

Probleme der Patientenführung bei der antihypertensiven Therapie

Prof. Dr. Rainer Düsing, Bonn (Autor)
Hypertoniezentrum Bonn
Excellence Centre of the European Society of Hypertension

1

Definition: Therapeutic Inertia (Klinische/therapeutische Trägheit)

2

Klinische Trägheit ist definiert als Unterlassung, eine Therapie zu initiieren oder angemessen zu intensivieren, wenn Behandlungsziele nicht erreicht wurden.

Problem:
'Therapeutische Trägheit' vs. 'Angemessenes Nicht-Reagieren'?

2

Definition: Non-Adhärenz/Non-Compliance


3

„Abweichung der Medikamenteneinnahme vom verordneten Therapieplan, welche den Erfolg der Therapie beeinträchtigt.“

Urquhart, 1994

„Ausmaß, in dem das Verhalten eines Patienten in Bezug auf Arzneimittelleinnahme, Befolgen eines Ernährungsplans oder Anpassungen der Lebensweise mit den Empfehlungen eines Angehörigen der Heilberufe übereinstimmt.“

WHO, 2003


www.hochdruckliga.de/akademie

3

4

Hippocrates
Arzt
460–375 A.C.

„Patienten sagen oft nicht die Wahrheit, wenn sie angeben, die ärztlich verordnete Medizin regelmäßig einzunehmen.“


Konrad Lorenz
Verhaltensforscher
1903–1989

„Gesagt ist nicht getan,
Gehört ist nicht verstanden,
Verstanden ist nicht einverstanden,
Einverstanden ist nicht behalten,
Behalten ist nicht angewandt,
Angewandt ist nicht beibehalten.“

Everett Koop
Surgeon General USA
1982–1989

„Drugs don't work in patients who don't take them.“

Düsing, 2022


www.hochdruckliga.de/akademie

4

Wie viel Adhärenz ist ausreichend?

Abhängigkeit von der Behandlungsindikation

- Risikofaktoren (Hypertonie, Hypercholesterinämie)
- Hormonelle Antikonception („Minipille“)
- Proteinaseinhibition bei HIV-Infektion (AIDS)
- Schleifendiuretika bei Herzinsuffizienz NYHA IV
- Immunsuppression nach Organtransplantation

Wie Adhärenz nachweisen/messen?

Direkte Methoden

- Wirkstoffspiegel (Blut, Urin) - Chemical Adherence Testing

Indirekte Methoden

- Patienten fragen
- Strukturierte Fragebögen („Morisky Score“)
- „Pill-Count“
- Einlösen von Rezepten („Refill“)
- Observierte Medikamenteneinnahme
- Elektronische Methoden
- Digital Medicines

Wie Adhärenz nachweisen/messen?

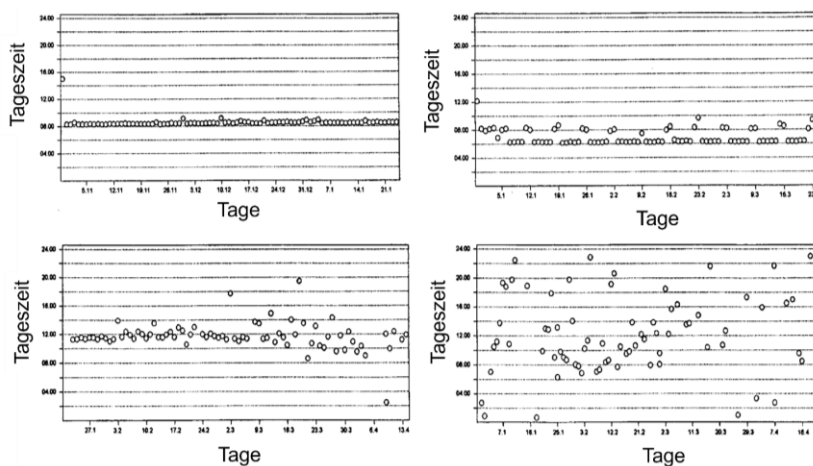
Direkte Methoden

- Wirkstoffspiegel (Blut, Urin) - Chemical Adherence Testing

Indirekte Methoden

- Patienten fragen
- Strukturierte Fragebögen („Morisky Score“)
- „Pill-Count“
- Einlösen von Rezepten („Refill“)
- Observierte Medikamenteneinnahme
- **Elektronische Methoden**
- Digital Medicines

MEMS: Adhärenz bei antihypertensiver Therapie



Taxonomie – Terminologie

9



9

Taxonomie – Terminologie

10

Synonyme



10

Compliance vs. Adherence (Adhärenz)

11

Comply ~ Gehorchen

Adhere ~ Einhalten

Düsing, 2022

www.hochdruckliga.de/akademie

11

Bedeutung der Non-Adhärenz: Globale Daten

12

Journal of the American Heart Association

SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

Global Burden, Regional Differences, Trends, and Health Consequences of Medication Nonadherence for Hypertension During 2010 to 2020: A Meta-Analysis Involving 27 Million Patients

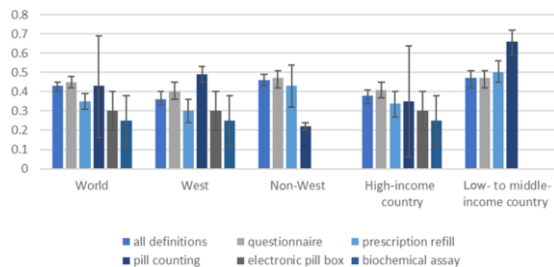
Eric K. P. Lee, MSc; Paul Poon, MSc; Benjamin H. K. Yip, PhD; Yaorong Bo, PhD; Meng-Ting Zhu, MSc; Chun-Pong Yu, PhD; Alfonso C. H. Ngai, BSc; Martin C. S. Wong, MD; Samuel Y. S. Wong, MD

BACKGROUND: Nonadherence to antihypertensive medication is a common cause of poor blood pressure control and thereby cardiovascular diseases and mortality.

