

# 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 Arzneimittelaufnahme, Befolgen eines Ernährungsplans oder Anpassungen der Lebensweise mit den Empfehlungen eines Angehörigen der Heilberufe übereinstimmt.“

WHO, 2003


[www.hochdruckliga.de/akademie](http://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](http://www.hochdruckliga.de/akademie)

4

## Wie viel Adhärenz ist ausreichend?

5

### 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?

6

### 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?

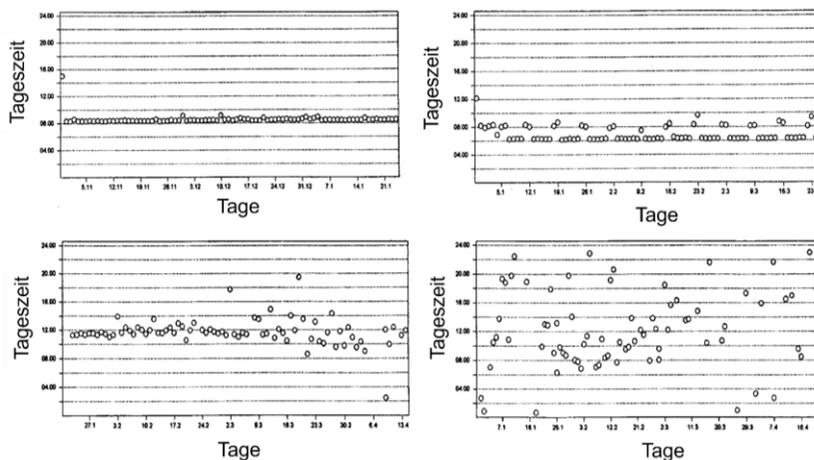
### Direkte Methoden

- 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

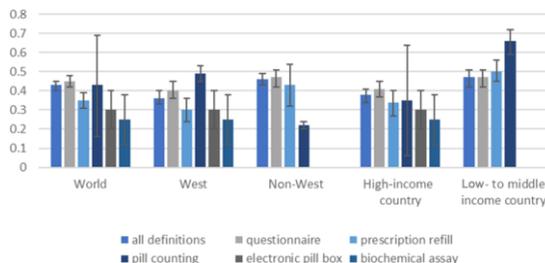
BACKGROUND: Nonadherence to antihypertensive medication is a major cause of poor blood pressure control and thereby cardiovascular diseases and mortality.

METHODS AND RESULTS: We conducted a systematic review and meta-analysis of observational studies and clinical trials that reported medication nonadherence in hypertensive patients. We used a random-effects model to estimate the prevalence of medication nonadherence. We also examined the prevalence of medication nonadherence by region, income level, and year. We used a funnel plot to assess publication bias. We used a sensitivity analysis to evaluate the impact of study quality on the prevalence of medication nonadherence. We used a subgroup analysis to evaluate the impact of medication nonadherence on cardiovascular mortality. We used a meta-regression analysis to evaluate the impact of medication nonadherence on cardiovascular mortality. We used a meta-analysis to evaluate the impact of medication nonadherence on cardiovascular mortality.

Anti-hypertensive medication non-adherence was common globally (27–40 %), was more prevalent in low-to-middle income and non-Western countries, and did not improve between 2010 and 2020.

