

– – – Rubrik Apothekenpraxis – – –

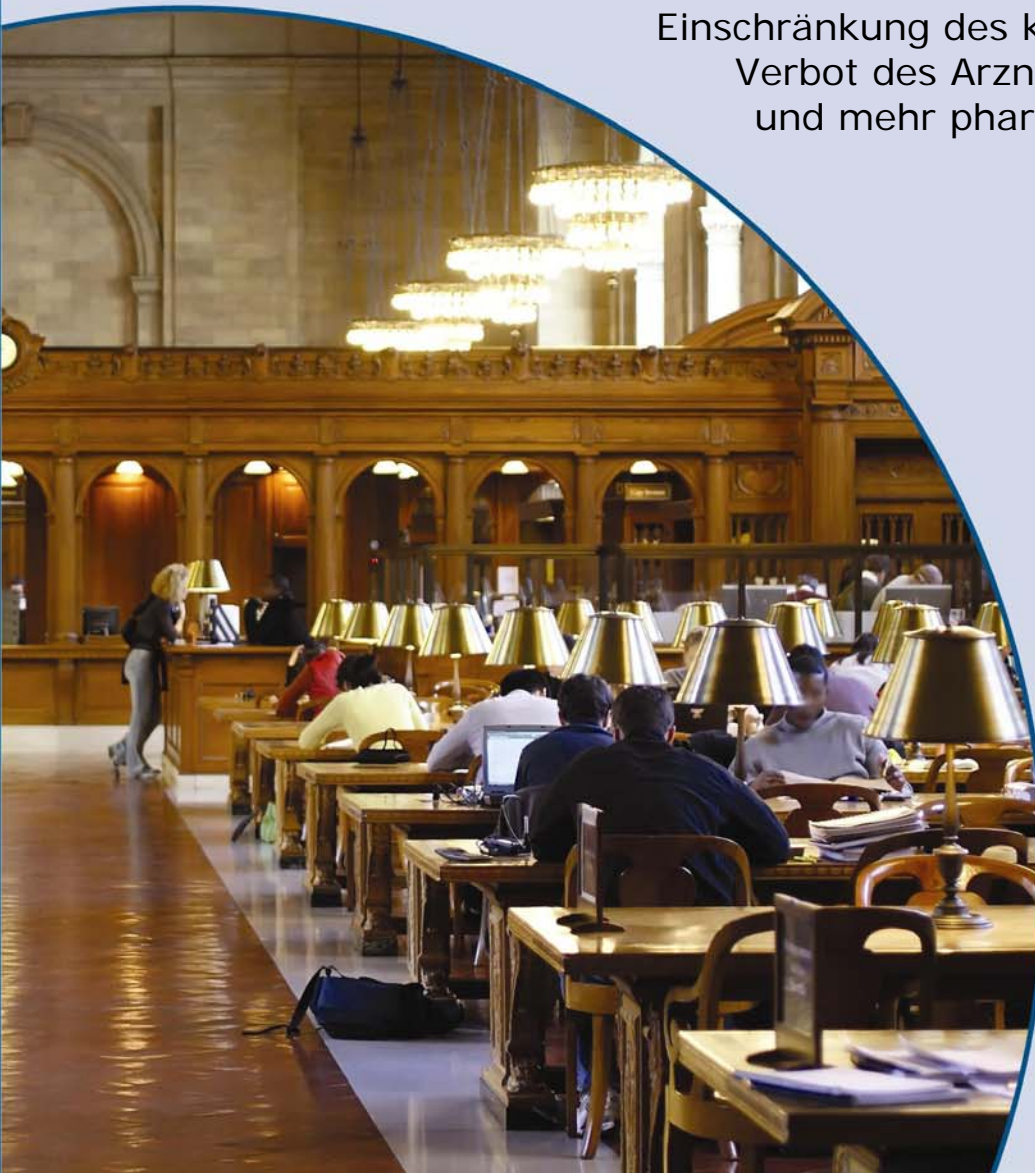
Fortbildungstelegramm Pharmazie

Zertifizierte Fortbildung

FORTE-PHARM

Non-Compliance bei Arzneimitteltherapie.

Besserung durch
Einschränkung des konsequenten Aut-Idem,
Verbot des Arzneimittel-Versandhandels
und mehr pharmazeutische Betreuung.



Epidemiologie
Risikofaktoren

Erkennung
Interventionen

Non-Compliance bei Arzneimitteltherapie.

Wie strukturelle Barrieren im Gesundheitswesen und fehlende Betreuung das Leben chronisch kranker Patienten gefährden. Ein Plädoyer gegen konsequentes Aut-Idem, für mehr pharmazeutische Betreuung und für ein Verbot des Versandhandels mit Arzneimitteln.

Prof. Dr. Georg Kojda
Fachpharmakologe DGPT,
Fachapotheker für Arzneimittelinformation
Institut für Pharmakologie und klinische Pharmakologie
Universitätsklinikum, Heinrich-Heine-Universität
Moorenstr. 5, 40225 Düsseldorf
kojda@uni-duesseldorf.de

Lektorat:

Frau cand. rer. nat. Stephanie Kumpf, Düsseldorf

Den Fortbildungsfragebogen zur Erlangung eines Fortbildungspunktes zum
Fortbildungstelegramm Pharmazie finden Sie hier:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/Kurzportraet.html>

Titelbild : Universitätsbibliothek New York , Urheber: Photoprof, Lizenz: Fotolia

Abstract

Non-Compliance describes a situation in which patients do not or only insufficiently take prescribed pharmaceuticals. This behaviour may become apparent by not-taking the drugs at all or by choosing the wrong dose, the wrong time and/or the wrong order of drug-taking. In general, non-compliance is a problem of treatment of chronic rather than acute diseases. Investigations in the United States have shown that of all medication-related hospital admissions 33-69 % are due to non-compliance and that this produces several billions of additional health care costs. In addition, non-compliance might well be associated with a threat for the patient's life. Risk factors for non-compliance can emerge at site of both physicians and patients. In Germany, a number of new special structures and regulations in the health care system such as additional fees for consultations, high co-payments, high payments for prescribed OTC drugs and allowance of distant selling of drugs can be considered as important risk factors as well. The same holds true for new aut-idem regulations which force boundless exchange of generic drugs without the demonstration of bioequivalence. A considerable number of clinical studies have shown that collaboration of pharmacists in the care process has emerged as a promising approach to improve quality of care and patient outcomes. Nevertheless, official initiatives embracing this particular health care problem in Germany are rare. In view of this situation, the safety of patients should be improved by increased pharmaceutical care, confinement of the aut-idem policy and prohibition of distant drug selling.