METHODS AND RESULTS: We conducted a systematic review and meta-analysis of observational studies that reported antihypertensive medication nonadherence rates in clinical practice. We included 10 studies involving 27 million patients. The overall nonadherence rate was 37.5% (95% CI, 35.5% to 39.5%). Nonadherence was significantly higher in low-to-middle income countries (45.5%) and non-Western countries (42.5%) compared with high-income countries (31.5%) and Western countries (34.5%). Nonadherence rates did not improve between 2010 and 2020.

CONCLUSIONS: While high prevalence of nonadherence to antihypertensive medication was detected in low- to middle-income countries and non-Western countries, higher prevalence was also observed in high-income countries and Western countries. Current evidence is limited by high heterogeneity. Urgent interventions are urgently required, especially in low-to-middle income and non-Western countries.

Prevalence of nonadherence presented with 95 % CIs (subgroup: nonadherence definitions, West vs non-West, income levels).



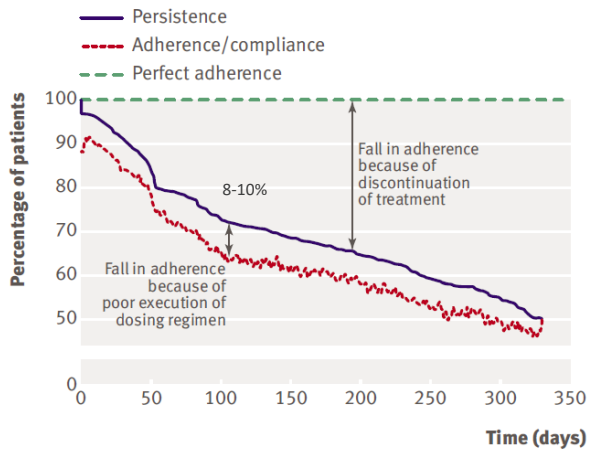
Lee et al. | Am Heart Assoc. 2022;11:e026582. DOI:10.1161/JAHA.122.026582

