

# Strategien zur Verbesserung der Einnahmetreue von Medikamenten

## Strategies to improve medication adherence

### Autoren

U. Laufs<sup>1</sup> M. Böhm<sup>1</sup> H. K. Kroemer<sup>2</sup> K. Schüssel<sup>3</sup> N. Griese<sup>4</sup> M. Schulz<sup>3,4,5,6</sup>

### Institut

<sup>1</sup> Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar  
<sup>2</sup> Institut für Pharmakologie, Abteilung Allgemeine Pharmakologie, Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald  
<sup>3</sup> Deutsches Arzneiprüfungsinstitut e.V. (DAPI), Eschborn  
<sup>4</sup> Geschäftsbereich Arzneimittel, ABDA – Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Berlin  
<sup>5</sup> Pharmakologisches Institut für Naturwissenschaftler, Goethe-Universität Frankfurt am Main  
<sup>6</sup> Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK), Eschborn

### Pharmakotherapie

#### Schlüsselwörter

- ▶ Einnahmetreue
- ▶ Therapietreue
- ▶ Compliance
- ▶ Pharmazeutische Betreuung
- ▶ Medikationsmanagement

#### Keywords

- ▶ adherence
- ▶ compliance
- ▶ concordance
- ▶ medication management
- ▶ pharmaceutical care

eingereicht 31.3.2011

akzeptiert 9.6.2011

#### Bibliografie

DOI 10.1055/s-0031-1281566  
 Dtsch Med Wochenschr 2011;  
 136: 1616–1621 · © Georg  
 Thieme Verlag KG Stuttgart ·  
 New York · ISSN 0012-0472

#### Korrespondenz

**Prof. Dr. med. Ulrich Laufs**  
 Klinik für Innere Medizin III  
 Kardiologie, Angiologie und  
 Internistische Intensivmedizin  
 Universitätsklinikum des  
 Saarlandes  
 66421 Homburg/Saar  
 Tel. 06841/162-3436/-1331  
 Fax 06841/162-1331  
 eMail ulrich@laufs.com

### Einleitung

Die steigende Anzahl älterer Patienten mit chronischen Erkrankungen ist eine Herausforderung für die medizinische Versorgung. Im Jahr 2050 wird ein Drittel der Einwohner Deutschlands älter als 65 Jahre sein, die Anzahl der über 80-Jährigen wird von 3,7 Millionen im Jahr 2005 auf mehr als 10 Millionen im Jahr 2050 ansteigen (www.destatis.de). Diese demographische Entwicklung wird begleitet von einem Anstieg chronischer Krankheiten, die alle eine dauerhafte Polypharmakotherapie erfordern. Gegenwärtig erhalten 30–40% aller deutschen Patienten über 65 Jahren vier oder mehr verschiedene Arzneimittel (Arzneiverordnungsreport 2010). Wahrscheinlich wird diese Zahl weiter ansteigen.

Die langfristige, regelmäßige und korrekte Einnahme von Arzneimitteln ist bei chronischen Krankheiten eine wesentliche Voraussetzung für den Therapieerfolg. Bei vielen Dauertherapien wurden aber nur Einnahme-Raten um 50% ermittelt [2,5,12,19,31]. Eine unzureichende Einnahmetreue mindert die Effektivität evidenzbasierter Therapien [15]. So wird vermutet, dass etwa zwei Drittel der vermeidbaren stationären Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz und KHK auf eine schlechte Adhärenz zurückzuführen sind [9,13].

Abgesehen von möglichen Wirksamkeitsverlusten und Krankenhausaufenthalten ist Non-Compliance mit häufigen Arztbesuchen, längeren Behandlungszeiten sowie Produktivitätsverlust assoziiert. In Deutschland werden die direkten und indirekten Kosten der Non-Compliance auf 7,5–10 Milliarden Euro jährlich geschätzt.

#### kurzgefasst

**Insbesondere bei älteren Patienten mit Polypharmazie kann eine Verbesserung der Einnahmetreue die Effektivität der Pharmakotherapie steigern und Kosten senken.**

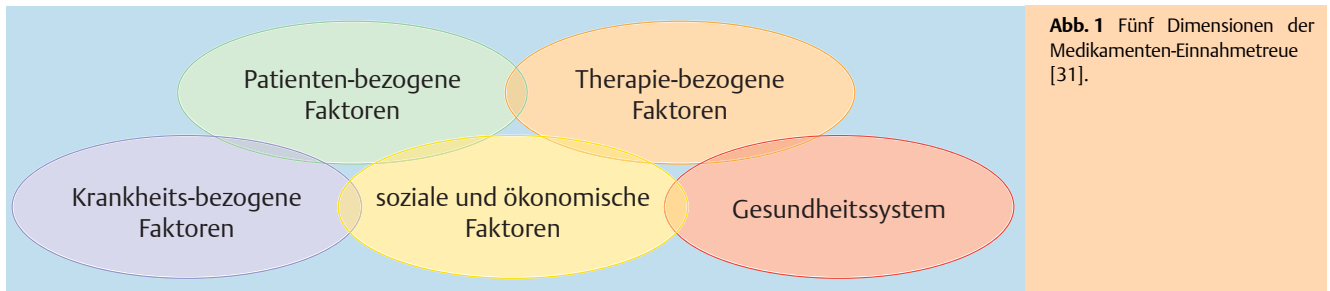
**Tab. 1** Direkte und indirekte Methoden zur Quantifizierung der Einnahmetreue.