Abstrakt

Non-Compliance beschreibt den Umstand, dass Patienten ärztlich verordneten Arzneimitteltherapien nicht oder nur unvollständig folgen. Dies kann sich durch Nichteinnahme, eine falsche Dosis, einen falschen Einnahmezeitpunkt und/oder eine falsche Reihenfolge der Einnahmen äußern. Grundsätzlich ist Non-Compliance eher ein Problem bei der Therapie chronischer und weniger

akuter Erkrankungen. Untersuchungen aus den USA zeigten, dass 33-69% aller mit Medikamenten in Verbindung stehende Krankenhausaufenthalte auf Non-Compliance beruhen, und dass daraus Kosten in Milliardenhöhe entstehen. Damit verbunden ist auch eine Gefährdung des Lebens der betroffenen Patienten. Risikofaktoren für Non-Compliance sind vielfältig und können sowohl aufseiten des Patienten als auch aufseiten des behandelnden Arztes liegen. Auch Strukturen und Vorschriften innerhalb des deutschen Gesundheitssystems, wie Praxisgebühr, hohe Zuzahlungen, Selbstzahlungspflicht für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und die Erlaubnis des Versandhandels mit Arzneimitteln sind wichtige Risikofaktoren für Non-Compliance. Gleiches gilt für die in Deutschland übliche Praxis, Generika ohne Nachweis der Bioäquivalenz konsequent und wiederholt gegen andere Generika auszutauschen. Viele klinische Studien haben gezeigt, dass die stärkere Einbindung von Apotheken in die Betreuung von Patienten den Erfolg der Pharmakotherapie deutlich verbessert. Trotz dieser Situation lassen sich in Deutschland bislang kaum offizielle Initiativen ausmachen, die sich dieses Problems konsequent annehmen. Angesichts dieser Situation sollten zum Schutz der Patienten der Anteil pharmazeutischer Betreuung in Apotheken angepasst, konsequentes Aut-Idem eingeschränkt und der Versandhandel mit Arzneimitteln wieder verboten werden.

Einleitung

„Die unwirksamsten und teuersten Arzneimittel sind jene, die nicht oder nicht regelmäßig wie verordnet eingenommen werden.“ So oder in ähnlicher Weise ließe sich umschreiben, welchen Einfluss die „**Compliance**“ auf die Kosten und den Erfolg einer Pharmakotherapie hat. Der Ausdruck Compliance, der mit **Erfüllung** oder **Folgsamkeit (Befolgung)** übersetzt werden kann, legt eine Art Arzt-Patient-Verhältnis nahe, bei welchem der Patient eher passiv der Anordnung des Arztes folgt. Im Gegensatz dazu beschreibt der Ausdruck „**Adherence**“, der mit **Einhaltung** oder **Beachtung** übersetzt werden kann, ein mehr aktives Verhalten

des Patienten, welches ein gewisses Maß an Einsicht in die Notwendigkeit der Arzneimitteltherapie voraussetzt.

„Die unwirksamsten und teuersten Arzneimittel sind jene, die nicht bzw. nicht regelmäßig wie verordnet eingenommen werden.“

Beide Ausdrücke geben aber das Verhalten von Patienten zur Arzneimitteleinnahme nur unvollständig wieder. Darüber hinaus wird Non-Compliance sehr oft einseitig den Patienten als Fehler bzw. Disziplinlosigkeit angelastet, obwohl gut bekannt ist, dass es viele andere Gründe dafür gibt, dass Arzneimittel nicht in der verordneten Weise eingenommen werden. In den meisten Fällen von Non-Compliance kann man nicht von einem bewussten Umgehen ärztlicher Vorgaben ausgehen. Dennoch ist auch ein solches Verhalten bekannt, beispielsweise wenn Patienten die Nebenwirkungen (Gewichtszunahme, erektile Dysfunktion etc.) einer Pharmakotherapie nicht tolerieren wollen, sich gleichzeitig aber nicht trauen mit ihrem Arzt darüber zu sprechen.

Schließlich ist bei Betrachtung der Compliance auch zu berücksichtigen, dass Patienten meistens gleich mehrere Regeln beachten müssen um die Compliance zu gewährleisten, auch wenn sie sich auf den ersten Blick an die Verordnung halten, d.h. ihre Medikation einnehmen:

- richtige Dosis einnehmen
- richtiger Zeitpunkt der Einnahme
- richtige Reihenfolge der Einnahme (bei mehreren Arzneimitteln)

Ein gutes Beispiel hierfür ist die Verordnung eines Penicillinsafte (z.B. Penicillin V) für ein Kind. Hier müssen die Eltern nicht nur darauf achten, dass die richtige Menge Saft abgeteilt wird, sondern auch darauf, den Saft dreimal täglich am besten vor den Mahlzeiten zu verabreichen. Bereits diese beiden Anforderungen können ein Problem darstellen, beispielsweise weil die richtige Einnahmeweise nicht bzw. unzureichend erklärt und/oder verstanden wurde.

Die richtige Reihenfolge der Einnahme zu beachten kann bei gleichzeitiger Ein-

nahme mehrerer Arzneimittel von entscheidender Bedeutung für den Therapieerfolg sein. Ein Beispiel hierfür ist die Einnahme von Kalziumkarbonat (z.B. Calcimagon®) und Levothyroxin (z.B. Euthyrox®) ([Weblink 1](#)). Da Kalziumkarbonat die Resorption von Levothyroxin vermindern kann, wird empfohlen dieses mindestens zwei Stunden nach Levothyroxin einzunehmen. Mir hat kürzlich ein 35 Jahre alter Patient über Herzrasen und Schlaflosigkeit bei Einnahme von Levothyroxin berichtet. Es stellte sich heraus, dass er wegen „Wirkungslosigkeit“ nahezu die fünffache übliche Menge Levothyroxin verordnet bekam. Gleichzeitig nahm er im Rahmen der Selbstmedikation ein Kalziumkarbonathaltiges Fertigarzneimittel ein, was wiederum der behandelnde Arzt nicht wusste. Das Herzrasen sei aufgetreten, nachdem er das „Aufbaupräparat“ für etwa eine Woche nicht mehr genommen habe. Eine darauf folgende Reduktion der Dosis von Levothyroxin kombiniert mit der zeitversetzten Einnahme von Kalziumkarbonat hat die Problematik behoben.