www.hochdruckliga.de/akademie

12

Zeitlicher Verlauf von Adhärenz, Persistenz und Therapie-Umsetzung

4783 Patienten aus
21 klinischen
Hypertonie-Studien
mit MEMS

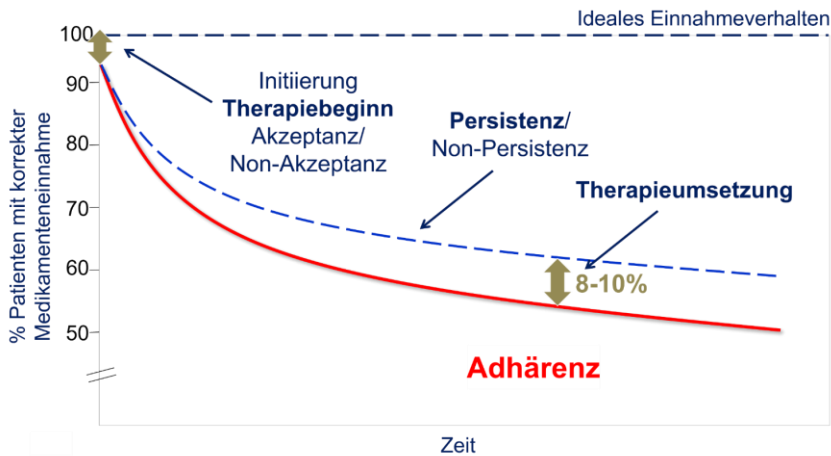


Vrijens et al., BMJ 336: 114, 2008

www.hochdruckliga.de/akademie

13

Adhärenz, Persistenz und Therapie-Umsetzung



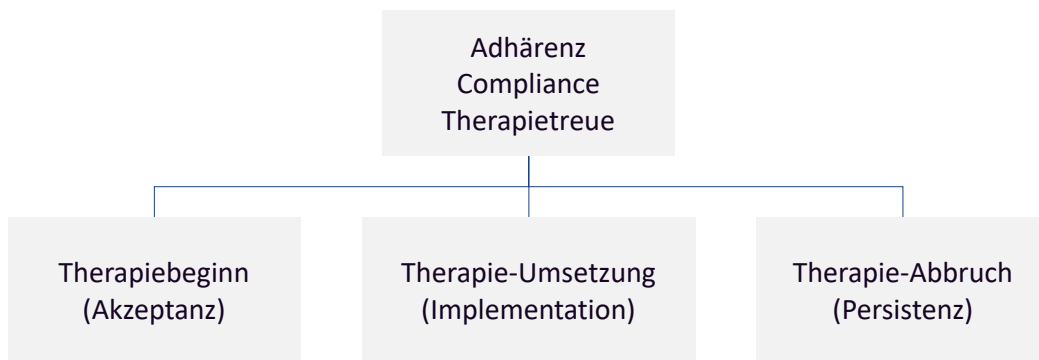
Düsing, 2022

www.hochdruckliga.de/akademie

14

Grundbegriffe – Terminologie – Taxonomie

15


www.hochdruckliga.de/akademie

15

Abweichungen bei der Therapie-Umsetzung

16

- **Verzögerte Medikamenteneinnahme**
 - z.B. Morgendosis wird erst am Abend eingenommen
- **Auslassen einer Dosis**
 - Bei einmal täglicher Medikation Verlängerung des Dosierungsintervalls von 24 auf 48 Std.
- **Auslassen von 2 Dosierungen**
 - Dosierungsintervall 72 Std.
- **„Drug Holidays“**
 - Auslassen der Dosierung für drei Tage und mehr

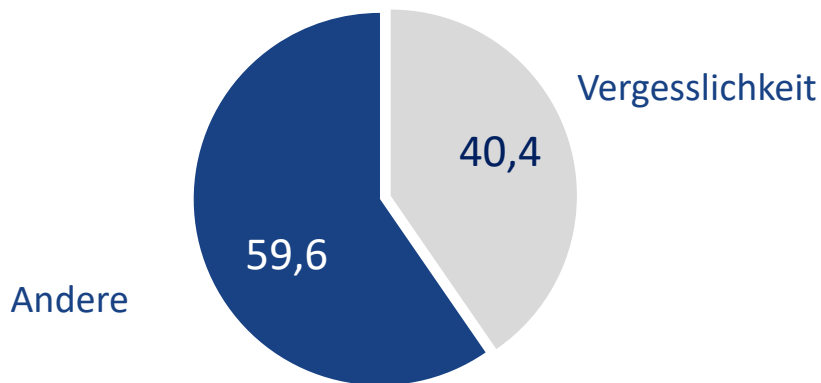
Drug Regimen Compliance. Issues in Clinical Trials and Patient Management, J.-M. Metry & U.A. Meyer, Eds., John Wiley & Sons, 1999

www.hochdruckliga.de/akademie

16

Ursachen für suboptimale Therapietreue Patientenangaben (%) n=1603

17



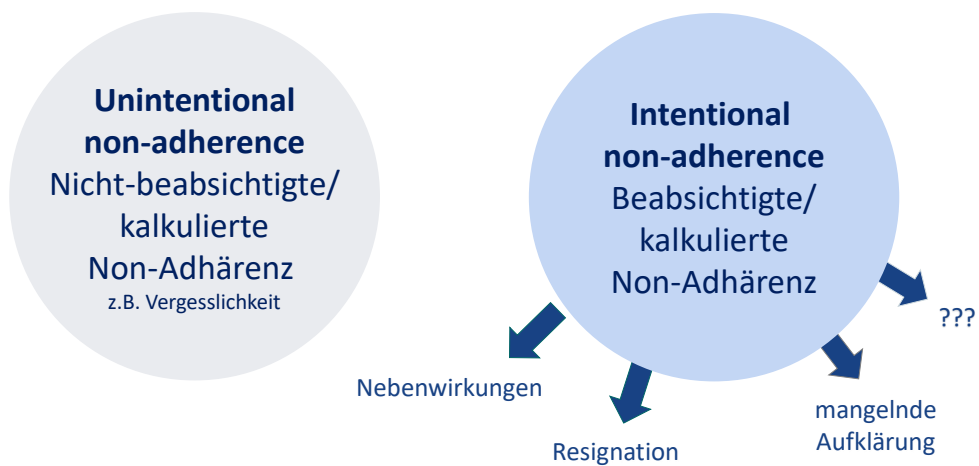
Düsing et al., Blood Pressure 8: 1, 1999