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

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



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

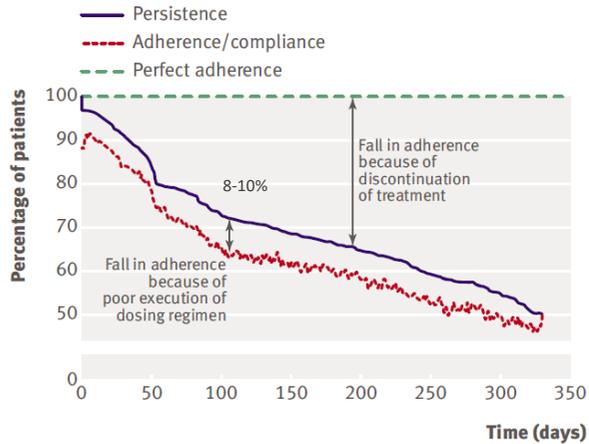
www.hochdruckliga.de/akademie

12

## Zeitlicher Verlauf von Adhärenz, Persistenz und Therapie-Umsetzung

13

4783 Patienten aus  
21 klinischen  
Hypertonie-Studien  
mit MEMS



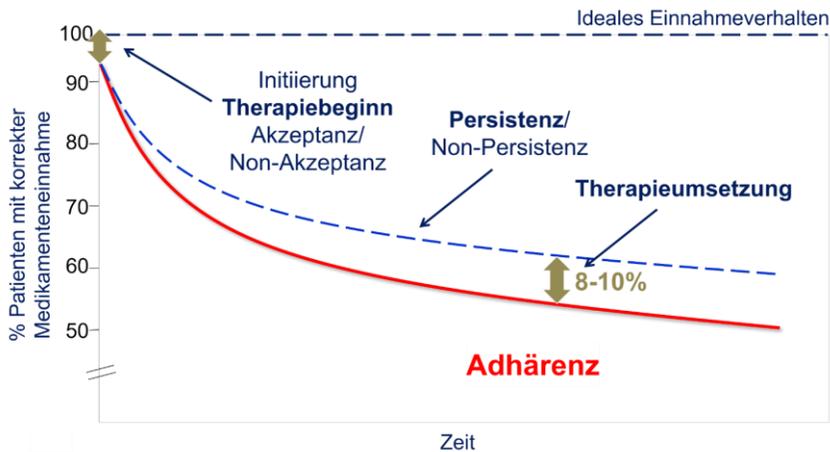
Vrijens et al., BMJ 336: 114, 2008

www.hochdruckliga.de/akademie

13

## Adhärenz, Persistenz und Therapie-Umsetzung

14



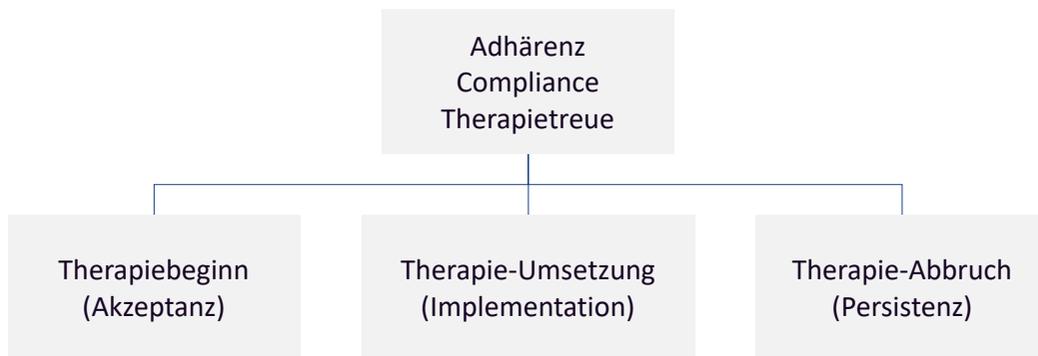
Düsing, 2022

www.hochdruckliga.de/akademie

14

## Grundbegriffe – Terminologie – Taxonomie

15


[www.hochdruckliga.de/akademie](http://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