Epidemiologie

Das Auftreten, die Folgen und die Kosten der Non-Compliance sind Gegenstand vieler systematischer Untersuchungen gewesen. Dabei wurde jedoch zumeist nur die Einnahme an sich verfolgt, während zu Zeitpunkt und Reihenfolge der Einnahme weniger Daten vorliegen. Grundsätzlich ist Non-Compliance eher ein Problem bei der Therapie chronischer und weniger bei akuten Erkrankungen. Dies zeigt beispielsweise eine klinische Studie zur Compliance älterer Patienten, die eine Therapie mit einem Statin verordnet bekamen (2). Bereits nach 3 Monaten hielten sich ca. 40 % der Studienteilnehmer nur noch teilweise an die Verordnung ([Abb. 1A, 1B](#)) und nach 6 Monaten hatte etwa die Hälfte der Studienteilnehmer aufgehört das Statin einzunehmen. Im Allgemeinen ist die Compliance-Rate in klinischen Studien größer als 50 % und in manchen Fällen, beispielsweise bei der Pharmakotherapie einer HIV-Infektion, wird eine Compliance-Rate von 95 % als erforderlich angesehen (3).

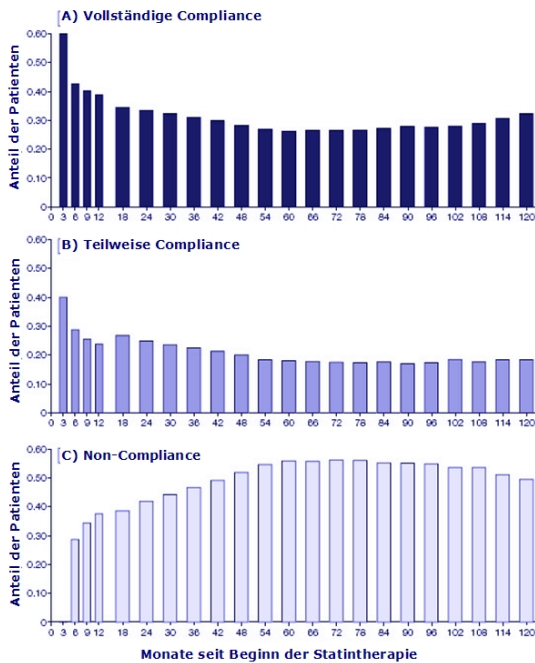


Abb. 1: Compliance von älteren Patienten bei Therapie mit Statinen. Beachtenswert ist, dass sich bereits nach 3 Monaten 40 % der Patienten nur noch teilweise an die Einnahme gehalten hatten (modifiziert nach (2)).

Außerhalb klinischer Studien wird die Compliance nur selten von den behandelnden Ärzten überprüft. Darüber hinaus sind erfolgreiche Maßnahmen zur Stabilisierung der Compliance in der Re-

gel zeit- und kostenaufwändig, denn oft ist zusätzliches Personal, beispielsweise aus den Pflegeberufen, erforderlich. Andererseits ist Non-Compliance eine wichtige Ursache für die Verschlimmerung von Erkrankungen und damit verbundenen Todesfällen und führt nachweislich zu einer Erhöhung der Kosten im Gesundheitswesen. Schon vor einigen Jahren wurde in den USA festgestellt, dass etwa die Hälfte (33-69%) aller mit Medikamenten in Verbindung stehende Krankenhausaufenthalte auf Non-Compliance beruhen, und dass daraus Kosten von ca. 100 Milliarden \$ pro Jahr entstehen (3).

Dass solche Zahlen tatsächlich real sind, lässt sich an folgendem Beispiel verdeutlichen. Schiff et al. untersuchten, ob einer Krankenseinweisung wegen dekompensierter Herzinsuffizienz Prodromalzeichen vorausgehen (1). Zu diesem Zweck wurden ambulant versorgte Patienten mit dokumentierter Herzinsuffizienz bis zu einer notwendigen Krankenseinweisung beobachtet und befragt. Wie in **Abb. 2** dargestellt, ließ sich tatsächlich eine Verschlimmerung typischer Symptome wie Dyspnoe und Ödembildung bereits Wochen vor der Einweisung in ein Krankenhaus nachweisen. Interessanterweise zeigte sich auch, dass Non-Compliance von der Hälfte der Patienten

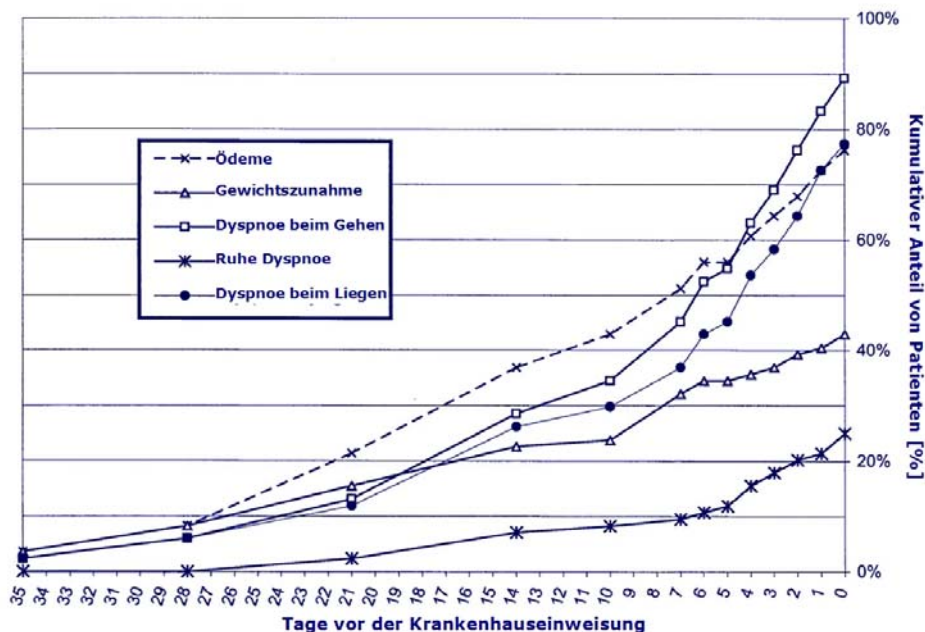


Abb. 2: Prodromalzeichen vor Einweisung ins Krankenhaus wegen dekompensierter Herzinsuffizienz (modifiziert nach (1)).