www.hochdruckliga.de/akademie

17

Systematik von Non-Adhärenz aus Patientensicht

18



www.hochdruckliga.de/akademie

18

Grundbegriffe/Terminologie

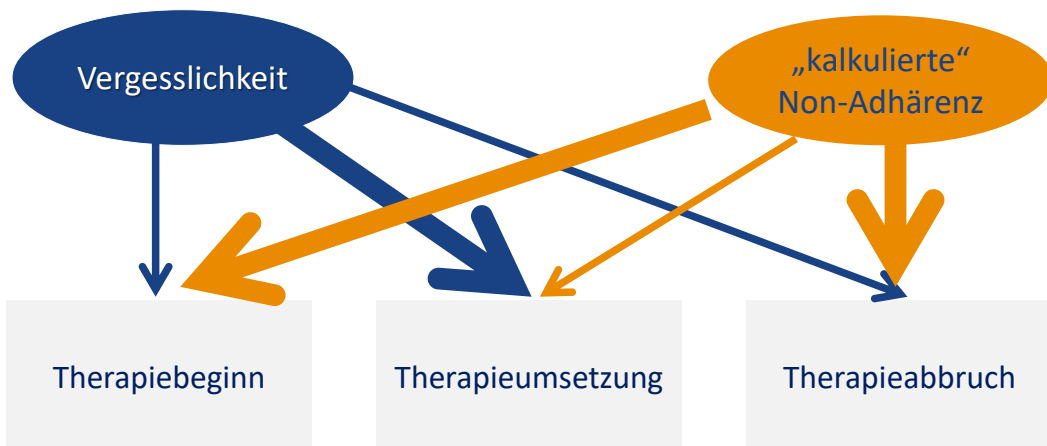
19


www.hochdruckliga.de/akademie

19

Grundbegriffe/Terminologie

20


www.hochdruckliga.de/akademie

20

Non-Adhärenz: Die Therapie als (Mit)Ursache

Meta-Analysis

Impact of Drug Class on Adherence to Antihypertensives

Ian M. Kronish, MD, MPH; Mark Woodward, PhD; Ziad Sergie, MD, MBA; Gbenga Ogedegbe, MD, MPH; Louise Falzon, MLIS; Devin M. Mann, MD, MS

Background—Observational studies suggest that there are differences in adherence to antihypertensive medications in different other drug classes. The same pattern was present when studies that used odds ratios were pooled. After publication bias was accounted for, there were no longer significant differences in adherence between angiotensin II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors or between diuretics and β -blockers.

...there are important differences in adherence to antihypertensives in separate classes, with lowest adherence to diuretics and highest adherence to angiotensin II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors.

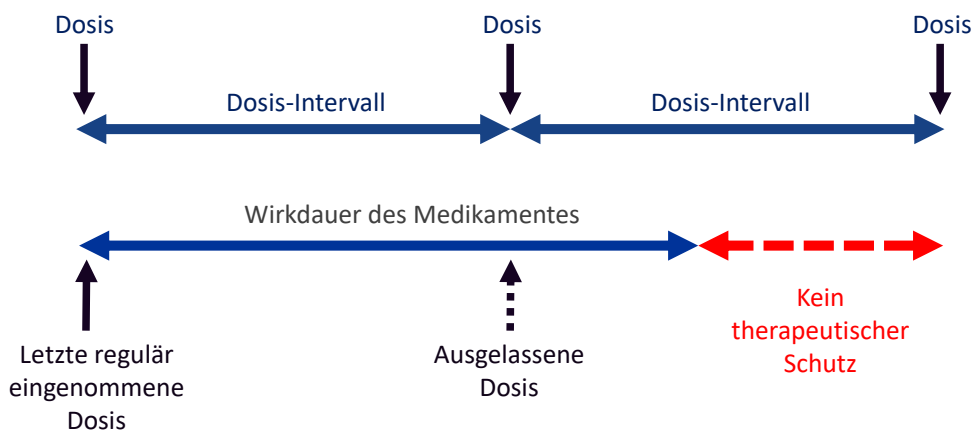
95% confidence interval, 1.38 to 1.77), angiotensin II receptor blockers (odds ratio, 1.38; 95% confidence interval, 1.14 to 3.85). Conversely, there was lower adherence to diuretics (odds ratio, 0.67; 95% confidence interval, 0.54 to 0.84). After publication bias was accounted for, there were no longer significant differences in adherence between angiotensin II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors or between diuretics and β -blockers.

Conclusion—In clinical settings, there are important differences in adherence to antihypertensives in separate classes, with lowest adherence to diuretics and β -blockers and highest adherence to angiotensin II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors. However, adherence was suboptimal regardless of drug class. (*Circulation*. 2011;123:1611-1621.)

Kronish et al. *Circulation* 2011;123:1611-1621

www.hochdruckliga.de/akademie

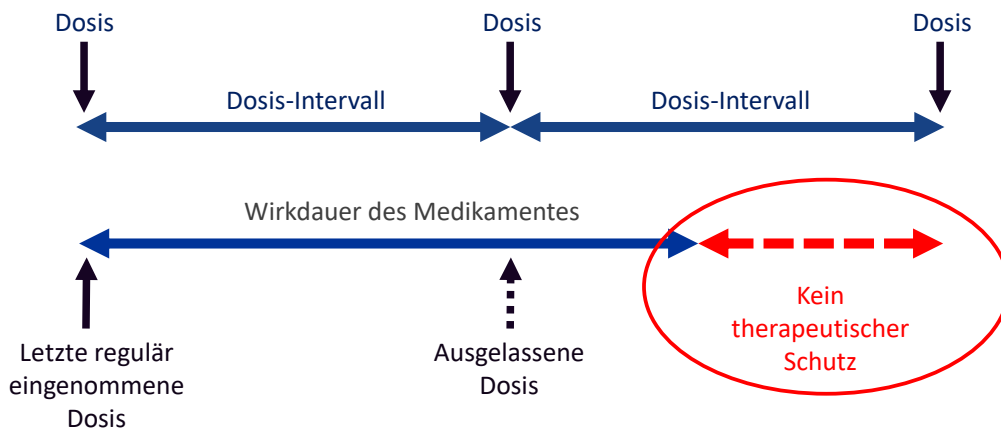
Konzept der „Therapeutischen Abdeckung“ (Therapeutic Coverage)



www.hochdruckliga.de/akademie

Konzept der „Therapeutischen Abdeckung“ (Therapeutic Coverage)