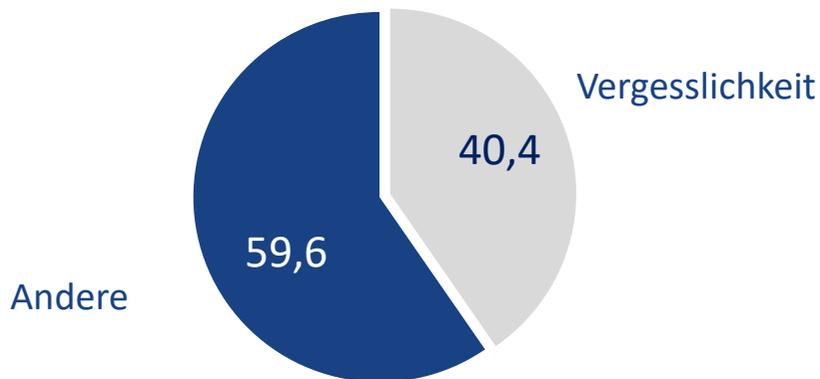
Drug Regimen Compliance. Issues in Clinical Trials and Patient Management, J.-M. Metry & U.A. Meyer, Eds., John Wiley & Sons, 1999

[www.hochdruckliga.de/akademie](http://www.hochdruckliga.de/akademie)

16

## Ursachen für suboptimale Therapietreue Patientenangaben (%) n=1603

17



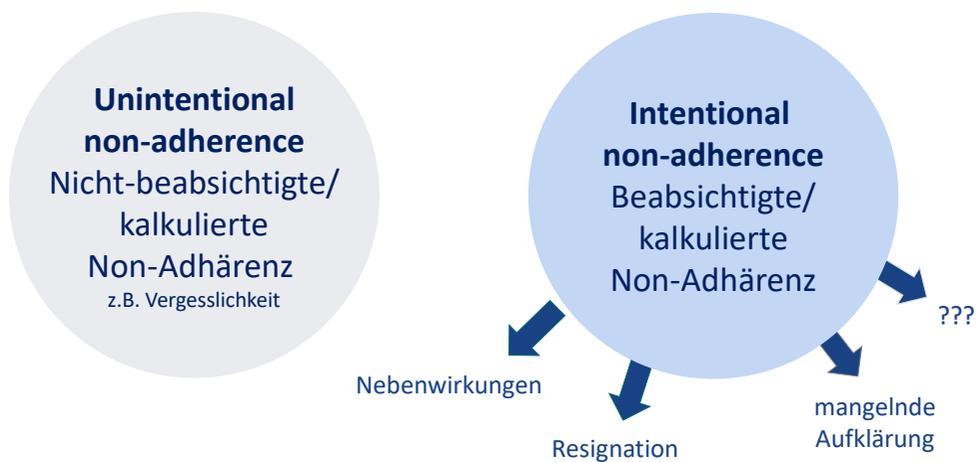
Düsing et al., Blood Pressure 8: 1, 1999

[www.hochdruckliga.de/akademie](http://www.hochdruckliga.de/akademie)

17

## Systematik von Non-Adhärenz aus Patientensicht

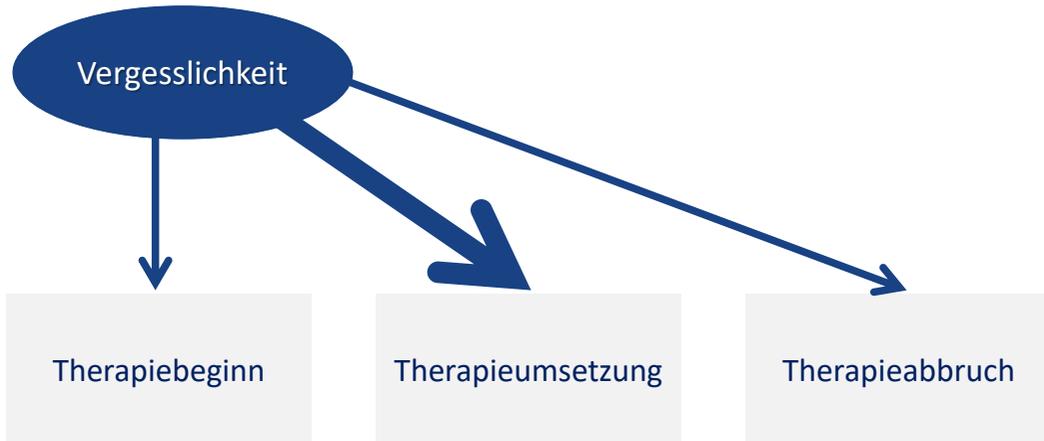
18


[www.hochdruckliga.de/akademie](http://www.hochdruckliga.de/akademie)