als begleitender Faktor der Verschlimmerung identifiziert wurde. Als Hauptgrund für die Non-Compliance gaben die Patienten an, ihnen seien die Medikamente ausgegangen, entweder weil sie einen Arzttermin verpasst hatten oder keine Möglichkeit sahen, sich die Rezepte und/oder die Medikamente zu besorgen. Bei einer mittleren Dauer des Krankenhausaufenthaltes von 4,8 (1-15) Tagen sind also etwa 1.500 \$ zusätzlicher Kosten pro Patient entstanden.

Wegen Ausprägung und der Bedeutung der Non-Compliance hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) bereits 2001 evidenzbasierte Richtlinien für Ärzte und andere Heilberufler herausgegeben um die Compliance zu verbessern (**Weblink 2**). Dennoch kommt eine gerade erst veröffentlichte systematische Übersicht der **Cochrane Collaboration**[®] zu dem Schluss, dass die verfügbaren Methoden zur Verbesserung der Compliance bei chronischen Erkrankungen gleichzeitig komplex und gegenüber der Kontrolle wenig hilfreich sind (zum Placeboeffekt bei Compliance-Studien siehe „Interventionen bei Non-Compliance“), so dass der volle Nutzen der Behandlung nicht realisiert werden kann (**Weblink 3**). Daher wird vorgeschlagen, mit hoher Priorität an neuen Konzepten zu forschen, die Patienten dabei unterstützen ihre Medikamente regelmäßig und wie verordnet einzunehmen (**Kasten**).

Erkennung von Non-Compliance

Die bisherigen Methoden zur Erfassung von Non-Compliance lassen sich in direkte und indirekte Methoden unterteilen. Zu den direkten Methoden zählen:

- die beobachtete Einnahme (z.B. in einen Pflegeheim)
- Bestimmung von Plasmaspiegeln (z.B. bei Antiepileptika-Therapie)
- Bestimmung biologischer Marker (z.B. CRP bei Rheumatherapie)

Diese Methoden erfordern einen hohen bis sehr hohen Aufwand und werden daher nur in seltenen Fällen in der ambulanten Versorgung angewandt. Dabei handelt es sich vorwiegend um die Überwachung von Therapien mit Arzneimitteln, die eine enge therapeutische

Breite aufweisen (z.B. Lithium oder viele Antiepileptika) und nicht um eine Überwachung der Compliance per se.

„Current methods of improving adherence for chronic health problems are mostly complex and not very effective, so that the full benefits of treatment cannot be realized. High priority should be given to fundamental and applied research concerning innovations to assist patients to follow medication prescriptions for long-term medical disorders.“
(Cochrane Collaboration, 2008)

Zu den indirekten Methoden zählen unter anderem:

- Fragebögen für Patienten
- das Nachzählen von Tabletten etc.
- das Nachhalten der Anschlussverschreibungen
- Beobachtung der Wirkung (z.B. Herzfrequenz, HIV-Viruslast)
- Verwendung elektronischer Dispensierhilfen
- Patiententagebücher

Mit Ausnahme der elektronischen Dispensierhilfen handelt es sich um einfach durchführbare und kostengünstige Ansätze, die allerdings weniger akkurat sind als die direkten Methoden, vor allem weil Manipulationen durch Patienten nicht ausgeschlossen werden können. Dennoch ist beispielsweise das Nachhalten von Anschlussverschreibungen unter Umständen eine recht genaue Methode zur Erfassung der Non-Compliance. Dies gilt beispielsweise für Patienten, die regelmäßig von derselben Apotheke betreut werden.

„Wenn Apotheken mit Unterstützung der heutigen EDV-Möglichkeiten Geburtstagsgrüße versenden, wäre doch auch denkbar ausgewählte Patienten nach Rücksprache daran zu erinnern, dass eine neue Verschreibung notwendig wird.“

Die elektronischen Dispensierhilfen sind recht präzise Instrumente zur Erkennung der Non-Compliance, denn sie erlauben nicht nur die Erfassung der Einnahme

des Arzneimittels überhaupt, sondern teilweise auch die Überwachung des richtigen Einnahmezeitpunkts und der Einnahme der richtigen Dosis. Die Verwendung dieser Geräte hat sehr detaillierte Informationen zum Muster der Einnahme von Arzneimitteln geliefert. Dabei zeigte sich, dass die häufigsten Formen der Non-Compliance durch Auslassen oder Verzögerungen der Einnahme charakterisiert sind (4). Gleichzeitig berichteten die Autoren aber auch, dass insbesondere bei einmal täglicher Dosierung die falsche Einnahme mehrerer Dosierungen pro Tag häufig vorkommt. Die elektronische Überwachung hat auch ein anderes Verhalten von Patienten aufgedeckt, die so genannte „Weisskittel-Compliance“ (5). Dieser Ausdruck beschreibt den Umstand, dass Patienten sich während der fünf Tage vor oder nach einem Arztbesuch deutlich besser an die Verordnung halten als beispielsweise 30 Tage nach einem Arztbesuch. Insgesamt lassen sich im Hinblick auf die Compliance 6 verschiedene Typen von Patienten unterscheiden (**Abb. 3**) Dabei reicht die Spannbreite von Patienten mit fast perfekter Compliance bis zu Patienten die ihre Medikamente überhaupt nicht nehmen, aber so tun als ob.

Eine weitere und sehr einfache Möglichkeit Non-Compliance zu erkennen ist das **direkte Gespräch mit den Patienten**. Dabei empfiehlt es sich jedoch nicht schon bei der Frage nach der Arzneimittelaufnahme Schuldzuweisungen zu implizieren. Wesentlich besser ist es dem Patienten mit Verständnis zu begegnen und auch entsprechend nach der Regelmäßigkeit der Einnahme der verordneten Arzneimittel zu fragen (**Kasten**).