Methoden	Beispiele
<i>direkt</i>	Messung der Wirkstoff-/Metabolit-Konzentration in Plasma oder Urin
<i>indirekt</i>	Tablettenzählen Patiententagebücher Patientenbefragungen/Selbstauskunft Medikationsdateien, -profil Verordnungsdatenanalysen elektronisches Monitoring

### Quantifizierung der Einnahmetreue

Die Einnahmetreue kann durch direkte oder indirekte Methoden gemessen werden (Tab. 1). Direkte Methoden wie Bestimmung der Serum- oder Urinkonzentrationen des Wirkstoffes oder spezifischer Metabolite können quantitative Daten liefern. In der täglichen Routine sind sie jedoch meist nicht anwendbar, und es stehen nicht für alle Wirkstoffe Analyseverfahren zur Verfügung. Zudem kann zwar die Einnahme bewiesen werden, jedoch geben die Messwerte in Abhängigkeit von der Halbwertszeit nur einen Hinweis zur Einnahmetreue der letzten Stunden bzw. Tage vor der Blutentnahme.

Zu den indirekten Methoden gehören Befragungen, Zählen der übrig gebliebenen Tabletten nach einem definierten Zeitraum, Quantifizierung anhand patientenindividueller Medikationsdateien in der Apotheke oder anhand von Verordnungs- bzw. Arzneimittelabrechnungsdaten, elektronisches Monitoring und Aufzeichnungen der Patienten. Indirekte Methoden überschätzen häufig die Einnahmetreue. Eine elektronische Registrierung des Öffnens und Schließens eines Behältnisses oder des Ausdrückens aus einem Blister sind wertvolle technische Ent-



wicklungen. Sie sind allerdings kein Garant, dass die entnommene Medikation auch tatsächlich eingenommen wurde. Eine zuverlässige Einschätzung der Einnahmetreue ist schwierig und wird am ehesten durch eine Kombination verschiedener Messmethoden möglich [2, 19, 31].

### Einflussfaktoren der Einnahmetreue

Um die Einnahmetreue zu verbessern, sollten die individuellen Gründe für eine Non-Adhärenz bekannt sein. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) beschreibt fünf Gruppen von Einflussfaktoren (Dimensionen), welche die Medikamenten-Adhärenz beeinflussen [31] (Abb. 1).

So ist Nicht-Adhärenz unter anderem assoziiert mit niedrigem Bildungsniveau des Patienten sowie dem familiären Hintergrund. Kostenfaktoren (Zuzahlungen, fehlende Erstattung für Medikamente) können die Adhärenz ebenfalls negativ beeinflussen. Neurologische und psychiatrische Krankheiten einschließlich Demenz erhöhen das Risiko einer verminderten Medikamenten-Einnahmetreue. Vor allem Depressionen – auch schon in subklinischer Ausprägung – sind stark mit verminderter Einnahmetreue assoziiert [6, 10, 27].

Darüber hinaus ist die Adhärenz abhängig von der Wahl der verordneten Wirkstoffe. Das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen, wie z.B. Reizhusten bei ACE-Hemmern oder Myopathie bei Statinen, kann die Einnahmetreue der verschriebenen Medikamente reduzieren.

Bei den Patienten-bezogenen Faktoren kann man zwischen beabsichtigter und unbeabsichtigter Nicht-Adhärenz unterscheiden. Bei der beabsichtigten Nicht-Adhärenz vermeidet der Patient die Einnahme des Medikaments bewusst, beispielsweise aufgrund fehlender Überzeugung, dass das Medikament einen Nutzen hat, oder wegen Angst vor Nebenwirkungen. Die Einnahmetreue ist höher, wenn der Patient seine Krankheit akzeptiert, wenn er seinem Arzt vertraut und er von der Wirksamkeit der verordneten Therapie überzeugt ist. Bei der unbeabsichtigten Nicht-Adhärenz spielen beispielsweise Vergesslichkeit (Nachlassen der kognitiven Fähigkeiten mit dem Alter) oder unpassende Alltagsabläufe (Vergessen der Einnahme im Urlaub oder an Wochenenden [drug holidays]) eine Rolle. Beeinträchtigungen visueller oder motorischer Fertigkeiten, zum Beispiel beim Öffnen der Packung oder Anwenden der Medikamente (z.B. Pulverinhalatoren oder Insulin-Pens), können ebenfalls die Einnahmetreue beeinträchtigen. In Tab. 2 werden die Einflussfaktoren auf die Einnahmetreue zusammengefasst.