18

## Grundbegriffe/Terminologie

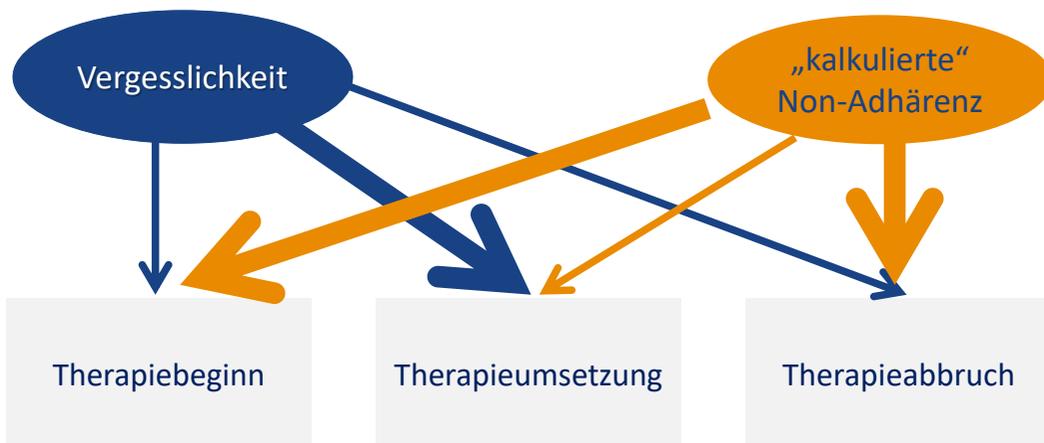
19


[www.hochdruckliga.de/akademie](http://www.hochdruckliga.de/akademie)

19

## Grundbegriffe/Terminologie

20


[www.hochdruckliga.de/akademie](http://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  $\beta$ -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.

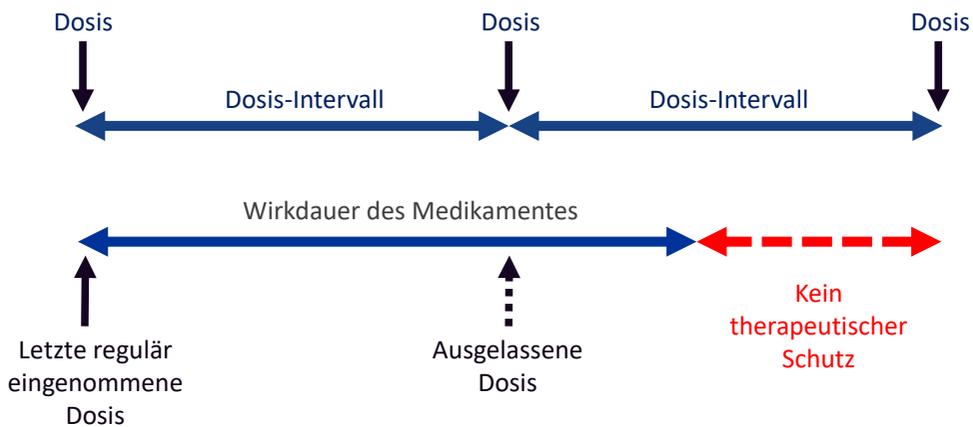
95% confidence interval, 1.38 to 1.77), angiotensin II receptor blockers (odds ratio, 1.38; 95% confidence interval, 1.14 to 3.85). Conversely, there was lower adherence to diuretics (odds ratio, 0.67; 95% confidence interval, 0.51 to 0.89). After publication bias was accounted for, there were no longer significant differences in adherence between angiotensin II receptor blockers and angiotensin-converting enzyme inhibitors or between diuretics and  $\beta$ -blockers.

