durch die Möglichkeit einer oralen Einnahme nicht mehr an Krankenhäuser oder Arztpraxen gebunden, sondern kann von den Patienten zuhause durchgeführt werden [8]. Durch die Vereinfachung der Substanzapplikation erhält der Patient mehr Freiheiten, dies verlangt jedoch auch ein hohes Maß an Eigenverantwortung. Hierdurch gewinnt das Thema Adhärenz zunehmend an Bedeutung. Vor allem bei chronischen Erkrankungen kann sich Non-Adhärenz negativ auf den Krankheitsverlauf und damit auf die Prognose auswirken [9]. Eine konsequente Einhaltung der Behandlung kann die Überlebensrate verbessern und bestmögliche Therapieergebnisse erzielen [10]. Im Umkehrschluss kann non-adhärentes Verhalten sowohl zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität führen als auch hohe finanzielle Kosten verursachen [4, 11-13]. Beispielsweise zeigte sich in einer großen retrospektiven Studie über Patientinnen mit Brustkrebs, dass eine Adhärenz in Bezug auf die Medikamenteneinnahme unter 80% zu einer erhöhten Mortalität führen kann [14].

Eine orale Chemotherapie stellt somit eine Herausforderung sowohl an den Patienten als auch an den Arzt bzw. den Mitarbeiter des Gesundheitswesens dar.

Mit der Einführung oraler Medikamente, wie zum Beispiel Capecitabin, einer oralen Form von 5-Fluorouracil, welches auch Gegenstand der vorliegenden Arbeit ist, zeigen

sich vor allem in der Therapie von Brustkrebs und Tumoren des Gastrointestinaltraktes neue Behandlungsperspektiven. Eine Reihe von Studien über die orale Therapie bei Tumorerkrankungen haben bestätigt, dass ein Großteil (>50% bis fast 90%) der Patienten die orale einer intravenösen Therapie vorziehen [15-18].

Krebserkrankungen haben weitreichende Folgen auf das Leben der betroffenen Personen. Die Erkrankten müssen sich unter anderem mit teilweise ausgeprägten körperlichen Schmerzen auseinandersetzen. Symptome wie Erschöpfung, erhöhte Infektanfälligkeit oder Probleme mit Haut und Haaren oder auch sexuelle Dysfunktionen, sind nur einige der körperlichen Folgen [19]. Auf der anderen Seite sind die Betroffenen häufig gleichzeitig mit der psychischen Belastung, die eine Krebserkrankung mit sich bringt, konfrontiert. Zu diesen Faktoren zählen u.a. Angst und Depressionen [20]. Dies wiederum kann zu einer eingeschränkten Lebensqualität führen oder auch die Adhärenz bei der Chemotherapie beeinflussen.

Eine rasch wachsende Zahl an Veröffentlichungen beschreibt die hohe psychische Belastung von Tumorpatienten. Psychische Störungen bei Krebserkrankungen zeigen eine hohen Prävalenz von fast 40%, die Prävalenz für Angststörungen liegt bei knapp 16% [21]. Das vermehrte Auftreten von Angst und Angsterkrankungen im Rahmen einer Krebserkrankung ist bekannt [22-25], allerdings bis heute noch wenig erforscht.

Da die führende Diagnose die onkologische Erkrankung darstellt, werden leitliniengerechte Therapiepläne ausgearbeitet, oft ohne dabei auf die seelischen und psychischen Belastungen einzugehen. Mögliche negative Auswirkungen auf den Therapieerfolg werden häufig unterschätzt. Studien haben gezeigt, dass durch psychische Belastungen auch die Adhärenz beeinflusst werden kann [26-28].

In der Literatur sind ebenfalls Folgen, wie z.B. eine Einschränkung der Erwerbstätigkeit, eine Berufsunfähigkeit bis hin zu einem erhöhten Risiko für Suizid beschrieben [29].

Patienten, die unter Angststörungen leiden, haben ohne adäquate Therapie auch ein erhöhtes Risiko, weitere psychische Folgeerkrankungen wie zum Beispiel Suchterkrankungen und Depressionen zu entwickeln. Infolge inadäquater Diagnostik und Therapie leiden die Patienten oft jahrelang [29].

In den letzten Jahrzehnten beschäftigten sich eine Reihe von Forschungsgruppen mit dem Thema Adhärenz bei verschiedenen Krankheitsbildern und Therapieregimen [30-35]. Zum Thema Adhärenz bei oraler Chemotherapie im Speziellen mit Capecitabin gibt es nur wenige Daten (vgl. Tabelle 1, Kapitel 1.2.6). Inwieweit jedoch auch psychische Faktoren bzw. Komorbiditäten, wie z.B. Depressionen oder Angst(-störungen), Einfluss auf adhärentes Verhalten nehmen, ist bisher noch nicht ausreichend untersucht worden.

Dies sind wichtige Ansatzpunkte für zukünftige Forschung zur besseren Behandlung und Umgang mit Krebs und ist zentraler Bestandteil in der Psychoonkologie.

Ziel dieser Arbeit ist die Untersuchung kognitiver und motivationaler Aspekte sowie psychischer Belastungsfaktoren, hier im Speziellen Angststörungen, im Zusammenhang mit dem Einnahmeverhalten oral verabreichter Chemotherapeutika.

Im folgenden Kapitel soll zunächst das Thema orale Chemotherapie erläutert werden. Im Anschluss wird der Begriff der Adhärenz und seine geschichtliche Entstehung beschrieben und die Wichtigkeit der Adhärenz in Bezug auf Erkrankungen evaluiert. Nachfolgend wird das Thema der psychischen Komorbidität „Angststörung“ thematisiert. Die Ergebnisse dieser Arbeit werden in Kapitel 3 dargestellt. Zuletzt folgt die Diskussion der Ergebnisse und eine Zusammenfassung der Arbeit.

## 1.1 Orale Chemotherapie

---

Zur zytostatischen Behandlung bösartiger Tumorerkrankungen wurde früher klassischerweise eine intravenöse Chemotherapie eingesetzt. Die Entwicklung oral applizierbarer Chemotherapeutika ist ein Meilenstein in der Krebstherapie [8]. Dieser Paradigmenwechsel stellt in der (Hämato-)Onkologie einen Fortschritt in der Behandlung vieler Krebserkrankungen dar [4]. Da der Aufwand eines stationären oder mehrerer ambulanter Aufenthalte wegfällt und dem Patienten dadurch mehr Freiheiten gewährt, rücken Themen wie Compliance/Adhärenz stärker in den Vordergrund.

Die geringere Beeinträchtigung des täglichen Lebens stellt einen wichtigen Grund für die Präferenz oraler Chemotherapie gegenüber der herkömmlichen klassischen Infusionstherapie dar [8, 15, 36]. Durch die Möglichkeit die Therapie zuhause durchführen zu können, fühlen sich einige Patienten weniger krank [8] und haben das Gefühl, mehr Kontrolle über die Behandlung und ihre Erkrankung zu erhalten [8, 37]. Dies kann sich positiv auf den Patienten und damit auf den weiteren Krankheitsverlauf auswirken. Die Patienten erhalten durch die ambulante Behandlung mehr Lebensqualität zurück, was einen wichtigen und maßgeblichen Vorteil dieser Therapieform darstellt [4, 6, 8]. Durch die Umstellung auf Tablettenform können zudem stundenlange Infusionen vermieden werden [8, 38].

In verschiedenen Studien konnte eine deutliche Präferenz bezüglich oraler Chemotherapie gegenüber intravenöser Therapie gezeigt werden [15, 39, 40]. Als Gründe werden u.a. Bequemlichkeit bei häuslicher Einnahmemöglichkeit [15, 39] sowie geringere Beeinträchtigung im Tagesablauf genannt [15]. Eine positive Resonanz auf orale Chemotherapie bietet eine wichtige Voraussetzung für adhärentes Verhalten.

### 1.1.1 Nachteile der oralen Chemotherapie

Die Einführung oraler antineoplastischer Medikamente erbrachte, wie bereits im vorausgehenden Kapitel beschrieben, einige bedeutende Vorteile. Die Umstellung der intravenösen Therapie auf eine orale Medikation bringt jedoch auch Probleme und Nachteile mit sich, die bedacht und gegebenenfalls gelöst werden müssen [4].

Viele Chemotherapeutika erreichen aufgrund schlechter intestinaler Resorption keinen ausreichenden Wirkspiegel im Blut [4], sodass mehr Tabletten eingenommen werden müssen, um die gleiche Wirkung zu erzielen [15, 38]. Daher ist es oft schwierig, orale Chemotherapeutika richtig zu dosieren. Viele der Zytostatika gibt es daher nach wie vor nur als intravenöses Medikament [8]. Interaktionen mit anderen Medikamenten oder einigen Lebensmitteln können sich ebenso auf die Arzneimittelwirkung auswirken [4, 37, 38].

Die unterschiedlichen Applikationsarten können auch Nachteile mit sich bringen. Die orale Therapie in Tablettenform erfolgt teilweise täglich im Vergleich zu einer intravenösen Therapie, die beispielsweise nur einmal im Monat durchgeführt werden muss [8]. Die Eigenständigkeit, welche die orale Chemotherapie dem Patienten verleiht, mag viele Vorteile haben, allerdings kann sie auch zu Herausforderung bzw. Überforderung führen [5]. Die Patienten müssen sich einerseits mehr mit ihrer Erkrankung auseinandersetzen, andererseits können komplexe und komplizierte Therapieregime den Patienten belasten [37]. Durch die Freiheit, die Therapie zuhause durchführen zu können, wird dem Patienten gleichzeitig auch mehr Verantwortung übertragen. Aufgrund der selteneren Arztkontakte [8] muss der Patient sich stärker sowohl mit der richtigen Einnahme beschäftigen, als auch mit möglichen Nebenwirkungen umgehen können [37]. Daher ist es besonders wichtig, dass die Patienten in den Behandlungsplan einbezogen werden und dass ihnen die Therapie und mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen genau erläutert wird [8].

Eine weitere Gefahr besteht darin, dass die orale Chemotherapie im Vergleich zur intravenösen als weniger wirksam eingestuft wird [6, 8, 38], was sich wiederum negativ auf das adhärente Verhalten auswirken kann [5]. Non-adhärentes Verhalten kann durch ein missverständliches beziehungsweise falsch verstandenes Therapieregime auftreten, aber auch dadurch, dass Patienten eine oder mehrere Dosen vergessen [4]. Oft liegt eine Kombination aus beabsichtigten und unbeabsichtigten Gesichtspunkten vor [41]. Dies wird in Abschnitt 1.2.5 noch ausführlicher beschrieben.

### **1.1.2 Capecitabin (Xeloda®)**

Capecitabin ist ein Zytostatikum, welches unter dem Handelsnamen Xeloda® (Hersteller: Roche) bekannt ist [42]. Capecitabin zählt zu den Fluoropyrimidin- Carbamaten. Es handelt sich hierbei um einen oralen Abkömmling des eigentlichen Wirkstoffes 5-Fluorouracil [43, 44], das 1957 erstmalig synthetisiert wurde [44]. Es hat sich seit Jahrzehnten als fester Bestandteil in der Therapie solider Tumoren, vor allem bei kolorektalen Karzinomen, aber auch bei vielen anderen soliden Tumoren wie zum Beispiel Brustkrebs, Ovarialkarzinomen oder bei anderen Tumoren des Gastrointestinaltraktes etabliert [45]. Im April 1998 kam die orale Variante Capecitabin in den Vereinigten Staaten auf den Markt [46] und wurde initial nur bei fortgeschrittenem Mammakarzinom zugelassen. Später kamen weitere Indikationen hinzu [8].

5-Fluorouracil fungiert als Antimetabolit und wirkt als Störfaktor auf die DNS-Synthese und die mRNS- Translation [47]. Bei Capecitabin handelt es sich um ein sogenanntes Prodrug [48], das die volle Wirkung, also die aktive Form, erst nach der Umwandlung in 5-Fluorouracil entfaltet. Capecitabin ist im Gegensatz zu der aktiven Form nicht zytotoxisch [49, 50]. Die Aktivierung erfolgt durch eine 3-stufige enzymatische Kaskade [47, 50-52]. Die Thymidinphosphorylase (TP) katalysiert die letzte Phase der Umwandlung [45]. TP kommt in Tumorzellen in drei- bis zehnfach höherer Konzentration vor und ist deutlich aktiver als im gesunden Gewebe [48, 51]. In den Tumorzellen erfolgt die intrazelluläre Umwandlung in das Endprodukt, das aktive 5-Fluorouracil [53]. Durch diesen Mechanismus wirkt Capecitabin weniger toxisch, da es v.a. nur dort aktiviert wird, wo es wirken soll, nämlich in den Tumorzellen [51, 54]. Die höhere Effektivität bei geringerer Toxizität ist ein wichtiger Vorteil von Capecitabin [51].

### **1.1.3 Einnahme und Dosierung**

Die Einnahme von Capecitabin erfolgt zweimal täglich für je 2 Wochen, gefolgt von einer einwöchigen Einnahmepause [45, 55]. Dieser Zyklus wird alle 21 Tage wiederholt [49]. Die Tablette sollte spätestens 30 Minuten nach einer Mahlzeit eingenommen werden.

Xeloda gibt es als 150mg oder 500mg Filmtabletten [42]. Die Berechnung der jeweiligen Dosis erfolgt anhand der Körperoberfläche des Patienten. Dabei hängt die Standarddosierung (zwischen 1000mg/m<sup>2</sup> und 1250mg/m<sup>2</sup>) davon ab, ob Capecitabin als Mono- oder Kombinationstherapie gegeben wird [42, 48].

#### **1.1.4 Unerwünschte Nebenwirkungen und Wechselwirkungen**

Die häufigsten Nebenwirkungen manifestieren sich vor allem an der Haut und im Gastrointestinaltrakt [50]. Hierzu zählen Entzündungen der Mundschleimhaut sowie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Bauchschmerzen. Eine charakteristische Nebenwirkung stellt das Hand-Fuß-Syndrom (palmoplantare Erythrodyästhesie) dar [44, 56] und zählt mit einem Auftreten von über 50% zu einer der häufigsten Nebenwirkungen [57]. Hier kommt es zu (teilweise schmerzhaften) Rötungen und Schwellungen v.a. an den Innenflächen der Hand sowie an den Fußsohlen [58]. Einen Überblick über das Auftreten dieser Nebenwirkungen wurde u.a. in einer Übersichtsarbeit von Walko und Lindley zusammengestellt [44].

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass es bei der Einnahme von Capecitabin, verglichen mit Fluorouracil in Kombination mit Leucovorin, zu geringerem Auftreten von Arzneimittelnebenwirkungen kommt [59, 60]. Diese Tatsache ist durch die hohe Tumorselektivität [48, 51] und das damit einhergehende bessere Sicherheitsprofil von Capecitabin bedingt. Insbesondere kommen Nebenwirkungen wie Diarrhoe, Erbrechen, Stomatitis und Alopezie bei oraler Anwendung seltener vor. Das Auftreten des Hand-Fuß-Syndroms zeigt sich allerdings häufiger, was auch in unterschiedlichen Arbeiten festgestellt wurde [44, 59, 61, 62]. Diese Nebenwirkung stellt zusammen mit Diarrhoe die häufigsten Gründe für einen Therapieabbruch dar, was als sogenannte Dosis limitierende Toxizität (DLT) bezeichnet wird [61]. Je nach Ausprägungsgrad können diese Nebenwirkungen die Adhärenz auf die Einnahme von Capecitabin beeinflussen und eine Dosisreduktion oder kurzzeitige Unterbrechung der Therapie bedingen. Die Nebenwirkungen sind aber in der Regel meist reversibel [42].

## 1.2 Adhärenz

---

Adhärenz stellt eine wichtige Säule in der Therapie oraler Medikamente dar. Durch die stetige Forschung und Entwicklung neuer Medikamente, sowohl in der Therapie chronischer Erkrankungen als auch in der Krebstherapie, wird Adhärenz u.a. durch größere Eigenverantwortung bei der Einnahme der Medikamente immer mehr zum zentralen Thema. Adhärenz (engl. adherence für Festhalten, Befolgen) stammt vom Lateinischen „adhaerere“ ab [63] und bedeutet ins Deutsche übersetzt so viel wie „Therapietreue“. Die Einhaltung des Therapieplans ist eine der wichtigsten Voraussetzungen für eine wirksame Pharmakotherapie.

Analog dazu wird der Begriff Compliance in verschiedenen Artikeln sowohl im deutschen als auch im englischen Sprachraum häufig synonym verwendet [64]. Allerdings weisen beide auch unterschiedliche Assoziationen und Bedeutungen auf und lassen sich voneinander abgrenzen [65]. Der Begriff Compliance stammt ursprünglich ebenso aus dem Lateinischen (lat.: complire) [66] und wurde 1979 von Haynes und Sackett als der „Umfang, in welchem das Verhalten des Patienten mit dem Ratschlag des Arztes übereinstimmt“ definiert [67].

In einem Bericht der Weltgesundheitsorganisation aus dem Jahr 2003 werden die unterschiedlichen Nebenbedeutungen aufgezeigt. Bei dem Gebrauch des Begriffs Compliance spielt laut WHO einerseits die Schuldfrage eine große Rolle, andererseits spiegelt es auch eine eher einseitige, passive Arzt-Patienten-Beziehung wider [30, 68].

Compliance wird mit einer eher negativen Bedeutung assoziiert [69]. Einige Autoren haben den Begriff auch deshalb kritisiert, weil Compliance etwas Paternalistisches aufweist [70, 71]. Dies impliziert, dass der Vater (=Arzt) vorgibt, was das Kind (=der Patient) befolgen muss, ohne dass der Patient bei der Behandlung aktiv mitbestimmt [64]. Damit wird der Patient in gewisser Weise bevormundet. Es besteht die Gefahr, dass die Beziehung des Arztes zu seinem Patienten nicht auf Augenhöhe besteht, sondern ein hierarchisches Verhältnis darstellt [30]. Dies kann entstehen, wenn der Patient passiv dem Therapieregime des Arztes folgt und sich unterwürfig den Anweisungen fügt [71].

Um diese negative Assoziation zu vermeiden, wird vermehrt dazu übergegangen, den Terminus Adhärenz anstelle von Compliance zu verwenden.

Die Bedeutung und Interpretation des Begriffs Adhärenz ist hingegen komplexer. Im Laufe der Zeit hat sich herausgestellt, dass die Probleme adhärenenten Verhaltens nicht nur auf der Seite der Patienten liegen, sondern auch durch den Arzt und durch weitere Faktoren beeinflusst werden. Es handelt sich vielmehr um ein mehrschichtiges Phänomen. Es ist wichtig, sich diese Komplexität ins Gedächtnis zu rufen, um nicht die ganze Schuld non-adhärenenten Verhaltens bei dem Patienten zu suchen [72].

Adhärenz spiegelt wider, inwieweit das Verhalten des Patienten mit den vereinbarten Empfehlungen des Arztes übereinstimmt [68]. Der Patient soll dabei mehr in Entscheidungen einbezogen werden und den Therapieverlauf mitbestimmen können [64]. Dieses Prinzip wird als sogenanntes „Shared Decision Making“ bezeichnet [73]. Diese Auffassung der Therapietreue bedeutet, dass auch der Patient aktiv mitwirken und mitbestimmen kann und nicht nur eine passive Rolle bei der Entscheidungsfindung einnimmt [74]. Es werden gemeinsam Therapieziele gesetzt. Laut WHO ist es daher ebenso wichtig, dass das Gesundheitspersonal bzw. der betreuende Arzt sich mit dem Thema Adhärenz auseinandersetzt und darin geschult wird [68]. Optimalerweise begegnen sich Arzt und Patient auf Augenhöhe und bilden ein „Team“. Ruddy et al. beschreiben einen optimalen, erwünschten Zustand so, dass adhärenentes Verhalten der Patienten unter anderem auch beinhaltet, dass bei der Medikamenteneinnahme weder zu viele noch zu wenige Tabletten eingenommen oder gar vergessen werden. Ebenso gehört die richtige Einnahme zum richtigen Zeitpunkt dazu [75]. Adhärenentes Verhalten spiegelt sich allerdings nicht nur in der Medikamenteneinnahme wider, sondern kann sich auch auf Änderungen des Lebensstils beziehen oder auf die Einhaltung bestimmter Diätmaßnahmen, wie es in Definitionen von Haynes und Rand wiedergegeben wird [76, 77]. Hiervon abgegrenzt wird der Begriff Persistenz, bei der die Zeitspanne beschrieben wird, wann die Therapie begonnen wurde und wann der Patient die Therapie wieder unter- bzw. abgebrochen hat [64, 78].

### **1.2.1 Geschichte der Adhärenz**

Die Erstbeschreibung der Adhärenz hat seinen Ursprung bereits im Jahre 400 vor Christus. Schon Hippokrates beobachtete das Phänomen, dass Patienten ihre Medikamente nicht so einnahmen, wie es ihnen verordnet wurde [79]. Viele Jahre später beschwerten sie sich dann darüber, dass die Behandlung nicht den gewünschten Erfolg zeigte [67]. Im 19. Jahrhundert (1882) beschrieb Robert Koch die Patienten, die noncompliant waren als „[...] bössartig, schwindsüchtig, leichtsinnig und/oder verantwortungslos“ [80].

In einer Studie aus dem Jahr 1972 wurde das Thema Compliance und Adhärenz von David Sackett erneut beleuchtet. Bei der Untersuchung von Hypertoniepatienten fiel ihm auf, dass der unerwünschte Verlauf, die fehlende Verbesserung und der ausbleibende Therapieerfolg womöglich auf mangelnde Compliance zurückzuführen sind [81].

Die Thematik der nachlässigen und unzuverlässigen Medikamenteneinnahme ist eine seit langer Zeit bestehende und bekannte Problematik, wird allerdings erst seit einigen Jahrzehnten vermehrt erforscht. Erst im Laufe der 1970er wurde die Komplexität des Problems als solches erkannt. Ein Grund war auch, dass der Wunsch bzw. das Verlangen der Patienten in Entscheidungsfragen mit einbezogen zu werden, in den letzten Jahrzehnten zunehmend wuchs [71].

### **1.2.2 Adhärenz bei verschiedenen Erkrankungen**

In verschiedenen Studien, die in einer Übersichtsarbeit von van Dulmen et al. zusammengefasst sind, hat sich gezeigt, dass Patienten mit akuten Erkrankungen die Anweisungen und Empfehlungen der Ärzte eher befolgen als Patienten mit chronischen Erkrankungen [82]. Das heißt, die Adhärenzraten bei akut erkrankten Patienten sind wesentlich höher als bei denen mit Langzeittherapien [30]. Allerdings ist es vor allem bei chronischen Krankheiten und bei Krebserkrankungen wichtig, dass die Patienten adhären sind. Es wird geschätzt, dass ca. 50 % der Patienten ihre Medikamente nicht so

einnehmen, wie sie verschrieben wurden [65, 68]. Ebenso wurde beobachtet, dass der Anteil adhärenter Patienten bei somatischen Erkrankungen höher ist, als bei denjenigen, die unter einer psychischen Erkrankung leiden [83]. Jedoch ist die Datenlage bezüglich des Einflusses von psychischen Erkrankungen auf adhärentes Verhalten noch gering und es bedarf definitiv weiterer Studien.

### **1.2.3 Einflussfaktoren**

Adhärenz wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst, die laut WHO in fünf sogenannte „Dimensionen“ unterteilt werden [68, 84]. Aufgrund der teilweise drastischen Folgen von Non-Adhärenz, die im Anschluss erläutert werden, ist es wichtig, sich die Einflussfaktoren zu vergegenwärtigen, um in Zukunft adhärentes Verhalten weiter zu optimieren und Non-Adhärenz zu reduzieren.

#### **1) Patientenbezogene Faktoren**

Der Wissensumfang über die eigene Krankheit und über Therapiemöglichkeiten, sowie die Einstellung demgegenüber, beeinflussen als patientenbezogene Faktoren die Adhärenz [6, 85]. Dies konnte in verschiedenen internistischen und speziell auch in onkologischen Studien über Patienten, die an chronischen (u.a. HIV, Diabetes, COPD) oder an hämatoonkologischen Erkrankungen (wie Leukämie oder solide Tumoren) erkrankt waren, gezeigt werden [86-89]. Die Erwartungshaltung des Patienten bezüglich Krankheitsverlauf und Therapieerfolg spielen hier eine Rolle, ebenso wie persönliche Erfahrungen bezüglich diverser medikamentöser Therapien [90]. Mangelnde Motivation oder Überzeugung des Patienten kann sich negativ auf die Adhärenz und damit den Therapieverlauf auswirken, ebenso wie die Angst vor Nebenwirkungen [68]. Oft wägen die Patienten selbst ab, ob die einzunehmenden Medikamente den gewünschten Erfolg bringen [90] oder ob die Nebenwirkungen überwiegen und sie daher die Therapie eigenmächtig verändern. Als unbeabsichtigter Faktor fließt die Vergesslichkeit der Patienten auch in diese Kategorie mit ein [68, 88], was wiederum zu einer schlechten

Adhärenz führen kann [85]. Als weiterer Einflussfaktor gilt auch, inwieweit der Patient durch Familie oder das soziale Umfeld unterstützt wird [65].

Das Vorhandensein oder das Auftreten einer psychischen Komorbidität (Depression oder Angststörung) stellt hier einen weiteren, oft übersehenen, aber nicht zu vernachlässigenden Einflussfaktor dar [26]. Die aktuelle Datenlage bestätigt, dass Depressionen oder Angststörungen zu einer signifikant geringeren Adhärenz führen können [26-28, 87]. Eine Metaanalyse von Di Matteo et al. zeigte, dass depressive Patienten dreifach höhere Non-Adhärenzraten aufwiesen [27]. Eine frühzeitige Diagnosestellung oder Mitbehandlung bereits vorbekannter psychischer Faktoren ist somit unabdingbar.

Dieser wichtige Einflussfaktor, der auch Teil dieser Arbeit ist, wird in einem späteren Kapitel noch einmal gesondert erörtert.