**Tab. 2** Einflussfaktoren auf die Einnahmetreue von Medikamenten.

Einflussfaktor	Ausprägung
sozial und ökonomisch	finanzielle Situation und kultureller Hintergrund, Bildungsstand und Alter, Entfernung von der Arztpraxis/Apotheke
systembedingt	Arzt-Patienten-, Apotheker-Patienten-Verhältnis, Ausbildung der Heilberufler, Systemkapazität, Dauer der Beratung, Arzneimitteldistribution, Kostenerstattung
krankheitsbedingt	Schweregrad der Symptome, Leidensdruck, Progressionsrate, Komorbidität, Verfügbarkeit wirksamer Therapien
therapiebedingt	Komplexität des Therapieschemas, Behandlungsdauer, häufige Anpassungen des Therapieschemas, unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), früheres Therapieversagen
patientenbedingt	Angst vor UAW, Motivation, Erwartungen, Vergesslichkeit, Wissen über Erkrankung / Arzneimittel

### Bedeutung der Adhärenz am Beispiel kardiovaskulärer Erkrankungen

Eine bevölkerungsbasierte Analyse von Sokol et al. bei 137277 Patienten unter 65 Jahren zeigte eine klare Korrelation von Krankenhausaufnahmen mit der Einnahmetreue bei Patienten mit Diabetes, Hypertonie, Hypercholesterinämie und chronischer Herzinsuffizienz [30]. Eine hohe Einnahmetreue ging mit niedrigeren krankheitsbedingten Kosten einher. Ähnliche Ergebnisse zeigt die Heart-and-Soul-Studie: Bei Studienpatienten mit einer niedrigen Einnahmetreue, definiert als die Einnahme von  $\leq 75\%$  der verschriebenen Medikation laut Selbstausskunft (8,2% von 1015 Patienten), war die Wahrscheinlichkeit in den folgenden 3,9 Jahren ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden signifikant höher (22,9 vs. 13,8%). Nicht-Adhärenz blieb auch nach Adjustierung für den Schweregrad der Erkrankung und Risikofaktoren prädiktiv [11].

Analysen sind auch für einzelne Medikamenten-Klassen möglich. Am Beispiel der Lipidsenker zeigte sich, dass 68% der Patienten mit Gallensäureresorptionshemmern, 55% der Patienten mit Niacin, 40% der Patienten mit Fibraten, 33% der Patienten mit Ezetemib und 29% der Patienten mit Statinen ihre lipidsenkende Therapie bereits nach einem Jahr abbrechen [17]. Eine Untersuchung bei 54094 neu auf Statine eingestellten Patienten in den Niederlanden zeigte, dass eine längere Persistenz hinsichtlich der Statin-Einnahme mit einer um 30% reduzierten Wahrscheinlichkeit für einen akuten Herzinfarkt einher ging [24]. Ähnliche Daten wurden in einer kanadischen Studie erhoben, bei der 31455 Patienten nach

Herzinfarkt eingeschlossen waren. Eine hohe Medikamenten-Einnahmetreue für Statine war mit einer signifikanten Reduktion der Mortalität verbunden [25]. In einer retrospektiven Kohortenstudie einer „Health Maintenance Organisation“ in Israel mit 229918 erwachsenen Patienten korrelierte die Gesamtsterblichkeit in der Primär- und in der Sekundärprävention eng mit der Adhärenz der Statintherapie (HR für Patienten mit < 10% der Behandlungstage: 0,53 [95%-Konfidenzintervall (KI) 0,47–0,58] im Vergleich zu einer Einnahme an  $\geq 90\%$  der Tage) [28].

#### kurzgefasst

**Eine schlechte Einnahmetreue ist mit kardiovaskulären Ereignissen und erhöhter Mortalität assoziiert.**

### Das „Healthy adherer“-Phänomen

Systematische Analysen von randomisierten klinischen Studien zeigen, dass eine gute Einnahmetreue nicht nur in der Verum-, sondern auch in der Placebogruppe mit einer niedrigeren Sterblichkeit einhergeht [29]. Ein Beispiel ist die Analyse der CHARM-Studie, bei der die Auswirkungen des AT<sub>1</sub>-Antagonisten Candesartan bei 7599 Patienten mit Herzinsuffizienz beurteilt wurden [13]. Eine gute Adhärenz wurde definiert als die Einnahme von mehr als 80% der verordneten Dosen; sie korrelierte mit einem niedrigeren Sterblichkeitsrisiko. Die Analyse zeigt, dass die Bedeutung der Einnahmetreue für das Sterblichkeitsrisiko wesentlich größer war als die Einnahme des Wirkstoffes. Die Bedeutung der Einnahmetreue für kardiovaskuläre Ereignisse und Tod zeigte sich nicht nur in der Verum-, sondern auch in der Placebogruppe [13]. Diese Beobachtungen unterstützen das Konzept des „Healthy adherer“-Effektes, wonach die Einnahmetreue einen Indikator für ein insgesamt besseres Gesundheitsverhalten darstellt.