**Conclusion**—In clinical settings, there are important differences in adherence to antihypertensives in separate classes, with lowest adherence to diuretics and  $\beta$ -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

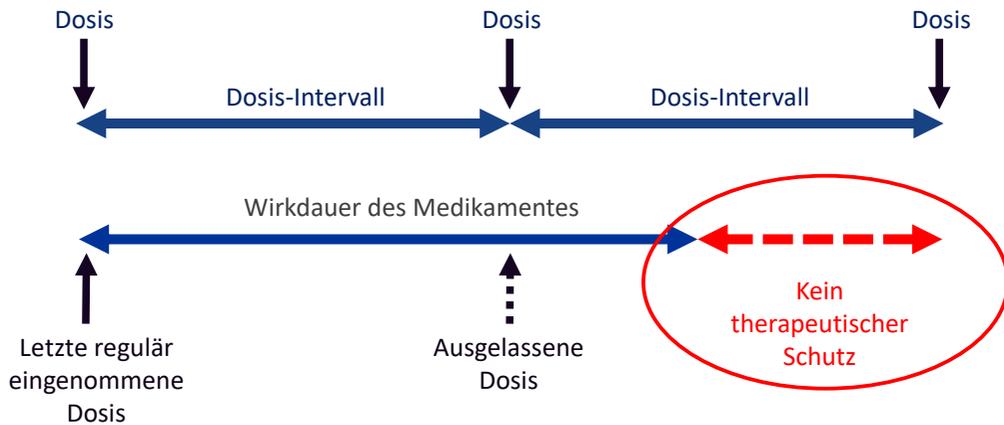
# Konzept der „Therapeutischen Abdeckung“ (Therapeutic Coverage)