## **2) Therapiebedingte Faktoren**

Je komplexer die Therapie ist, desto größer ist die Gefahr, dass dies negative Auswirkungen auf die Adhärenz nach sich zieht [85, 87, 91]. Zu viele verschiedene Medikamente, können zu einer Überforderung des Patienten führen [68].

Wenn die Patienten das Gefühl haben, dass die Therapie nicht den gewünschten schnellen Erfolg bringt, setzen sie die Tabletten häufig von alleine ab oder nehmen die Medikamente nur unregelmäßig ein [68]. Außerdem spielt es für die Adhärenz eine Rolle, inwieweit die Therapie das tägliche Leben des Patienten beeinflusst [92], bzw. ob der Patient gewisse Veränderungen durchführen muss oder seinen Lebensstil verändern muss [85]. Des Weiteren beeinflusst die Art und Schwere von diversen Nebenwirkungen die Adhärenz [89], was z.B. auch in einer Studie von Atkins und Fallowfield über Brustkrebspatientinnen gezeigt wurde [93].

### **3) Sozioökonomische Faktoren**

Demographische Daten wie Alter, Geschlecht, Bildungsniveau und kultureller Hintergrund werden hier mitberücksichtigt [91]. In einem Review von Verbrugge et al. wurde beispielsweise v.a. bei Patientinnen mit Brustkrebs sowohl junges als auch hohes Alter als Grund von Non-Adhärenz festgestellt [89]. Nicht nur die hohen Kosten für Therapie [94] und Transport sind Teil der sozioökonomischen Aspekte, sondern auch die teilweise fehlenden Transportmittel [65]. Ebenso fallen auch Armut, Arbeitslosigkeit und Analphabetismus in diese Kategorie [95]. Vor allem in Entwicklungsländern spielt diese „Dimension“ daher eine entscheidende Rolle [96].

Die bisherige Datenlage zeigt sich diesbezüglich jedoch kontrovers. In einigen Studien konnte bspw. ein Einfluss von Alter (vgl. Review von Verbrugge et al. [89]) oder Geschlecht festgestellt werden, in anderen Studien zeigten sich keine Korrelationen [31, 75, 88, 89].

### **4) Krankheitsbedingte Faktoren**

Die Art bzw. der Schweregrad der Erkrankung und die Verfügbarkeit wirksamer Therapien kann sich negativ auf adhärentes Verhalten auswirken [68, 87, 91]. Ebenso von Bedeutung ist hier auch die körperliche und geistige Beeinträchtigung des Patienten. Eine soziale oder berufliche Einschränkung sowie Komorbiditäten hinsichtlich einer zusätzlichen Medikamenteneinnahme können ebenso zu non-adhärentem Verhalten führen [97, 98].

### **5) Gesundheitssystem- und therapeutenabhängige Faktoren**

Eine gute bzw. schlechte Arzt-Patienten-Beziehung kann sich auf das Maß der Adhärenz auswirken [89], ebenso die Art und Regelmäßigkeit der Betreuung. In einer großen europäischen multizentrischen Studie mit 45700 Patienten zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Arzt-Patienten-Beziehung und adhärentem Verhalten [99].

Zu kurze Behandlungstermine und fehlendes Wissen und Erfahrung des Arztes, wie man chronische Krankheiten richtig behandelt, können dazu führen, dass sich der Patient „nicht gut aufgehoben fühlt“ und daher bewusst oder auch unbewusst non-adhärentes Verhalten aufzeigt [89, 91]. Einer der wichtigsten Punkte hierbei ist also das Vertrauen zum Arzt und zum medizinischen Personal sowie ausreichende Aufklärung und Kommunikation [65, 97]. Des Weiteren wird die Adhärenz durch die Möglichkeit und Kapazität für Nachuntersuchungen beeinflusst und in welchem Maße die Patienten geschult werden können [68].

#### **1.2.4 Messmethoden- Wie kann man Adhärenz messen?**

Um die Adhärenz bei der Medikamenteneinnahme zu überprüfen, wurden verschiedene Messmethoden entwickelt. Dabei werden direkte und indirekte Methoden unterschieden. Jede dieser Messmethoden hat ihre eigenen Vor- und Nachteile. Bisher existiert jedoch noch kein „Goldstandard“ für die Erfassung von Adhärenz [100, 101].

Betrachtet man unterschiedliche Studien kristallisiert sich heraus, dass es aufgrund unterschiedlicher Messmethoden schwierig ist, adhärentes Verhalten optimal zu vergleichen. Einige Autoren beschreiben adhärentes Verhalten ab einem Wert von  $\geq 80\%$ , andere haben strengere Kriterien mit Werten von  $\geq 95\%$  [30, 89, 102, 103].

Gleichzeitig wirft diese Divergenz die Frage auf, ob adhärentes versus non-adhärentes Verhalten als dichotome Variable (mit festgelegtem Cut-Off-Wert) oder als kontinuierliche Größe mithilfe von Prozentangaben (0% bis 100%) gemessen werden sollte [30]. Kevin C. Farmer beschreibt einen hohen Cut-Off-Wert mit einer Erhöhung der Sensitivität der Messmethode bei gleichzeitiger Erniedrigung der Spezifität und umgekehrt [104]. Bei „Überadhärenz“ (Patient nimmt mehr Tabletten ein als verschrieben) können auch Angaben  $>100\%$  erreicht werden [30].

Um eine zuverlässigere Aussage über die Adhärenz treffen zu können, wird daher eine Kombination mehrerer Messmethoden empfohlen [104].

Im Folgenden werden die verschiedenen Messinstrumente, ihre Einsatzgebiete sowie spezifische Vor- und Nachteile erläutert.

#### **1.2.4 a) Direkte Messmethoden**

Bei der direkten Überwachung der Medikamenteneinnahme werden die Patienten durch den Arzt oder durch medizinisches Personal dabei beobachtet, wie sie die Tabletten einnehmen [105]. Diese quantitative Methode ist aus organisatorischen Gründen allerdings oft nur bei Einzeldosen sowie bei stationär aufgenommenen Patienten möglich [69, 104]. Im Alltag lässt sich diese Beobachtungsmethode oft nicht umsetzen. Zudem kann es vorkommen, dass Patienten ihre Medikamente unter der Zunge verstecken, ohne sie zu schlucken, um sie danach wegzuworfen. Aus diesem weiteren Grund eignet sich diese Art von Überwachung nur eingeschränkt [106].

Bei der Blut- oder Urinuntersuchung werden Metaboliten des jeweiligen Medikaments oder Medikamente, die durch spezifische Marker gekennzeichnet wurden, untersucht [90, 105, 107]. Für diese Methode spricht, dass sowohl die Konzentration gemessen wird und auch untersucht werden kann, ob der Patient die Medikamente überhaupt eingenommen hat. Der Nachteil dieser Methode ist allerdings, dass sie sehr aufwändig ist und zudem nicht für jedes Medikament spezifische Marker zur Verfügung stehen. Hinzu kommen außerdem noch die teilweise hohen Kosten bei der Umsetzung, wodurch sich dieses Verfahren nicht als Routinemethode etablieren konnte [30, 108]. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Interaktionen mit diversen Lebensmitteln können das Ergebnis verfälschen [107]. Auch die physiologischen Eigenschaften und die Halbwertszeiten der jeweiligen Medikamente müssen bei der Ergebnisinterpretation mitberücksichtigt werden [109]. Weiterhin gilt es zu bedenken, dass einige Medikamente schneller resorbiert werden als andere und somit das Ergebnis der Blutuntersuchung nicht uneingeschränkt bewertet werden kann [100].

Vorteile dieser direkten Messmethoden sind die Objektivierbarkeit und die genauere Erfassung. Allerdings finden diese Methoden aufgrund der aufwändigen

Durchführbarkeit und der teilweise hohen Durchführungskosten eher selten Anwendung [110].

#### **1.2.4 b) Indirekte Messmethoden**

Die am häufigsten angewandte Messmethode sind Fragebogen oder Befragung der Patienten mithilfe eines Interviews. Es existieren standardisierte Fragebogen, um die Adhärenz mittels mehrerer Items zu erfassen. Auch in der vorliegenden Studie wurde adhärentes Verhalten anhand von Fragebogen ermittelt.

Eine weitere Möglichkeit adhärentes Verhalten zu erfassen, ist das Führen eines Medikamenten-Tagebuchs [107].

Diese Messmethoden sind im Vergleich zu vielen anderen einfach und ohne hohe Kosten durchführbar [111]. Es besteht allerdings das Problem, dass die Patienten oft vorgeben adhärenter zu sein, als sie es in Wirklichkeit sind. Durch (bewusste oder unbewusste) Manipulation seitens der Patienten wird diese Methode störanfällig. Die Gefahr ist groß, dass die Patienten ihre eigene Adhärenz überschätzen [104, 107] oder im Sinne sozialer Erwünschtheit [101] falsch wiedergeben, um dem Arzt „zu gefallen“. Angst vor negativer Beurteilung oder einer „Strafe“ kommen als weitere Beweggründe für die Überschätzung der Adhärenz ebenso in Frage [112]. Dieses Phänomen spiegelt sich auch im sogenannten „white coat effect“ wider [101]. Steht beispielsweise ein Arzttermin unmittelbar bevor, werden die Tabletten teilweise wieder regelmäßiger eingenommen [107, 113]. Zudem besteht die Gefahr, dass die Patienten bei z.B. direkten Befragungen (persönlich oder mittels Telefoninterview) ihr Verhalten ändern bzw. anpassen, da sie unter Beobachtung stehen. Dies wird auch als sogenannter „Hawthorne Effekt“ bezeichnet [114].

Ebenso anfällig für Fehleinschätzungen ist die Befragung Dritter bzw. Angehöriger. Hier werden Personen aus dem sozialen Umfeld des Patienten für Befragungen herangezogen.

Eine weitere indirekte objektive Methode stellt die Abzählung der Tabletten dar [30]. Die Adhärenz wird hier anhand einer linearen Gleichung abgeschätzt, wobei die Anzahl der tatsächlich eingenommenen Tabletten durch die Anzahl der durch den Arzt verschriebenen Tabletten geteilt wird [109].

Das „Medication Event Monitoring System (MEMS®)“ gehört ebenfalls zu den indirekten Messmethoden [113]. Mit dieser Methode wird die Medikamenteneinnahme der jeweiligen Patienten elektronisch erfasst, wie oft die „MEMS“-Pillendosen geöffnet und wieder verschlossen werden [30, 107]. Auch hier ist die Realisierbarkeit im ambulanten Rahmen aufgrund hoher Kosten und Verfügbarkeit der Methode limitiert, obwohl diese Methode eine genauere und quantifizierbare Messvariante darstellt [109].

### **1.2.5 Problematik Non-Adhärenz: Gründe und Folgen**

Patienten, deren Einnahmeverhalten vom Therapieplan abweicht, werden als non-adhärenz bezeichnet.

*„Drugs don't work in patients who don't take them “(1985)*

Dieses Zitat des ehemaligen US-Generalarztes C. Everett Koop beschreibt den Zustand der Non-Adhärenz und dessen Folge sehr treffend [30]. Wenn die Patienten ihre Medikamente nicht regelmäßig einnehmen, können diese auch nicht richtig wirken. Andere Autoren geben völlige Compliance oder Adhärenz gar als anzustrebendes Ideal an, indem sie proklamieren, dass Non-Compliance oder Non-Adhärenz in einer idealen Welt nicht existieren würde [71]. Dieser Sichtweise zufolge haben Patienten keine andere Wahl, als unterwürfig und gehorsam zu sein und den Anweisungen des Arztes Folge zu leisten. Diese strikte Ansichtsweise ist mittlerweile aber überholt.

Beim Thema Non-Adhärenz kann man eine primäre Non-Adhärenz von einer sekundären Non-Adhärenz unterscheiden. Die primäre tritt direkt bei Therapiebeginn auf, wohingegen sich die sekundäre Form der Non-Adhärenz erst im Laufe der Therapie zeigt [115]. Hier kommt es dann dazu, dass der Patient sich im Verlauf nicht mehr an die

Therapieempfehlungen hält oder sich keine neuen Rezepte holt und so die Therapie nicht fortführt [116].

Adhärentes Verhalten ist ein, wie bereits weiter oben erläutert, multifaktorielles und komplexes Konstrukt. Um ein bestmögliches Therapie-Outcome erzielen zu können, müssen die verschiedenen Gründe für non-adhärentes Verhalten erörtert und als Ansatzpunkt für Steigerung und Optimierung der Adhärenz betrachtet werden. Dadurch, dass sich Adhärenz und Outcome gegenseitig beeinflussen können, ist dies vor allem auch in der Onkologie ein Thema, das immer mehr an Bedeutung gewinnt [89].

Es gibt drei verschiedene Aspekte non-adhärenten Verhaltens:

- 1) Der Patient scheitert komplett daran die Medikamente einzunehmen oder
- 2) er nimmt sie ein, allerdings abweichend davon, was mit dem Arzt besprochen wurde bzw. abweichend von der geplanten Therapie oder
- 3) die Patienten unterbrechen oder beenden die Therapie frühzeitig [12, 104].

Gründe für Non-Adhärenz können darin liegen, dass der Patient durch die Umstellung einer intravenösen Therapie zu einer Therapie in Tablettenform die Wirksamkeit anzweifelt [6, 8, 38]. Manche Patienten glauben, dass eine Tablette nicht die gleiche Wirkung haben kann wie eine mehrstündige Therapie in Form einer Infusion [8, 38]. Bei sogenannten „drug holidays“ wird die Therapie zunächst wie verordnet begonnen, die Medikamente werden dann allerdings für einige Tage oder sogar über einen längeren Zeitraum nicht mehr eingenommen. Diese Art der Non-Adhärenz tritt gehäuft am Wochenende auf oder wenn sich der Patient im Urlaub befindet. Gründe hierfür sind Vergesslichkeit oder dass die Medikamente (aus Versehen) zu Hause gelassen werden [30].

Als weitere Differenzierung von Non-Adhärenz kann zudem zwischen vorsätzlicher und unbeabsichtigter Non-Adhärenz unterschieden werden [12].

- 1) Beabsichtigte Non-Adhärenz („*intentional non-adherence*“) erfolgt aus Angst vor unerwünschten Nebenwirkungen [117] oder aufgrund von Unzufriedenheit und damit einhergehender mangelnder Motivation. Hier entscheidet sich der Patient bewusst

gegen die Einnahme der Medikamente [93]. Als weitere Ursache für vorsätzliches non-adhärentes Verhalten im Therapieverlauf beobachtet man häufig auch, dass Patienten, die sich im Verlauf besser fühlen, die Medikamente unregelmäßig einnehmen oder sogar ganz absetzen [118].

2) Motivation und die Einstellung der Patienten gegenüber der Einnahme von Medikamenten spielen hierbei eine wichtige Rolle. Auf der anderen Seite sind handwerkliches Geschick und die Vergesslichkeit der Patienten Faktoren [93], die die unbeabsichtigte Non-Adhärenz („*unintentional non-adherence*“) beeinflussen [119]. Ebenso kann es zu unbeabsichtigtem non-adhärentem Verhalten kommen, wenn ärztliche Anweisungen und Empfehlungen falsch aufgefasst werden [93]. Die verwendeten Fachbegriffe über die Erkrankung sind für den Patienten oft fremd und werden falsch oder nicht verstanden [120]. Der Bildungsstand und das medizinische Vorwissen spielen hier eine bedeutende Rolle.

Als Folge von Non- Adhärenz kommt es zu einer erhöhten Morbidität und Mortalität sowie wesentlich gesteigerten gesellschaftlichen Kosten [12, 85, 121]. Die Kosten für mangelnde Adhärenz belaufen sich in Deutschland schätzungsweise auf 10 Milliarden Euro [122]. In den Vereinigten Staaten verursacht non-adhärentes Verhalten einen Verlust von über 100 Milliarden US-Dollar [30, 123]. Man nimmt an, dass ca. 10 Prozent der Kosten im Gesundheitswesen durch adhärentes Verhalten vermieden werden könnten [105].

Non-Adhärenz kann zu einem schlechteren medizinischen Outcome für den Patienten führen oder das eigentliche Therapieregime wird aufgrund von scheinbar ausbleibendem Erfolg (durch fehlerhafte Einnahme) geändert, intensiviert oder die Dosis gesteigert [114], ohne dass es eigentlich notwendig ist [124]. Im Gegensatz kann es aber durch eigenmächtig erhöhte Dosis („je mehr desto besser“) auch zu einer erhöhten Toxizität kommen [114]. Die ausbleibende Wirkung der Behandlung kann in Zukunft weitere Anforderungen an das Gesundheitswesen stellen [117], wie z.B. höhere Hospitalisierungsraten und längere Krankenhausaufenthalte [114, 125].

### 1.2.6 Adhärenz im Zusammenhang mit oraler Chemotherapie / Xeloda

Wie bereits erläutert, bietet die orale Einnahme von Medikamenten in der Krebstherapie ein hohes Maß an Flexibilität, gleichzeitig wächst die Herausforderung und Verantwortung der Patienten in Bezug auf die regelmäßige, eigenverantwortliche Einnahme der Medikamente [126]. Um einen optimalen Therapieerfolg zu erzielen ist adhärenthes Verhalten mindestens genauso wichtig wie die Entwicklung neuer Medikamente [101]. In Bezug auf Krebserkrankungen zeigen sich in der bisherigen Literatur sehr divergente Ergebnisse. Die Adhärenzraten liegen bei 16%-100% [75, 126, 127]. Diese Diskrepanz ist häufig auch auf die unterschiedlichen Messmethoden und untersuchten Tumorentitäten zurückzuführen [126, 127].

In einem großen Review von Verbrugghe et al. über Adhärenz bei oraler Chemotherapie wird verdeutlicht, dass es in den unterschiedlichen Studien eine Heterogenität bezüglich der Messmethoden gibt, sowie unterschiedliche Definitionen und Cut-Off-Werte von Adhärenz verwendet werden [89].

Bisherige Publikationen zum Thema Adhärenz bei oraler Chemotherapie mit Capecitabin sind in einer Übersicht in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

Tabelle 1 Aktuelle Studienlage zu oraler Chemotherapie mit Capecitabin

Legende: MARS: Medication Adherence Report Scale      MEMS: Medication Event Monitoring System

+: positiver Einfluss      -: negativer Einfluss

<b>Autoren (Jahr)</b>	<b>Tumorentität</b>	<b>Messmethode</b>	<b>Ergebnisse (Adhärenzrate)</b>	<b>Einflussfaktoren auf die Adhärenz</b>
<b>Atkins &amp; Fallowfield (2006) [93]</b>	Mammakarzinom  (n=131)	Halb- strukturiertes Interview	43.5%	- negative Ansichten bzgl. des Medikaments (Nebenwirkungen, erschwerte Einnahme)  - jüngeres Alter Kein signifikanter Einfluss durch Anzahl der Tabletten, Komorbiditäten

<b>Macintosh et al.</b> (2007) [128]	V.a. gastrointestinale Tumoren (n=25)	MEMS	1. Zyklus 87% 2. Zyklus 78%	<i>nicht untersucht</i>
<b>Mayer et al.</b> (2009) [129]	Metastasiertes Mammakarzinom (sowie Therapie mit Gefitinib) (n=20)	Medikamenten-tagebuch  MEMS	Capecitabin 99% Gefitinib 98%  Capecitabin 96% Gefitinib 100%	- Nebenwirkungen
<b>Partridge et al.</b> (2010) [31]	Mammakarzinom     (n=161)	MEMS	78%	+ nodal-positiv + part. Mastektomie/ Lumpektomie  Kein signifikanter Einfluss durch Alter, Herkunft, Tumorgröße, Hormonrezeptorstatus, Karnofsky Index, Toxizität des Medikaments
<b>Simons et al.</b> (2011) [130]	Mammakarzinom Kolonreales Karzinom (n=48)	MEMS	Interventionsgruppe: 97.9% Kontrollgruppe: 90.5%	+ intensivere pharmazeutische Betreuung
<b>Winterhalter et al.</b> (2011) [131]	Kolonreales Karzinom Magenkarzinom Mammakarzinom     (n=177)	Tagebuch	91%	- Nebenwirkungen - Vergessen der Einnahme - missverständene Anweisungen - Gastrointestinale Tumoren - metastasierte Tumoren  + adjuvante Therapie + Mamma-CA  Kein Einfluss durch Alter, ECOG Performance Status
<b>Regnier Denois et al.</b> (2011) [132]	Metastasiertes Mammakarzinom Kolonkarzinom mit und ohne Metastasen (n=42)	Patienten-Interview	Kaum beabsichtigte Nonadhärenz	- Nebenwirkungen - Veränderungen der täglichen Routine - missverständene Ratschläge

<b>Bhattacharya et al.</b> (2012) [56]	Mammakarzinom Kolorektales Karzinom  (n=43)	MARS	76.8%	Kein signifikanter Einfluss durch demografische oder klinische Daten, Nebenwirkungen oder Überzeugung der Notwendigkeit der Therapie
<b>Krolop et al.</b> (2013) [127]	Verschiedene Entitäten    (n=73)	MEMS	79.5%	+Unterstützungsprogramme + Management der NW Kein signifikanter Einfluss durch Soziodemografische Daten (u.a. Alter, Geschlecht) und Krankheitsbezogene Faktoren
<b>Walter et al.</b> (2013) [133]	Gastrointestinale Tumoren  Teilweise in Kombination mit einem anderen (intravenösen) Medikament  (n=19)	Tablettenzählung  Selbstauskunft  MEMS	→ 100% → 99% → 61%	<i>nicht untersucht</i>
<b>Figueiredo Junior &amp; Forones</b> (2014) [134]	Metastasiertes Mammakarzinom  Kolorektales Karzinom  (mit und ohne Metastasen)  Monotherapie & Kombination mit Oxaliplatin, Irinotecan, Bevacizumab  (n=30)	Strukturiertes Interview  Tablettenzählung	Mamma-CA (metastasiert): 96.2%  Colon-CA (metastasiert): 88.3%  Colon-CA (ohne Metastasen): 90.4%  Rektum-CA: 94.3%	Einfluss, aber nicht signifikant: + Monotherapie + Mamma-CA + keine Metastasen
<b>Zahrina et al.</b> (2014)[135]	Alle Tumorentitäten	Fragebogen MCQ	96.1%	+ Herkunft (Malaysia) + weibliches Geschlecht + Zufriedenheit

	(n=113)			- Nebenwirkungen (v.a. Übelkeit und Erbrechen)
<b>Kawakami et al.</b> (2015) [136]	Metastasiertes kolorektales Karzinom  Kombination mit Oxaliplatin (XELOX)  (n=242)	Tagebuch	1. Zyklus 93.5% 2. Zyklus 95.5% 3. Zyklus 96.9% 4. Zyklus 97.1% 5. Zyklus 96.7% 6. Zyklus 97.4% 7. Zyklus 97.6% 8. Zyklus 96.1%	- Nebenwirkungen (Diarrhoe, Übelkeit oder Erbrechen, Fieber) - höheres Alter (>80 Jahre) - Vergessen der Einnahme
<b>Timmers et al.</b> (2016) [137]	Kolorektales CA Mammakarzinom Pankreas-CA Andere Tumorentität (Ösophagus, Kopf/Halsbereich, unbekannter Primärtumor)  (n=92)	MARS  Tablettenzählung  Blutuntersuchung	1. Zyklus: 84% 2. Zyklus: 77% 3. Zyklus: 71%	Kein signifikanter Einfluss durch Symptome, medikamentenbezogene Überzeugungen und Einstellungen der Patienten
<b>Hefner et al.</b> (2018) [138]	Kolorektales Karzinom Mammakarzinom Pankreas-CA Magenkarzinom Epithelialer Tumor  (n=64)	MARS	80%	+ Wissen & Zufriedenheit mit erhaltenen Medikamenten-Informationen + Fester Einnahmezeitpunkt  Kein signifikanter Einfluss durch soziodemografische Daten, Nebenwirkungen
<b>Saux et al.</b> (2018) [139]	Lokal fortgeschrittenes/metastasiertes kolorektales- und Mammakarzinom  (n=40)	Fragebogen  MEMS  Tablettenzählung Untersuchung der Metaboliten im Plasma	99%  100%	Einfluss, jedoch nicht signifikant: - Grad der Toxizität

### 1.3 Angststörungen

---

Angst ist eine natürliche Reaktion des Körpers auf diverse Gefahren und Ereignisse, die sich in verschiedenen körperlichen Symptomen wie Herzrasen, Schwitzen, Unwohlsein oder Unruhe präsentieren kann [140]. Das Auftreten einer pathologischen Angst ist gekennzeichnet durch „[...] übertriebene, unrealistische oder auch grundlose Reaktionen“ [140]. Die Abgrenzung von normalen, angemessenen Angstgefühlen von einer übermäßigen, krankhaften Angst ist schwierig [141]. Das Krankheitsbild einer Angststörung ist charakterisiert durch unterschiedliche psychische Störungsbilder, die als Gemeinsamkeit eine „exzessive Angstreaktion bei gleichzeitigem Fehlen akuter [...] externer Gefahren und Bedrohungen [...]“ haben [142].

Trotz der hohen Lebenszeitprävalenz von bis zu 30% bleiben Angststörungen oft unterdiagnostiziert, was zur Folge hat, dass sie keine entsprechende Therapie erhalten [143-145].

Angststörungen stellen bei Krebserkrankungen eine nicht zu vernachlässigende Komorbidität dar [22, 23, 25]. Die Erkennung und frühzeitige Behandlung ist essenziell, da in vielen Studien gezeigt werden konnte, dass sich psychische Erkrankungen negativ auf die Adhärenz und damit das Therapie-Outcome auswirken können [26, 27, 87, 146].