Es besteht die Hypothese, dass Personen, die ihre Therapieempfehlungen sorgfältiger einhalten, auch ansonsten einen gesünderen Lebensstil führen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie wurde zum Beispiel die Beziehung zwischen Statin-Adhärenz und dem Auftreten nichtmedikamentös verursachter Unfälle und Krankheiten untersucht. Die regelmäßige Einnahme von Statinen ging mit weniger Verkehrs- und Arbeitsunfällen einher [7].

Zusammengefasst zeigen diese Daten, dass eine verminderte Einnahmetreue eine Patientengruppe mit hohem Gesundheitsrisiko identifiziert. Dieser Indikator wird in aktuellen präventiven Ansätzen nur unzureichend erfasst und berücksichtigt. Die Identifikation von Patienten mit geringer Einnahmetreue ist eine Chance, präventive Ressourcen besser zu fokussieren und die Morbidität der Betroffenen durch gezielte Maßnahmen zu senken. Gleichzeitig muss aber betont werden, dass für den Risikofaktor „schlechte Einnahmetreue“ wie für andere Risikofaktoren gilt, dass die Assoziation eines Risikofaktors mit negativen Ereignissen noch nicht automatisch bedeutet, dass diese Ereignisse durch Behandlung des Risikofaktors verhindert werden können. Die Annahme, dass eine Intervention zur Verbesserung der Einnahmetreue positive Effekte haben, kann daher nur in prospektiven Studien überprüft werden.

### Interventionen, um die Einnahmetreue zu verbessern

Eine Steigerung der Medikamenten-Einnahmetreue könnte einen größeren Nutzen für die Gesundheit der Bevölkerung darstellen als die Entwicklung neuer Wirkstoffe [14]. In Studien wurde daher eine Vielzahl von Interventionen zur Verbesserung der Compliance getestet. Diese reichten von einfachen Anpassungen des Einnahmeplans bis zu komplexen, multidisziplinären Interventionen. Mittelfristig besteht die Chance, dass eine individuellere Diagnostik mit Vorhersage und Vermeidung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) und damit einer Verbesserung der Adhärenz einhergehen kann. Allerdings lassen bislang das Fehlen eines methodischen Goldstandards zur Quantifizierung der Adhärenz, die häufig zu klein ausgelegten Studien (fehlende Power), widersprüchliche Studienergebnisse sowie die Verschiedenartigkeit der bisher getesteten Interventionen keine definitiven und allgemein gültigen Rückschlüsse über erfolgreiche bzw. nicht erfolgreiche Konzepte zu [14, 19]. Nach wie vor ist weltweit keine einzige Studie publiziert, welche die Effektivität einer Maßnahme zur Verbesserung der Einnahmetreue auf klinische Ereignisse dokumentiert.

Es scheint sinnvoll, sich auf Patienten zu konzentrieren, die mit einer Therapie beginnen oder nicht adhären sind, da hier die größten Effekte erzielt werden können [18]. Je nach Muster und Ursache der Nicht-Adhärenz sind vermutlich unterschiedliche Interventionen zielführend. Bei beabsichtigter Nicht-Adhärenz sind in der Regel kommunikative Maßnahmen (zum Beispiel Aufklärung über den Nutzen der Therapie), bei unbeabsichtigter Nicht-Adhärenz ist eine Beeinflussung des Patientenverhaltens angebracht (Hilfsmittel, die an die Arzneimittelaufnahme erinnern oder diese vereinfachen wie Aufkleber, Einbindung der Arzneimittelaufnahme in Alltagsroutinen oder eine Vereinfachung der Darreichung [z.B. durch Dosetten]). Dementsprechend zeigten bisher komplexere Interventionen, die sowohl aus kommunikativen Elementen als auch aus Hilfsmitteln zur Verbesserung der Arzneimittelaufnahme bestanden, konsistentere Effekte auf die Verbesserung der Adhärenz, als Interventionen, die aus einer einfachen Strategie bestanden [14, 18, 19]. Zudem gibt es keine Evidenz, dass eine geringe Einnahmetreue „geheilt“ werden kann. Daher erscheinen bei chronischer Medikamenteneinnahme häufige und dauerhafte Interventionen notwendig, um die Adhärenz nachhaltig zu verbessern [14, 20].