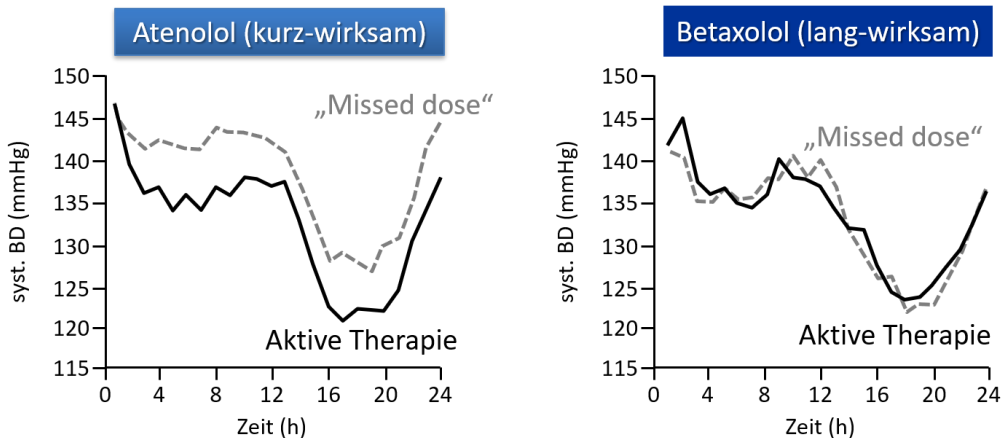
23



23

Therapeutic Coverage: „Missed Dose“-Studien

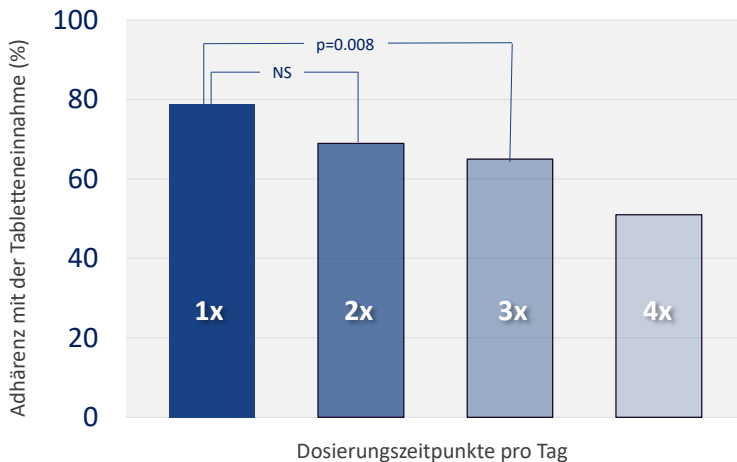
24



24

Adhärenz und Dosierungszeitpunkte (pro Tag)

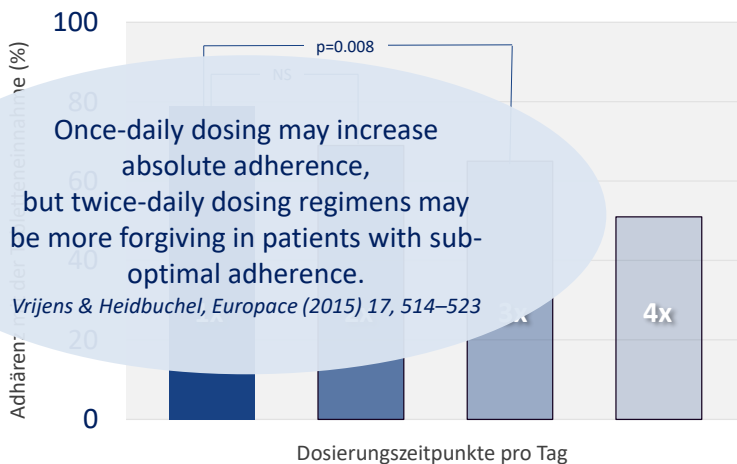
Metaanalyse mit 76 Studien, in denen die Adhärenz bei unterschiedlichen Therapie-Indikationen mithilfe elektronischer Event-Rekorder (MEMS) quantifiziert wurde.



Claxton et al., Clin Ther 2001;23: 1296

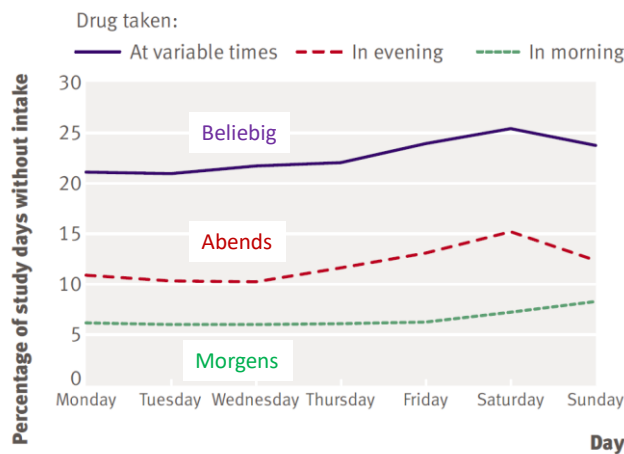
Adhärenz und Dosierungszeitpunkte (pro Tag)

Metaanalyse mit 76 Studien, in denen die Adhärenz bei unterschiedlichen Therapie-Indikationen mithilfe elektronischer Event-Rekorder (MEMS) quantifiziert wurde.