Angsterkrankungen werden vielfach nicht fachspezifisch behandelt [143], da sich die Patienten initial oft mit somatischen Beschwerden beim Hausarzt vorstellen. Der Fokus wird oft zuerst auf die körperlichen Symptome gelegt und nicht auf die psychische Komponente [147]. Psychische Erkrankungen werden häufig unterschätzt und bei der Fokussuche und Diagnosefindung nicht mitberücksichtigt. Der Leidensdruck durch die fehlende oder falsche Diagnosestellung ist oft sehr hoch und kann weitreichende Folgen nach sich ziehen. Beeinträchtigungen des täglichen Lebens [140], Einschränkung der beruflichen Leistungsfähigkeit, Alkohol- oder Medikamentenmissbrauch können durch unerkannte und unbehandelte Angststörungen entstehen oder aggravieren [147]. Laut „National Comorbidity Survey“ haben viele Patienten, die an einer Angststörung leiden,

weitere Komorbiditäten. Hier handelt es sich vor allem um Depressionen, die bei bis zu 90% der betroffenen Patienten im Laufe des Lebens auftreten [148].

Angststörungen gehören neben Depressionen zu den häufigsten psychiatrischen Erkrankungen. Frauen erkranken mit einer 12-Monats-Prävalenz von über 20% doppelt so häufig an einer Angststörung wie Männer (12-Monats-Prävalenz von 9%) [149, 150]. Spezifische Phobien wie Tierphobien oder situationale Phobien treten hier am häufigsten auf, gefolgt von sozialer Phobie und posttraumatischen Belastungsstörungen [151].

### **1.3.1 Entstehung von Angst bzw. Angststörungen**

Die lateinische Herkunft des Wortes Angst liegt in „angustiae“ („Enge der Brust“). Es zeigt einen Emotionszustand an, bei dem der Betroffene ein Gefühl der Beengung empfindet [152]. Angst äußert sich sowohl in somatischen als auch psychischen Symptomen. „Normale“, reelle Angst ist wichtig, um den Menschen vor Gefahrensituationen zu schützen und den Körper auf eine Kampf- oder Fluchtreaktion vorzubereiten [140].

Die Entstehung einer Angsterkrankung wird auf verschiedene pathogenetische Ansätze zurückgeführt und ist ein multifaktorielles Konstrukt. Es existieren sowohl lerntheoretische als auch kognitive Modelle, die die Entstehung einer Angsterkrankung beschreiben, als auch Ansätze neurobiologischer und genetischer Einflussfaktoren.

Vor dem Hintergrund des „Vulnerabilität-Stress-Modells“ (syn. „Diathese-Stress-Modell“) versteht man die Entstehung einer Angststörung durch ein Zusammenspiel verschiedener Faktoren [153]. Durch Stressereignisse (z.B. belastende Lebensereignisse wie eine Krebserkrankung) sowie durch biologische, soziale und/oder genetische Faktoren bedingte Vulnerabilität des Individuums kommt es zu einer Wechselwirkung, die eine „pathogene Dynamik“ triggern kann [154]. Durch unterschiedlich stark ausgeprägte Vulnerabilität kommt es z.B. beim Erleben eines einschneidenden Ereignisses („Stressor“) zum Überschreiten der „Erkrankungsschwelle“ und bei zu großer

Belastung letztendlich zur Symptombildung und Entstehung einer psychischen Erkrankung [153].

Als neurobiologische Ansätze werden hirnmorphologische Pathologien (Fehlregulation der Amygdala im limbischen System, im Hippocampus sowie im präfrontalen Kortex) bzw. Störung des Gleichgewichts verschiedener Neurotransmitter (Serotonin, Noradrenalin, GABA) diskutiert [150, 155]. Zusätzliche genetische Prädispositionen konnten in Zwillingsstudien/Familienstudien gezeigt werden [156].

Der Teufelskreis der Angst beschreibt eine lerntheoretische Vorstellung über das Zusammenwirken somatischer und psychischer Faktoren [154, 157]:

Externe Reize, wie körperliche Veränderungen oder (negative) Gedanken, werden vom Individuum wahrgenommen, interpretiert und als Bedrohung/ Gefahr gewertet. Dieser Affekt kann zu physiologischen Veränderungen und körperlichen Empfindungen führen, wie z.B. Tachykardie, vermehrtes Schwitzen, Schwindel, Unwohlsein oder Engegefühl in der Brust [154, 158]. Diese Veränderungen werden dann mit Gefahr und Angst assoziiert [154]. Als Folge entsteht ein Kreislauf, der sich im Verlauf weiter steigern kann. Die Angst verstärkt sich bis hin zu einer Angstreaktion, die in einer Flucht oder Bewältigung der Angst resultieren kann [158]. Bei einer Fluchtreaktion oder Vermeidungshaltung kann der Kreislauf wieder von vorne beginnen. Somit entsteht eine Angst vor der Angst [154].

Weitere (ältere) lerntheoretische/behavioristische Forschungsansätze zur Entstehung der Angst stellt die klassische Konditionierung dar, die erstmalig durch Iwan Pawlow beschrieben wurde [152]. Das „Modelllernen“ (Nachahmung einer Handlung) sowie die 2 Faktoren-Theorie von Mowrer sind weitere lerntheoretische Modelle und Ansätze. Hier entsteht die Angst als Folge von klassischer und operanter Konditionierung [153].

### **1.3.2 Formen der Angststörungen**

Es gibt verschiedene Formen von Angststörungen. Eingeteilt werden sie zum einen in diverse Phobien, die jeweils durch bestimmte Situationen ausgelöst werden und zum anderen in die generalisierte Angststörung sowie die Panikstörung, welche keine

spezifischen Situationen als auslösende Faktoren aufweisen [159]. Die WHO teilt die Angststörungen gemäß ihres ICD 10 Klassifikationssystems in Phobien (F40) und andere Angststörungen (F41) ein. Zu den Phobien gehören die Agoraphobie (F40.0), die soziale Phobie (F40.10) und spezifische Phobien (F40.10). Als andere Angststörungen werden die Panikstörung (F41.00), generalisierte Angststörung (F41.10) und Angst und Depression (F42.20) klassifiziert.

Das Krankheitsbild der generalisierten Angststörung, welches u.a. Thema dieser Arbeit ist, wird in diesem Kapitel detailliert beschrieben.

### **1.3.3 Die Generalisierte Angststörung (GAS)**

Vor Einführung einheitlicher Klassifikationssysteme (wie DSM-III-R oder ICD-10) existierten keine einheitlichen Diagnosekriterien. Die Diagnose einer GAS gibt es erst seit den 1980er Jahren, davor wurde der Symptomkomplex, gekennzeichnet durch persistierende Ängstlichkeit, unter dem von Freud geprägten Begriff der „Angstneurose“ zusammengefasst [160-163]. In diese Diagnose mit eingeschlossen waren u.a. auch Symptome der Panikstörung. Früher wurde bei der Diagnosestellung nicht zwischen Panik- und generalisierter Angststörung differenziert. Im Jahr 1964 wurde diese Diagnose durch den Psychiater Donald F. Klein neu beschrieben. Durch das unterschiedliche Ansprechen der verschiedenen Symptome auf Imipramin beschrieb Klein zwei getrennte Krankheitsbilder. Er differenzierte Panik- von einer generalisierten Angststörung [164]. Dadurch, dass neue, spezifische Diagnosekriterien erschaffen wurden, konnte die generalisierte Angststörung in den letzten Jahren besser von anderen Angststörungen abgegrenzt werden [165].

Oft tritt die GAS mit weiteren psychischen Störungen als Komorbidität auf [140, 166], v.a. mit depressiven und somatoformen Störungen. Ein gleichzeitiges Auftreten von Komorbiditäten kann sich nicht nur auf den Schweregrad der Angststörung auswirken, sondern auch die Therapie beeinflussen [160].

Menschen, die in ihrer Kindheit ein Elternteil verloren haben, zeigen ein erhöhtes Risiko im Laufe ihres Lebens an einer GAS zu erkranken. Dies konnte in einer retrospektiven Studie von Kendler et al. aus dem Jahr 1992 gezeigt werden [167]. Eine große Zwillingsstudie legt dar, dass genetische Faktoren und Umwelteinflüsse ebenfalls eine Rolle in der Entstehung der GAS spielen können [156]. Im Gegensatz zur Panikstörung handelt es sich bei der GAS um einen eher schleichenden, chronischen Prozess, was die Erkennung als psychische Erkrankung schwieriger macht. Aus diesem Grund ist eine frühzeitige Diagnosestellung umso wichtiger, um diese Chronifizierung frühzeitig zu behandeln [168].

Diese Form der Angststörung grenzt sich insoweit von den anderen ab, da sie nicht durch bestimmte Objekte oder Situationen ausgelöst wird [168, 169]. Diese Angst kann aber durch bestimmte Ereignisse verschlimmert werden [161].

Die 12-Monatsprävalenz der GAS beträgt in verschiedenen Studien zwischen 1.5 % und 3% [150, 168, 169]. Man nimmt schätzungsweise eine Lebenszeitprävalenz von 5% an [170], wobei die Prävalenz unter Frauen fast doppelt so hoch ist wie unter Männern [161, 170]. Die generalisierte Angststörung kann prinzipiell in jeder Altersstufe auftreten. Der erste Häufigkeitsspitzenpunkt wird in der 2. Lebensdekade erreicht [154, 171]. Eine steigende Prävalenz wird allerdings auch im höheren Alter beobachtet [170].

#### **1.3.4 Diagnosekriterien der GAS**

Als Kernmerkmal der GAS zählt gemäß ICD-Klassifikation eine „exzessive und unkontrollierbare Angst und Besorgnis (Erwartungsangst) bezüglich mehrerer Lebensbereiche“ [172, 173], die mindestens über einen Zeitraum von 6 Monaten andauert. Zur Diagnosestellung der generalisierten Angststörung müssen andere somatische Ursachen oder eine Panikstörung ausgeschlossen werden [173]. Zusätzlich zum Kernmerkmal müssen mindestens 4 weitere spezifische Symptome bestehen [172]: Vegetative Symptome, psychische Symptome, Symptome im Thorax/Abdomen, allgemeine Symptome, Symptome der Anspannung oder unspezifische Symptome [173].

Viele Patienten leiden seit Jahren teilweise unter permanenten, übertriebenen und schwer kontrollierbaren Sorgen [174]. Die meisten Patienten können den Auslöser und auch den Grund ihrer Angst oft nicht benennen [140]. In Abgrenzung zur Panikstörung, bei der es zum anfallsartigen Auftreten der Symptome kommt, bestehen die Symptome bei der generalisierten Angststörung eher unterschwellig, durchgehend und teilweise wechselhaft [150].

### **1.3.5 Therapie der Generalisierten Angststörung**

Es gibt verschiedene Therapiestrategien zur Behandlung der generalisierten Angststörung. Die zwei großen Säulen in der Therapie von Angsterkrankungen umfassen zum einen die Pharmakotherapie und zum anderen die Psychotherapie [175]. Wichtig ist es, den Patienten und seine Angehörigen bereits zu Beginn der Therapie in Form einer Psychoedukation über die eigene Erkrankung aufzuklären und in die Behandlung einzubeziehen. Weiterhin ist es wichtig die Symptome zu erfassen und eine Organdiagnostik durchzuführen, um eventuelle organpathologischen Befunde zu erkennen bzw. ausschließen zu können [176].

In der Langzeittherapie werden vor allem Serotonin-Wiederaufnahmehemmer und Serotonin-Noradrenalin Wiederaufnahmehemmer eingesetzt [140]. Unter den verschiedenen psychotherapeutischen Therapiekonzepten wird die kognitive Verhaltenstherapie am häufigsten angewandt [175]. Bei dieser Therapie wird der Patient mit seiner Angst konfrontiert und der Situation, die Angstgefühle hervorruft, visuell oder real ausgesetzt („Sorgenexposition“) [140]. Weitere Therapiebestandteile sind die Psychoedukation sowie kognitive und metakognitive Ansätze [140, 154]. Die Therapie zielt darauf ab, Kernsymptome zu erfassen und zu behandeln sowie gleichzeitig die Vermeidungshaltung zu reduzieren [177].

Eine frühe Diagnosestellung und entsprechende Therapie sind von großer Bedeutung, denn zu einer Spontanremission kommt es bei weniger als einem Drittel der Patienten, die unter einer generalisierten Angststörung leiden [160].

### **1.3.6 Psychologische Komorbiditäten (Angst und Angststörungen) bei onkologischen Patienten**

Laut Schätzungen des Robert-Koch-Instituts erkranken jährlich fast 500.000 Personen an einer Krebserkrankung, mit steigender Tendenz (RKI Stand Dezember 2019) [178].

Psychische Belastung wird auch als sogenannter „Distress“ bezeichnet und ist bei Krebspatienten ein bekanntes und allgegenwärtiges Problem [23, 179]. Das NCCN (The National Comprehensive Cancer Network) beschreibt „psychosozialen Distress“ als „unangenehme emotionale Erfahrung einer psychologischen, sozialen und oder spirituellen Natur“[...], die „mit der Fähigkeit eine Krebserkrankung mitsamt Symptomen und Therapie zu verarbeiten, interferieren kann“ [179].

Nach Erhalt einer Krebsdiagnose ist eine emotionale Belastung und das Gefühl, Angst und Sorge zu haben normal [180]. Die Diagnose einer bösartigen und potentiell tödlichen Krankheit muss erst verarbeitet werden und wirft häufig „grundlegende existenzielle Fragen auf“ [181]. Dies stellt ein „äußerst belastendes Lebensereignis“ dar [182]. Reaktionen wie Traurigkeit, sozialer Rückzug, erhöhte Angstsymptomatik und depressive Verstimmung sowie Unsicherheit über den weiteren Krankheitsverlauf und Auseinandersetzung mit dem Tod sind häufig [182]. Die Gefahr besteht in einer Adaption an diese akute Belastungsreaktion mit nachfolgender Chronifizierung [180, 183] sowie einer Aggravierung der Symptome [184]. Es ist somit von enormer Bedeutung die Symptome einer pathologischen Erkrankung bzw. einer psychosozialen Behandlungsbedürftigkeit frühzeitig zu erkennen und von einer „normalen“ Reaktion abzugrenzen [23].

Depressionen und Angststörungen sind die am häufigsten vorkommenden psychischen Erkrankungen bei Krebspatienten [25, 185]. Die Prävalenz einer Angststörung bei onkologischen Patienten zeigt in unterschiedlichen Studien eine große Varianz auf und wird sehr schwankend zwischen 1% und 49% angegeben [186]. Diese Prävalenzzahlen sind vermutlich aufgrund unterschiedlich untersuchter Tumorentitäten in unterschiedlichen Stadien und Behandlungsmöglichkeiten sowie durch das Fehlen einer

standardisierten Messmethode und einer Vielzahl unterschiedlicher Messinstrumente diskrepanz und daher nur eingeschränkt miteinander vergleichbar [23, 181, 186, 187].

Bereits in früheren Studien, wie z.B. in einer kanadischen Studie, welche 913 Krebspatienten einschloss, gaben sogar 77% der Patienten an, unter Angstsymptomen zu leiden [24]. In einer Studie von Miovic und Block wurde gezeigt, dass psychische Belastungen bei Krebspatienten sehr verbreitet sind [188]. So wies die Hälfte aller Patienten mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung psychiatrische Störungen auf, wobei Depressionen und Angstsymptome am häufigsten auftraten. Bis zu 14% der Patienten erfüllten die Kriterien einer Angststörung, in ca. 3-5% der Fälle trat eine generalisierte Angststörung auf [188]. In einer indischen Studie wurden über 500 Patienten mit malignen Erkrankungen untersucht. Bei knapp der Hälfte der Studienteilnehmer wurde mittels Fragebogen eine psychiatrische Komorbidität in Form einer Depression (Fragebogen PHQ-D-9) oder generalisierten Angststörung (Fragebogen GAD-7) ermittelt. Ein weiteres Ergebnis dieser Studie war die Korrelation zwischen dem Malignitätsstadium und der Prävalenz einer psychischen Störung (Depression oder Angststörung) [189]. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich in einer Studie aus Thailand, bei der 300 Frauen mit Brustkrebs untersucht wurden, von denen 16% eine Angststörung aufwiesen und 19% an Angstsymptomen litten. In dieser Studie wurde erneut aufgezeigt, dass verschiedene Faktoren wie soziale Unterstützung oder das Ausmaß von Nebenwirkungen das Auftreten von Angst und auch Depressionen beeinflusst [190].

Eine große multizentrische epidemiologische deutsche Studie mit 4020 Studienteilnehmern zeigte, dass Krebspatienten mit einer 4-Wochen-Prävalenz von 32% die Diagnose mindestens einer psychischen Erkrankung aufwiesen [23]. Die höchste Prävalenz lag bei Angststörungen (11.5%) vor, gefolgt von Anpassungsstörungen (11%) und affektiven Störungen (6.5%) [23], wobei ein gehäuftes Auftreten bei Patienten mit Brustkrebs (42%), Karzinome des Kopf-/Halsbereiches (41%) und malignem Melanom (39%) auftrat [23]. Mitchell et al. stellten in ihrer umfangreichen internationalen Literaturanalyse ähnliche Werte bei hämato- und onkologischen Patienten fest. Es wurde eine Gesamtprävalenz von 38.2% für psychische Störung ermittelt, wovon 10.3%

eine Prävalenz für Angststörungen zeigten, 16.3% für Depressionen und 19.4% für Anpassungsstörungen [22].

Die Ursachen psychischer Komorbiditäten bei Krebspatienten sind multifaktoriell, ein gehäuftes Vorkommen und als signifikante Risikofaktoren werden weibliches Geschlecht, junges Erkrankungsalter, fortgeschrittenes Krankheitsstadium sowie vorbestehende psychische Erkrankungen in der Vorgeschichte diskutiert [180].

Bei Krebspatienten kommt die Betreuung durch Psychologen und Psychotherapeuten oft zu kurz. Gründe hierfür sind zum einen, dass psychische Erkrankungen nicht erkannt oder fehldiagnostiziert werden und zum anderen die fachgerechte Behandlung fehlt. Daher erhalten Patienten oft nicht die psychosoziale Behandlung die sie benötigen würden [180, 191]. Die Häufigkeit des Auftretens einer Angststörung als psychiatrische Komorbidität bei onkologischen Patienten, sowie der (negative) Einfluss auf den Krankheitsverlauf und das Therapieergebnis verdeutlichen, wie essenziell wichtig eine multidisziplinäre Behandlung ist. Neben der onkologischen Therapie sind eine niederschwellige psychosoziale Mitbetreuung und Behandlung durch einen Psychiater oder Psychologen von fundamentaler Bedeutung. Die psychoonkologische Behandlung beinhaltet, abhängig von Art und Schwere der Symptomatik, eine psychotherapeutische Intervention und/ oder eine Pharmakotherapie [180].

Angst bzw. Angststörungen können sich negativ auf das Verhalten der betroffenen Patienten auswirken, indem adäquate Präventions- oder Therapiemaßnahmen verzögert oder vernachlässigt werden [187]. Psychiatrische Komorbiditäten, die unerkannt und damit auch unbehandelt bleiben, können somit zu einem schlechteren Therapie-Outcome und zu einer schlechteren Lebensqualität führen [189, 191].

Wie schon zuvor beschrieben, wurden bereits diverse Studien zu Prävalenz psychischer Erkrankungen bei Krebspatienten durchgeführt. Vor dem Hintergrund der großen Varianz der untersuchten Tumorarten und der unterschiedlichen Messmethoden zur Erfassung psychischer Erkrankungen sowie deren Einfluss auf die Therapie der Krebserkrankung besteht noch erheblicher Forschungsbedarf.

## 2 MATERIAL UND METHODEN

---

### 2.1 Ziele der Arbeit und Arbeitshypothesen

Grundlegende Ziele dieser Arbeit sind es, sowohl die Adhärenz innerhalb unserer Stichprobe von Krebspatientinnen und -patienten unter Capecitabintherapie als auch die klinisch relevante Belastung durch Angstsymptome zu ermitteln. Die Hauptarbeitshypothese ist, dass höhere Angstbelastung unter Patienten signifikant mit einer verminderten Adhärenz in Zusammenhang steht.

Es werden Gruppenunterschiede zwischen soziodemografischen und klinischen Variablen auf der einen Seite und Angst und Adhärenz auf der anderen Seite gegenübergestellt. Im Sinne einer hypothesengenerierenden Arbeit wird versucht, die Ergebnisse in theoretischen und klinischen Kontext zu setzen.

#### **Arbeitshypothesen und Fragestellung der Arbeit:**

- Die Adhärenz der Patienten im Rahmen einer oralen Chemotherapie mit Capecitabin ist suboptimal
- Angststörungen haben einen negativen Einfluss auf Adhärenz / Korreliert das Vorliegen einer Angststörung mit Adhärenz?
- Patienten mit Krebserkrankungen weisen häufig auch psychische Belastungsfaktoren wie z.B. Angststörungen auf
- Das Auftreten von Medikamentennebenwirkungen beeinflusst adhärentes Verhalten
- Soziodemographische Faktoren wie der Familienstand, Bildung oder das Geschlecht sowie internistische Faktoren, wie z.B. das Stadium der Krebserkrankung, Therapieindikation oder der Einnahmezeitpunkt, korrelieren mit Adhärenz

## **2.2 Studiendesign**

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine multizentrische Querschnittstudie. Die Datenerhebung fand im Zeitraum von September 2015 bis März 2017 statt. Befragt wurden Patientinnen und Patienten, die im Schwerpunkt Internistische Onkologie der Medizinischen Klinik und Poliklinik II am Universitätsklinikum Würzburg behandelt wurden. Die Datenerhebung erfolgte außerdem bei Patientinnen und Patienten, die in den onkologischen Abteilungen und Tageskliniken der allgemeinen Krankenhäuser in Schweinfurt, Kitzingen und Lohr in Behandlung waren.

Es erfolgte zunächst eine mündliche und schriftliche Aufklärung des Patientenkollektivs über die Forschungsstudie. Diese Aufklärung beinhaltete den Hintergrund und Zweck der Studie sowie auch die Möglichkeit, die Teilnahme an der Studie jederzeit zu widerrufen. Die Befragung dauerte zwischen 20 und 30 Minuten pro Person und fand jeweils einmal im Verlauf der Krebstherapie statt.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Julius-Maximilians-Universität Würzburg begutachtet und genehmigt. Dabei bestanden keine Bedenken gegen die Studie.

## **2.3 Patientenkollektiv**

In die Studie eingeschlossen wurden Frauen und Männer, die zum Zeitpunkt der Erhebung der Studie mindestens 18 Jahre alt waren. Ein weiteres Kriterium war, dass die Studienteilnehmer aufgrund einer bösartigen Tumorerkrankung mit speziellen Medikamenten in Tablettenform behandelt wurden, in diesem Falle mit Capecitabin (Xeloda®) als Monotherapie oder in Kombination mit anderen Chemotherapeutika.

In die Auswertung flossen außerdem noch detaillierte Informationen zu den jeweiligen Erkrankungen, unter anderem die Tumorentitäten und die TNM-Klassifikation und deren Verlauf mit ein. Unterschieden wurde zudem noch, ob die Behandlung in kurativer oder palliativer Intention erfolgte.

Insgesamt wurden 70 Patientinnen und Patienten befragt, wovon ein Fragebogen aufgrund von unvollständigen Daten nicht ausgewertet werden konnte.

## **2.4 Messinstrumente**

Diese Studie war Teil einer übergeordneten Arbeit, bei der insgesamt 9 unterschiedliche Fragebogen an die Studienteilnehmer ausgehändigt wurden. Im Folgenden werden zunächst die Fragebogen dargestellt, die Gegenstand dieser Arbeit waren, die weiteren Fragebogen werden vollständigshalber im Anschluss aufgeführt und ebenfalls kurz erläutert.

Insgesamt haben sich die Fragebogen dieser übergeordneten Arbeit mit folgenden Variablen befasst: Demografische und internistische Daten, Fragen zur Tabletteneinnahme, Patientenzufriedenheit über die erhaltenen Informationen (SIMS), medikamentenbezogene Überzeugungen (BMQ), Adhärenz (MARS), psychosoziale Belastung -Angst und Depression- (GAD-7 und PHQ-9), Progredienzangst (PA-F-KF) und Arzt-Patienten-Beziehung (PDRQ-9).

### **2.4.1 Soziodemografische Datenerfassung**

Die Patienten erhielten einen Fragebogen zur Erfassung der soziodemografischen Daten in Anlehnung an die Empfehlungen von Deck und Röckelein [192].

Der Fragebogen beinhaltet u.a. die familiäre und soziale Situation des Patienten, Angaben zum Geschlecht, Alter und Familienstand. Des Weiteren werden Bildungs- und Ausbildungstand sowie Beschäftigungsverhältnis erfasst. Darüber hinaus wurde erörtert, ob die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Befragung eine Erwerbs- oder Berufsunfähigkeitsrente beantragt haben oder krankgeschrieben sind. Zudem wurde erfragt, ob aktuell oder in der Vorgeschichte Psychotherapie in Anspruch genommen wird bzw. wurde und ob aufgrund psychischer Belastung eine Behandlung durch einen Psychologen, Arzt und/oder medikamentös stattfindet bzw. stattgefunden hat.

Die Internistischen Daten, wie Tumorentität und Therapieform (Mono- oder Kombinationstherapie) sowie Therapiedauer, wurden in einem selbst entworfenen Fragebogen erfasst.

#### **2.4.2 Fragen zur Tabletteneinnahme**

In diesem Fragebogen wird das Einnahmeverhalten von Capecitabin erfasst. Die Personen wurden befragt, zu welchem Zeitpunkt und in welcher Dosierung Xeloda<sup>®</sup> eingenommen wurde. Zudem wurde erfragt, ob zusätzliche Erinnerungshilfsmittel wie einen Medikamentenplan oder ein Therapie-Tagebuch verwendet wurden.

Es wurde untersucht, ob die Tabletten zu bestimmten Tageszeiten eingenommen wurden oder nicht: Das Einnahmeverhalten wurde mittels 5 Antwortmöglichkeiten, bei der die treffende Aussage angekreuzt wurde, ermittelt:

„Immer vor den Mahlzeiten“, „immer 30 Minuten nach den Mahlzeiten“, „manchmal vor und manchmal nach den Mahlzeiten“, „zu festen Zeiten, unabhängig von den Mahlzeiten“, „zu unterschiedlichen Zeiten, unabhängig von den Mahlzeiten“.