Im Folgenden werden verschiedene Aspekte von Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz vorgestellt. Diese Interventionen umfassen die individuelle Beratung (sowohl persönlich als auch telefonisch, durch Arzt und Apotheke sowie unter Einsatz umfassender Schulungsprogramme), Anpassungen der Arzneimitteltherapie und Nutzung von Hilfsmitteln sowie Kombinationen aus verschiedenen Elementen.

#### kurzgefasst

**Vielschichtige Interventionen, die kommunikative (Beratung zu Arzneimitteln) mit verhaltensmodifizierenden Maßnahmen (Hilfsmitteln zur Erinnerung an Arzneimittelanwendung oder Vereinfachung des Einnahmeschemas) kombinieren, sind in der Regel zur Verbesserung der Einnahmetreue erfolgversprechender als einfache Maßnahmen. Eine dauerhafte Intervention ist notwendig, um nachhaltige Erfolge zu erzielen.**

## Individuelle Beratung

Eine ausführliche Beratung bis hin zur Schulung über die Therapie und die zugrunde liegende Erkrankung kann die Adhärenz deutlich verbessern. Ein Dialog zu Vor- und Nachteilen jedes verschriebenen Arzneistoffs während des Beratungsgesprächs ist die Basis für eine Konkordanz [14, 16].

Die Vorstellung des Patienten von einer adäquaten Adhärenz kann deutlich von der des Heilberufers abweichen [13]. Motivierende Gesprächsführung ist notwendig, um in einer offenen Beratung die geeignete Therapie festzulegen. Die Ängste des Patienten sind hierbei ebenso einzubeziehen wie Erfolgchancen der Behandlung und soziale Belastungen [16, 22]. Dem Wunsch des Patienten sollte hierbei eine große Bedeutung eingeräumt werden. Einnahmeempfehlungen sollten dem Patienten schriftlich mitgegeben werden. Apotheker, Pflegepersonal und Familie sollten in den Prozess eingebunden werden. Zusätzlich zu Informationen hinsichtlich der Wirkungsweise, Dosierung und Einnahmezeit der Medikation sollten Patient und Betreuungsperson/Pfleger auch über die Wahrscheinlichkeit möglicher Neben- und Wechselwirkungen informiert werden. Die Adhärenz sollte bei jedem Behandlungstermin möglichst praxisnah thematisiert werden: Beispielsweise kann der Patient aufgefordert werden, seine Arzneimittelschachteln zum Gespräch mitzubringen, um den Medikamentenverbrauch gemeinsam zu kontrollieren und zu besprechen. In einigen Studien wird Vergesslichkeit als ein wichtiger Faktor benannt, der zu schlechter Adhärenz führt. Individuelle Beratung kann diese Vergesslichkeit mindern, dies ist jedoch lediglich ein vorübergehender Effekt [8].

Auch Apotheker können bei der Förderung der Einnahmetreue eine wichtige Rolle übernehmen. So können die Therapieempfehlungen des Arztes noch einmal wiederholt, unterstützt und um spezifisch pharmazeutische Inhalte ergänzt werden. Von verschiedenen Ärzten gleichzeitig verordnete Arzneimittel können mit dem Patienten besprochen, und es sollten gezielt Hinweise gegeben werden, die die Anwendung der Arzneimittel erleichtern – was insbesondere bei komplexeren Darreichungsformen relevant ist.

Im Rahmen von Programmen zur pharmazeutischen Betreuung wurden vielschichtige Interventionen im Hinblick auf die Verbesserung der Einnahmetreue getestet. Murray et al. untersuchten den Effekt einer pharmazeutischen Intervention bei Herzinsuffizienz-Patienten mit niedrigem Einkommen und sozialen Problemen [21]. Nach einer initialen Arzneimittelanamnese durch den Pharmazeuten fand die Arzneimittelabgabe alle 2 Monate statt. Dabei wurden den Patienten jeweils mündlich und schriftlich Informationen zu den eingenommenen Arzneimitteln gegeben. Die Adärenz war in der Interventionsgruppe nach 9 Monaten mit 79% signifikant höher als in der Kontrollgruppe mit 68%. Zudem waren Notfallbehandlungen und Krankenhauseinweisungen reduziert. Nach Ende der Studienintervention sank die Einnahmetreue der Patienten wieder ab.

In einer randomisierten Studie von Wu et al. wurde der Effekt einer regelmäßigen telefonischen Beratung durch Apotheker bei 442 chronisch Kranken mit reduzierter Adhärenz und Polypharmazie untersucht. Als primärer Endpunkt wurde nachgewiesen, dass die pharmazeutische Beratung die Einnahmetreue verbesserte und die Mortalität der Patienten um 41% reduzierte [32].