www.hochdruckliga.de/akademie

## Konzept der „Therapeutischen Abdeckung“ (Therapeutic Coverage)

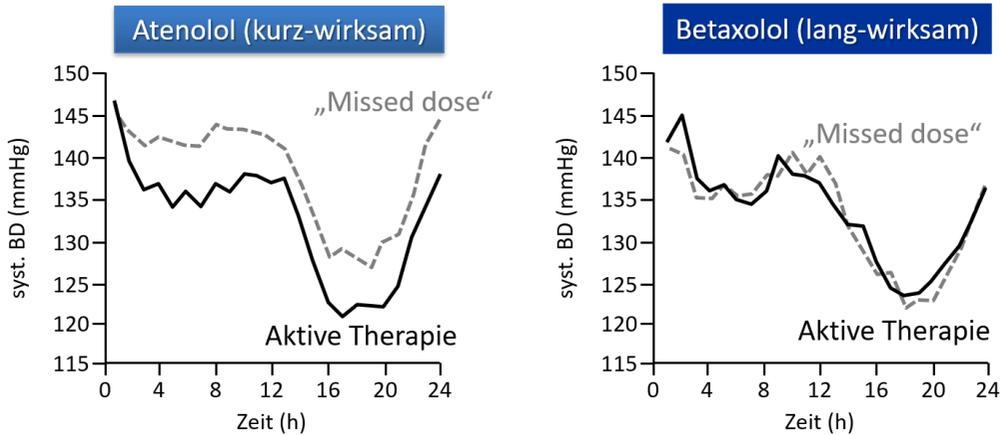
23



23

## Therapeutic Coverage: „Missed Dose“-Studien

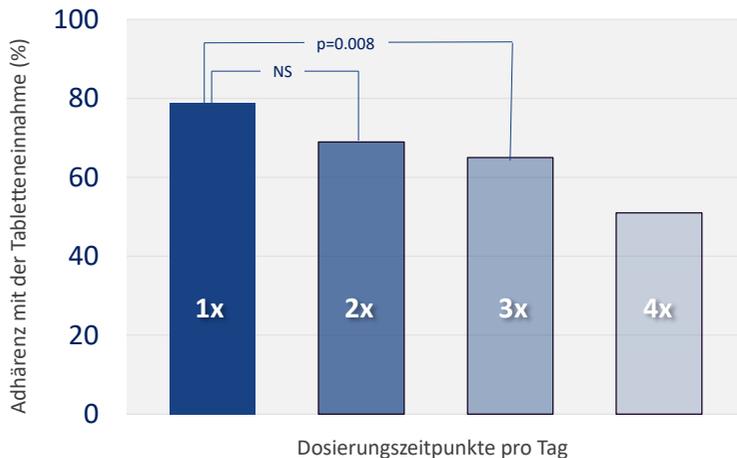
24



24

## Adhärenz und Dosierungszeitpunkte (pro Tag)

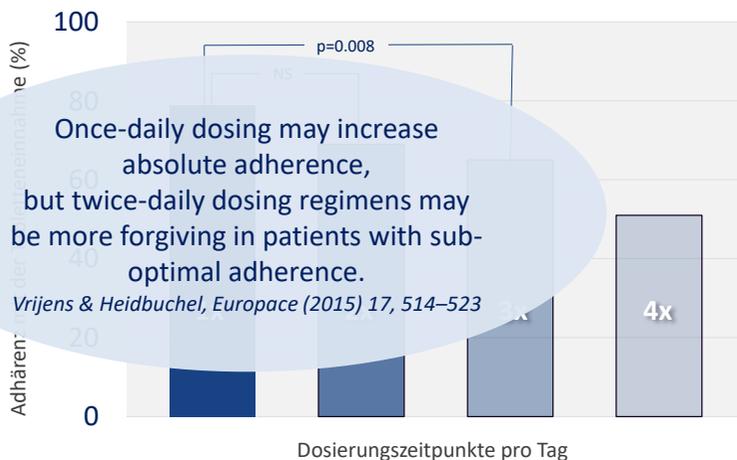
Metaanalyse mit 76 Studien, in denen die Adhärenz bei unterschiedlichen Therapie-Indikationen mithilfe elektronischer Event-Rekorder (MEMS) quantifiziert wurde.



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

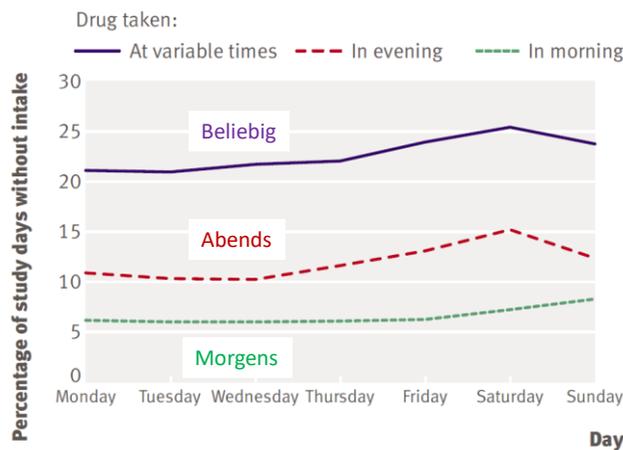
## Adhärenz und Dosierungszeitpunkte (pro Tag)