Ein zweiter Teil des Fragebogens bestand aus einer Visuellen Analogskala (VAS). Hier gaben die Patienten ihre eigene Einschätzung bezüglich der Medikamenteneinnahme der letzten 4 Wochen an. Die Skala der VAS reicht von 0% (Medikation nie entsprechend der ärztlichen Verordnung eingenommen) bis 100% (Medikation immer nach der ärztlichen Verordnung eingenommen).

Des Weiteren wurde das Auftreten von Nebenwirkungen untersucht und inwiefern die Patienten davon in den letzten 4 Wochen betroffen waren. Erfasst wurde dies anhand einer numerischen Skala mit Punkten von 0 bis 100 (0=gar nicht; 100=maximal). Folgende Nebenwirkungen waren aufgelistet: Hand-Fuß-Syndrom, Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Entzündungen der Mundschleimhaut, Fieber oder Infekt sowie Erschöpfung.

### 2.4.3 MARS-D (Medication Adherence Report Scale)

Die deutsche Übersetzung der Medication Adherence Report Scale (MARS-D) erfasst durch Selbsteinschätzung den Adhärenz-Grad in Bezug auf die Medikamenteneinnahme – im vorliegenden Fall die Einnahme von Capecitabin (Xeloda®).

Der MARS-Fragebogen stammt ursprünglich aus Großbritannien und basiert auf den beiden Fragebogen Medication Adherence Questionnaire (MAQ) von Morisky et al. [193] und Drug Attitude Inventory (DAI) von Hogan et al. [194]. Es wurde versucht, einen Fragebogen zu entwickeln, der die Adhärenz der Medikamenteneinnahme bei Patienten noch besser evaluiert sowie die unterschiedlichen Aspekte der beiden Ursprungsfragebogen noch valider und reliabler erfasst [195].

Zu den Einschlusskriterien der Studie von Thompson et al. gehörte, dass die Patienten an Schizophrenie, bipolar affektiver Störung oder einer anderen psychiatrischen Erkrankung litten. Das untersuchte Studienkollektiv bestand aus 66 Personen. Es zeigte sich eine ähnlich hohe Reliabilität mit Cronbach's  $\alpha = 0,75$  (verglichen mit  $\alpha = 0,76$  bei MAQ und  $\alpha = 0,77$  bei DAI) [196].

Am Universitätsklinikum Heidelberg wurde der Fragebogen dann auch in die deutsche Sprache übersetzt. Die Gütekriterien der deutschen Version (MARS-D) wurden in einer großen Heidelberger Studie von Mahler et al. anhand von 2 Studienkollektiven untersucht [195]. Insgesamt wurde die Adhärenz bei 1488 Patienten analysiert. Das Instrument zeigte eine ähnlich zufriedenstellende interne Konsistenz (Cronbach's  $\alpha = 0,60-0,69$ ) und Test-Retest-Reliabilität (Pearson's  $r = 0,61-0,63$ ) [195].

Der Fragebogen besteht aus einer 5-Item Likert-Skala, bei der das Einnahmeverhalten anhand unterschiedlicher Aussagen auf einer Skala von „immer“, „oft“, „manchmal“, „selten“ oder „nie“ bewertet werden soll. Die Antworten werden dann später entsprechend in Punktwerte von 1-5 umgewandelt und dann ungewichtet addiert, um die Gesamtpunktzahl zu ermitteln. Die daraus resultierende Summe kann Werte zwischen 5 und 25 annehmen.

Aussagen: „Ihre eigene Art, Capecitabin bzw. Xeloda® gegen Ihre Krebserkrankung einzunehmen“:

1. Ich vergesse sie einzunehmen
2. Ich verändere die Dosis
3. Ich setze sie eine Weile lang aus
4. Ich lasse bewusst eine Dosis aus
5. Ich nehme weniger als verordnet

Antwortmöglichkeit	Punktwert
Immer	1
Oft	2
Manchmal	3
Selten	4
Nie	5

In der Interpretation des Summenwerts gilt, je höher die addierte Gesamtzahl, desto höher die Adhärenz des Patienten. Ein vorgegebener Cut-Off-Wert existiert für den MARS-Fragebogen nicht und variiert in unterschiedlichen Studien von 20 bis 25 [195, 197].

In der vorliegenden Arbeit wurden Werte <25 als non-adhärentes Verhalten gewertet.

#### **2.4.4 GAD-7 Fragebogen (Generalized Anxiety Disorder Scale)**

Die Diagnose einer generalisierten Angststörung wurde erst im Jahr 1980 mit Veröffentlichung der 3. Version „diagnostischer und statistischer Leitfadens psychischer Störungen“ (DSM-III) definiert [198]. Die Tatsache allerdings, dass die GAS nach wie vor mehrere Jahre lang zu einer der am wenigsten erforschten Angststörungen gehört [198],

fürhte im Verlauf zur Entwicklung des GAD-7 Fragebogens (Generalized Anxiety Disorder Scale).

Der Fragebogen GAD-7 wurde entwickelt, um Menschen mit generalisierter Angststörung zu identifizieren und den Ausprägungsgrad zu messen [199]. Er leitet sich von dem Gesundheitsfragebogen für Patienten PHQ (Patient Health Questionnaire) ab und wurde konzipiert, um anhand 7 verschiedener Fragen Patienten mit Angststörung zu screenen und das Ausmaß und die Schwere der generalisierten Angststörung zu ermitteln [200].

Der GAD-7 Fragebogen wurde im englischen Original in einer großen amerikanischen Studie aus dem Jahr 2004 bis 2005 von Robert L. Spitzer et al. veröffentlicht und basiert auf den wichtigsten diagnostischen Kriterien der generalisierten Angststörung nach DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition) und ICD-10 (International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems) [200]. Die Studie zeigt sowohl nach Cronbach  $\alpha = 0.89$  eine gute interne Konsistenz, als auch eine gute Test-Retest-Reliabilität [200].

Jede der 7 Fragen besitzt 4 unterschiedliche Antwortmöglichkeiten („überhaupt nicht“, „an einzelnen Tagen“, „an mehr als der Hälfte der Tage“ und „beinahe jeden Tag“). Zur Auswertung werden diesen Antworten dann jeweils Punkte von 0-3 zugeordnet. Die Fragen beziehen sich auf die letzten 2 Wochen der Einnahme. Es wird erfasst, inwieweit sich die Patienten von Beschwerden, wie z.B. „Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung“, aber auch durch "Sorgen bezüglich verschiedener Angelegenheiten" beeinträchtigt fühlen oder sich „nicht in der Lage fühlen, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren“ [200].

Insgesamt kann ein Summenwert zwischen 0 und 21 Punkten erreicht werden, wobei je nach Gesamtpunktzahl 4 verschiedene Ausprägungsgrade differenziert werden können. Je höher der berechnete Summenwert, desto ausgeprägter die Angstsymptomatik:

- Gesamtpunktzahl: 0-4 → keine/minimale Angstsymptomatik
- Gesamtpunktzahl: 5-6 → mild ausgeprägte Angstsymptomatik
- Gesamtpunktzahl: 10-14 → mittelgradig ausgeprägte Angstsymptomatik
- Gesamtpunktzahl: 15-21 → schwer ausgeprägte Angstsymptomatik

Bei der Auswertung werden Gesamtpunktzahlen von >10 als klinisch relevant gewertet. Laut Spitzer et al. zeigt der GAD-7 Fragebogen bei einem Cut-Off-Wert von 10 eine Sensitivität von 89% und eine Spezifität von 82% für das Vorliegen einer Angststörung an [200]. Ein Cut-Off-Wert von >15 zeigt eine wahrscheinliche generalisierte Angststörung auf.

Analog zum GAD-7 Fragebogen existiert auch eine Kurzfassung davon, der GAD-2 Fragebogen. Hier werden die 2 Kernpunkte abgefragt. Zudem hat sich herausgestellt, dass auch die Kurzversion nicht nur zur Diagnosefindung der GAS geeignet ist, sondern genauso, wie der GAD-7 als Screeningparameter anderer psychiatrischer Krankheitsbilder angewandt werden kann [201, 202].

Die deutsche Version wurde von Löwe et al. auf Basis des amerikanischen Originalfragebogens entwickelt. Löwe et al. untersuchten die Testgütekriterien in einer großen deutschen Studie im Jahr 2006 [203]. Die Ergebnisse zeigten, dass der Fragebogen GAD-7 ein valides und effizientes Testverfahren ist, um Ängstlichkeit bzw. Angststörungen auch in der Allgemeinbevölkerung zu screenen. Er eignet sich zudem für das Screening von Panikstörungen, sozialen Angststörungen und posttraumatischen Belastungsstörungen [202]. Daher ist die Entwicklung dieses Fragebogens von großer Bedeutung, da Angststörungen zu den häufigsten psychischen Erkrankungen gehören [203].

Mit dem Fragebogen GAD-7 kann zwar keine endgültige Diagnose gestellt werden, allerdings hilft er bei der Erkennung einer generalisierten Angststörung. Durch den Fragebogen wurde eine gute Möglichkeit entwickelt, effizient, schnell und verlässlich Angststörungen zu erkennen [200, 204].

Im Folgenden werden zur Vollständigkeit weitere Fragebogen dargestellt, die Teil dieser übergeordneten Arbeit waren, in der vorliegenden Studie jedoch nicht in die Auswertung mit einfließen.

#### **2.4.5 Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ)**

Der „Beliefs about Medicines Questionnaire“ (BMQ) wurde von Robert Horne und Kollegen entwickelt und erfasst subjektiv empfundene Wahrnehmungen bezüglich eines Medikaments oder medizinischer Behandlung [205]. Der Fragebogen besteht aus insgesamt 10 Items, die sich in 2 Teile aufgliedern. Die ersten 5 Fragen beschäftigen sich mit der wahrgenommenen Notwendigkeit der Medikamenteneinnahme („*Specific-Necessity*“) und der zweite Teil spiegelt die wahrgenommenen Sorgen und Ängste wider („*Specific-Concerns*“) [112, 206].

Die 5 Antwortmöglichkeiten der Likert-Skala reichen von vollständigem Widerspruch bis zu vollständiger Zustimmung der Frage: „stimme überhaupt nicht zu“ (1 Punkt), „stimme eher nicht zu“ (2 Punkte), „weder noch“ (3 Punkte), „stimme eher zu“ (4 Punkte), „stimme voll und ganz zu“ (5 Punkte) [112].

Auch hier gilt in der Auswertung des Summenscores (pro Skala sind jeweils zwischen 5 und 25 Punkte möglich), je höher die Gesamtpunktzahl, desto stärker ist der Glaube und das Vertrauen in die Medikamente bzw. die Behandlung. Analog dazu bedeutet ein hoher Summenscore im zweiten Teil, dass der Patient starke Befürchtungen mit der Einnahme der Medikamente assoziiert [205]. Eine „Kosten-Nutzenanalyse“ kann durch die Bestimmung des „*necessity-concerns*“ Unterschied bestimmt werden. Bei positiver Differenz zeigt sich ein Überwiegen des Nutzens gegenüber der Bedenken [112].

#### **2.4.6 SIMS-D Fragebogen (Satisfaction with Information about Medicines Scale)**

Der SIMS-D Fragebogen erfasst die Patientenzufriedenheit bezüglich der erhaltenen Arzneimittelinformation. Dieser Fragebogen wurde in einer großen Studie validiert, die Patienten unterschiedlicher chronischer Erkrankungen (u.a. Diabetes, Asthma, onkologische Patienten) untersucht hat. Er besteht aus insgesamt 17 Items, die erfragen,

wie die erhaltenen Informationen bezüglich des/der Medikaments/e bewertet werden [207]. Hier werden sowohl Informationen zur Einnahme und Gebrauch der Medikamente (bspw. Wirkung, Wirkdauer und -eintritt) (Item 1-9) als auch Informationen über mögliche Nebenwirkungen, Wechselwirkungen und deren Behandlung erfasst (Item 10-17) [207].

Die Antwortmöglichkeiten sind: „zu viel“, „etwa richtig“, „zu wenig“, „keine Information erhalten“, „keine Information notwendig“.

Bei der Auswertung der Gesamtzufriedenheit werden Punkte zwischen 0 („zu viel“, „zu wenig“, „keine Information erhalten“) und 1 („etwa richtig“, keine Information notwendig“) vergeben und anschließend addiert und ein Gesamtscore gebildet (Gesamtpunktzahl 0-17), wobei gilt, je höher die Punktzahl, desto zufriedener sind die Patienten mit den erhaltenen Informationen. Zusätzlich können bei der Auswertung zwei Subskalen ermittelt werden:

Subskala I: Zufriedenheit der erhaltenen Informationen zur Medikamentenanwendung (Item 1-9)

Subskala II: Zufriedenheit mit den erhaltenen Informationen zu potentiellen medikamentenbezogenen Problemen (Item 10-17) [207].

#### **2.4.7 Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-9)**

Der PHQ-9 (PHQ depression scale) leitet sich ebenfalls (wie der GAD-7) vom Gesundheitsfragebogen (Patient Health Questionnaire -PHQ) ab, der auf den DSM-IV Kriterien basiert und als Screeningparameter depressiver Stimmung bzw. depressiver Störung konzipiert wurde.

Dieser Fragebogen erfasst mittels 9-Items Likert Skala diagnostisch relevante Symptome und zwar inwieweit sich die Patienten in den letzten 2 Wochen durch die abgefragten Beschwerden beeinträchtigt gefühlt haben (Antwortmöglichkeiten: „überhaupt nicht“=0, „an einzelnen Tagen“=1, „an mehr als der Hälfte der Tage“=2 und „beinahe jeden Tag“=3 Punkte). Die Gesamtsumme liegt zwischen 0 und 27 Punkten, wobei der

Score von 5, 10, 15 und 20 eine milde, moderate, mäßig schwere und schwere depressive Symptomatik anzeigt [208]. Ein Cut-Off Wert von  $> 10$  beschreibt eine Grauzone und Werte von  $> 15$  eine Major Depression. Diese Messmethode fungiert also nicht nur als Screeninginstrument, sondern kann auch den Schweregrad erfassen [209].

Eine 10. abschließende Aussage am Ende des Fragebogens erfasst die zusätzliche Funktionsbeeinträchtigung in wichtigen Lebensbereichen:

Diese wird zusätzlich beantwortet, wenn eines oder mehrere Probleme bei der befragten Person vorliegen und erfasst „wie sehr diese Probleme es erschweren, die Arbeit zu erledigen, den Haushalt zu regeln oder mit anderen Menschen zurechtzukommen“ (Antwortmöglichkeiten: „überhaupt nicht erschwert“, „etwas erschwert“, „relativ stark erschwert“, „sehr stark erschwert“) [209].

#### **2.4.8 Fragebogen zur Progredienzangst (PA-F-KF)**

Der Original-Fragebogen besteht aus 5 Subskalen mit insgesamt 43 Items (POP-Q-SF) und ist ein psychometrisches Messinstrument zur Identifizierung und Quantifizierung von Progredienzangst bei chronisch kranken Patienten [210]. Die Kurzform besteht aus 12-Items und wurde in einer großen Querschnittstudie mit 1083 Patientinnen mit Brustkrebs validiert und zeigt eine hohe interne Konsistenz (Cronbach  $\alpha=0.87$ ) [211].

Der Fragebogen beinhaltet 4 der 5 Hauptthemen des Originalfragebogens: „affektive Reaktionen, Partnerschaft bzw. Familie, Beruf und Autonomieverlust“ [210, 212].

Anhand einer 5-stufigen Likert-Skala („nie“=1, „selten“=2, „manchmal“=3, „oft“=4, „sehr oft“=5) werden Ängste im Zusammenhang mit der Erkrankung sowie mögliche Zukunftssorgen erfasst. Punktwerte von  $\geq 4$  (oft und sehr oft) in mindestens 50% der Fragen bedeuten eine moderate Progredienzangst, in mehr als 75% der Fragen eine hohe Progredienzangst [211].

#### **2.4.9 Fragebogen zur Arzt-Patienten-Beziehung (PDRQ-9)**

Dieser Fragebogen wurde entworfen, um die Arzt-Patienten-Beziehung anhand einer 9-Item Likert Skala zu evaluieren und leitet sich vom Fragebogen „Helping Alliance Questionnaire (HAQ)“ von Luborsky ab [213, 214]. Dieses Messinstrument wurde in einer großen repräsentativen Querschnittstudie in der deutschen Normalbevölkerung validiert [214]. Die Reliabilität beträgt nach Cronbach  $\alpha=0.95$  [214].

Die 9 verschiedenen Aussagen erörtern z.B. ob der Patient Vertrauen zum Arzt hat sowie das Gefühl, vom Arzt verstanden zu werden und dass dieser ihm/ihr hilft und genug Zeit hat. Antwortmöglichkeiten sind: „trifft überhaupt nicht zu“=1; „trifft kaum zu“=2, „trifft teilweise zu“=3, „trifft weitgehend zu“=4, „trifft voll und ganz zu“=5. Je höher die Gesamtpunktzahl in der Auswertung, desto besser ist die Arzt-Patienten-Beziehung [213].

#### **2.5 Statistische Analyse**

Die erhobenen Daten wurden anonymisiert und mittels SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Deutsche Version 22) verrechnet.

In der deskriptiven Analyse wurden kategoriale Daten mit ihren absoluten (n) und relativen (%) Häufigkeiten angegeben. Im Fall von metrischen Daten wurden zudem Mittelwerte (M) und Standardabweichungen (SD) berechnet.

Für diese Arbeit standen folgende statistische Tests zur Verfügung:

Um einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen zwei unverbundenen Variablen zu errechnen, wird im Fall nominaler bzw. ordinaler Daten der Exakte Test nach Fisher durchgeführt. Im Falle eines Tests auf signifikanten Zusammenhang von zwei metrischen Variablen stehen in Abhängigkeit der Normalverteilung der Daten die Berechnung der Spearman-Rang Korrelation (nicht normalverteilt) und die Berechnung der Pearson-Korrelation (normalverteilt) zur Verfügung.

Zum Test auf signifikante Mittelwertsunterschiede zwischen zwei Gruppen unverbundener Stichproben wurde im Fall nicht normalverteilter Daten der Mann-

Whitney-U-Test durchgeführt. Im Fall normalverteilter Daten wird in Abhängigkeit der Varianzen ein t-Test (bei gleichen Varianzen) oder ein Welch-Test (bei ungleichen Varianzen) durchgeführt.

In Abhängigkeit der Resultate erfolgte die Auswahl der geeigneten Signifikanztests mit der jeweiligen Bezeichnung im Text. Statistische Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Dabei wurde das Signifikanzniveau bei 5% festgelegt. Somit werden p-Werte  $< 0.05$  als statistisch signifikant gewertet. Das heißt also, dass ein Wert  $\geq 5\%$  entsprechend bedeuten würde, dass das Ergebnis nicht signifikant ist.

### 3 ERGEBNISSE

---

Insgesamt umfasste die untersuchte Stichprobe 70 Patientinnen und Patienten, welche die zuvor genannten Einschlusskriterien der Studie erfüllten. Aufgrund fehlender bzw. nicht vollständig ausgefüllter Fragebogen konnten die Daten einer Person nicht ausgewertet werden.

Für die statistische Berechnung für metrische, nicht-parametrische oder ordinalskalierte Variablen wurde der Mann-Whitney-U-Test angewandt. Die Analyse der Zusammenhänge zwischen ordinalen oder metrischen (nicht zwingend normalverteilten) Parametern wurde mittels Spearman-Korrelation berechnet. Bei der Interpretation des Korrelationskoeffizienten  $r$  (= Effektstärke) gilt:

$r = 0.10$  entspricht einem schwachen Effekt

$r = 0.30$  entspricht einem mittleren Effekt

$r = 0.50$  entspricht einem starken Effekt

Die Effektstärke  $r$  kann sowohl positive als auch negative Werte annehmen.

#### 3.1 Deskriptive Ergebnisse

##### 3.1.1 Soziodemografische Daten des Patientenkollektivs

Diese Ergebnisse beinhalten die Auswertung des Fragebogens „Angaben zur Person“, bei dem die soziodemografischen Daten der Gesamtstichprobe erfasst wurden.

Von den 69 untersuchten Patientinnen und Patienten lag das durchschnittliche Alter bei 66.6 Jahren (SD 11.74). Die jüngste Person war 28 Jahre und die älteste 89 Jahre alt. Damit zeigte sich somit eine große Spannweite. 29.0% der teilnehmenden Personen waren weiblich, 71.0% männlich.

Im untersuchten Patientenkollektiv war der Großteil ( $n=50$ ; 72.5%) verheiratet. Insgesamt lebten 54 Personen (78.3%) mit einem festen Partner zusammen. Im Vergleich der Schulabschlüsse zeigte sich, dass über die Hälfte ( $n=45$ ; 65.2%) einen

Haupt- bzw. Volksschulabschluss aufwies, die übrigen Patienten hatten einen höheren Schulabschluss. Insgesamt machten 60.9% der Patienten (n=42) eine Lehre, nur 11.6% der Befragten (n=8) hatten eine universitäre Ausbildung. Von den insgesamt 69 Patienten, deren Durchschnittsalter 66.6 Jahre betrug, waren dementsprechend 44 Personen bei der Datenerhebung bereits im Ruhestand. 14 Personen des Studienkollektivs (20.3%) waren zum Zeitpunkt der Befragung krankgeschrieben, 36 Personen (52.2 %) besaßen einen Schwerbehindertenausweis, von weiteren 4 Personen (5.8%) wurde er beantragt.

### **3.1.2 Psychosomatische Daten des Patientenkollektivs**

Die Auswertung des Fragebogens „Fragen zur psychosomatischen Anamnese“ zeigte, dass im untersuchten Studienkollektiv nur 3 Patienten zum Zeitpunkt der Befragung in ambulanter psychologischer Betreuung waren, hiervon wurden 2 Personen (2.9%) durch eine(n) Psychotherapeuten/-therapeutin betreut, eine weitere Person (1.4%) durch eine(n) Arzt/Ärztin. In früherer ambulanter oder stationärer psychotherapeutischer Behandlung waren 10.1% (n=7). Medikamentöse Therapie mit Psychopharmaka erhielt ebenfalls nur ein geringer Anteil des Studienkollektivs (n=4). Eingenommen wurden Schlafmittel, Beruhigungsmittel oder Antidepressiva.

### **3.1.3 Internistische Daten des Patientenkollektivs**

Diese deskriptive Analyse umfasste Daten des selbstentwickelten Fragebogens „Fragen zur Tabletteneinnahme“ sowie internistische Daten wie das Stadium der Krebserkrankung und die Indikation der Therapie (adjuvant oder palliativ), die aus der jeweiligen Krankenakte der Personen ermittelt wurden.

Die Auswertung der internistischen Daten zeigte, dass über  $\frac{3}{4}$  des Studienkollektivs Patientinnen und Patienten waren, die an einem kolorektalen Karzinom erkrankt waren (n=58; 84.1%). Andere Tumorentitäten waren Magenkarzinom (n=6, 8.7%), Brustkrebs (n=3; 4.3%), Pankreaskarzinom (n=1; 1.4%) sowie unbekannter Primarius (n=1; 1.4%).

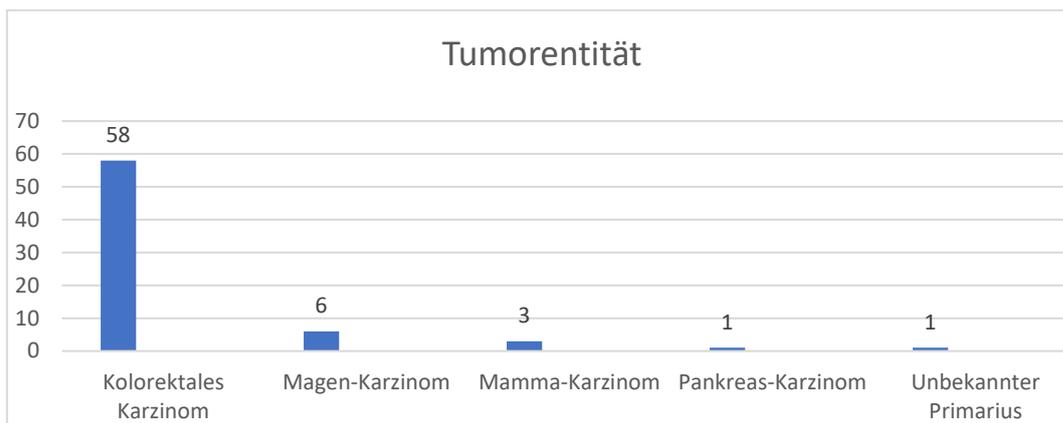


Abbildung 1 Überblick über die verschiedenen Tumorentitäten

Die mittlere Zeitdauer seit der Erstdiagnose der Krebserkrankung lag bei 20.45 Monaten (SD 36.6; Spannweite von 1-185 Monaten). Die orale antineoplastische Therapie mit Capecitabin wurde von den Patientinnen und Patienten im Mittel seit 6.64 Monaten (SD 9.16; Spannweite von 1-50 Monaten) durchgeführt.

Die große Mehrheit (n=64; 92.8%) befand sich bereits in einem Tumorstadium >T2. 49 Personen (71.0%) wiesen zum Zeitpunkt der Befragung einen Lymphknotenbefall auf, Fernmetastasen waren bei 25 Personen (36.2%) vorhanden. Das Therapieregime war bei 45 der Befragten (65.2%) eine Monotherapie, 24 (34.8%) nahmen Capecitabin in Kombination mit anderen Medikamenten ein. Die orale Chemotherapie mit Capecitabin wurde bei 40 Personen (58.0%) als adjuvante Therapie durchgeführt, 29 Personen (42.0%) erhielten Capecitabin im Rahmen einer palliativen Behandlung.