„Ich könnte mir vorstellen, dass es schwierig für Sie ist alle Ihre Medikamente rechtzeitig und regelmäßig einzunehmen. Was schätzen Sie, wie oft es wohl vorkommt, dass Sie eine Tablette vergessen?“

Auf diese Art und Weise fühlt sich der Patient eher angenommen und es fällt ihm leichter seine Schwierigkeiten bei der Einnahme der Medikamente zu berichten. Neben der Erkennung von Non-Compliance kann auch erwartet werden, dass sich Nebenwirkungen oder Interak-

tionen auf diese Weise erkennen lassen. Gibt der Patient zu, dass er hin und wieder die Einnahme seiner Medikamente versäumt, kann man nicht nur davon ausgehen, dass er ehrlich geantwortet hat, sondern es lassen sich zusammen mit dem Patienten auch Ansätze erarbeiten, die es ermöglichen die Compliance zu verbessern. Es muss auch davon ausgegangen werden, dass die Patienten selbst ein „schlechtes Gewissen“ haben und daher auch dankbar dafür sind, dass ihnen geholfen wird dieses Problem zu lösen.

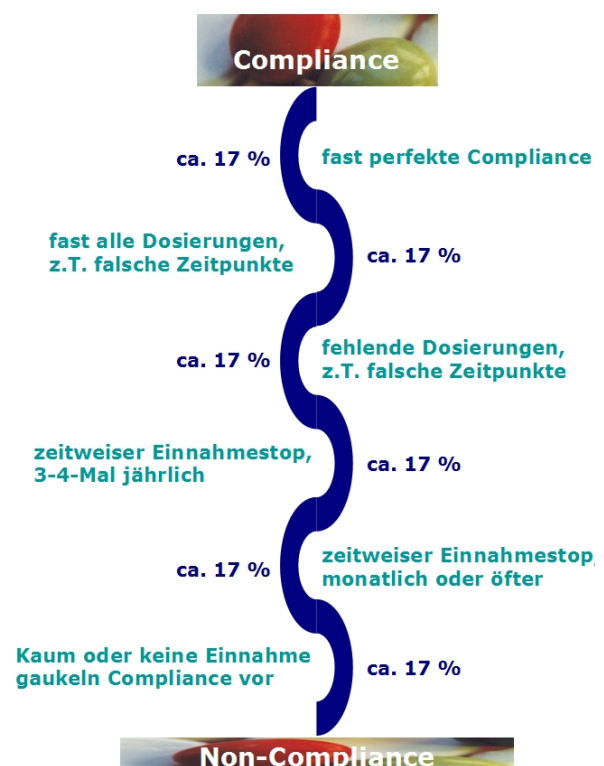


Abb. 3: Verschiedene Typen von chronisch kranken Patienten hinsichtlich ihres Verhaltens bei der Einnahme verordneter Arzneimittel.

Risiken für Non-Compliance

Selbstverständlich können kein Arzt und kein Apotheker mit jedem Patienten über Compliance sprechen. Es wäre jedoch schon ein großer Fortschritt sich der Patienten anzunehmen, die leicht erkennbare Risikofaktoren für eine Non-Compliance aufweisen (Beispiel siehe **Abb. 4**). Solche Risiken sind vielfältiger Natur und können sowohl aufseiten des

Patienten als auch aufseiten des behandelnden Arztes liegen (Tab. 1). So geben Patienten bei der Beantwortung von Fragebögen zur Compliance Vergesslichkeit (30 %), andere Prioritäten (16%), bewusste Nichteinnahme (11 %), Informationsdefizite (9%) und emotionale Faktoren (7 %) als Gründe für Non-Compliance an. Andererseits tragen Ärzte zur Non-Compliance bei, weil sie Nutzen und Risiken der Medikamente nicht adäquat erklären, zu komplizierte Dosierungsschemata verschreiben und die Lebensumstände der Patienten zu wenig berücksichtigen (3).

Abb. 4 zeigt ein Beispiel, welches die Problematik verdeutlichen soll. Dargestellt ist die Verordnung von Medikamenten an einen 81 Jahre alten männlichen Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Depressionen, psychotischen Störungen, Arthritis, künstlicher Hüfte links, Morbus Parkinson und multiplen Abdominalbeschwerden. Es ist davon auszugehen, dass ein solcher Patient Probleme hat sich an das Schema zu halten, beispielsweise weil:

- es wegen HWS-Syndrom, künstlicher Hüfte und Arthritis schwierig werden könnte alle Arzneimittel rechtzeitig zu beschaffen

- es wegen Depressionen und psychotischer Störungen schwierig werden könnte, alle Arzneimittel wie verordnet einzunehmen

Aber nicht nur Ärzte und Patienten sondern auch die Strukturen und Vorschriften innerhalb des Gesundheitssystems sind nicht zu unterschätzende Risikofaktoren für Non-Compliance. Zu solchen Faktoren zählen u.a. den Arztbesuch limitierende Faktoren (z.B. Praxisgebühr), hohe Zuzahlungsgebühren (z.B. durch Änderung der Festbeträge) und/oder hohe Kosten bei Selbstzahlung (nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel) und auch der Versandhandel mit Arzneimitteln. Unzählige Beispiele aus der Praxis der ambulanten Versorgung zeigen, dass insbesondere Patienten, die Risikofaktoren für Non-Compliance aufweisen (Tab. 1), mit Arzneimittelpäckchen, die unkommentiert und ohne persönliche Rückfragemöglichkeit entweder mit der Post kommen oder in Abholstellen ohne pharmazeutische Expertise (z.B. Drogeriemärkte) bereitstehen, nicht oder kaum zu Recht kommen. Nicht umsonst fordern inzwischen die Gesundheitsminister von Sachsen und Bayern ein Verbot des Versandhandels (Weblink 4).