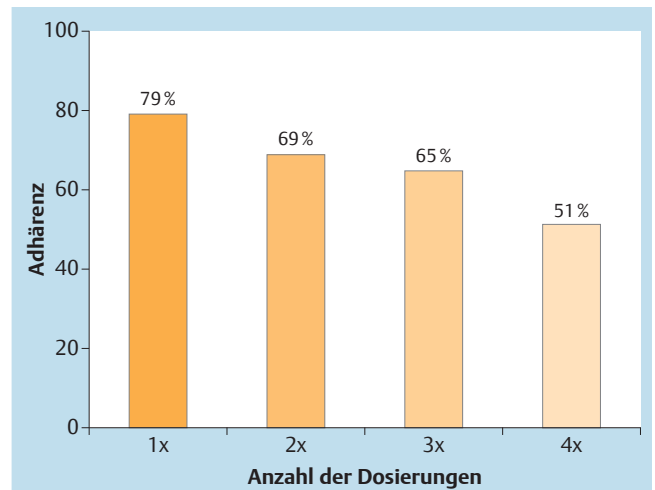


Abb. 2 Die Anzahl der Dosierungen korreliert mit der Einnahmetreue [4].

In einer Studie von Lee et al. [20] wurden Patienten, die vier oder mehr Medikamente dauerhaft einnahmen, intensiv durch Apotheker betreut. 200 ältere Patienten ( $\geq 65$  Jahre) mit durchschnittlich  $9 \pm 3$  Medikamenten zur Behandlung chronischer Krankheiten wurden eingeschlossen. Die durchschnittliche Adhärenz (ermittelt durch „pill-count“) lag zu Beginn der Studie bei 61%. Alle Patienten nahmen an einer 6-monatigen Interventionsphase teil. Zu Beginn fand ein ausführliches Beratungsgespräch zu den eingenommenen Arzneimitteln statt, und danach alle 2 Monate eine patientenindividuelle Beratung. Die Medikamente wurden jeweils für die Dauer von zwei Monaten in patientenindividuellen Blisterverpackungen abgegeben. Die Packungen waren mit Etiketten versehen, auf denen die Verordnungen inkl. Einnahmehinweisen aufgedruckt waren. Bei den Beratungsgesprächen wurden die verbliebenen Medikamente zurückgegeben und gezählt. Nach der 6-monatigen Interventionsphase war die Einnahmetreue auf 97% angestiegen. Die verbesserte Einnahmetreue war assoziiert mit Verbesserungen des systolischen Blutdrucks und der LDL-Cholesterinwerte. Nach dem Ende der Interventionsphase wurden die verbliebenen 159 Patienten in der Studie randomisiert. Sie wurden entweder der Kontrollgruppe zugeteilt, in welcher sie zur üblichen Versorgung mit Arzneimitteln wie vor Beginn der Studie zurückkehrten oder verblieben in der Interventionsgruppe, in welcher sie weiterhin alle 2 Monate individuelle Beratung durch einen Pharmazeuten und die Arzneimittel in Blisterverpackungen erhielten. Nach Absetzen der Intervention in der Kontrollgruppe sank die Adhärenz nach weiteren 6 Monaten auf beinahe das Ausgangsniveau ab (69%), während sie in der Interventionsgruppe dauerhaft erhöht blieb (95%) [20]. Zusammengefasst zeigen die Studien, dass Patienten-individuelle Programme die Einnahmetreue deutlich verbessern können; der Effekt ist jedoch nur für die Dauer der Intervention nachweisbar; d.h. es sind langfristige Strategien erforderlich.

## Anpassungen der Arzneimitteltherapie

### Anzahl der täglichen Einzeldosen

Die Anzahl der täglichen Einzeldosen bzw. der täglichen Einnahmefrequenz spielt eine wichtige Rolle für die Adhärenz und Persistenz [4, 23]. Ein Review von 76 klinischen Studien, die zwischen 1986 und 2000 veröffentlicht wurden, analysierte die Einnahmetreue anhand von Daten, die durch elektronisches

Monitoring geliefert wurden (Abb. 2). Die Daten waren derart zusammengefasst, dass die durchschnittliche Einnahmetreue bei einer Einnahmefrequenz von 1-mal täglich bis 4-mal täglich bewertet werden konnte. Die Zahl der Tages-Dosen korrelierte eng mit einer abnehmenden Adhärenz:  $79 \pm 14\%$  bei einer täglichen Einnahme,  $69 \pm 15\%$  bei zweimaliger Einnahme täglich,  $65 \pm 16\%$  bei dreimaliger Einnahme und  $51 \pm 20\%$  bei viermaliger täglicher Medikamenten-Einnahme ( $p < 0,001$  für den Vergleich 1-mal vs. 4-mal täglich) [4]. Eine Reduzierung der Anzahl der Tabletten – unabhängig von den Wirkstoffen – ist daher eine wichtige Maßnahme um eine bessere Adhärenz zu erreichen.