Claxton et al., Clin Ther 2001;23: 1296

Medikation morgens, abends oder beliebig?



Vrijens et al., BMJ. 2008; 336: 1114-7

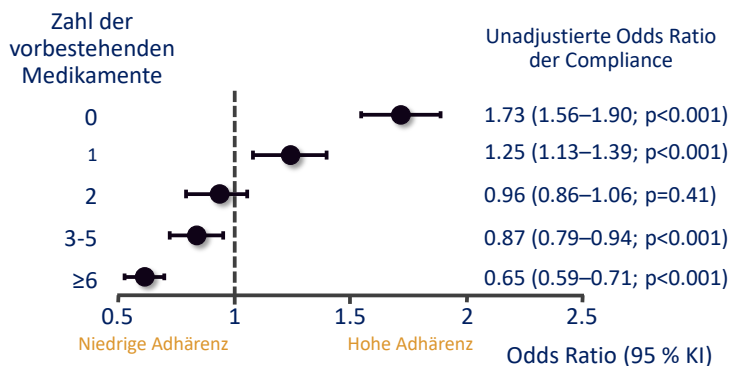
www.hochdruckliga.de/akademie

27

Adhärenz als Funktion der Zahl der einzunehmenden Medikamente

n=8406; 12,9 Monate Observation; Adhärenz = $\geq 80\%$ Tage abgedeckt

Retrospektive Kohortenstudie an Patienten, die antihypertensive und Lipid-senkende Therapie zusätzlich zu einer vorbestehende Therapie erhielten.



Chapman et al. Arch Intern Med 2005;165:1147–52

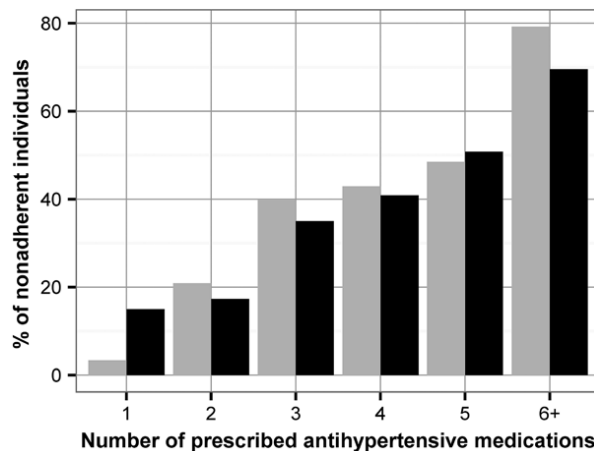
www.hochdruckliga.de/akademie

28

Adhärenz als Funktion der Zahl der einzunehmenden Antihypertensiva

29

- 1348 hypertensive Patienten aus England und Tschechien
- High-performance Flüssigkeitschromatographie-Massenspektrometrie von Urin und Serum



■ England ■ Tschechien

Gupta et al., Hypertension. 2017;69:1113-1120

29

Barmer Arzneimittelreport 2018: Polypharmazie

30

Anzahl gleichzeitig verordneter Wirkstoffe*	BARMER-Versicherte hochgerechnet auf die deutsche Bevölkerung 2016	
	Anzahl	Prozent
0	19.579.495	23,6
1	15.418.893	18,6
2	13.333.299	16,1
3	10.158.937	12,3
4	6.965.172	8,4
5+	17.411.570	21,0

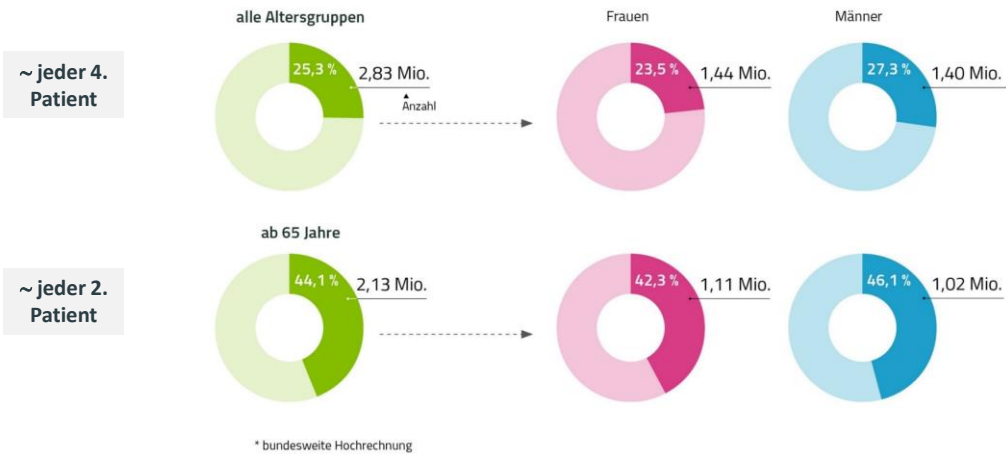
Grundgesamtheit durchgängig (bis zum Tod) BARMER-Versicherte 2016 n = 8.331.838; Die Auswertung ist nach Geschlecht und 10-Jahres-Altersgruppen auf die Bevölkerung Deutschlands des Jahres 2016 hochgerechnet.
* Patienten der jeweiligen Kategorie hatten in 2016 an mind. 1 Tag mindestens die angegebene Anzahl Wirkstoffe gleichzeitig, aber nicht mehr als diese Anzahl