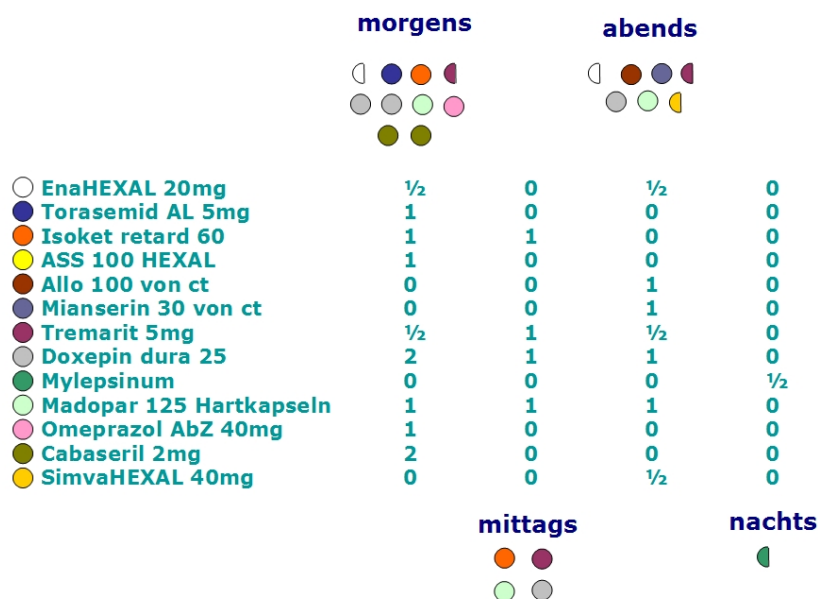


Abb. 4: Beispiel der Verordnung von Medikamenten an einen 81 Jahre alten männlichen Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Depressionen, psychotischen Störungen, Arthritis, HWS-Syndrom, künstlicher Hüfte links, Morbus Parkinson und multiplen Abdominalbeschwerden. Insgesamt sind täglich 21 1/2 Tabletten mit 13 verschiedenen Wirkstoffen einzunehmen.

Risikofaktoren für Non-Compliance

mentale Probleme (insbes. Depression)
kognitive Defizite (Demenz)
Behandlung asymptomatischer Erkrankungen (z.B. Hypertonie)
nicht adäquate Therapieplanung
zu komplexe Behandlungsschemata
Nebenwirkungen der Behandlung
versäumte Arzttermine
Patient glaubt nicht an den Nutzen der Behandlung
fehlender Einblick des Patienten in seine Erkrankung
schlechtes Arzt/Patienten-Verhältnis
hohe Arzneimittelkosten
strukturelle Barrieren innerhalb des Gesundheitssystems wie z.B.: den Arztbesuch limitierende Faktoren hohe Zuzahlungsgebühren hohe Kosten bei Selbstzahlung konsequentes Aut-Idem-Verfahren

Tabelle 1: Risikofaktoren für Non-Compliance (modifiziert nach (2)).

Auch die in Deutschland übliche Praxis, Generika konsequent und wiederholt gegen andere Generika auszutauschen, ist ein erheblicher Risikofaktor für Non-Compliance. Zum einen bedingt dies, dass sich Patienten wiederholt mit anderen Farben und Formen ihrer Tabletten konfrontiert sehen und dies mit Verwechslungsgefahr, Unsicherheiten bei der Einnahme und Vertrauensverlust einhergeht ([Weblink 5](#)). Zum anderen bewegt sich dieser wiederholte und konsequente Austausch von Generika untereinander auch im Sinne der Arzneimittelsicherheit auf dünnem Eis, denn die Bioäquivalenz eines Generikums, eine wesentliche und allgemein anerkannte Voraussetzung für einen solchen Austausch, wird nur gegenüber dem Originalpräparat nicht jedoch gegenüber anderen Generika nachgewiesen (6). Schon ein einfacher Vergleich veröffentlichter Daten zur Bioäquivalenz von Verapamil-Generika zeigt, dass fehlende Bioäquivalenz beispielsweise zu einer Verstärkung von häufigen Nebenwirkungen wie Bradykardie, Hypotonie (cave: Synkope),

Kopfschmerz, Müdigkeit und Schwindel führen kann ([Weblink 6](#)).

Interventionen bei Non-Compliance

Insgesamt gesehen sind erfolgreiche Modelle zur Verminderung von Non-Compliance so konzipiert, dass von verschiedenen Seiten auf das Verhalten der Patienten eingewirkt wird (siehe auch [Abb. 4](#)). Solche Maßnahmen können in vier verschiedene Kategorien unterteilt werden:

- Schulung des Patienten
- Erleichterung der Dosisschemata bzw. der Einnahme nach Vorschrift
- verbesserte Kommunikation zwischen Patienten und Ärzten
- verbesserter Zugang zu Ärzten und Arzneimitteln, (u.a. Notdienste Klinikambulanzen, Einbeziehung von Apotheken)

Bei den Maßnahmen in allen diesen Kategorien können auch Apotheken hilfreich zur Seite stehen. Ihr großer Vorteil liegt darin, dass ein persönliches Gespräch möglich ist und sie als persönlicher Vermittler zwischen Arzt und Patient handeln können (Ausnahme Versandapotheke). So ist es beispielsweise üblich, Patienten bei der Belieferung einer Verordnung danach zu fragen, ob ihnen Dosis und Dosisintervall bekannt sind. Weiterhin werden Patienten auch Dosierhilfen wie Spacer bei Inhalationstherapie, Schraubverschlussöffner, Tablettenteiler oder Sortierkästen für orale feste Arzneiformen angeboten. Apotheken übernehmen auch oft die Aufgabe für den Patienten beim Arzt nachzufragen, wenn sich Unklarheiten ergeben haben bzw. empfehlen den Patienten ein erneutes Gespräch mit dem Arzt.

Die Intervention durch Apotheker kann nachweislich die Compliance chronisch kranker Patienten verbessern. Dies hat u.a. eine Untersuchung der Abteilung für Pharmakoepidemiologie und Pharmakotherapie des Institutes für Pharmazeutische Wissenschaften an der Universität Utrecht in den Niederlanden gezeigt (7). Dort wurden 152 Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II oder III (NYHA=New York Heart Association)

randomisiert einer aktiven Betreuung oder der üblichen Betreuung zugeteilt. Die Compliance, der primäre Endpunkt der Studie, wurde mit einem elektronischen Dispensiersystem ermittelt.