### Fixkombinationen

Feste Kombinationspräparate, z.B. bei der Behandlung von Bluthochdruck, können die Anzahl der täglich einzunehmenden Tabletten reduzieren und daher die Adhärenz verbessern. Eine Analyse von neun klinischen Studien verglich 11925 Patienten, die Fixkombinationen einnahmen, mit 8317 Patienten, die Einzel-Präparate erhielten. Durch Fixkombinationspräparate wurde das relative Risiko der Nicht-Adhärenz um 26% reduziert [1]. Kombinationspräparate könnten daher bei Patienten mit chronischen Erkrankungen eingesetzt werden, um die Einnahmetreue zu steigern.

Es wurde weiterhin vorgeschlagen, verschiedene Wirkstoffe wie Acetylsalicylsäure, ACE-Inhibitoren, einen Betablocker, ein Statin, ein Diuretikum und Folsäure in einer „poly-pill“ zu kombinieren. Der Beweis für den klinischen Nutzen solcher Fixkombinationen muss jedoch erst noch erbracht werden. Zudem gibt es gegenwärtig keinen klaren Konsens, welche Substanzen miteinander kombiniert werden sollten, um eine optimale Prävention zu erreichen. So ist beispielsweise umstritten, ob Folsäure für die Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen wirksam ist [26]. Zu beachten ist auch, dass bei Unverträglichkeit einer Komponente die Einnahme der gesamten Kombinationstherapie gefährdet ist.

Eine randomisierte indische Studie zur Primärprävention verglich die unterschiedlichen Effekte einer Kombinationstabelle, die niedrige Dosierungen von Hydrochlorothiazid (12,5 mg), Atenolol (50 mg), Ramipril (5 mg), Simvastatin (20 mg) und Acetylsalicylsäure (100 mg) enthielt, mit der separaten Gabe der Wirkstoffe. Diese Kombi-Tablette wurde gut vertragen und zeigte gegenüber der separaten Verabreichung keine schlechteren Werte bezüglich Blutdrucksenkung oder Herzfrequenz (ein Indikator für Betablockade). Das Medikament senkte zwar das LDL-Cholesterin und 11-Dehydro-Thromboxan B<sub>2</sub>, jedoch in etwas geringerem Umfang als bei alleiniger Gabe von Simvastatin oder Acetylsalicylsäure. Unterschiede in der Wirkung der Polypillen bleiben teilweise ungeklärt. Die Daten sind aber richtungsweisend zur Entwicklung neuer prospektiver Studien, die die Bedeutung der Polypillen für die Vorbeugung kardiovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren untersuchen können [33].

### Hilfsmittel – Individuell gestellte Arzneimittel

Patientenbezogen abgepackte Arzneimittel, wie z.B. zeitspezifische Unit- oder Multi-dose-Systeme, die die individuelle Medikation des Patienten enthalten, könnten die Einnahmetreue bei Patienten mit unbeabsichtigter Nicht-Adhärenz verbessern. So stellen patientenbezogen abgepackte Wochen-Blister neben einer individuellen Beratung einen Teil der erfolgreichen Intervention in der Studie

von Lee et al. dar [20]. Patientenindividuell gestellte Arzneimittel könnten auch bei Risikopatienten dazu beitragen, die Arzneimitteltherapiesicherheit zu erhöhen: Eine Auswertung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ergab, dass diese Ereignisse nicht so sehr durch die Einnahme verschiedener Medikamente als solche verursacht wurden, sondern vielmehr durch falsche Dosierung oder Einnahmezeitpunkte [3].

### Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Eine reduzierte Einnahmetreue ist mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert.
- ▶ Die Anzahl älterer Patienten mit chronischen Erkrankungen und Mehrfachmedikation (Polypharmakotherapie) nimmt zu und stellt eine zentrale Herausforderung dar.
- ▶ Eine individuelle Beratung und Hilfsmittel zur Erleichterung der Medikamenteneinnahme (zum Beispiel Unit-Dose-Systeme) könnten die Einnahmetreue verbessern. Eine reduzierte Einnahmetreue ist in der Regel nicht „heilbar“; eine dauerhafte Implementierung solcher Maßnahmen ist notwendig.
- ▶ Es existieren nur unzureichende prospektive Studien mit klinischen Endpunkten zur Evaluation der Wirksamkeit einer Verbesserung der Einnahmetreue. Nur randomisierte Studien können den „Healthy adherer“-Effekt quantifizieren und die Basis für Therapieempfehlungen darstellen.
- ▶ Eine strukturierte Zusammenarbeit von Ärzten und Apothekern bietet Chancen, patientenindividuelle Konzepte zur Verbesserung der Einnahmetreue zu evaluieren und umzusetzen.