Barmer-Arzneimittelreport 2018

30

Barmer Arzneimittelreport 2020: Polypharmazie (am Tag einer stationären Aufnahme)

31



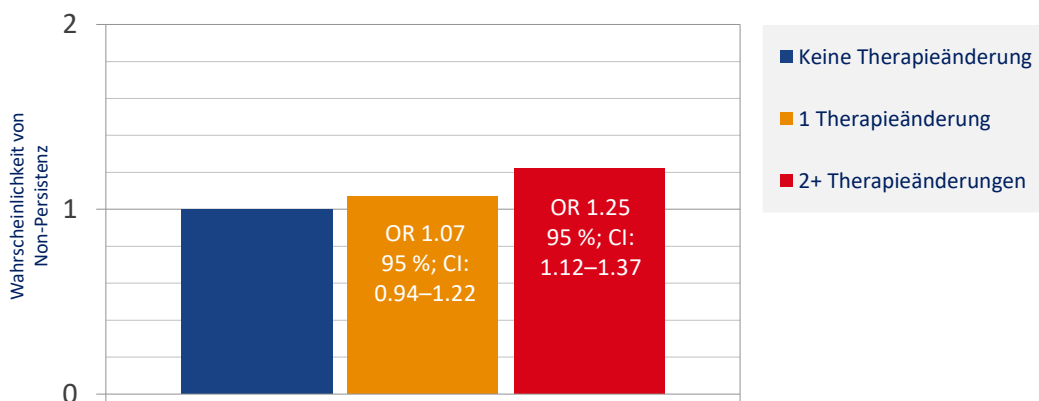
Barmer-Arzneimittelreport 2020

www.hochdruckliga.de/akademie

31

Therapietreue in Abhängigkeit von der „Therapie-Turbulenz“

32



Caro et al., Can J. Med. Assoc. 160:41, 1999

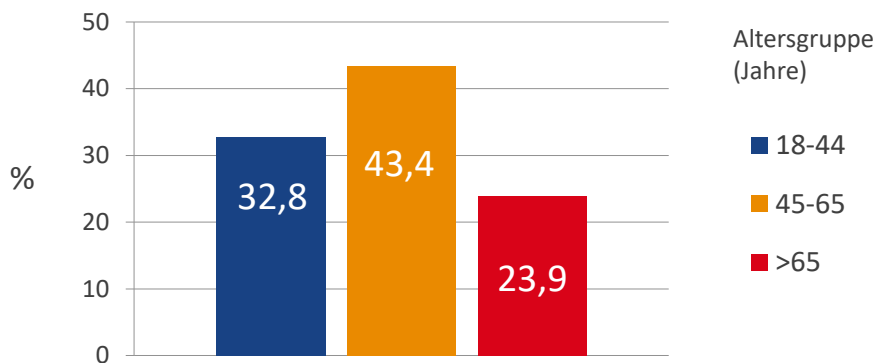
www.hochdruckliga.de/akademie

32

Persistenz mit antihypertensiver Therapie in Abhängigkeit vom Lebensalter

33

77.193 neu antihypertensiv behandelte Patienten in Holland (PHARMO record linkage system)



Breekveldt-Postma et al., Curr Med Res Opin 2008;24:121-7

www.hochdruckliga.de/akademie

33

ORIGINAL RESEARCH

Annals of Internal Medicine

34

Burdens of Changes in Pill Appearance for Patients Receiving Generic Cardiovascular Medications After Myocardial Infarction

Cohort and Nested Case-Control Studies

Aaron S. Kesselheim, MD, JD, MPH; Katsiaryna Bykov, PharmD, MS; Jerry Avorn, MD; Angela Tong, MS; Michael Doherty, MS; and Nitesh K. Choudhry, MD, PhD

- Patienten nach Beendigung der stationären Therapie wegen eines Myokardinfarktes
- Therapie mit β -Blocker, Statin und ACE-Hemmer oder AT₁-Antagonist
- In der Observationsperiode von 1 Jahr kam es zu 4573 Therapieabbrüchen (Non-Persistenz)
- Non-Persistenz stieg bei einer Änderung der Pillenfarbe um 34 % und der Pillenform um 66 % an

blocker, or statin. Case patients discontinued their index medication for at least 1 month; control patients continued treatment. Control patients were matched to case patients on therapeutic class, number of dispensings before nonpersistence, sex, and age.

Measurements: Rates of changes in pill color and shape during the year after MI were calculated. Next, 2 refills preceding nonpersistence were evaluated to determine whether pill color or shape had

among patients with cardiovascular disease.

Primary Funding Source: Agency for Healthcare Research and Quality and the Harvard Program in Therapeutic Science.