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

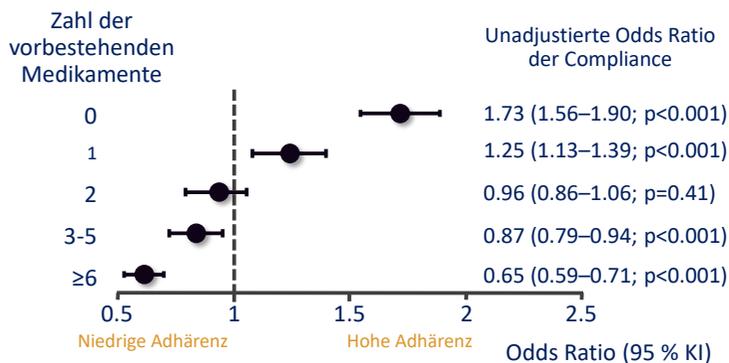
www.hochdruckliga.de/akademie

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

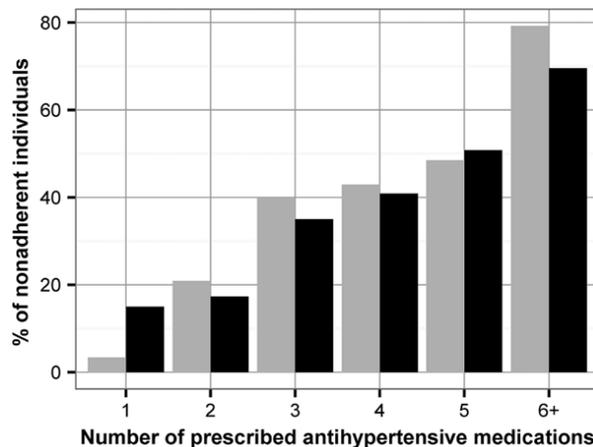
www.hochdruckliga.de/akademie

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

[www.hochdruckliga.de/akademie](http://www.hochdruckliga.de/akademie)

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

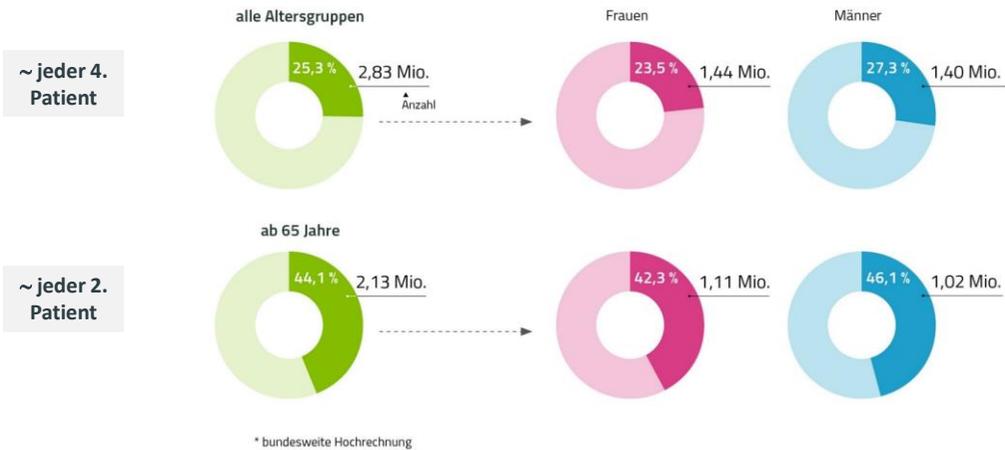
Barmer-Arzneimittelreport 2018

[www.hochdruckliga.de/akademie](http://www.hochdruckliga.de/akademie)

30

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

31



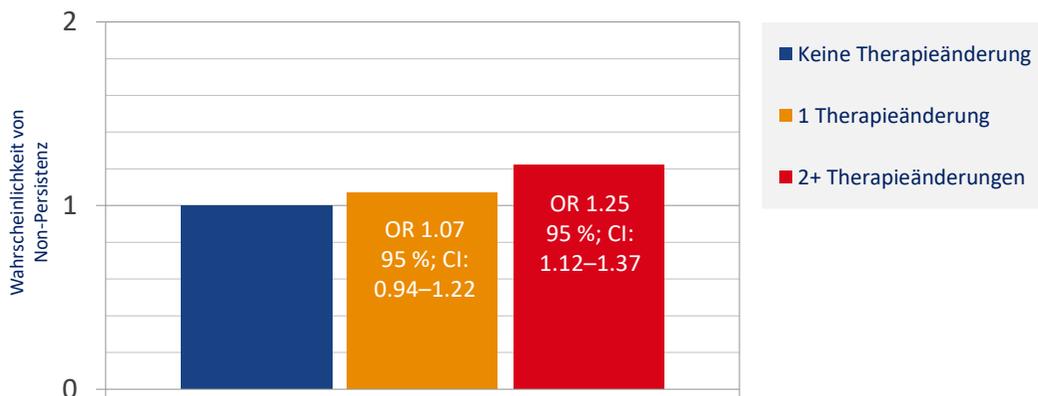
Barmer-Arzneimittelreport 2020

[www.hochdruckliga.de/akademie](http://www.hochdruckliga.de/akademie)