Die Mehrzahl der teilnehmenden Patientinnen und Patienten führte ein Medikamententagebuch (n=42; 60.9%), ebenso gab mehr als die Hälfte (n=63; 91.3%) an, die Medikamente zu festen Zeitpunkten (vor oder nach der Mahlzeit oder unabhängig davon) einzunehmen. Die Capecitabin-Dosis, die von den Patienten eingenommen wurde, betrug im Mittel 1800mg (SD 590; Spannweite 500-2650mg) sowohl morgens als auch abends.

### 3.1.4 Daten zu Adhärenz: Fragebogen MARS-D und Visuelle Analogskala

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse des Fragebogens MARS-D (Medication Adherence Report Scale) dargestellt. Hier wurde das Einnahmeverhalten der Personen durch 5 verschiedene Aussagen erfasst. Die Patienten beantworteten die Aussagen von 1-5 (immer, oft, manchmal, selten oder nie, in Bezug auf Non-Adhärenz; größere Zahl = höhere Adhärenz). Insgesamt war ein Punktescore von 25 zu erreichen.

Der Cut-Off- Wert für adhärentes Verhalten lag in der vorliegenden Studie bei 25 Punkten. In der untersuchten Patientengruppe (n=69) wiesen somit 52 der befragten Personen (75.4%) optimal adhärentes Verhalten auf, 17 Personen (24.6%) zeigten suboptimale Adhärenz, gemäß des vorgegeben Cut-Off Scores mit <25 Punkten.

Die Items 4 und 5 (vgl. Tabelle 2) wurden am häufigsten mit den Antwortmöglichkeiten selten oder nie beantwortet. Dies bedeutet, dass die befragten Personen eine gute Adhärenz zeigten, dadurch dass sie keine Dosis bewusst ausgelassen hatten (M 4.91; SD 0.51) oder weniger eingenommen hatten als verordnet (M 4.91; SD 0.37). Der Hauptgrund von suboptimaler Adhärenz lag in unserer Studie darin, dass die Patienten vergessen haben eine Dosis einzunehmen (M 4.80; SD 0.63).

Tabelle 2 Adhärenz nach MARS-D

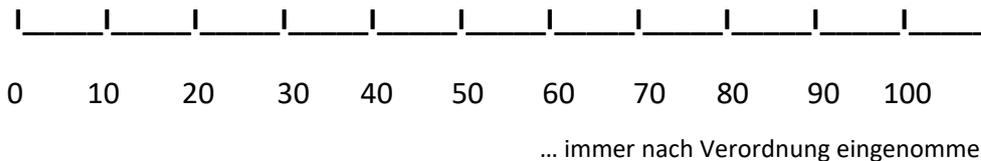
Item	Mittelwert (M)	Standardabweichung (SD)
(1) Ich vergesse eine Dosis einzunehmen	4.80	0.63
(2) Ich verändere die Dosis	4.90	0.39
(3) Ich setze eine Weile lang aus	4.88	0.58
(4) Ich lasse bewusst eine Dosis aus	4.91	0.51
(5) Ich nehme weniger als verordnet	4.91	0.37
<b>MARS Summenscore (Item 1-5)</b>	<b>24.26</b>	<b>1.71</b>
<b>Adhärenz nach MARS</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Prozentualer Anteil (%)</b>
Adhärenz	52	75.4
Non-adhärenz	17	24.6

Der Mittelwert in der VAS zur Selbsteinschätzung der Adhärenz betrug 97.72 (nahezu 100%).

**Visuelle Analogskala:**

Innerhalb der letzten 4 Wochen habe ich Capecitabin bzw. Xeloda®...

Nie nach Verordnung eingenommen...



	Mittelwert (M)	Standardabweichung (SD)
VAS zum Einnahmeverhalten der letzten 4 Wochen	97.72	6.87

**3.1.5 Daten zu Angststörungen: Fragebogen GAD-7**

In Tabelle 3 sind die Ergebnisse des Fragebogens GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder Scale) dargestellt.

Bei diesem Fragebogen konnten pro Item zwischen 0 und 3 Punkte („überhaupt nicht“ = 0 Punkte, „an einzelnen Tagen“= 1 Punkt, „an mehr als der Hälfte der Tage“= 2 Punkte, „beinahe jeden Tag“= 3 Punkte) erreicht werden. Je mehr Punkte, desto eher traf die entsprechend abgefragte Aussage zu. Insgesamt konnte eine Gesamtpunktzahl von 21 erreicht werden.

Bei den 69 Personen des untersuchten Kollektivs zeigte der GAD-7 Summenscore einen Mittelwert von 3.99 (SD 3.86). In der Auswertung fiel bei den einzelnen Items jeweils ein niedriger Mittelwert auf, sodass sich im Durchschnitt bei dem untersuchten Studienkollektiv eine entsprechend geringe Angstbelastung, welche durch diesen Fragebogen erfasst wird, zeigte. Von den abgefragten Antworten waren Item 6 (Schnelle

Verärgerung oder Gereiztheit) mit einem Mittelwert von  $M\ 0.72$  ( $SD\ 0.78$ ) sowie Item 1 (Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung) mit  $M\ 0.71$  ( $SD\ 0.79$ ) die am häufigsten genannten Gründe für eine Beeinträchtigung in den letzten 2 Wochen.

92.8% der befragten Personen ( $n=64$ ) hatten einen Gesamtscore von 9 oder weniger Punkten und waren unterhalb des Cut-Off-Werts von 10 und damit klinisch unauffällig, bzw. zeigten nur eine leichte bis keine Ausprägung der Angstbelastung. Bei nur 7.2% ( $n=5$ ) der Studienteilnehmer wurde ein Summenscore von 10 oder mehr berechnet. Davon wies nur einer der Befragten Werte von mehr als 15 und somit Zeichen einer schwer ausgeprägten Angstsymptomatik auf. Im untersuchten Gesamtkollektiv fielen nur sehr wenige Patienten mit psychischen Belastungsfaktoren auf, in diesem speziellen Fall mit einer generalisierten Angststörung. Die Angstbelastung war bei einem Großteil der befragten Patienten somit nicht oder nur leicht ausgeprägt.

In der vorliegenden Studie wurde demnach analysiert, dass lediglich 5 Patienten den Verdacht auf das Vorliegen einer Angststörung aufwiesen. Wie bereits im vorausgegangenen Abschnitt beschrieben, erhielten hiervon allerdings 2 dieser 5 (40%) Personen keinerlei psychotherapeutische Behandlung und nahmen auch keine Medikamente ein. Die weiteren 3 Personen waren in Therapie und wurden medikamentös mit Psychopharmaka behandelt.

Tabelle 3 Erfassung einer Angststörung durch den Fragebogen GAD-7

<b>Item</b>			<b>Mittelwert (M)</b>	<b>Standardabweichung (SD)</b>
(1) Nervosität, Ängstlichkeit oder Anspannung			0.71	0.79
(2) Nicht in der Lage sein, Sorgen zu stoppen oder zu kontrollieren			0.48	0.61
(3) Übermäßige Sorgen bezüglich verschiedener Angelegenheiten			0.62	0.77
(4) Schwierigkeiten zu entspannen			0.54	0.65
(5) Rastlosigkeit, so dass Stillsitzen schwer fällt			0.42	0.72
(6) Schnelle Verärgerung oder Gereiztheit			0.72	0.78
(7) Gefühl der Angst, so als würde etwas Schlimmes passieren			0.51	0.74
	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Prozentualer Anteil (%)</b>	<b>Mittelwert (M)</b>	<b>Standardabweichung (SD)</b>
<b>GAD-7 Summenscore</b>			3.99	3.86
<b>Verdacht auf eine Angsterkrankung</b>	5	7.2		
<b>Kein V.a. Angsterkrankung</b>	64	92.8		
<b>Ausprägung der Angstbelastung</b>	<b>Anzahl (n)</b>	<b>Prozentualer Anteil (%)</b>		
<b>Keine</b>	44	63.8		
<b>Leicht</b>	20	29.0		
<b>Mittel</b>	4	5.8		
<b>Schwer</b>	1	1.4		

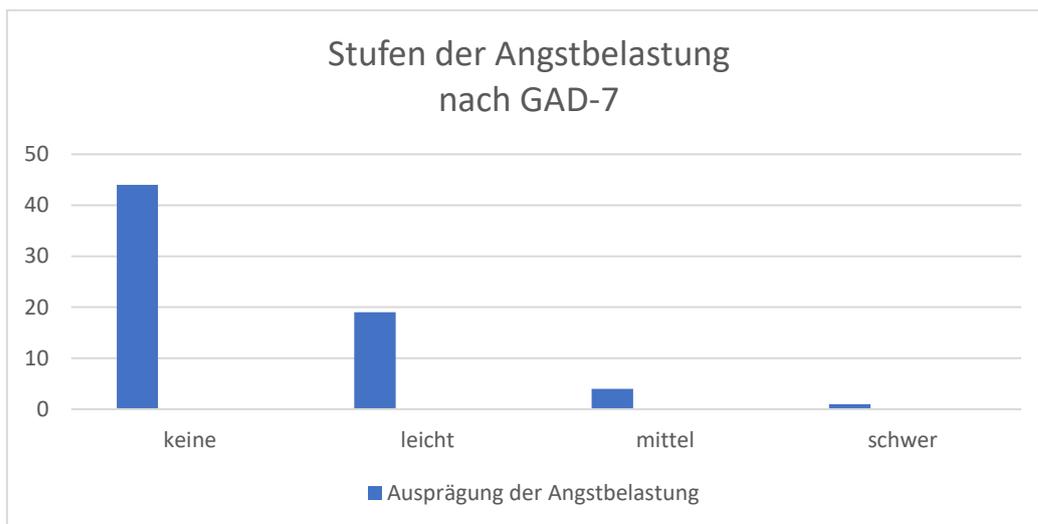


Abbildung 2 Stufen der Angstbelastung nach GAD- 7

### 3.2 Statistische Datenanalyse: Einfluss zwischen den einzelnen Variablen

#### 3.2.1 Adhärenz und Soziodemografie

Brachte man die soziodemografischen Daten mit Adhärenz (MARS-D) in Bezug, stellte man einen signifikanten ( $p < 0.05$ ) Zusammenhang zu der Variablen „höchster Schulabschluss“ fest. Hier zeigte sich ein starker negativer Effekt ( $r = -.37$ ). Weitere Korrelationen zwischen den Variablen konnten nicht ermittelt werden (s. Tabelle 4).

#### 3.2.2 Angststörung und Soziodemografie

Untersuchte man den Einfluss der Hauptvariablen Angststörungen anhand des GAD-7 Fragebogens in Bezug auf die soziodemografischen Daten, konnte in der Gesamtstichprobe kein signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Bei der Berechnung der Effektstärke konnte lediglich ein kleiner negativer Effekt ( $r = -.14$ ) zwischen Schulabschluss und dem Vorliegen einer Angststörung ermittelt werden, was bedeutet, dass ein hoher Schulabschluss marginal mit Angststörungen korreliert. Männer (M 4.34; SD 4.32) waren hiervon häufiger betroffen als Frauen (M 3.20; SD 2.29) (s. Tabelle 5).

Tabelle 4 Adhärenz und soziodemografische Variablen

Legende: †= Spearman-Korrelation (Rangkorrelation) ††= Mann-Whitney-U-Test  
\*p<0.05

			MARS-D		
	Anzahl (n)	Prozentualer Anteil (%)	Mittelwert (M)	Standardabweichung (SD)	Effektstärke (r)
<b>Alter</b>					.11†
<b>Geschlecht</b>					-.00††
Weiblich	20	29	24.30	1.59	
Männlich	49	71	24.24	1.77	
<b>Familienstand</b>					-.09††
Verheiratet	50	72	24.28	1.81	
Andere	19	28	24.21	1.48	
<b>Höchster Schulabschluss</b>					-.37††*
Hauptschule	45	65	24.71	0.90	
Höhere Schulen	24	35	23.42	2.45	

Tabelle 5 Angststörung und soziodemografische Variablen

			GAD-7		
	Anzahl (n)	Prozentualer Anteil (%)	Mittelwert (M)	Standardabweichung (SD)	Effektstärke (r)
<b>Alter</b>					.03†
<b>Geschlecht</b>					-.06††
Weiblich	20	29	3.20	2.29	
Männlich	49	71	4.34	4.32	
<b>Familienstand</b>					-.06††
Verheiratet	50	72	4.26	4.21	
Andere	19	28	3.26	2.68	

<b>Höchster Schulabschluss</b>						
Hauptschule	45	65	3.87	4.33		
Höhere Schulen	24	35	4.21	2.68		

### 3.2.3 Adhärenz und internistische Daten

In der Auswertung der Adhärenz bezogen auf das Einnahmeverhalten konnte eine signifikante Korrelation ( $r=-.31$ ,  $p<0.05$ ) zwischen festem Einnahmezeitpunkt und adhärentem Verhalten festgestellt werden. Zwischen der Variablen Therapieindikation und Adhärenz zeigte sich ein kleiner negativer Effekt mit  $r= -.11$ . Ob die Therapie adjuvant oder palliativ erfolgte, hatte somit einen geringen Einfluss auf das adhärente Verhalten. Das Führen eines Medikamentenplans bzw. – Tagebuchs hatte keinen Einfluss ( $r=-.04$ ) (s. Tabelle 6).

### 3.2.4 Angststörung und internistische Daten

Die Auswertung der internistischen Daten in Bezug auf Angststörung (GAD-7) zeigte keine signifikanten Zusammenhänge. Eine geringe Korrelation konnte zwischen der Zeit der Erstdiagnose und Angststörung ( $r=.1$ ) sowie zwischen festem Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme und Angststörung ( $r=-.19$ ) ermittelt werden (s. Tabelle 7).

Die einzelnen Variablen wie Therapiedauer, Therapieindikation oder Therapieregime hatten keinen Einfluss auf die Angststörung und umgekehrt.

Tabelle 6 Adhärenz und internistische Daten

Legende: M: Mittelwert SD: Standardabweichung r: Effektstärke  
 †= Spearman-Korrelation (Rangkorrelation) ††= Mann-Whitney-U-Test \* $p < 0.05$

	MARS-D				
	n	%	M	SD	r
<b>Zeit der Erstdiagnose, M</b>	20.45 Monate				.04†
(SD; Spannweite)	(36.6; 1-185)				
<b>Zeit seit Therapiebeginn mit Capecitabin, M</b>	6.64 Monate				.01†
(SD; Spannweite)	(9.16;1-50)				
<b>Indikation</b>					-.11††
Adjuvant	40	57.1	24.35	1.25	
Palliativ	29	41.4	24.14	2.22	
<b>Therapieregime</b>					-.07††
Monotherapie	44	64.8	24.30	1.46	
Kombinationstherapie	25	36.2	24.20	2.12	
<b>Medikamentenplan, -Tagebuch</b>					-.04††
Ja	42	60.9	24.43	1.29	
Nein	27	39.1	24.00	2.22	
<b>Feste Zeitpunkte der Medikamenteneinnahme</b>					-.31††*
Nein (manchmal vor und manchmal nach den Mahlzeiten)	6	8.7	22.33	3.45	
Ja (feste Zeitpunkte vor, nach, unabhängig von Mahlzeiten)	63	91.3	24.44	1.37	

Tabelle 7 Angststörung und internistische Daten

Legende: M: Mittelwert SD: Standardabweichung r: Effektstärke  
 †= Spearman-Korrelation (Rangkorrelation) ††= Mann-Whitney-U-Test \*p<0.05

	GAD-7				
	n	%	M	SD	r
<b>Zeit der Erstdiagnose, M</b>	20.45 Monate				.10†
(SD; Spannweite)	(36.6;1-185)				
<b>Zeit seit Therapiebeginn mit Capecitabin, M</b>	6.64 Monate				.065†
(SD; Spannweite)	(9.16;1-50)				
<b>Indikation</b>					-.04††
Adjuvant	40	57.1	4.15	4.44	
Palliativ	29	41,4	3.76	2.94	
<b>Therapieregime</b>					-.03††
Monotherapie	44	64.8	4.18	4.21	
Kombinationstherapie	25	36.2	3.64	3.22	
<b>Medikamentenplan, -Tagebuch</b>					-.08††
Ja	42	60.9	3.81	3.93	
Nein	27	39.1	4.26	3.81	
<b>Feste Zeitpunkte der Medikamenteneinnahme</b>					-.19††
Nein (manchmal vor und manchmal nach den Mahlzeiten)	6	8.7	5.67	3.08	
Ja (feste Zeitpunkte vor, nach, unabhängig von Mahlzeiten)	63	91.3	3.83	3.91	

### 3.2.5 Nebenwirkungen und Angststörung bzw. Adhärenz

Als häufigste Nebenwirkung trat das Hand-Fuß-Syndrom auf (M 41.96; SD 36.97), gefolgt von Fatigue (Erschöpfung) (M 37.42; SD 28.29), Diarrhoe (M 20.13; SD 26.76) und Übelkeit (M 14.17; SD 19.96).

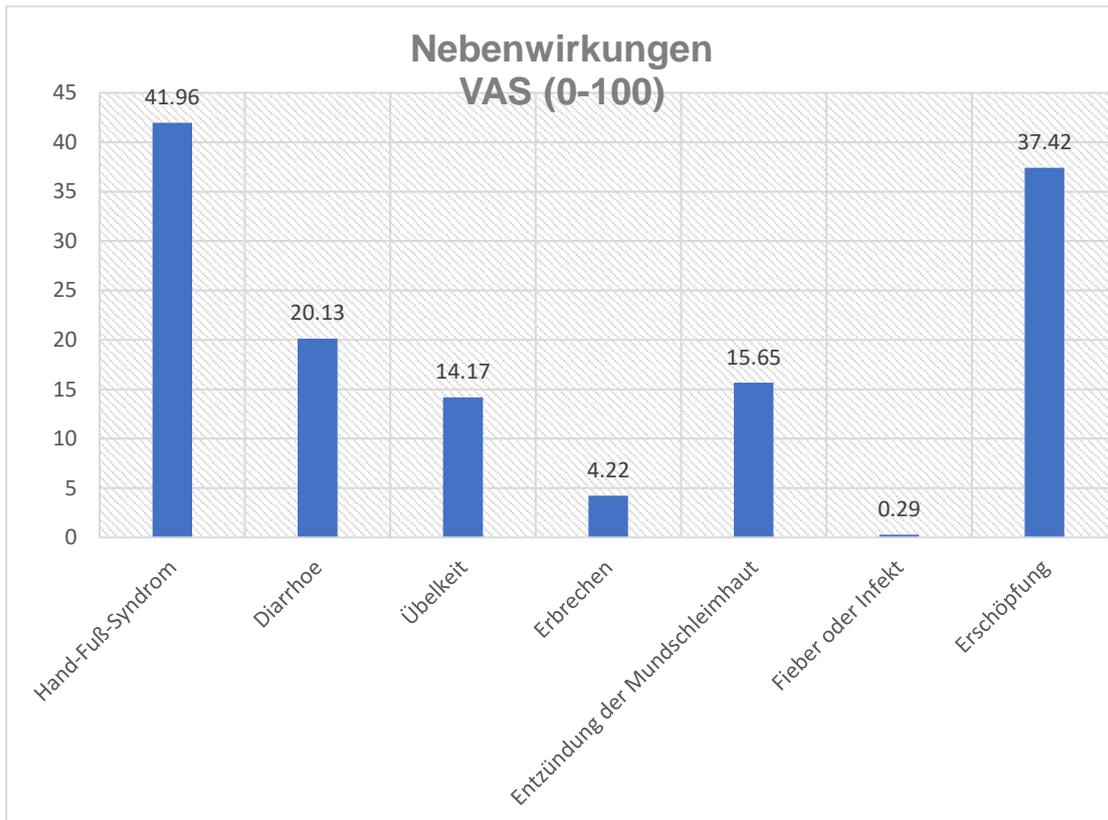


Abbildung 3 Überblick über die verschiedenen Nebenwirkungen

Entgegen der Arbeitshypothese korrelierte keine der genannten Nebenwirkungen ( $p=0.828$ ) mit adhärentem Verhalten (MARS-D).

Interessanterweise konnte jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Angststörung und der Nebenwirkung Übelkeit ( $r=0.44$ ;  $p<0.001$ ) sowie Erschöpfung ( $r=0.42$ ;  $p<0.001$ ) hergestellt werden. Für die folgenden Nebenwirkungen wurde ein schwacher Effekt ( $r>0.1$ ) berechnet: Hand-Fuß-Syndrom, Diarrhoe, Erbrechen, Fieber oder Infekt.

Tabelle 8 Nebenwirkungen

Legende: M: Mittelwert SD: Standardabweichung r: Effektstärke  
 †= Spearman-Korrelation (Rangkorrelation) ††= Mann-Whitney-U-Test \*p<0.05

Nebenwirkungen (VAS)		GAD-7	MARS- D
Hand-Fuß-Syndrom (M)	41.96	0.21† (p=0.077)	0.21† (p=0.865)
(SD; Spannweite)	(36.97; 0-100)		
Diarrhoe (M)	20.13	0.26† (p=0.051)	-.084† (p=0.491)
(SD; Spannweite)	(26.76; 0-100)		
Übelkeit (M)	14.17	<b>0.44†*</b> (p<0.001)	0.03† (p=0.791)
(SD; Spannweite)	(19.96; 0-90)		
Erbrechen (M)	4.22	0.18† (p=0.129)	0.14† (p=0.912)
(SD; Spannweite)	(10.63; 0-55)		
Entzündung der Mundschleimhaut (M)	15.65	0.19† (p=0.113)	-.08† (p=0.535)
(SD; Spannweite)	(24.45; 0-100)		
Fieber oder Infekt (M)	0.29	0.12† (p=0.322)	0.07† (p=0.576)
(SD; Spannweite)	(2.41; 0-20)		
Erschöpfung (M)	37.42	<b>0.42†*</b> (p<0.001)	0.16† (p=0.193)
(SD; Spannweite)	(28.29; 0-100)		
<b>Nebenwirkungen gesamt</b>		<b>0.41†*</b> (p<0.001)	0.029 (p=0.816)

### 3.3 Statistische Datenanalyse der beiden untersuchten Hauptvariablen Angststörung und Adhärenz

Tabelle 9 Korrelation zwischen GAD-7- und MARS-D-Scores

Legende: M: Mittelwert    Max.: maximal    Min.: minimal  
r: Effektstärke    SD: Standardabweichung

	<b>M</b>	<b>SD</b>	<b>Min.</b>	<b>Max.</b>	<b>r</b>
<b>GAD-7</b>	3.99	3.86	0	19	
					-0.09
<b>MARS-D Summenscore</b>	24.25	1.72	16	25	

Entgegen der Annahme und Hauptarbeitshypothese, dass sich psychische Belastungsfaktoren (in diesem Fall Belastung durch Angststörung) negativ auf adhärentes Verhalten auswirken, konnte dies in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden. Adhärenz und das Vorliegen einer Angststörung korrelierten nicht signifikant ( $p = 0.471$ ).

### 3.4 Zusammenfassung der Ergebnisse

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass Adhärenz nur mit der Variablen „höchster Schulabschluss“ signifikant korrelierte. Weitere signifikante Zusammenhänge konnten in Bezug auf die soziodemografischen Daten nicht ermittelt werden. Ebenso ergaben sich bei den Angststörungen hier keinerlei signifikante Korrelationen.

Bei Betrachtung der internistischen Charakteristika zeigte sich nur bei der Variablen „fester Einnahmezeitpunkt“ eine signifikante Assoziation mit Adhärenz. Weitere untersuchte Variablen wie Therapieindikation oder -dauer sowie die Verwendung von Hilfsmitteln (Medikamentenplan oder -Tagebuch) unterschieden sich nicht signifikant zusammenhängend mit adhärentem Verhalten.

Bei Betrachtung der klinischen Variablen im Zusammenhang mit Angststörungen war keine Signifikanz festzustellen.

Das Auftreten von Nebenwirkungen korrelierte interessanterweise nicht signifikant mit adhärentem Verhalten, die Nebenwirkungen Übelkeit und Erschöpfung hingegen hatten einen Einfluss auf Angststörungen.

Adhärenz und das Vorliegen einer Angststörung beeinflussten sich nicht signifikant.

## 4 DISKUSSION

---

Ziel dieser Arbeit war sowohl das Thema Adhärenz bei Krebspatienten im Rahmen einer oralen Chemotherapie mit Capecitabin zu untersuchen als auch die psychische Belastung durch Angstsymptome und deren Auswirkung auf das Einnahmeverhalten der antineoplastischen Medikation zu evaluieren.

Die Verwendung oraler Chemotherapeutika in der Behandlung verschiedener Krebserkrankungen hat sich, wie bereits in den vorausgehenden Kapiteln ausführlich beschrieben, in den letzten Jahren etabliert und wird in der Zukunft weiter zunehmen. Aus diesem Grund ist es wichtig, dass die Patienten ein adhärentes Einnahmeverhalten zeigen. Adhärenz ist in Bezug auf den Erfolg oraler medikamentöser Therapien enorm wichtig.

Da psychische Erkrankungen, u.a. auch Angststörungen, eine hohe Komorbidität bei Krebserkrankungen aufweisen [23, 25, 183] und sich ungünstig auf die Adhärenz auswirken können [26, 27, 87, 146], ist es von großer Bedeutung, diese zu erkennen und dann adäquat fachspezifisch zu behandeln.

Die Erhebung der Daten dieser Dissertation fand im Rahmen einer übergeordneten Arbeit statt. In der Studie wurde durch weitere Fragebogen unter anderem auch die Adhärenz und das Einnahmeverhalten von Capecitabin in Bezug auf Depression und Progredienzangst untersucht.

## **4.1 Diskussion der eigenen Forschungsergebnisse**

### **4.1.1 Soziodemografische Daten und Adhärenz (MARS-D)**

Im untersuchten Studienkollektiv lag das durchschnittliche Alter bei 66.6 Jahren (SD 11.74). Die Mehrzahl der teilnehmenden Personen war männlich (71.0% vs. 29.0%). Verheiratet waren 72.5% der Personen. Die Variablen Alter und Geschlecht zeigten in der Untersuchung der soziodemografischen Daten bezogen auf adhärentes Verhalten keinen signifikanten Zusammenhang. Ebenso gab es im untersuchten Patientenkollektiv keine signifikante Korrelation zwischen Adhärenz und Familienstand. Ob die Patienten verheiratet sind oder nicht, hat keinen Einfluss auf das adhärente Verhalten.