**Autorenerklärung:** Es bestehen keine finanziellen Abhängigkeiten oder Interessenskonflikte der Autoren.

### Glossar

Compliance = Einhaltung der Therapievorgaben durch den Patienten

Adhärenz (Adherence; Einnahmetreue) = Einhaltung der *gemeinsam* von Patient und Behandlungsteam gesetzten Therapiemaßnahmen

Konkordanz (Concordance) = Übereinstimmung der Therapieziele und -maßnahmen des Patienten und des Behandlungsteams

Persistenz (Persistence) = Zeitraum zwischen dem Beginn und dem Abbruch der Therapie durch den Patienten

## Literatur

- 1 Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 713–719
- 2 Baroletti S, Dell'Orfano H. Medication adherence in cardiovascular disease. *Circulation* 2010; 121: 1455–1458
- 3 Bates DW, Miller EB, Cullen DJ et al. Patient risk factors for adverse drug events in hospitalized patients. ADE Prevention Study Group. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2553–2560
- 4 Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296–1310
- 5 Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox—medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med* 2010; 362: 1553–1555
- 6 DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2101–2107
- 7 Dormuth CR, Patrick AR, Shrank WH et al. Statin adherence and risk of accidents: a cautionary tale. *Circulation* 2009; 119: 2051–2057
- 8 Düsing R, Handrock R, Klebs S, Tousset E, Vrijens B. Impact of supportive measures on drug adherence in patients with essential hypertension treated with valsartan: the randomized, open-label, parallel group study VALIDATE. *J Hypertens* 2009; 27: 894–901
- 9 Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* 2008; 168: 847–854
- 10 Gehi A, Haas D, Pipkin S, Whooley MA. Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2508–2513
- 11 Gehi AK, Ali S, Na B, Whooley MA. Self-reported medication adherence and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1798–1803
- 12 Glader EL, Sjolander M, Eriksson M, Lundberg M. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke. *Stroke* 2010; 41: 397–401
- 13 Granger BB, Swedberg K, Ekman I et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 2005; 366: 2005–2011
- 14 Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2008. CD000011
- 15 Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication adherence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3028–3035
- 16 Julius RJ, Novitsky Jr MA, Dubin WR. Medication adherence: a review of the literature and implications for clinical practice. *J Psychiatr Pract* 2009; 15: 34–44
- 17 Kamal-Bahl SJ, Burke T, Watson D, Wentworth C. Discontinuation of lipid modifying drugs among commercially insured United States patients in recent clinical practice. *Am J Cardiol* 2007; 99: 530–534
- 18 Kripalani S, Yao X, Haynes RB. Interventions to enhance medication adherence in chronic medical conditions: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007; 167: 540–550
- 19 Laufs U, Rettig-Ewen V, Bohm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J* 2011; 32: 264–268
- 20 Lee JK, Grace KA, Taylor AJ. Effect of a pharmacy care program on medication adherence and persistence, blood pressure, and low-density lipoprotein cholesterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 2563–2571
- 21 Murray MD, Young J, Hoke S et al. Pharmacist intervention to improve medication adherence in heart failure: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 714–725
- 22 Ogedegbe G, Chaplin W, Schoenthaler A et al. A practice-based trial of motivational interviewing and adherence in hypertensive African Americans. *Am J Hypertens* 2008; 21: 1137–1143
- 23 Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997; 20: 1512–1517
- 24 van Penning-Beest FJ, Termorshuizen F, Goettsch WG, Klungel OH, Kasstelein JJ, Herings RM. Adherence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%: a cohort study. *Eur Heart J* 2007; 28: 154–159
- 25 Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction. *JAMA* 2007; 297: 177–186
- 26 Reddy KS. The preventive polypill – much promise, insufficient evidence. *N Engl J Med* 2007; 356: 212
- 27 Rieckmann N, Gerin W, Kronish IM et al. Course of depressive symptoms and medication adherence after acute coronary syndromes: an electronic medication monitoring study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2218–2222
- 28 Shalev V, Chodick G, Silber H, Kokia E, Jan J, Heymann AD. Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 2009; 169: 260–268
- 29 Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR et al. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 2006; 333: 15
- 30 Sokol MC, McGuigan KA, Verbrugge RR, Epstein RS. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521–530
- 31 World Health Organization. Adherence to long-term therapies. Evidence for action <http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>, 2003
- 32 Wu JY, Leung WY, Chang S et al. Effectiveness of telephone counseling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 333: 522–525
- 33 Yusuf S, Pais P, Afzal R et al. Effects of a polypill (Polycap) on risk factors in middle-aged individuals without cardiovascular disease (TIPS): a phase II, double-blind, randomised trial. *Lancet* 2009; 373: 1341–1351