Ann Intern Med. 2014;161:96-103. doi:10.7326/M13-2381
For author affiliations, see end of text.

www.annals.org

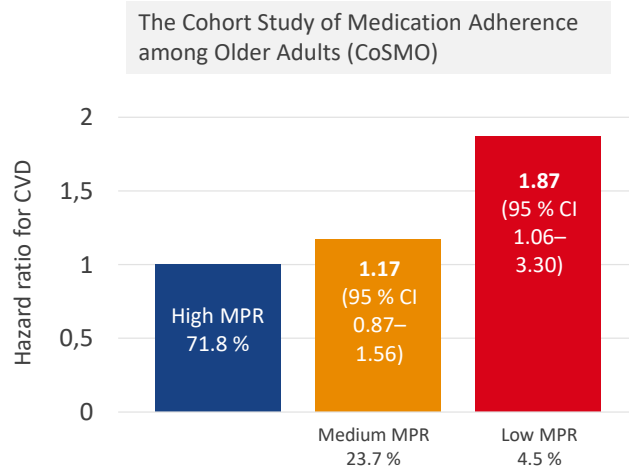
www.hochdruckliga.de/akademie

34

Kardiovaskuläre Ereignisse: Abhängigkeit von der Adhärenz mit der antihypertensiven Therapie

35

- 2075 adults from the prospective Cohort Study of Medication Adherence among Older Adults (CoSMO)
- Antihypertensive medication adherence determined using Medication Possession Ratio (MPR) (low, medium, high MPR: <0.5, 0.5 to <0.8, ≥0.8, respectively)
- 3.8 years follow-up (median), 11.5 % with CVD event (stroke, myocardial infarction, congestive heart failure, or CVD death)



Krousel-Wood et al., J Hypertens. 2015; 33: 412-420

www.hochdruckliga.de/akademie

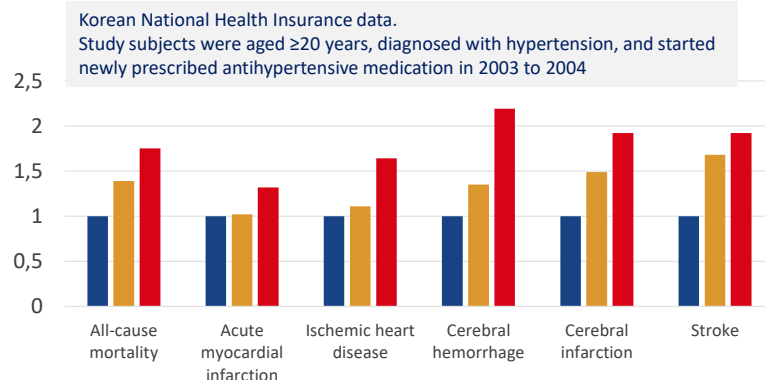
35

Adhärenz: Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

36

33.728 patients with newly prescribed antihypertensive medications

- Good adherence:** Cumulative medication adherence ≥ 80 %
- Intermediate adherence:** Cumulative medication adherence 50–80 %
- Poor adherence:** Cumulative medication adherence < 50 %



Adjusted for age group, sex, income, Charlson comorbidity score, area of residence, no. of drugs taken, diabetes mellitus, and dyslipidemia. CI indicates confidence interval; HR, hazard ratio

Kim et al., Hypertension. 2016; 67: 506-512

www.hochdruckliga.de/akademie

36

Verbesserung von Therapietreue

37

Nicht-beabsichtigte/kalkulierte Non-Adhärenz

- Einmal täglich so wenige Tabletten wie möglich
- Verknüpfung der Medikamenteneinnahme mit Routineaktivitäten des täglichen Lebens
- Erinnerungssysteme (Aufkleber Kühlschrank etc.)
- Einbindung des sozialen Umfeldes
- Ambulante Pflegedienste
- Interaktive Medikamentenverpackungen
- Blisterverpackungen
- Konstante Tablettenfarbe und Form

Beabsichtigte/kalkulierte Non-Adhärenz

- Einsicht in Krankheit fördern (wiederholt!)
- Notwendigkeit der Behandlung begründen (wiederholt!)
- Patienten (falls möglich) mitverantwortlich machen (z.B. Blutdruck oder Glukose Selbstmessung etc.)
- Wenig Therapie-Turbulenz

37

Zusammenfassung

38

- Non-Adhärenz häufig
- Patientenverhalten ‚intentional‘ vs. ‚non-intentional‘
- Multifaktorieller Ursachenhintergrund
- Medikamentöse Therapie selbst Modulator von Adhärenz
- Verträglichkeit, Dosierungszeitpunkte/Tag, Tablettenzahl, Therapieturbulenz
- Verbesserte Adhärenz → bessere Prognose
- Unterschiedliche Strategien bei ‚nicht-kalkulierter‘ und ‚kalkulierter‘ Non-Adhärenz

38

Kontakt

39



Deutsche
Hypertonie
Akademie

Deutsche Hypertonie Akademie
Akademie für Fortbildung der
Deutschen Hochdruckliga e.V.
Berliner Straße 46, 69120 Heidelberg
www.hochdruckliga.de/akademie

Autor

40

Kontaktdaten Autor

Prof. Dr. Rainer Düsing, Bonn
Hypertoniezentrum Bonn
Am Burgweiher 52–54
53123 Bonn

Vielen Dank für Ihre
Aufmerksamkeit!