Dies steht in Einklang mit einigen früheren Studien, die zu ähnlichen Resultaten kamen und ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang zwischen den demografischen Daten und der Adhärenz in Bezug auf die orale Chemotherapie mit Capecitabin feststellen konnten [31, 56, 127, 131].

Konträr hierzu sind jedoch zum Beispiel die Ergebnisse einer japanischen Studie aus dem Jahr 2017, in der über 300 Personen mit kolorektalem Karzinom untersucht wurden, die ebenfalls Capecitabin als adjuvante Therapie erhielten. In dieser Studie konnte festgestellt werden, dass sowohl das Alter als auch das Geschlecht mit der Adhärenz korrelierten. Sehr junge bzw. sehr alte Patienten sowie weibliche Studienteilnehmerinnen zeigten hier eine geringere Adhärenz [215]. In einer weiteren Studie aus Malaysia fiel auf, dass Frauen in der Krebstherapie mit Capecitabin adhärenter waren als Männer [135]. Als Grund hierfür wird vermutet, dass Frauen ein größeres Verantwortungsgefühl gegenüber ihrer Familie und dem Haushalt haben und sich demnach auch mehr um ihre eigene Gesundheit kümmern. Die Autoren nehmen dies als Grund für die höhere Adhärenz an [135].

In den letzten Jahren wurde das Thema Adhärenz durch die wachsenden Fortschritte in der Entwicklung neuer oraler antineoplastischer Medikamente immer mehr zum Gegenstand der aktuellen Forschung, jedoch gibt es insgesamt aber weiterhin nur

wenige Daten speziell zu Adhärenz bei oraler Chemotherapie mit Capecitabin (vgl. Tabelle 1, Kapitel 1.2.6).

In einer Studie von Jacobs et al. aus dem Jahr 2017 wurden 90 Personen mit chronisch-myeloischer Leukämie (CML), metastasiertem Nierenkarzinom, Brustkrebs und nicht kleinzelligem Bronchialkarzinom untersucht. Hier zeigten Frauen im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser vorliegenden Studie eine höhere Adhärenz verglichen mit den männlichen Studienteilnehmern [216]. Die Ergebnisse einer anderen Studie über CML-Patienten zeigten, dass Personen mit höherem Alter adhärenter waren als jüngere. Auch hier konnte ein geschlechtsspezifischer Unterschied festgestellt werden. In der Studie über CML-Patienten gab es, anders als in der vorliegenden Arbeit, einen signifikanten Unterschied in der Untersuchung der Adhärenz und Geschlecht. Männer schienen in diesem Fall adhärenter zu sein als Frauen [217].

Eine weitere Studie von Ali et al., die adhärentes Verhalten bei 157 Patientinnen mit Brustkrebs evaluierte, kam zu ähnlichen Resultaten. Auch in dieser Untersuchung korrelierte höheres Alter mit größerer Adhärenz signifikant [218].

In der aktuellen Studienlage zeigten sich diesbezüglich somit keine einheitlichen Erkenntnisse.

Überraschenderweise wurden bei den befragten Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Studie eine negative Korrelation und ein signifikanter Unterschied ( $p=0.007$ ) bezüglich des Schulabschlusses und der Adhärenz hergestellt. Über die Hälfte der befragten Personen ( $n=45$ ; 65.2%) hatten einen Haupt- bzw. Volksschulabschluss. Hier konnte ein starker negativer Effekt ( $r=-.37$ ) berechnet werden: Je höher der Schulabschluss der Patienten war, desto niedriger die Adhärenz oder auch umgekehrt: je niedriger der Bildungsgrad, desto höher die Adhärenz. Eine mögliche Erklärung wäre es, dass Patienten mit einem höheren Schulabschluss und somit auch höherem Bildungsniveau die Therapie und deren Nutzen eher hinterfragen. Diese Schlussfolgerung kann jedoch nicht abschließend geklärt werden und bleibt spekulativ.

Patienten betreiben häufig Internetrecherchen und informieren sich über ihre Krankheit und Therapieoptionen und bilden sich so ihre eigene Meinung und Vorstellung von einer optimalen Therapie, die vielleicht nicht mit denen des behandelnden Arztes übereinstimmt. Eine andere mögliche Erklärung wäre, dass Personen mit einem niedrigeren Bildungsstand eher dazu neigen, die Fragebogen zu Adhärenz positiver zu beantworten, um den Erwartungen der Gesellschaft gerecht zu werden [219].

In einer Studie über Patientinnen mit Mammakarzinom waren die Ergebnisse bezüglich Adhärenz und Schulabschluss mit denen der vorliegenden Studie vergleichbar. Hier wurde ebenfalls festgestellt, dass ein höherer Schulabschluss signifikant mit (unbeabsichtigter) Non-Adhärenz korrelierte [220]. Konträr zu den vorliegenden Ergebnissen war in dieser Studie, dass jüngeres Alter ebenfalls mit Non-Adhärenz korrelierte. Als Gründe für die Non-Adhärenz nannten die Autoren, dass jüngere Frauen eher mit Familie und Job beschäftigt sind [220].

Gegensätzliche Ergebnisse beinhaltet zum Beispiel eine belgische Studie über Adhärenz bei der 169 Personen mit CML, die eine orale Therapie mit Imatinib erhielten, untersucht wurden. Auch hier konnte ein Zusammenhang zwischen Adhärenz und Bildungsstand festgestellt werden, jedoch zeigten die Ergebnisse in der Studie von Noens et al. , dass Personen mit höherer Bildung eine besserer Adhärenz aufwiesen [86]. Gründe hierfür wurden von den Autoren keine genannt.

Bet et al. untersuchten in ihrer Studie den Einfluss von Depressionen und Angstzuständen auf die Adhärenz. Hier konnte jedoch keine Korrelation zwischen Bildungslevel und Non-Adhärenz festgestellt werden [221].

Die Datenlage in den bisher durchgeführten Studien ist somit nicht eindeutig und zeigt keine einheitlichen Ergebnisse. Es bedarf daher in jedem Fall noch weiterer Untersuchungen.

#### **4.1.2 Adhärenz nach MARS**

Um ein optimales Therapie-Outcome zu erzielen, ist es von großer Bedeutung, dass die Patienten vor allem in der Krebstherapie ein hohes Maß an Adhärenz zeigen.

In der vorliegenden Arbeit zeigte die Mehrheit ein adhärentes Verhalten (n=52; 74.3%). Verglichen mit der Visuellen Analogskala war die Selbsteinschätzung zum Einnahmeverhalten mit 97% sogar noch stärker ausgeprägt. Die Ergebnisse stehen insgesamt in Einklang mit bisheriger Forschung bezüglich Adhärenz bei der medikamentösen Therapie mit Capecitabin [10, 31, 56, 127] (vgl. auch Tabelle 1, Kapitel 1.2.6).

Allerdings sind diese Ergebnisse auch kritisch zu betrachten, denn durch die Erfassung der Daten einzig durch einen Fragenbogen als Selbsterhebungsinstrument kann es zu einer Überschätzung der Adhärenz kommen [30]. Es kann sich also eine Diskrepanz zwischen der subjektiven Wahrnehmung und dem tatsächlichen Verhalten und somit der tatsächlichen Adhärenz zeigen. Mehrere bisherige Forschungsarbeiten stützen die These, dass Selbstberichte eher dazu tendieren, Adhärenz bei der Medikamenteneinnahme zu überschätzen. Dies ist zum Beispiel auch in einer Übersichtsarbeit von Stirratt et al. zusammengefasst [125]. Fragebogen als Messmethode zur Erfassung der Therapietreue zeigen zwar eine hohe Spezifität, aber eine geringere Sensitivität im Vergleich zu anderen Messmethoden.

Eine mögliche Erklärung für Überadhärenz kann der sogenannte „Hawthorne Effekt“ sein, der bereits in einem vorausgehenden Abschnitt (s. Kapitel 1.2.4 b) dieser Arbeit erläutert wurde. Die eigene Wahrnehmung bezüglich der Adhärenz wird, bewusst oder unbewusst, dadurch beeinflusst, dass die Personen unter Beobachtung stehen bzw. allein durch das Wissen, dass sie an einer Studie teilnehmen [114].

Der MARS-D Fragebogen versucht zwar verschiedene Biases, z.B. Antworten im Sinne der sozialen Erwünschtheit [101] zu minimieren, indem die Items in einer nicht-beurteilenden Art und Weise abgefragt werden [195], jedoch ist dies möglicherweise

durch einen alleinigen Selbstbericht und durch fehlende komplette Objektivierbarkeit oft nicht vollständig zu erfassen.

Der MARS Fragebogen gibt keinen festgelegten Cut-Off- Wert vor, ab wann ein Patient als non-adhärenz gilt. Wie bereits zuvor beschrieben existieren in verschiedenen Studien unterschiedliche Angaben, ob Adhärenz als dichotome oder kontinuierliche Variable berechnet wird [30, 90, 102, 103].

In der vorliegenden Studie wurde das Ergebnis des Fragebogens dichotom ausgewertet. In Anlegung an andere Arbeiten wurde dieser hoher Cut-Off-Wert bei 25 bestimmt, um die Spezifität des Fragebogens zu erhöhen [56, 104]. Das heißt, dass nur dann von adhärentem Verhalten ausgegangen wird, wenn ein Summenscore von 25 bei insgesamt 25 möglichen Punkten erzielt wurden. Eine geringere Punktzahl bedeutet non-adhärentes Verhalten, eine Gesamtpunktzahl von 24 und weniger Punkten zeigt also bereits non-adhärentes Verhalten auf. In den vorliegenden Ergebnissen zeigte sich ein sehr hoher Mittelwert M von 24.26 bei einer geringen Standardabweichung SD von 1.71.

Dies muss jedoch auch kritisch betrachtet werden und kann eventuell auch als mögliche Schwäche der vorliegenden Studie diskutiert werden, da hier der Cut-Off-Wert bei 25 Punkten lag und damit eine sehr strikte Regelung vorgab. Somit werden durch hohe Cut-Off-Werte Personen, die zum Beispiel einzelne Dosen vergessen, direkt als non-adhärenz deklariert [222].

Auf der anderen Seite können durch diesen Fragebogen im Vergleich zu anderen Selbstberichten, welche ebenfalls adhärentes Verhalten bei der Medikamenteneinnahme messen, Patienten, die non-adhärentes Verhalten eingestehen, besser ermittelt werden [222].

Die Auswertung der einzelnen Items des MARS-D Fragebogens zeigte, dass die Mehrzahl der Patienten keine Dosis bewusst ausgelassen (Item 4, M 4.91; SD 0.51) oder reduziert haben (Item 5, M 4.91; SD 0.37). Als Hauptgrund für non-adhärentes Verhalten wurde in unserer Studie „Vergessen einer Dosis“ (Item 1, M 4.80; SD 0.63) angegeben. Diese

Resultate entsprechen den Studienergebnissen von Bhattacharya et al. [56] und Noens et al. [86].

Weiterhin ist daher vor allem bei oraler Chemotherapie eine gute Therapietreue erforderlich, um maximale Behandlungserfolge zu erzielen. Bei suboptimaler Adhärenz besteht die Gefahr, dass z.B. keine ausreichende Wirkung erzielt wird. Abweichungen von der optimalen Wirkdosis können, wie bereits in vorausgehenden Kapiteln erläutert, zu erhöhter Toxizität oder verringerter Effizienz führen [56]. Es ist daher wichtig, Grenzwerte für tolerierbare Non-Adhärenz festzulegen.

Da bisher kaum Studien zu (gering) suboptimaler Adhärenz nach MARS und Krankheitsverlauf bei Patienten mit Capecitabin durchgeführt wurden, ist die Bedeutung der Ergebnisse für das Krankheitsgeschehen unklar. Wir können nur die formal suboptimalen Ergebnisse anhand unserer strengen Vorgaben festhalten. Weitere Studien zu klinisch relevanten Adhärenzraten sind dringend indiziert.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es bei der Ermittlung von adhärentem Verhalten bezogen auf orale antineoplastische Therapie wichtig ist, dass das Messinstrument kritisch beurteilt und hinterfragt wird. Es gibt aktuell noch keinen Goldstandard als Messinstrument der Adhärenz. Direkte Messmethoden (wie z.B. Medikamentenspiegel im Blut oder MEMS®) haben ebenso Vor- und Nachteile wie Fragebogen über Adhärenz und Selbsteinschätzungen. Jedoch ist die Gefahr von falsch-positiven Ergebnissen und eine zu hoch gemessene Adhärenz bei der Verwendung von direkten Messmethoden deutlich geringer als bei reinen Fragebogen. Die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Messmethoden wurden in vorausgehenden Abschnitten bereits näher betrachtet. Die Verwendung des MARS Fragebogen wird in vielen Studien als geeignetes Messinstrument befürwortet, wohingegen andere Studien dies aufgrund der fehlenden Sensitivität eher kritisch betrachten [223]. Sicherlich wäre es auch in dem vorliegenden Fall interessant gewesen, die durch den Fragebogen gemessene Adhärenz mit einer direkten Messmethode, wie zum Beispiel MEMS zu verifizieren und zu vergleichen.

Auch Stirratt et al. empfehlen in ihrem Review die Verwendung mehrerer Messmethoden zur Objektivierung des Einnahmeverhaltens [125]. Die Erfassung durch einen Fragebogen ist zwar einfach durchführbar, kostengünstig und zeitsparender als andere Methoden, jedoch kann das tatsächliche Bild dadurch verzerrt werden, indem die Ergebnisse überbewertet werden.

#### **4.1.3 Generalisierte Angststörung GAD-7**

Im Fragebogen „Generalized Anxiety Disorder“ zeigte sich bei der Mehrheit des Patientenkollektivs kein Hinweis auf eine Angststörung. Der Verdacht auf das Vorliegen einer Angststörung bestand nur bei 7% (n=5). In der Auswertung fiel bei 35% eine Angstbelastung auf. Hiervon zeigten 28% eine leichte Ausprägung, 6% eine mittlere und nur bei 1% der untersuchten Personen zeigte sich eine schwere Ausprägung der Angstbelastung. Weiterhin fiel auf, dass analog zu der geringen Anzahl an Patienten mit Angstbelastung auch nur 3 Personen in psychotherapeutischer Behandlung waren.

Diese Resultate sind konträr zu einigen Studien mit onkologischen Patienten, in denen eine hohe Prävalenz von psychischen Komorbiditäten festgestellt werden konnte [22-25, 185, 188].

Möglicherweise ist dieser geringe Prozentsatz der kleinen Stichprobe geschuldet bzw. der Tatsache, dass die Prävalenz einer Angststörung bei Frauen deutlich höher ist [149, 150] und in dem vorliegenden Studienkollektiv jedoch überwiegend Männer (71,1%) untersucht wurden. Diese Spekulation kann jedoch nicht abschließend geklärt werden.

Die Anwendung dieses Fragebogens in der vorliegenden Studie muss ebenfalls kritisch hinterfragt werden. Wie schon in den Abschnitten zuvor erläutert wurde, ist es nachvollziehbar, dass Krebspatienten im Laufe der Zeit Ängste entwickeln können. Die Komorbidität von psychologischen Erkrankungen und Krebserkrankungen ist hoch [22, 23, 25, 183, 188]. Jedoch muss genau evaluiert werden, ob der hier angewandte Fragebogen GAD-7 das richtige Messinstrument ist, um diese Art von Angstbelastung und Angstsymptomen, im Sinne einer generalisierten Angststörung, zu erfassen. Wie auch in der vorliegenden Arbeit deutlich wurde, erfordert der GAD- 7 Fragebogen das

Vorliegen einer starken Angstausrprägung, um den Cut-Off-Wert zu erreichen. In vielen Fällen sind Ängste und Angstsymptome vorhanden, erfüllen häufig, wie auch im vorliegenden Fall, die Kriterien einer generalisierten Angststörung nicht. Insgesamt zeigte sich in der vorliegenden Auswertung ein relativ niedriger Summenscore mit einem Mittelwert von M 3.99.

Die Ergebnisse der einzelnen Items zeigten jeweils dementsprechend auch niedrige Mittelwerte, wobei Item 1 („Nervosität, Ängstlichkeit und Anspannung“) und Item 6 („schnelle Verärgerung oder Gereiztheit“) als häufigste Gründe für eine Beeinträchtigung in den letzten 2 Wochen angegeben wurden.

Es ist zu eruieren, ob ein spezifischer Fragebogen zur Erfassung einer niederschweligen Angst in diesem Kontext sinnvoller wäre, bzw. ob ein entsprechender Fragebogen zusätzlich als Screeningparameter eingesetzt werden sollte, um pathologische Angststörungen von einer realen Angst im Zusammenhang der potenziell lebensbedrohlichen Erkrankung zu unterscheiden. Bei onkologischen Patienten kommen Angststörungen zwar vor [22, 23, 25], teilweise auch zu einem nicht unerheblichen Anteil, jedoch wird mit dem Fragebogen GAD-7 hauptsächlich nur ein Teil erfasst.

Viele Patienten mit einer lebensbedrohlichen Krebserkrankung weisen häufig jedoch reale Ängste wie die Angst vor dem Tod oder Zukunftsangst auf. Diese begleitenden Ängste werden mit dem GAD-7 nicht erfasst. Bei Krebserkrankungen sind solche Ängste zu erwarten und daher ist es in diesem Zusammenhang schwierig, eine Angststörung zu diagnostizieren.

#### **4.1.4 Angststörung und Adhärenz**

Wie bereits erwähnt, existieren viele Studien, die zeigen, dass Patienten mit Krebserkrankungen eine hohe Rate an Depressionen und Angststörungen als Komorbidität aufweisen [22, 23, 25, 188].

Allerdings thematisieren bisher nur wenige Arbeiten wie sich psychische Erkrankungen auf die Adhärenz auswirken. Am besten untersucht ist bisher das Thema Depression und dessen Auswirkungen auf adhärentes Verhalten. Zum Thema Angststörung liegt nur wenig Literatur vor.

Im Gegensatz zu einigen Studien aus den Vorjahren [221, 223] konnte in der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang in der statistischen Auswertung des GAD-7 und des Einnahmeverhalten im Fragebogen MARS-D hergestellt werden ( $r=-.09$ ;  $p=0.47$ ). Die Berechnung eines möglichen Einflusses zwischen Adhärenz und Angststörungen zeigte keine signifikante Korrelation, somit ließ sich die Hypothese, dass non-adhärente Patienten ein höheres Maß an Angstsymptomen aufweisen bzw. dass eine höhere Angstbelastung zu einer verminderten Adhärenz führt, nicht bestätigen.

Eine Studie von Dos Santos et al. aus dem Jahr 2019 untersuchte ebenfalls den Einfluss von Depression und Angstsymptomen auf die Adhärenz bei oraler Chemotherapie. Hier konnte eine signifikante (negative) Korrelation zwischen Depression und Adhärenz festgestellt werden. In Hinblick auf Angststörungen zeigte sich in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie jedoch auch keine signifikante Korrelation [224].

Bender et al. untersuchten 91 Patientinnen mit Mammakarzinom. In ihrer Studie fanden sich gegensätzliche Resultate im Vergleich zu denen der vorliegenden Studie. Ein höheres Maß an Angstsymptomen war mit einer niedrigeren Adhärenz assoziiert [87].

In einer weiteren großen repräsentativen Studie mit über 1800 Patientinnen und Patienten wurde ebenfalls festgestellt, dass Angststörungen einen bedeutenden Risikofaktor für Non-Adhärenz darstellen [221]. Es wurde, wie auch in der vorliegenden Studie, der MARS Fragebogen zur Messung der Adhärenz verwendet. Jedoch gibt es nur wenige Studien, die diesen Zusammenhang bei Krebspatienten untersucht haben.

Aufgrund der kleinen Stichprobe in der vorliegenden Untersuchung ist es möglich, dass gering ausgeprägte Zusammenhänge übersehen wurden. Daher sind größere Studien

notwendig, um die Bedeutung von Angststörungen für die Adhärenz bei Krebspatienten zu beleuchten.

#### **4.1.5 Einnahmezeitpunkt**

Über 90% der Befragten dieser Studie gaben an, Capecitabin immer zu festen Zeitpunkten einzunehmen. Hier wurde nicht unterschieden, ob dieser festgelegte Zeitpunkt vor, nach oder unabhängig von Mahlzeiten besteht. 9% der Personen (n=6) variierten die Medikamenteneinnahme. Hier zeigte sich interessanterweise ein signifikanter Zusammenhang ( $p= 0.010$ ) zwischen Adhärenz und dem festen Zeitpunkt der Medikamenteneinnahme. Es ergab sich eine mittlere negative Korrelation ( $r=-.31$ ), somit zeigten Patienten, denen ein festes Einnahmeschema vorgegeben wurde, eine geringere Adhärenz.

Hier scheint es so, dass Patienten, die ihre Medikamenteneinnahme beliebig variieren können, eine deutlich größere Therapietreue zeigen als Patienten mit einem festen Einnahme-Regime. Allerdings muss an dieser Stelle erneut aufgeführt werden, dass man, wie bereits zuvor diskutiert, zwischen subjektiver und tatsächlicher Adhärenz unterscheiden muss. Patienten beispielsweise, die einen festen Einnahmeplan haben, werden als non-adhärenz deklariert, wenn sie den vorgeschriebenen Zeitpunkt nicht einhalten, unabhängig davon, ob sie ihre Tabletten später bzw. früher oder überhaupt nicht eingenommen haben. Dies wurde in der vorliegenden Arbeit nicht explizit miterfasst. Daher sollte dies noch weiter differenziert werden. Von non-adhärentem Verhalten wurde, wie zuvor schon kritisch diskutiert, bereits bei einer MARS-D Punktezahl  $<25$  ausgegangen.

Vorteile für einen festen Zeitpunkt wären höchstwahrscheinlich, dass die Patienten eine gewisse Routine entwickeln und sie somit möglicherweise weniger Tabletten vergessen einzunehmen. Hilfreich hier wären zum Beispiel Tablettenboxen für die einzelnen Wochentage, aber auch Medikamentenkalender und Checklisten oder wie die bereits zuvor erwähnte elektronische Tablettendose („MEMS“). Als Gedächtnisstütze können auch Erinnerungsalarme des Handys dienen [225]. Das Führen eines Medikamenten-

Tagebuchs sowie die Anwendung von Tablettendosen wird von Ruddy et al. zur Optimierung und Steigerung der Adhärenz vorgeschlagen [75].

In der vorliegenden Studie gab die Mehrzahl der Befragten (60.9%) an, ein Medikamenten-Tagebuch zu führen. Dies hatte jedoch entgegen unserer Erwartungen keinen Einfluss auf die Adhärenz ( $r=-0.4$ ).

Als Nachteil bei festem Einnahmezeitpunkt könnten sich jedoch auch Schuldgefühle und Ängste entwickeln. Die Patienten erhalten möglicherweise ein Gefühl des Versagens, wenn sie aufgrund von vergessener Einnahme zu einem festen Zeitpunkt nicht als optimal adhärent eingestuft werden. Dies kann auch psychischen Druck und Stress auf den Patienten ausüben und sich dann eventuell als Teufelskreis wieder negativ auf die Adhärenz auswirken.

Sicherlich muss aber dennoch bedacht werden, dass es bei einigen oralen antineoplastischen Medikamenten aufgrund der Wirkungsweise und der Halbwertszeit durchaus wichtig ist, bestimmte Abstände und Einnahmezeitpunkte einzuhalten.

#### **4.1.6 Nebenwirkungen**

Interessanterweise zeigten sich nahezu keine Korrelationen zwischen dem Auftreten der verschiedenen Nebenwirkungen und Adhärenz ( $p=0.828$ ). Im Gegensatz zu der ursprünglichen Annahme wirkten sich Nebenwirkungen, wie z.B. Diarrhoe oder Übelkeit und Erbrechen nicht auf das adhärente Verhalten aus. Wie in einigen bisherigen Publikationen wäre zu erwarten, dass das Auftreten von unerwünschten Arzneimittelwirkungen dazu führen kann, dass die Patienten weniger Medikamente einnehmen bzw. die Dosis ändern, um die Symptome der Medikamentennebenwirkungen zu lindern und somit eine geringe Adhärenz zeigen [89, 131, 135, 136, 220].

Das Hand-Fuß-Syndrom wurde von den befragten Patienten am häufigsten als aufgetretene Nebenwirkung genannt (M 41.96). Allerdings zeigte sich hier ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang weder im Vergleich mit Adhärenz noch mit Angststörung.

Diese Nebenwirkung schien die Patienten zumindest nicht in so einem Maße beeinträchtigt zu haben, dass die Therapie-Adhärenz aufgrund dessen beeinflusst wurde.

Lediglich bei der Nebenwirkung Erschöpfung zeigte sich ein schwacher Effekt ( $r=.16$ ;  $p=0.19$ ). Patienten, die aufgrund der Medikamenteneinnahme an Erschöpfung litten, hielten sich tendenziell sogar etwas häufiger an die Therapie.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zeigten somit bis auf die Nebenwirkung Erschöpfung keine Korrelation zwischen Adhärenz und dem Auftreten der unterschiedlichen Nebenwirkungen. Damit sind sie teilweise konträr zu vielen bisherigen Studienergebnissen [89, 131, 136]. Signifikant war keines der Ergebnisse.

In einer großen Studie über Patienten mit CML zeigte sich eine höhere Adhärenz bei Patienten ohne Medikamentennebenwirkungen. Des Weiteren stellten die Autoren fest, dass Patienten, deren Nebenwirkungen gut behandelt wurden, ebenfalls eine höhere Adhärenz aufzeigten als Patienten, die nicht das Gefühl hatten, dass ihre Nebenwirkungen gut behandelt wurden [217]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie über Patientinnen mit Mamma-Karzinom. Auch hier zeigte sich eine geringere Adhärenz bei Auftreten von Medikamenten-Nebenwirkungen [220].