Nach 6 Monaten hatten die Patienten mit aktiver Betreuung lediglich an 140 von 7656 Tagen ihr Schleifendiuretikum nicht eingenommen, während dies 3-Mal häufiger bei üblicher Betreuung vorkam (an 337 von 6196 Tagen). Auch die Zahl der Ereignisse an welchen das Medikament 2 Tage hintereinander nicht eingenommen wurde war bei üblicher Betreuung 3-Mal größer als bei aktiver Betreuung. Wie in vielen anderen klinischen Studien zum Thema, war auch in dieser Studie die Compliance-Rate selbst bei üblicher Betreuung überdurchschnittlich groß. So kommen die Autoren zu dem Schluss, dass eine Intervention durch Apotheken die Compliance von Patienten mit mittlerer bis schwerer Herzinsuffizienz auch dann deutlich verbessern kann, wenn sie bereits sehr hoch ist.

**„Eine Intervention durch Apotheken kann die Compliance von Patienten mit mittlerer bis schwerer Herzinsuffizienz auch dann deutlich verbessern, wenn sie bereits sehr hoch ist.“
(Bouvy ML et al., (7)).**

Viele weitere Untersuchungen an Patienten mit multiplen chronischen Erkrankungen, Polymedikation (> 4 Arzneimittel) und/oder höherem Lebensalter belegen, dass die Einbeziehung von Apotheken zur Verbesserung der Compliance ein hochwirksames und kosteneffektives Instrument darstellen kann (8). Dies gilt beispielsweise für Untersuchungen aus ganz Europa, London, der Schweiz, USA, Hong Kong und Indien. Zum selben Schluss kommen auch Christine Y Lu et al. von der Harvard Medical School in einer kürzlich publizierten systematischen Übersicht (siehe **Kasten**) (9).

Typisch für solche Untersuchungen ist, dass allein die Einbeziehung der Patienten in ein wie auch immer geartetes Betreuungsprogramm zu einer Verbesserung der Compliance führt. Dieser Effekt ist teilweise so stark ausgeprägt, dass sich bestimmte Interventionen durch Apotheken nicht mehr signifikant gegen

eine allgemeine Betreuung abheben. Daraus lässt sich einerseits sicher ableiten, dass die Betreuungsprogramme verbesserungsbedürftig sind und unbedingt weiter erforscht werden müssen. Andererseits zeigen diese Beobachtungen aber auch, dass es selbst bei Maßnahmen zur Verminderung der Non-Compliance nicht zu vernachlässigende „Placeboeffekte“ gibt. Anders ausgedrückt, wann immer sich Apotheken im Rahmen von Programmen und/oder klinischen Studien bei entsprechenden Risikopatienten um die Verbesserung der Compliance bemühen, kommt es zu positiven Effekten.

**„ Collaboration of pharmacists in the care process has emerged as a promising approach to improve quality of care and patient outcomes.“
(Christine Y Lu et al., (9)).**

Derzeit sind in Deutschland alle diese Maßnahmen jedoch nicht genauer spezifiziert und sind auch nicht Bestandteil der Honorierung pharmazeutischer Leistungen, so dass Interventionen bei Non-Compliance durch Apotheken nicht systematisch sondern eher zufällig erfolgen. Gleiches gilt auch für die Interventionen durch Ärzte oder Pflegepersonal. Dabei ist es schon lange gut bekannt, dass erfolgreiche Methoden zur Verminderung von Non-Compliance komplex und arbeitsintensiv sind (**Tab. 2**). Und obwohl Non-Compliance nachweislich jedes Jahr viele Milliarden kostet und ein erhebliches Gefährdungspotential für die Patienten birgt, lassen sich bislang kaum Initiativen vonseiten der Ärzte- und Apothekerverbände, des Gesetzgebers oder der Krankenkassen ausmachen, die sich dieses Problems konsequent annehmen. Schätzungen aus den USA gehen davon aus, dass die durch Non-Compliance verursachten Kosten für die ambulante und stationäre Behandlung jährlich etwa 100 Milliarden \$ betragen.

Es bleibt daher in Zeiten enger finanzieller Budgets im deutschen Gesundheitswesen unverständlich, weshalb das Problem Non-Compliance nicht nur kaum beachtet, sondern durch immer neue strukturelle Barrieren eher verschärft wird. So sind es gerade die bedürftigsten Patienten, die hinter der alleinigen Aus-

sicht auf Kosteneinsparungen bislang zurückstehen müssen. Dabei ist nicht belegt, ob Maßnahmen wie Rabattverträge oder Versandhandel mit Arzneimitteln überhaupt nennenswert Kosten einsparen können (Stichwort evidenzbasiert).

Strategien zur Verbesserung der Arzneimittel-Compliance

auf Risikofaktoren für Non-Compliance achten

einfache und klare Instruktionen zur Arzneimitteleinnahme geben

Wichtigkeit der korrekten Arzneimitteleinnahme betonen

Gespräch zur Arzneimitteleinnahme wiederholt anbieten und Schemata auf Patienten abstimmen

Hilfsmittel zur Arzneimitteleinnahme anbieten (z.B. Tablettensortierer)

Hilfen zur Arzneimitteleinnahme anbieten (z.B. Patiententagebuch)

Möglichst einfache Dosierungsschemata wählen (z.B. mehr Retard- und Kombinationspräparate)

Familienmitglieder, Freunde und Pflegekräfte einbeziehen

Tabelle 2: Strategien zur Verminderung von Non-Compliance (modifiziert nach (2)).

Non-Compliance bei Hypertonie

Hypertonie ist ein gutes Beispiel für das Problem Non-Compliance, denn die Erkrankung vereinigt gleich mehrere Risikofaktoren für Non-Compliance. Hierzu zählt u.a., dass Hypertonie meist eine symptomlose Erkrankung ist, Antihypertensiva unangenehme Nebenwirkungen haben, viele Patienten nicht an den Nutzen der Therapie glauben und auch keine Einsicht in die längerfristigen Folgen ihrer Erkrankung haben. Gleichzeitig zeigen publizierte Zahlen aus Europa und den USA, dass maximal nur etwa die Hälfte der Hypertonie-Patienten so eingestellt sind, dass ihr Blutdruck <140/90 mmHg beträgt (10,11).