31

## Therapietreue in Abhängigkeit von der „Therapie-Turbulenz“

32



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

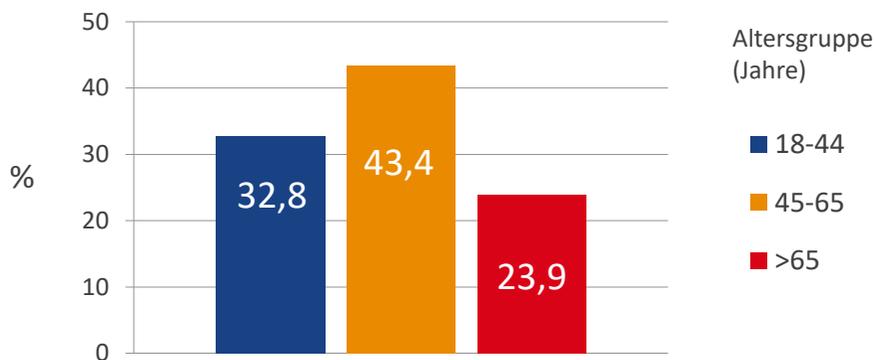
[www.hochdruckliga.de/akademie](http://www.hochdruckliga.de/akademie)

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  $\beta$ -Blocker, Statin und ACE-Hemmer oder AT<sub>1</sub>-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.

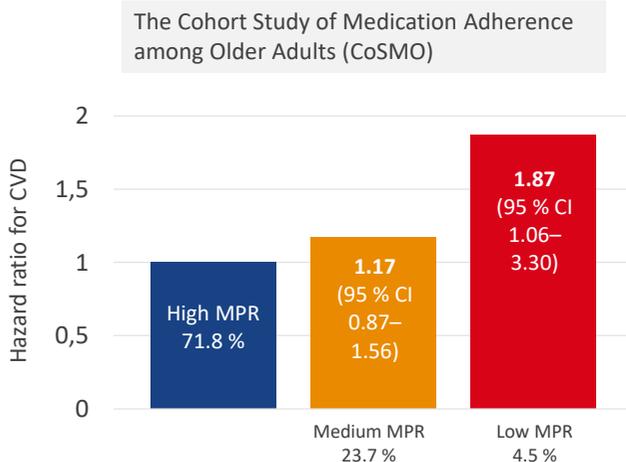
www.annals.org

www.hochdruckliga.de/akademie

34

## Kardiovaskuläre Ereignisse: Abhängigkeit von der Adhärenz mit der antihypertensiven Therapie

- 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

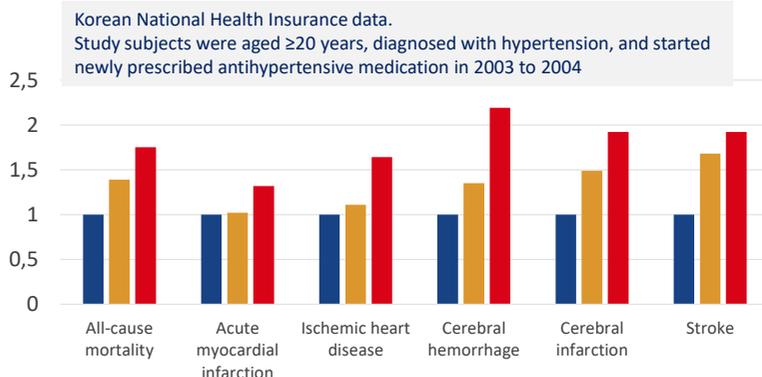
www.hochdruckliga.de/akademie

35

## Adhärenz: Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

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](http://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!