Die negative Beeinflussung der Therapietreue durch das Auftreten diverser Nebenwirkungen wurde auch in einer großen Meta-Analyse von Verbrugge et al. zusammengefasst [89].

Eine signifikante Korrelation ergab sich jedoch aus dem Vorliegen einer Angststörung und den Medikamenten-Nebenwirkungen Erschöpfung ( $r=.42$ ;  $p<0.001$ ) und Übelkeit ( $r=.44$ ;  $p<0.001$ ). Diese Korrelation kann auf verschiedene Weise interpretiert werden. Patienten, die aufgrund der Einnahme von Capecitabin an Übelkeit leiden, neigen dazu mehr Ängste zu entwickeln. Umgekehrt kann aber auch gesagt werden, dass Personen, die bereits eine stärker ausgeprägte Angstsymptomatik aufweisen, häufiger an Übelkeit leiden. Es ist aber auch eine Wechselwirkung dieser beiden Symptome Angst und Übelkeit denkbar. Das gleiche gilt für Angst und Erschöpfung.

Ängste und Angststörungen können sich häufig in somatischen Beschwerden äußern. Das Symptom Übelkeit bspw. kann als Ursache der Angst, aber auch als Nebenwirkung der Einnahme von Capecitabin auftreten. Es besteht die Gefahr, dass es zu einer Wechselwirkung und damit zu einer Verstärkung der oben genannten Symptome kommen kann. Patienten, die unter der Nebenwirkung Übelkeit leiden, entwickeln mehr Ängste. Dies wiederum kann zu einer Verstärkung der Übelkeit als Folge der verstärkten Angstaussprägung führen. Als Resultat kann der „Teufelskreis der Angst“ (s. Kapitel 1.3.1) entstehen [154, 157].

#### **4.1.7 Weitere internistische Daten**

Ein signifikanter Zusammenhang wurde weder zwischen dem Zeitraum der Erstdiagnose und Angststörung ( $r=.10$ ) noch zwischen Erstdiagnose und Adhärenz ( $r=.04$ ) berechnet. Ebenso konnte diesbezüglich kein signifikanter Zusammenhang in Bezug auf den Xeloda-Therapiebeginn hergestellt werden. Es wäre anzunehmen, dass bei längerer Therapiedauer die Adhärenz eventuell nachlässt, da in anderen Studien Zusammenhänge zwischen längerer Therapiedauer und reduzierter Adhärenz festgestellt wurden, wie z.B. in einer Studie von Timmers et al. [137].

Da es sich jedoch um eine Querschnittstudie handelt, sind die Ergebnisse in der vorliegenden Studie nur zu einem Zeitpunkt erfasst worden. Interessant für die Zukunft wäre es auch, zu überprüfen, ob die Adhärenz der Patienten über den Therapie-Zeitraum hin abnimmt oder auf einem konstanten Level bleibt. Hierzu wäre eine Langzeitstudie oder eine Follow-up-Studie von Nöten. Auch könnte man schlussfolgern, dass Patienten, die bereits eine lange Therapie aufgrund einer oft lebensbedrohlichen Erkrankung durchführen, mehr Angstsymptome aufweisen als Patienten mit kurzer Therapiedauer. Dies konnte in unserem untersuchten Patientenkollektiv jedoch nicht festgestellt werden.

Es scheint auf jeden Fall angemessen, bei längerer medizinischer Therapie auch begleitend auf eine psychotherapeutische Unterstützung zu achten.

## 4.2 Limitationen der Studie

Als Limitation der Studie kann die relativ niedrige Zahl des Studienkollektivs angesehen werden. Die Stichprobe ist mit  $n=69$  Patientinnen und Patienten klein und somit ist die Wahrscheinlichkeit gering, dass kleinere Zusammenhänge entdeckt werden. Um die Aussagekraft der Studie zu verstärken müsste die Fallzahl deutlich erhöht werden.

Des Weiteren konnten keine Daten über Studienabbrecher erfasst bzw. gesammelt werden. Somit fehlen Informationen darüber, ob sich Studienabbrecher in ihren Angaben signifikant von den erfassten Teilnehmern unterscheiden.

Als weitere Limitation kann aufgeführt werden, dass es sich bei dieser Studie um eine Querschnittstudie und somit um eine Momentaufnahme handelt. Interessant wäre in künftigen Studien zu untersuchen, wie sich das adhärente Verhalten über einen längeren Therapiezeitraum verändert.

Streng mathematisch müssten die durch unsere statistische Auswertung erhaltenen signifikanten Ergebnisse einer Korrektur (z.B. nach Bonferroni) unterzogen werden. Hierdurch wären alle unsere Ergebnisse am Ende nicht signifikant. Wir verzichteten auf diese Korrekturen, da wir einen hypothesengenerierenden Ansatz einer Studie innerhalb einer kleinen Stichprobe verfolgten. Es war von Beginn an davon auszugehen, dass signifikante Ergebnisse in weitaus größeren Stichproben überprüft werden sollten.

Ebenso muss an dieser Stelle noch aufgeführt werden, dass die Art der Aufklärungsmethode in der vorliegenden Studie nicht miterfasst wurde. Es ist unklar, in welchem Umfang die Patientinnen und Patienten im Vorfeld über das orale Chemotherapeutikum Capecitabin informiert wurden oder ob ihnen das Medikament ohne weitere Aufklärung verschrieben wurde. Daher können die vorliegenden Ergebnisse nicht in einen Zusammenhang mit den Aufklärungsmethoden, die die Personen im Vorfeld erhalten haben, in Bezug gesetzt werden. Eine umfassende Aufklärung über die Behandlung und mögliche Nebenwirkungen ist ein wichtiger Punkt sowohl für die Arzt-Patienten-Beziehung als auch für das Therapie-Outcome.

### 4.3 Ausblick

Als Ausblick für die Zukunft und als einer der wichtigsten Punkte, um die Adhärenz der Patienten zu verbessern, ist es notwendig, alle Patienten umfassend aufzuklären. Diese Aufklärung umfasst nicht nur die Erklärung der Erkrankung, sondern auch weitere Punkte, wie zum Beispiel die Erläuterung des Medikaments, inklusive auch die Aufzählung der möglichen Nebenwirkungen und deren Symptome. Hierbei muss der Arzt den Patienten instruieren, wie er mit den jeweiligen Symptomen umgeht und wie die Nebenwirkungen behandelt werden. Ebenso von großer Bedeutung ist, dass der Patient entsprechend in die Therapieplanung eingebunden wird. Wichtig ist, dass der Einnahmeplan der Medikamente erklärt und verbessert bzw. angepasst wird, wenn der Arzt merkt, dass der Patient nicht zurechtkommt [30]. Um eine gute Einbindung zu ermöglichen, sollten daher regelmäßige Arztbesuche angeboten werden und die Therapie immer wieder reevaluiert werden. So kann die Motivation des Patienten, den ärztlichen Empfehlungen zu folgen, gesteigert und damit auch das Einnahmeverhalten positiv beeinflusst werden [30]. Mögliche psychosoziale Belastungen sollten ebenso erkannt und entsprechend behandelt werden.

Positive Folgen und verbesserte Therapieergebnisse sind durch Optimierung des adhärenenten Verhaltens zu erreichen. Die wichtigsten Erfolge sind zum einen eine längere Lebenserwartung sowie eine verbesserte Lebensqualität [225]. Hier spielt auch die frühzeitige Diagnosestellung einer möglichen psychischen Komorbidität (z.B. Depressionen oder Angststörungen) eine wichtige Rolle und entsprechende Unterstützung und Therapiemaßnahmen müssen evaluiert werden.

Haynes fasste es so zusammen, dass Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz deutlich positive Auswirkungen und einen großen Einfluss auf die Gesundheit der Bevölkerung haben können. Er beschrieb, dass sich diese Maßnahmen sogar weitaus stärker auswirken können als manche Neuerung in spezifischen medizinischen Behandlungen [68]. Hier wiederum wären differenzierte Studien, die sich auch über die Art und den Umfang der Aufklärung und damit ihre Auswirkung auf Adhärenz befassen, hilfreich.

## 5 ZUSAMMENFASSUNG

---

Laut Schätzungen des Robert Koch-Instituts erkranken jährlich fast 500.000 Personen an einer Krebserkrankung, mit steigender Tendenz. Durch stetige Fortschritte in der Forschung kam es durch die Entwicklung einer Chemotherapie in Tablettenform zu einem Paradigmenwechsel in der Krebstherapie. Für ein optimales Therapie-Outcome ist es von großer Bedeutung, dass die Patienten ein adhärentes Verhalten zeigen. Weiterhin zeigt sich in der bisherigen Literatur, dass psychische Komorbiditäten die Adhärenz und damit den Behandlungserfolg gleichermaßen beeinflussen können.

Dies wurde in der vorliegenden Arbeit evaluiert. Die Studie umfasste insgesamt 69 Krebspatientinnen und -Patienten, die eine Chemotherapie mit Capecitabin erhielten. Untersucht wurden Gruppenunterschiede zwischen soziodemografischen und klinischen Variablen auf der einen Seite und Adhärenz auf der anderen Seite sowie die klinisch relevante Belastung durch Angstsymptome. Zur Datenerhebung wurden zum einen der MARS-Fragebogen zur Erfassung der Adhärenz und zum anderen der GAD-7 zur Erfassung der Angstsymptomatik verwendet.

Adhärentes Verhalten in Bezug auf die Einnahme von Capecitabin zeigte sich bei 75.4% der Personen im untersuchten Studienkollektiv. Dieses Ergebnis steht in Einklang mit bisherigen Publikationen, die ebenfalls den Zusammenhang zwischen Adhärenz bei Capecitabin untersuchten. Die weitere Hypothese war, dass höhere Angstbelastungen unter Patienten signifikant mit einer verminderten Adhärenz in Zusammenhang stehen. Dies konnte in der vorliegenden Studie jedoch nicht festgestellt werden. Einerseits zeigte zwar nur ein geringer Anteil der untersuchten Patienten Hinweise einer Angststörung (7%), andererseits wurde festgestellt, dass nicht alle dieser Patienten eine psychotherapeutische Behandlung erhielten. Für zukünftige Forschungen wäre zu überlegen, weitere Messinstrumente zur Diagnostik einer niederschweligen Angst einzusetzen. Weiterhin wären ein größeres Therapieangebot und umfassendere psychosoziale Unterstützung dringend erforderlich. Abschließend bleibt festzuhalten, dass in Zukunft weitere Studien, v.a. auch mit größeren Fallzahlen sowie Längsschnitt- oder Follow-up-Studien zu diesem Forschungsthema dringend indiziert sind.

## 6 Literaturverzeichnis

---

1. Bray, F., et al., *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*. CA: a cancer journal for clinicians, 2018. **68**(6): p. 394-424.
2. Robert-Koch-Institut, Z.f.K., *Krebs gesamt*. 2014.
3. Chabner, B.A. and T.G. Roberts Jr, *Chemotherapy and the war on cancer*. Nature Reviews Cancer, 2005. **5**(1): p. 65.
4. Aisner, J., *Overview of the changing paradigm in cancer treatment: oral chemotherapy*. 2007, Oxford University Press.
5. Bedell, C.H., *A changing paradigm for cancer treatment: the advent of new oral chemotherapy agents*. Clinical journal of oncology nursing, 2003. **7**.
6. Bassan, F., et al., *Adherence to oral antineoplastic agents by cancer patients: definition and literature review*. European journal of cancer care, 2014. **23**(1): p. 22-35.
7. Hede, K., *Increase in oral cancer drugs raises thorny issues for oncology practices*. 2009, Oxford University Press.
8. O'Neill, V. and C. Twelves, *Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond*. British journal of cancer, 2002. **87**(9): p. 933-937.
9. Hohneker, J., S. Shah-Mehta, and P.S. Brandt, *Perspectives on adherence and persistence with oral medications for cancer treatment*. Journal of oncology practice, 2011. **7**(1): p. 65-67.
10. Greer, J.A., et al., *A systematic review of adherence to oral antineoplastic therapies*. The oncologist, 2016. **21**(3): p. 354.
11. Hershman, D.L., et al., *Early discontinuation and non-adherence to adjuvant hormonal therapy are associated with increased mortality in women with breast cancer*. Breast cancer research and treatment, 2011. **126**(2): p. 529-537.
12. Hugtenburg, J.G., et al., *Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions*. Patient preference and adherence, 2013. **7**: p. 675.
13. Dunbar-Jacob, J. and M. Mortimer-Stephens, *Treatment adherence in chronic disease*. Journal of clinical epidemiology, 2001. **54**(12): p. S57-S60.
14. Makubate, B., et al., *Cohort study of adherence to adjuvant endocrine therapy, breast cancer recurrence and mortality*. British journal of cancer, 2013. **108**(7): p. 1515-1524.
15. Liu, G., et al., *Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy*. Journal of Clinical Oncology, 1997. **15**(1): p. 110-115.
16. Twelves, C., et al., *A randomised cross-over trial comparing patient preference for oral capecitabine and 5-fluorouracil/leucovorin regimens in patients with advanced colorectal cancer*. Annals of Oncology, 2006. **17**(2): p. 239-245.
17. Rocha Lima, A. and A. Del Giglio, *Randomized crossover trial of intravenous 5-FU versus oral UFT both modulated by leucovorin: a one-centre experience*. European journal of cancer care, 2005. **14**(2): p. 151-154.
18. Borner, M., et al., *Patient preference and pharmacokinetics of oral modulated UFT versus intravenous fluorouracil and leucovorin: a randomised crossover trial in advanced colorectal cancer*. European Journal of Cancer, 2002. **38**(3): p. 349-358.
19. Cleeland, C.S. *Cancer-related symptoms*. in *Seminars in radiation oncology*. 2000. Elsevier.
20. Caruso, R., et al., *The burden of psychosocial morbidity related to cancer: patient and family issues*. International Review of Psychiatry, 2017. **29**(5): p. 389-402.
21. Kuhnt, S., et al., *Twelve-month and lifetime prevalence of mental disorders in cancer patients*. Psychotherapy and Psychosomatics, 2016. **85**(5): p. 289-296.
22. Mitchell, A.J., et al., *Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies*. The lancet oncology, 2011. **12**(2): p. 160-174.

23. Mehnert, A., et al., *Four-week prevalence of mental disorders in patients with cancer across major tumor entities*. Journal of Clinical Oncology, 2014. **32**(31): p. 3540-3546.
24. Ashbury, F.D., et al., *A Canadian survey of cancer patients' experiences: are their needs being met?* Journal of pain and symptom management, 1998. **16**(5): p. 298-306.
25. Mystakidou, K., et al., *Assessment of anxiety and depression in advanced cancer patients and their relationship with quality of life*. Quality of life research, 2005. **14**(8): p. 1825-1833.
26. Pitman, A., et al., *Depression and anxiety in patients with cancer*. Bmj, 2018. **361**: p. k1415.
27. DiMatteo, M.R., H.S. Lepper, and T.W. Croghan, *Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence*. Archives of internal medicine, 2000. **160**(14): p. 2101-2107.
28. Stark, D., et al., *Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life*. Journal of clinical oncology, 2002. **20**(14): p. 3137-3148.
29. Kasper, S., *Anxiety disorders: under-diagnosed and insufficiently treated*. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice, 2006. **10**(sup1): p. 3-9.
30. Osterberg, L. and T. Blaschke, *Adherence to medication*. New England journal of medicine, 2005. **353**(5): p. 487-497.
31. Partridge, A.H., et al., *Adherence and persistence with oral adjuvant chemotherapy in older women with early-stage breast cancer in CALGB 49907: adherence companion study 60104*. Journal of Clinical Oncology, 2010. **28**(14): p. 2418.
32. Byakika-Tusiime, J., et al., *Adherence to HIV antiretroviral therapy in HIV+ Ugandan patients purchasing therapy*. International journal of STD & AIDS, 2005. **16**(1): p. 38-41.
33. Mazzaglia, G., et al., *Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients*. Circulation, 2009. **120**(16): p. 1598-1605.
34. Ho, P.M., et al., *Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus*. Archives of internal medicine, 2006. **166**(17): p. 1836-1841.
35. Chowdhury, R., et al., *Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences*. European heart journal, 2013. **34**(38): p. 2940-2948.
36. Segal, E.M., et al., *Oral chemotherapy food and drug interactions: a comprehensive review of the literature*. Journal of oncology practice, 2014. **10**(4): p. e255-e268.
37. Weingart, S., et al., *NCCN Task Force Report: Oral chemotherapy*. Journal of the National Comprehensive Cancer Network: JNCCN, 2008. **6**: p. S1-14.
38. Halfdanarson, T.R. and A. Jatoi, *Oral cancer chemotherapy: the critical interplay between patient education and patient safety*. Current oncology reports, 2010. **12**(4): p. 247-252.
39. Górnaś, M. and C. Szczylik, *Oral treatment of metastatic breast cancer with capecitabine: what influences the decision-making process?* European journal of cancer care, 2010. **19**(1): p. 131-136.
40. Fallowfield, L., et al., *Patients' preference for administration of endocrine treatments by injection or tablets: results from a study of women with breast cancer*. Annals of Oncology, 2005. **17**(2): p. 205-210.
41. Bhattacharya, D., et al., *Non-adherence in older people: intentional or unintentional?* International Journal of Pharmacy Practice, 2004. **12**(Supplement R63).
42. Roche, *Xeloda® 150/500 mg*.
43. Meropol, N., *Oral fluoropyrimidines in the treatment of colorectal cancer*. European Journal of Cancer, 1998. **34**(10): p. 1509-1513.
44. Walko, C.M. and C. Lindley, *Capecitabine: a review*. Clin Ther, 2005. **27**(1): p. 23-44.
45. Freissmuth, M., *Antivirale Pharmaka*, in *Pharmakologie und Toxikologie*. 2016, Springer. p. 729-760.
46. Curtiss, F.R., *Pharmacy benefit spending on oral chemotherapy drugs*. Journal of Managed Care Pharmacy, 2006. **12**(7): p. 570-577.
47. Hirsch, B.R. and S.Y. Zafar, *Capecitabine in the management of colorectal cancer*. Cancer management and research, 2011. **3**: p. 79.
48. Midgley, R. and D.J. Kerr, *Capecitabine: have we got the dose right?* Nature Reviews Clinical Oncology, 2009. **6**(1): p. 17.

49. Reigner, B., K. Blesch, and E. Weidekamm, *Clinical pharmacokinetics of capecitabine*. Clinical pharmacokinetics, 2001. **40**(2): p. 85-104.
50. Saif, M.W., N.A. Katirtzoglou, and K.N. Syrigos, *Capecitabine: an overview of the side effects and their management*. Anti-cancer drugs, 2008. **19**(5): p. 447-464.
51. Miwa, M., et al., *Design of a novel oral fluoropyrimidine carbamate, capecitabine, which generates 5-fluorouracil selectively in tumours by enzymes concentrated in human liver and cancer tissue*. European Journal of Cancer, 1998. **34**(8): p. 1274-1281.
52. Longley, D.B., D.P. Harkin, and P.G. Johnston, *5-FLUOROURACIL: MECHANISMS OF ACTION AND CLINICAL STRATEGIES*. NATURE REVIEWS| CANCER, 2003. **3**: p. 331.
53. Twelves, C., et al., *Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(26): p. 2696-2704.
54. Twelves, C., *Vision of the future: capecitabine*. The oncologist, 2001. **6**(Supplement 4): p. 35-39.
55. Simons, S., *Pharmazeutische Betreuung onkologischer Patienten unter Therapie mit Capecitabin*. 2009: Verlag Dr. Hut.
56. Bhattacharya, D., et al., *Capecitabine non-adherence: exploration of magnitude, nature and contributing factors*. Journal of Oncology Pharmacy Practice, 2012. **18**(3): p. 333-342.
57. Kern, E., et al., *Management des Capecitabin induzierten Hand-Fuß-Syndroms durch lokale Phytotherapie*. Wiener Medizinische Wochenschrift, 2007. **157**(13-14): p. 337-342.
58. Lassere, Y. and P. Hoff, *Management of hand-foot syndrome in patients treated with capecitabine (Xeloda®)*. European Journal of Oncology Nursing, 2004. **8**: p. S31-S40.
59. Cassidy, J., et al., *First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin*. Annals of Oncology, 2002. **13**(4): p. 566-575.
60. Twelves, C., et al., *Capecitabine (Xeloda™) improves medical resource use compared with 5-fluorouracil plus leucovorin in a phase III trial conducted in patients with advanced colorectal carcinoma*. European Journal of Cancer, 2001. **37**(5): p. 597-604.
61. McGavin, J.K. and K.L. Goa, *Capecitabine: a review of its use in the treatment of advanced or metastatic colorectal cancer*. Drugs, 2001. **61**(15): p. 2309-26.
62. Wagstaff, A.J., T. Ibbotson, and K.L. Goa, *Capecitabine*. Drugs, 2003. **63**(2): p. 217-236.
63. Wegener, S.T., *Adherence: Are we preaching the truth?* Arthritis & Rheumatism: Official Journal of the American College of Rheumatology, 1989. **2**(3): p. 87-88.
64. García-Pérez, L.-E., et al., *Adherence to therapies in patients with type 2 diabetes*. Diabetes Therapy, 2013. **4**(2): p. 175-194.
65. Brown, M.T. and J.K. Bussell, *Medication adherence: WHO cares?* Mayo Clin Proc, 2011. **86**(4): p. 304-14.
66. Aronson, J.K., *Compliance, concordance, adherence*. British journal of clinical pharmacology, 2007. **63**(4): p. 383-384.
67. Haynes, R.B., D.W. Taylor, and D.L. Sackett, *Compliance in health care*. 1979.
68. Sabaté, E., *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. 2003: World Health Organization.
69. Vermeire, E., et al., *Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review*. J Clin Pharm Ther, 2001. **26**(5): p. 331-42.
70. Holm, S., *What is wrong with compliance?* Journal of medical ethics, 1993. **19**(2): p. 108-110.
71. Donovan, J.L. and D.R. Blake, *Patient non-compliance: deviance or reasoned decision-making?* Social science & medicine, 1992. **34**(5): p. 507-513.
72. Steiner, J.F. and M.A. Earnest, *The language of medication-taking*. Annals of internal medicine, 2000. **132**(11): p. 926-930.
73. Sandman, L., et al., *Adherence, shared decision-making and patient autonomy*. Medicine, Health Care and Philosophy, 2012. **15**(2): p. 115-127.
74. Meichenbaum, D. and D.C. Turk, *Facilitating treatment adherence: A practitioner's guidebook*. 1987: Plenum Press.
75. Ruddy, K., E. Mayer, and A. Partridge, *Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment*. CA Cancer J Clin, 2009. **59**(1): p. 56-66.

76. Haynes, R., *Determinants of compliance: the disease and the mechanics of treatment. Compliance in Health Care. Edited by: Haynes R, Taylor D, Sakett D. 1979.* Baltimore, USA: The Johns Hopkins University Press.
77. Rand, C.S., *Measuring adherence with therapy for chronic diseases: implications for the treatment of heterozygous familial hypercholesterolemia.* The American journal of cardiology, 1993. **72**(10): p. D68-D74.
78. Cramer, J.A., et al., *Medication compliance and persistence: terminology and definitions.* Value in health, 2008. **11**(1): p. 44-47.
79. Vrijens, B., et al., *A new taxonomy for describing and defining adherence to medications.* British journal of clinical pharmacology, 2012. **73**(5): p. 691-705.
80. Vrijens, B., et al., *A new taxonomy for describing and defining adherence to medications.* Br J Clin Pharmacol, 2012. **73**(5): p. 691-705.
81. Sackett, D., et al., *Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension.* The Lancet, 1975. **305**(7918): p. 1205-1207.
82. van Dulmen, S., et al., *Patient adherence to medical treatment: a review of reviews.* BMC health services research, 2007. **7**(1): p. 55.
83. McDonald, H.P., A.X. Garg, and R.B. Haynes, *Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review.* Jama, 2002. **288**(22): p. 2868-2879.
84. Brown, M.T. and J.K. Bussell. *Medication adherence: WHO cares? in Mayo clinic proceedings.* 2011. Elsevier.
85. Martin, L.R., et al., *The challenge of patient adherence.* Therapeutics and clinical risk management, 2005. **1**(3): p. 189.
86. Noens, L., et al., *Prevalence, determinants, and outcomes of nonadherence to imatinib therapy in patients with chronic myeloid leukemia: the ADAGIO study.* Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2009. **113**(22): p. 5401-5411.
87. Bender, C.M., et al. *Influence of patient and treatment factors on adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer.* in *Oncology nursing forum.* 2014. NIH Public Access.
88. Lee Ann Johnson MSN, R., *Factors influencing oral adherence: qualitative metasummary and triangulation with quantitative evidence.* Clinical journal of oncology nursing, 2015. **19**(3): p. 6.
89. Verbrugghe, M., et al., *Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: a systematic review.* Cancer Treat Rev, 2013. **39**(6): p. 610-21.
90. Vermeire, E., et al., *Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review.* Journal of clinical pharmacy and therapeutics, 2001. **26**(5): p. 331-342.
91. Jin, J., et al., *Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective.* Therapeutics and clinical risk management, 2008. **4**(1): p. 269.
92. Chesney, M.A., M. Morin, and L. Sherr, *Adherence to HIV combination therapy.* Social Science & Medicine, 2000. **50**(11): p. 1599-1605.
93. Atkins, L. and L. Fallowfield, *Intentional and non-intentional non-adherence to medication amongst breast cancer patients.* Eur J Cancer, 2006. **42**(14): p. 2271-6.
94. DiMatteo, M.R., et al., *Patient adherence and medical treatment outcomes a meta-analysis.* Medical care, 2002: p. 794-811.
95. Jimmy, B. and J. Jose, *Patient medication adherence: measures in daily practice.* Oman medical journal, 2011. **26**(3): p. 155.
96. Habteyes Hailu, T., T. Azar, and G.G. Davoud SHOJAEIZADEH, *Tuberculosis treatment non-adherence and lost to follow up among TB patients with or without HIV in developing countries: a systematic review.* Iranian journal of public health, 2015. **44**(1): p. 1.
97. Costa, E., et al., *Interventional tools to improve medication adherence: review of literature.* Patient preference and adherence, 2015. **9**: p. 1303.
98. Kardas, P., P. Lewek, and M. Matyjaszczyk, *Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews.* Frontiers in pharmacology, 2013. **4**: p. 91.
99. Stavropoulou, C., *Non-adherence to medication and doctor-patient relationship: Evidence from a European survey.* Patient Education and Counseling, 2011. **83**(1): p. 7-13.