Handelt es sich um Patienten, die trotz 3 verschiedener Antihypertensiva hyperten-

sind, wird oft die Diagnose „resistenter Bluthochdruck“ gestellt und der Anteil dieser Patienten beträgt schätzungsweise 20-30 % (10). Erst kürzlich zeigte eine Untersuchung, über 20 Jahre an 1616 Patienten mit resistenter Hypertonie, dass nur etwa ein Fünftel solcher Patienten an einer primären Form der Hypertonie, dem primären Hyperaldosteronismus (Conn-Syndrom), leiden (12). Die Gründe für das Nicht-Ansprechen auf die antihypertensive Medikation bei „resistenter Hypertonie“ sind sicher vielfältig. Es konnten jedoch Daten dafür erhoben werden, dass Non-Compliance einen nicht unerheblichen Anteil ausmacht. An einer kleinen Kohorte von 41 Patienten (50 Jahre, 31 Männer), die 3 Antihypertensiva aus den Gruppen ACE-Hemmer, Diuretika, Kalziumantagonisten und β -Blocker einnahmen (bei 92 % einmal tägliche Einnahme!), führte allein die elektronische Erfassung der Compliance zu einer mittleren Senkung des Blutdrucks um 10/8 mmHg und ein Drittel der Patienten erreichten den diastolischen (≤ 90 mmHg) und systolischen (≤ 140 mmHg) Zielblutdruck (13). Die Arzneimitteltherapie blieb in dieser Zeit unverändert.

Eine andere Strategie zur Verbesserung der Compliance besteht darin, dass beim Umgang von Ärzten mit Patienten nicht in der althergebrachten autoritären Weise sondern eher partnerschaftlich erfolgen sollte, d.h. der Arzt schlägt zwar die notwendige Therapie vor, der Patient hat jedoch ein Mitspracherecht und kann seinen Bedenken Ausdruck geben („shared decision making“) (3). Auch die Kontrolle der Therapie mittels Messen des Blutdrucks durch den Patienten selbst, möglicherweise unterstützt durch Apotheker, kann die Compliance verbessern.

Fazit

Non-Compliance ist häufig, gefährlich für die Patienten und verursacht hohe zusätzliche Kosten im Gesundheitswesen. Im deutschen Gesundheitssystem sind Praxisgebühr, hohe Zuzahlungen, Selbstzahlungspflicht für nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel und die Erlaubnis des Versandhandels mit Arzneimitteln wichtige zusätzliche Risikofaktoren für Non-Compliance. Gleiches gilt für

die in Deutschland übliche Praxis, Generika ohne Nachweis der Bioäquivalenz konsequent und wiederholt gegen andere Generika auszutauschen. Angesichts dieser Situation sollten zum Schutz der

Patienten der Anteil pharmazeutischer Betreuung in Apotheken angepasst, konsequentes Aut-Idem eingeschränkt und der Versandhandel verboten werden.

Hinweis:

Diese Übersicht beschreibt Lerninhalte des ganztägigen Seminars "Pharmakotherapie von Herz-Kreislaufkrankungen" des Autors, welches im Rahmen der Weiterbildung zum "Fachapotheker für Offizinpharmazie" durch verschiedene Apothekerkammern angeboten wird. Der Artikel ist zugleich Skript und Vorbereitungsunterlage.

Weblinks

- 1) Achalasie durch Umstellung der antihypertensiven Medikation? Apothekenmagazin 2005 (Juli/August); 23(7/8):178-179
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/apothekenmagazin/Serie%20Fallberichte/2005-07-08.pdf>
- 2) Sabate E, ed. 2001, Adherence to long-term therapies: evidence for action. World Health Report Annual report on global public health and key statistics.
<http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherencerep.pdf>
- 3) Haynes RB, Ackloo E, Sahota N, McDonald HP, Yao X. Interventions for enhancing medication adherence. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD000011. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub3.
http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD000011/pdf_fs.html
- 4) Biermann D. Versandhandel: Sachsen und Bayern wollen Verbot auf den Weg bringen. Pharmazeutische Zeitung online, Ausgabe 24/2008
<http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5919&type=0>
- 5) Kojda G. Aut-Idem bei BTMs – Keine Bedenken? Fortbildungstelegramm Pharmazie 2008; 2(1/2):19-29.
<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/SerieApothekenpraxis.html>
- 6) Kojda G, Hafner D. Aut-Idem: Bedenkenloser Austausch bei problematischen Arzneistoffen und Therapien?
[http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5982&no_cache=1&word_list\[0\]=compliance](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=5982&no_cache=1&word_list[0]=compliance)

Literatur

1. Schiff GD, Fung S, Speroff T, McNutt RA. Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med* 2003;114:625-630.
2. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288:455-461.
3. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-497.
4. Paes AH, Bakker A, Soe-Agnie CJ. Impact of dosage frequency on patient compliance. *Diabetes Care* 1997;20:1512-1517.
5. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med* 1990;150:1509-1510.
6. Kojda G, Hafner D. Aut-Idem - Bedenkenloser Austausch bei Problemarzneistoffen und Therapien? *Pharm Ztg* 2008;153:2532-2536.

7. Bouvy ML, Heerdink ER, Urquhart J, Grobbee DE, Hoes AW, Leufkens HG. Effect of a pharmacist-led intervention on diuretic compliance in heart failure patients: a randomized controlled study. *J Card Fail* 2003;9:404-411.
8. Williams A, Manias E, Walker R. Interventions to improve medication adherence in people with multiple chronic conditions: a systematic review. *J Adv Nurs* 2008; epub (ahead of print):
9. Lu CY, Ross-Degnan D, Soumerai SB, Pearson SA. Interventions designed to improve the quality and efficiency of medication use in managed care: a critical review of the literature - 2001-2007. *BMC Health Serv Res* 2008;8:75.
10. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* 2008;117:e510-e526.
11. Lifestyle and risk factor management and use of drug therapies in coronary patients from 15 countries; principal results from EUROASPIRE II Euro Heart Survey Programme. *Eur Heart J* 2001;22:554-572.
12. Douma S, Petidis K, Doumas M, Papaefthimiou P, Triantafyllou A, Kartali N, Papadopoulos N, Vogiatzis K, Zamboulis C. Prevalence of primary hyperaldosteronism in resistant hypertension: a retrospective observational study. *Lancet* 2008;371:1921-1926.
13. Burnier M, Schneider MP, Chiolero A, Stubi CL, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens* 2001;19:335-341.

Impressum:

<http://www.uni-duesseldorf.de/kojda-pharmalehrbuch/FortbildungstelegrammPharmazie/impressum.html>