100. Cramer, J.A., et al., *How often is medication taken as prescribed?: A novel assessment technique*. *Jama*, 1989. **261**(22): p. 3273-3277.
101. Brown, M.T., et al., *Medication adherence: truth and consequences*. *The American journal of the medical sciences*, 2016. **351**(4): p. 387-399.
102. George, J., et al., *Factors associated with medication nonadherence in patients with COPD*. *Chest*, 2005. **128**(5): p. 3198-3204.
103. Partridge, A.H., et al., *Nonadherence to adjuvant tamoxifen therapy in women with primary breast cancer*. *Journal of Clinical Oncology*, 2003. **21**(4): p. 602-606.
104. Farmer, K.C., *Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice*. *Clinical therapeutics*, 1999. **21**(6): p. 1074-1090.
105. Iuga, A.O. and M.J. McGuire, *Adherence and health care costs*. *Risk management and healthcare policy*, 2014. **7**: p. 35.
106. Lam, W.Y. and P. Fresco, *Medication Adherence Measures: An Overview*. Biomed Research International, 2015.
107. Lam, W.Y. and P. Fresco, *Medication adherence measures: an overview*. *BioMed research international*, 2015. **2015**.
108. Ho, P.M., C.L. Bryson, and J.S. Rumsfeld, *Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes*. *Circulation*, 2009. **119**(23): p. 3028-35.
109. Vik, S.A., C.J. Maxwell, and D.B. Hogan, *Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors*. *Ann Pharmacother*, 2004. **38**(2): p. 303-12.
110. Series, C. and V.-B. Care, *Measurements of medication adherence: in search of a gold standard*. *Journal of Clinical Pathways*, 2016. **2**(8): p. 43-47.
111. Barillet, M., et al., *Oral antineoplastic agents: how do we care about adherence?* *British journal of clinical pharmacology*, 2015. **80**(6): p. 1289-1302.
112. Horne, R. and J. Weinman, *Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness*. *J Psychosom Res*, 1999. **47**(6): p. 555-67.
113. Urquhart, J., J. Demonceau, and B. Vrijens, *Compliance, Konkordanz, Adhärenz*. *Therapeutische Umschau*, 2010. **67**(6): p. 289-292.
114. Partridge, A.H., et al., *Adherence to therapy with oral antineoplastic agents*. *Journal of the National Cancer Institute*, 2002. **94**(9): p. 652-661.
115. Pottgård, A., et al., *Primary non-adherence in general practice: a Danish register study*. *European journal of clinical pharmacology*, 2014. **70**(6): p. 757-763.
116. Jackevicius, C.A., P. Li, and J.V. Tu, *Prevalence, predictors, and outcomes of primary nonadherence after acute myocardial infarction*. *Circulation*, 2008. **117**(8): p. 1028-1036.
117. Horne, R., *Compliance, adherence, and concordance: implications for asthma treatment*. *Chest Journal*, 2006. **130**(1\_suppl): p. 65S-72S.
118. Evans, L. and M. Spelman, *The problem of non-compliance with drug therapy*. *Drugs*, 1983. **25**(1): p. 63.
119. Clifford, S., N. Barber, and R. Horne, *Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: application of the necessity-concerns framework*. *Journal of psychosomatic research*, 2008. **64**(1): p. 41-46.
120. Horne, R., *Compliance, Adherence and Concordance*.
121. Hugtenburg, J.G., et al., *Definitions, variants, and causes of nonadherence with medication: a challenge for tailored interventions*. *Patient Prefer Adherence*, 2013. **7**: p. 675-82.
122. Schäfer, C., *Patientencompliance: Messung, Typologie, Erfolgsfaktoren*. 2011: Springer.
123. Bosworth, H.B., et al., *Medication adherence: a call for action*. *American heart journal*, 2011. **162**(3): p. 412-424.
124. Vitolins, M.Z., et al., *Measuring adherence to behavioral and medical interventions*. *Controlled clinical trials*, 2000. **21**(5): p. S188-S194.
125. Stirratt, M.J., et al., *Self-report measures of medication adherence behavior: recommendations on optimal use*. *Translational behavioral medicine*, 2015. **5**(4): p. 470-482.
126. Foulon, V., P. Schoffski, and P. Wolter, *Patient adherence to oral anticancer drugs: an emerging issue in modern oncology*. *Acta Clin Belg*, 2011. **66**(2): p. 85-96.

127. Krolop, L., et al., *Adherence management for patients with cancer taking capecitabine: a prospective two-arm cohort study*. *BMJ open*, 2013. **3**(7): p. e003139.
128. Macintosh, P., et al., *A comparison of patient adherence and preference of packaging method for oral anticancer agents using conventional pill bottles versus daily pill boxes*. *European journal of cancer care*, 2007. **16**(4): p. 380-386.
129. Mayer, E., et al., *Tolerability of and adherence to combination oral therapy with gefitinib and capecitabine in metastatic breast cancer*. *Breast cancer research and treatment*, 2009. **117**(3): p. 615-623.
130. Simons, S., et al., *Enhancing adherence to capecitabine chemotherapy by means of multidisciplinary pharmaceutical care*. *Supportive Care in Cancer*, 2011. **19**(7): p. 1009-1018.
131. Winterhalder, R., et al., *Self-reported compliance with capecitabine: findings from a prospective cohort analysis*. *Oncology*, 2011. **80**(1-2): p. 29-33.
132. Regnier Denois, V., et al., *Adherence with oral chemotherapy: results from a qualitative study of the behaviour and representations of patients and oncologists*. *European Journal of Cancer Care*, 2011. **20**(4): p. 520-527.
133. Walter, T., et al., *Assessing adherence to oral chemotherapy using different measurement methods: Lessons learned from capecitabine*. *Journal of Oncology Pharmacy Practice: Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*, 2013. **20**(4): p. 249-256.
134. Figueiredo Junior, A.G.d. and N.M. Forones, *Study on adherence to capecitabine among patients with colorectal cancer and metastatic breast cancer*. *Arquivos de gastroenterologia*, 2014. **51**(3): p. 186-191.
135. Zahrina, A.K., et al., *Adherence to capecitabine treatment and contributing factors among cancer patients in Malaysia*. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014. **15**(21): p. 9225-9232.
136. Kawakami, K., et al., *Patients' self-reported adherence to capecitabine on XELOX treatment in metastatic colorectal cancer: findings from a retrospective cohort analysis*. *Patient preference and adherence*, 2015. **9**: p. 561.
137. Timmers, L., et al., *Adherence and patients' experiences with the use of capecitabine in daily practice*. *Frontiers in pharmacology*, 2016. **7**: p. 310.
138. Hefner, J., et al., *Patient–doctor relationship and adherence to capecitabine in outpatients of a german comprehensive cancer center*. *Patient preference and adherence*, 2018. **12**: p. 1875.
139. Le Saux, O., et al., *Over-adherence to capecitabine: a potential safety issue in breast and colorectal cancer patients*. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 2018. **82**(2): p. 319-327.
140. Bandelow, B., et al., *S3-Leitlinie angststörungen*. 2014: Springer-Verlag.
141. Morschitzky, H., *Angststörungen*, in *Angststörungen*. 2009, Springer. p. 21-168.
142. Spoerri, T., *Kompendium Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatische Medizin*. 2002: Karger Medical and Scientific Publishers.
143. Stein, M.B., *Attending to anxiety disorders in primary care*. *The Journal of clinical psychiatry*, 2003. **64**: p. 35-39.
144. Bandelow, B. and S. Michaelis, *Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century*. *Dialogues in clinical neuroscience*, 2015. **17**(3): p. 327.
145. Garakani, A., S. Mathew, and D.S. Charney, *Neurobiology of anxiety disorders and implications for treatment*. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 2006. **73**(7): p. 941-949.
146. Arrieta, Ó., et al., *Association of depression and anxiety on quality of life, treatment adherence, and prognosis in patients with advanced non-small cell lung cancer*. *Annals of surgical oncology*, 2013. **20**(6): p. 1941-1948.
147. Margraf, J. and S. Schneider, *Angst und Angststörungen*, in *Angstdiagnostik*. 2003, Springer. p. 3-30.
148. Gorman, J.M., *Comorbid depression and anxiety spectrum disorders*. *Depression and anxiety*, 1996. **4**(4): p. 160-168.
149. Jacobi, F., et al., *Mental disorders in the general population: Study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH)*. *Der Nervenarzt*, 2014. **85**(1): p. 77-87.

150. Bandelow, B., et al., *The German guidelines for the treatment of anxiety disorders*. European archives of psychiatry and clinical neuroscience, 2015. **265**(5): p. 363-373.
151. Kessler, R.C., et al., *Twelve-month and lifetime prevalence and lifetime morbid risk of anxiety and mood disorders in the United States*. International journal of methods in psychiatric research, 2012. **21**(3): p. 169-184.
152. Morschitzky, H., *Angststörungen: Diagnostik, Konzepte, Therapie, Selbsthilfe*. 2009: Springer-Verlag.
153. Hoyer, J. and J. Margraf, *Angstdiagnostik: Grundlagen und Testverfahren*. 2013: Springer-Verlag.
154. Wittchen, H.-U. and J. Hoyer, *Klinische Psychologie & Psychotherapie*. Vol. 1131. 2011: Springer.
155. Schienle, A., et al., *Neurobiology and genetics of generalized anxiety disorder*. Psychiatric Annals, 2011. **41**(2): p. 113-123.
156. Mackintosh, M.-A., et al., *A twin study of lifetime generalized anxiety disorder (GAD) in older adults: genetic and environmental influences shared by neuroticism and GAD*. Twin research and human genetics, 2006. **9**(1): p. 30-37.
157. In-Albon, T. and J. Margraf, *Panik und Agoraphobie*, in *Klinische Psychologie & Psychotherapie*. 2011, Springer. p. 915-935.
158. Schmidt-Traub, S., *Angst bewältigen*. 2008: Springer.
159. Kordon, A., K.G. Kahl, and F. Hohagen, *Angststörungen/Zwangsstörungen*, in *Medizinische Therapie 2005/ 2006*. 2005, Springer. p. 1361-1365.
160. Rickels, K. and M. Rynn, *Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder*. The Journal of clinical psychiatry, 2002.
161. Tyrer, P. and D. Baldwin, *Generalised anxiety disorder*. The Lancet, 2006. **368**(9553): p. 2156-2166.
162. Edition, F. and A.P. Association, *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 1994: Washington, American Psychological Association.
163. Leichsenring, F., *Die Generalisierte Angststörung-Krankheitsbild, Diagnostik und Therapie/The generalized anxiety disorder-disease pattern, diagnostics and therapy*. Zeitschrift für Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, 2002. **48**(3): p. 235-255.
164. Klein, D.F., *Delineation of two drug-responsive anxiety syndromes*. Psychopharmacology, 1964. **5**(6): p. 397-408.
165. Sramek, J.J., V. Zarotsky, and N.R. Cutler, *Generalised anxiety disorder*. Drugs, 2002. **62**(11): p. 1635-1648.
166. Kessler, R.C., M.B. Keller, and H.U. Wittchen, *The epidemiology of generalized anxiety disorder*. Psychiatr Clin North Am, 2001. **24**(1): p. 19-39.
167. Kendler, K.S., et al., *Childhood parental loss and adult psychopathology in women: a twin study perspective*. Archives of General Psychiatry, 1992. **49**(2): p. 109-116.
168. Becker, E.S. and J. Hoyer, *Generalisierte Angststörung*. Vol. 25. 2005: Hogrefe Verlag.
169. Lader, M., *Generalized anxiety disorder*, in *Encyclopedia of Psychopharmacology*. 2015, Springer. p. 699-702.
170. Wittchen, H.U. and J. Hoyer, *Generalized anxiety disorder: nature and course*. J Clin Psychiatry, 2001. **62 Suppl 11**: p. 15-9; discussion 20-1.
171. Weisberg, R.B., *Overview of generalized anxiety disorder: epidemiology, presentation, and course*. The Journal of clinical psychiatry, 2009. **70**(suppl 2): p. 4-9.
172. Hoyer, J., et al., *Epidemiologie und nosologischer Status der Generalisierten Angststörung*. Zeitschrift für Klinische Psychologie und Psychotherapie, 2003. **32**(4): p. 267-275.
173. Plag, J., S. Schumacher, and A. Ströhle, *Generalisierte Angststörung*. Der Nervenarzt, 2014. **85**(9): p. 1185-1194.
174. Zubrägel, D. and M. Linden, *Generalisierte Angststörung*, in *Verhaltenstherapiemanual*. 2008, Springer. p. 511-516.
175. Hoge, E.A., A. Ivkovic, and G.L. Fricchione, *Generalized anxiety disorder: diagnosis and treatment*. BMJ, 2012. **345**(2012): p. e7500.
176. Zwanzger, P. and J. Deckert, *Angsterkrankungen*. Der Nervenarzt, 2007. **78**(3): p. 349-360.

177. Davidson, J.R., *Pharmacotherapy of generalized anxiety disorder*. The Journal of clinical psychiatry, 2001.
178. Robert-Koch-Institut, Z.f.K., *Neue Zahlen zu Krebs in Deutschland*. 2019.
179. Carlson, L., et al., *High levels of untreated distress and fatigue in cancer patients*. British journal of cancer, 2004. **90**(12): p. 2297-2304.
180. Mehnert, A., C. Lehmann, and U. Koch, *Prävalenz und Diagnostik psychischer Störungen in der Onkologie*. Der Onkologe, 2006. **12**(1): p. 18-26.
181. Kapfhammer, H.-P., *Depressive und Angststörungen bei Krebserkrankungen*. Der Nervenarzt, 2015. **86**(3): p. 291-301.
182. Weis, J. and H. Faller, *Psychosoziale Folgen bei langzeitüberlebenden einer Krebserkrankung*. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2012. **55**(4): p. 501-508.
183. Stark, D.P.H. and A. House, *Anxiety in cancer patients*. British journal of cancer, 2000. **83**(10): p. 1261.
184. Härter, M., et al., *Psychiatric disorders and associated factors in cancer: results of an interview study with patients in inpatient, rehabilitation and outpatient treatment*. European Journal of Cancer, 2001. **37**(11): p. 1385-1393.
185. Smith, H.R., *Depression in cancer patients: pathogenesis, implications and treatment*. Oncology letters, 2015. **9**(4): p. 1509-1514.
186. Weis, J. and A. Boehncke, *Psychische Komorbidität bei Krebserkrankungen*. Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz, 2011. **54**(1): p. 46-51.
187. Trill, M.D., *Anxiety and sleep disorders in cancer patients*. EJC supplements, 2013. **11**(2): p. 216.
188. Miovic, M. and S. Block, *Psychiatric disorders in advanced cancer*. Cancer, 2007. **110**(8): p. 1665-1676.
189. Shankar, A., et al., *Prevalence of depression and anxiety disorder in cancer patients: An institutional experience*. Indian journal of cancer, 2016. **53**(3): p. 432.
190. Lueboonthavatchai, P., *Prevalence and psychosocial factors of anxiety and depression in breast cancer patients*. Journal-Medical Association of Thailand, 2007. **90**(10): p. 2164.
191. Jacobsen, P.B. and H.S. Jim, *Psychosocial interventions for anxiety and depression in adult cancer patients: achievements and challenges*. CA: a cancer journal for clinicians, 2008. **58**(4): p. 214-230.
192. Deck, R. and E. Röckelein, *Zur Erhebung soziodemographischer und sozialmedizinischer Indikatoren in den rehabilitationswissenschaftlichen Forschungsverbänden*. DRV-Schriften, 1999. **16**: p. 84-102.
193. Morisky, D.E., L.W. Green, and D.M. Levine, *Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence*. Medical care, 1986: p. 67-74.
194. Hogan, T.P., A. Awad, and R. Eastwood, *A self-report scale predictive of drug compliance in schizophrenics: reliability and discriminative validity*. Psychological medicine, 1983. **13**(1): p. 177-183.
195. Mahler, C., et al., *Assessing reported adherence to pharmacological treatment recommendations. Translation and evaluation of the Medication Adherence Report Scale (MARS) in Germany*. Journal of evaluation in clinical practice, 2010. **16**(3): p. 574-579.
196. Thompson, K., J. Kulkarni, and A. Sergejew, *Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses*. Schizophrenia research, 2000. **42**(3): p. 241-247.
197. Ediger, J.P., et al., *Predictors of medication adherence in inflammatory bowel disease*. 2007, LWW.
198. Rapee, R.M., *Generalized anxiety disorder: A review of clinical features and theoretical concepts*. Clinical Psychology Review, 1991. **11**(4): p. 419-440.
199. Newman, M.G., et al., *Preliminary reliability and validity of the Generalized Anxiety Disorder Questionnaire-IV: A revised self-report diagnostic measure of generalized anxiety disorder*. Behavior Therapy, 2002. **33**(2): p. 215-233.
200. Spitzer, R.L., et al., *A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7*. Arch Intern Med, 2006. **166**(10): p. 1092-7.

201. Kroenke, K., et al., *An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4*. Psychosomatics, 2009. **50**(6): p. 613-621.
202. Kroenke, K., et al., *Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection*. Ann Intern Med, 2007. **146**(5): p. 317-25.
203. Lowe, B., et al., *Validation and standardization of the Generalized Anxiety Disorder Screener (GAD-7) in the general population*. Med Care, 2008. **46**(3): p. 266-74.
204. Swinson, R.P., *The GAD-7 scale was accurate for diagnosing generalised anxiety disorder*. Evid Based Med, 2006. **11**(6): p. 184.
205. Horne, R., J. Weinman, and M. Hankins, *The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication*. Psychology and health, 1999. **14**(1): p. 1-24.
206. Mahler, C., et al., *Patients' beliefs about medicines in a primary care setting in Germany*. Journal of evaluation in clinical practice, 2012. **18**(2): p. 409-413.
207. Horne, R., M. Hankins, and R. Jenkins, *The Satisfaction with Information about Medicines Scale (SIMS): a new measurement tool for audit and research*. BMJ Quality & Safety, 2001. **10**(3): p. 135-140.
208. Kroenke, K., R.L. Spitzer, and J.B. Williams, *The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure*. Journal of general internal medicine, 2001. **16**(9): p. 606-613.
209. Kroenke, K. and R.L. Spitzer, *The PHQ-9: a new depression diagnostic and severity measure*. Psychiatric annals, 2002. **32**(9): p. 509-515.
210. Herschbach, P., et al., *Fear of progression in chronic diseases: psychometric properties of the Fear of Progression Questionnaire*. Journal of psychosomatic research, 2005. **58**(6): p. 505-511.
211. Mehnert, A., et al., *Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors*. Psycho-Oncology: Journal of the Psychological, Social and Behavioral Dimensions of Cancer, 2009. **18**(12): p. 1273-1280.
212. Mehnert, A., et al., *Fear of progression in breast cancer patients--validation of the short form of the Fear of Progression Questionnaire (FoP-Q-SF)*. Zeitschrift fur Psychosomatische Medizin und Psychotherapie, 2006. **52**(3): p. 274-288.
213. Van der Feltz-Cornelis, C.M., et al., *A patient-doctor relationship questionnaire (PDRQ-9) in primary care: development and psychometric evaluation*. General hospital psychiatry, 2004. **26**(2): p. 115-120.
214. Zenger, M., et al., *Validation of the Patient-Doctor-Relationship Questionnaire (PDRQ-9) in a representative cross-sectional German population survey*. PLoS One, 2014. **9**(3).
215. Kawakami, K., et al., *Self-reported adherence to capecitabine on XELOX treatment as adjuvant therapy for colorectal cancer*. Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical Cancer Therapeutics, 2017. **25**(9): p. 1625-1631.
216. Jacobs, J.M., et al., *Treatment satisfaction and adherence to oral chemotherapy in patients with cancer*. Journal of Oncology Practice, 2017. **13**(5): p. e474-e485.
217. Geissler, J., et al., *Factors influencing adherence in CML and ways to improvement: Results of a patient-driven survey of 2546 patients in 63 countries*. Journal of cancer research and clinical oncology, 2017. **143**(7): p. 1167-1176.
218. Ali, E.E., et al., *Prevalence and determinants of adherence to oral adjuvant endocrine therapy among breast cancer patients in Singapore*. Asia-Pacific journal of oncology nursing, 2017. **4**(4): p. 283.
219. Tedla, Y.G. and L.E. Bautista, *Factors associated with false-positive self-reported adherence to antihypertensive drugs*. Journal of human hypertension, 2017. **31**(5): p. 320.
220. Brett, J., et al., *Factors associated with intentional and unintentional non-adherence to adjuvant endocrine therapy following breast cancer*. European journal of cancer care, 2018. **27**(1): p. e12601.
221. Bet, P.M., et al., *Current and remitted depression and anxiety disorders as risk factors for medication nonadherence*. The Journal of clinical psychiatry, 2015. **76**(9): p. e1114-21.

222. Stange, D., et al., *Medication complexity, prescription behaviour and patient adherence at the interface between ambulatory and stationary medical care*. European journal of clinical pharmacology, 2013. **69**(3): p. 573-580.
223. Tommelein, E., et al., *Accuracy of the Medication Adherence Report Scale (MARS-5) as a quantitative measure of adherence to inhalation medication in patients with COPD*. Annals of Pharmacotherapy, 2014. **48**(5): p. 589-595.
224. Dos Santos, M., et al., *Impact of anxio-depressive symptoms and cognitive function on oral anticancer therapies adherence*. Supportive Care in Cancer, 2019. **27**(9): p. 3573-3581.
225. Schneider, S.M., K. Hess, and T. Gosselin. *Interventions to promote adherence with oral agents*. in *Seminars in oncology nursing*. 2011. Elsevier.

## Appendix

---

### I Abkürzungsverzeichnis

BMQ	Beliefs about Medicines Questionnaire
CA	Karzinom
CML	Chronische myeloische Leukämie
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
DNS	Desoxyribonukleinsäure
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
GABA	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GAD-7	Generalized Disorder Scale-7
GAS	Generalisierte Angststörung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD	International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems
M	Mittelwert
MARS	Medication Adherence Report Scale
MEMS	Medication Event Monitoring System
mRNS	Boten-RNS (Ribonukleinsäure)
n	Anzahl
p	Signifikanzwert
PA-F-KF	Progredienzangst Fragebogen Kurzfassung
PDRQ-9	Fragebogen zur Arzt-Patienten-Beziehung
PHQ	Patient Health Questionnaire
r	Effektstärke
RKI	Robert-Koch-Institut
SD	Standardabweichung
SIMS	Satisfaction with Information about Medicines Scale
syn	synonym
TNM	Klassifikation von malignen Tumoren
TP	Thymidinphosphorylase
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation

## **II Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 Überblick über die verschiedenen Tumorentitäten .....	48
Abbildung 2 Stufen der Angstbelastung nach GAD- 7.....	53
Abbildung 3 Überblick über die verschiedenen Nebenwirkungen .....	58

## **III Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1 Aktuelle Studienlage zu oraler Chemotherapie mit Capecitabin .....	20
Tabelle 2 Adhärenz nach MARS-D.....	49
Tabelle 3 Erfassung einer Angststörung durch den Fragebogen GAD-7 .....	52
Tabelle 4 Adhärenz und soziodemografische Variablen .....	54
Tabelle 5 Angststörung und soziodemografische Variablen .....	54
Tabelle 6 Adhärenz und internistische Daten .....	56
Tabelle 7 Angststörung und internistische Daten .....	57
Tabelle 8 Nebenwirkungen .....	59
Tabelle 9 Korrelation zwischen GAD-7- und MARS-D-Scores .....	60

#### **IV Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich in erster Linie ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Csef sowie Herrn Dr. med. Hefner für die Überlassung meines Themas, die umfassende, freundliche Unterstützung und hilfreiche Betreuung bedanken ebenso wie für die wertvollen Anregungen und konstruktive Kritik.

Mein besonderer Dank gilt auch Herrn Dr. med. R. Schlag, Herrn Dr. med. B. Schöttker und Herrn Dr. med. J. Haas für ihre Hilfsbereitschaft bei der Datenerhebung in ihrer onkologischen Praxis in Würzburg.

Des Weiteren danke ich allen beteiligten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Medizinischen Klinik und Poliklinik II am Universitätsklinikum Würzburg, Schwerpunkt Internistische Onkologie sowie den beteiligten Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern in den onkologischen Abteilungen und Tageskliniken der allgemeinen Krankenhäuser in Schweinfurt, Lohr und Kitzingen.

Weiterhin möchte ich mich vor allem auch bei allen Patientinnen und Patienten bedanken, die Interesse gezeigt haben und sich die Zeit genommen haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Zuletzt möchte ich mich von ganzem Herzen bei meinen Eltern sowie meinem Bruder Andreas und meiner Schwester Alexandra bedanken, die mich nicht nur im Korrekturlesen und mit positiven Gedanken und Energie unterstützten, sondern mir auch in allen Lebenslagen mit Liebe und Hilfsbereitschaft zur Seite stehen.

## VI Publikationen

11/2017

Hefner J., Berberich S., Lanvers E., Sanning M., Steimer AK.,  
Kunzman V.

„New insights into frequency and contents of fear of cancer  
progression/recurrence (FOP/FCR) in outpatients with colorectal  
carcinoma (CRC) receiving oral capecitabine: a pilot study at a  
comprehensive cancer center“

09/2018

Hefner J., Berberich S., Lanvers E., Sanning M., Steimer AK.,  
Kunzman V.

„Patient-doctor relationship and adherence to capecitabine in  
outpatients of a German comprehensive cancer center“