

# 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

## Tracking Blood Pressure Control Performance The PCORnet\* Blood Pressure Control Laboratory

3

### Auswertung elektronischer Gesundheits-Daten in Rahmen des PCORnet

- 25 Gesundheits-Systeme
- 1.737.995 Patienten
- 11.956.509 Patienten-Jahre
- Zeitraum 2017-2020

\*National Patient-Centered Clinical Research Network

Blood pressure control, <140/<90 mm Hg, % of patients	62% (44%–74%)
Blood pressure control to 2017 Hypertension Clinical Practice Guidelines goal, <130/<80 mm Hg, % of patients	30% (20%–38%)
Improvement in blood pressure, % of patients	29% (17%–41%)
Confirmatory repeated blood pressure measurement, % of visits	23% (0%–100%)
Medication intensification after uncontrolled blood pressure, % of visits	12% (0.6%–25%)
Repeat visit in 4 weeks after uncontrolled blood pressure, % of visits	35% (15%–47%)

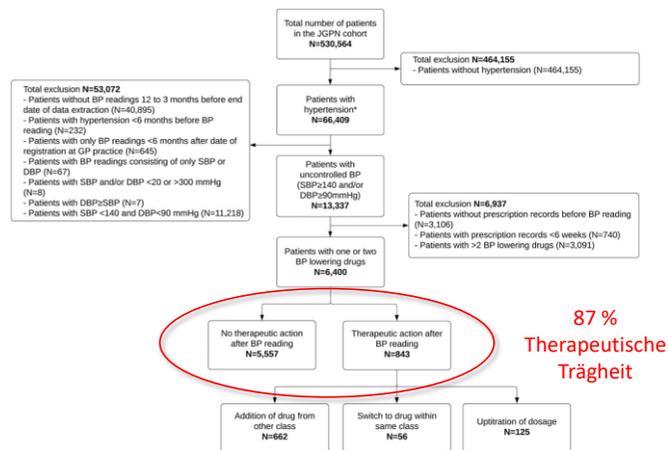
Cooper-DeHoff et al, J Am Heart Assoc. 2021;10:e022224

3

## „Therapeutic inertia“ bei der Hypertoniebehandlung

4

- Kohortenstudie aus den Niederlanden (Julius General Practitioners' Network (n=530.564 Patienten))
- „Therapeutic Inertia“ definiert als fehlende Therapie-Intensivierung nicht normalisiertem Blutdruck
- Befragung der Ärzte nach „therapeutischen Trägheit“



All et al, J Hypertens 2021, 39:1238-1245

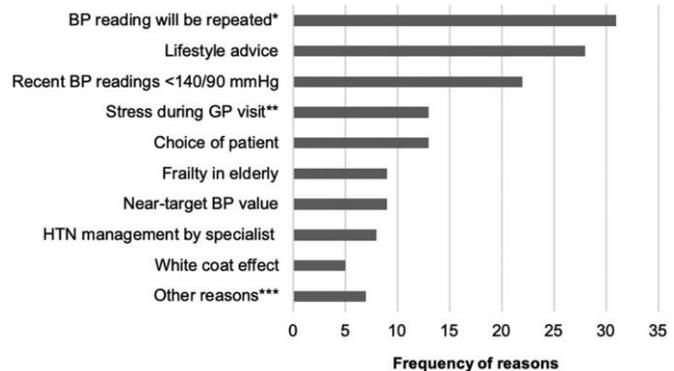
4

## „Therapeutic inertia“ bei der Hypertoniebehandlung

5

- 6400 Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck (10% aller Patienten mit Hypertonie) bei Behandlung mit Monotherapie oder 2-fach Kombination.
- ‘Therapeutic Inertia’ wurde bei 87% dieser Patienten dokumentiert, ähnlich bei Männern und Frauen.
- Höheres Alter, Blutdruck nahe am Zielbereich (140-150 mm Hg systolisch) und Diabetes mellitus waren mit ‘Therapeutic Inertia’ assoziiert.
- Nieren- und Herzinsuffizienz korrelierten invers mit ‘Therapeutic Inertia’.

### Ärztebefragung:



Ali et al, J Hypertens 2021, 39:1238-1245

www.hochdruckliga.de/akademie

5

## Definition: Non-Adhärenz (Non-Compliance)

6

„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

6

**Hippocrates**  
Arzt  
460–375 A.C.

**Konrad Lorenz**  
Verhaltensforscher  
1903–1989

**Everett Koop**  
Surgeon General USA  
1982–1989

7

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

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

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

Düsing, 2024

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

7

## Wie viel Adhärenz ist ausreichend?

8

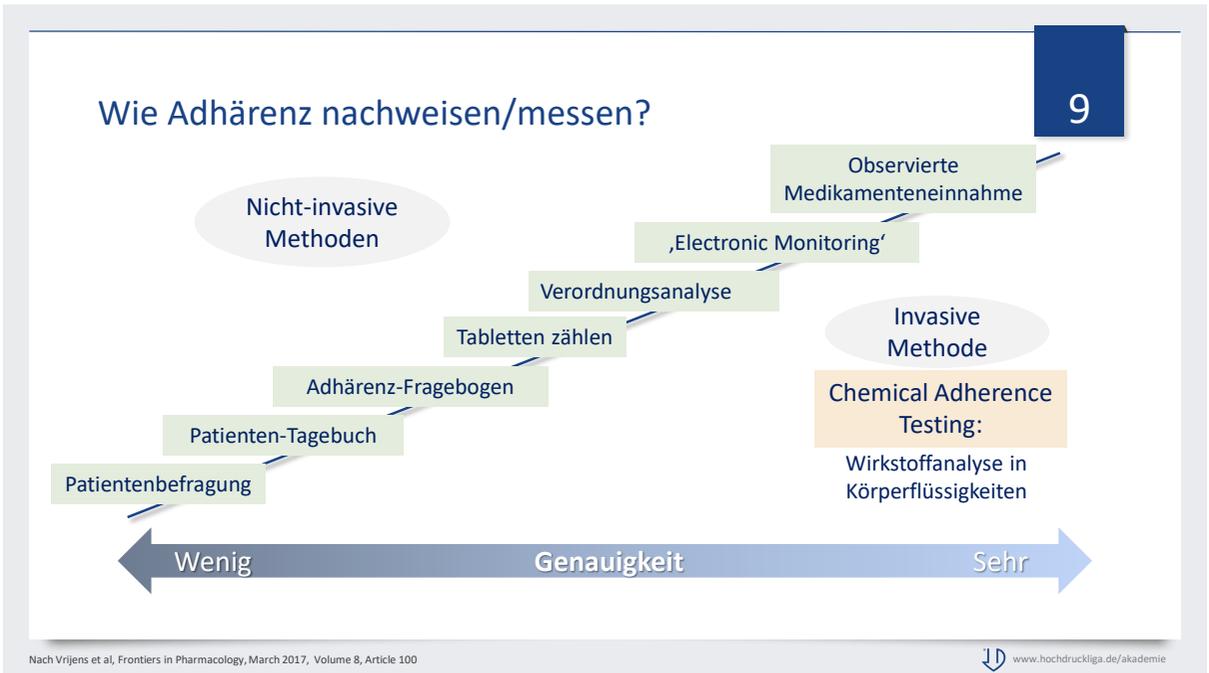
### Abhängigkeit von der Behandlungsindikation

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

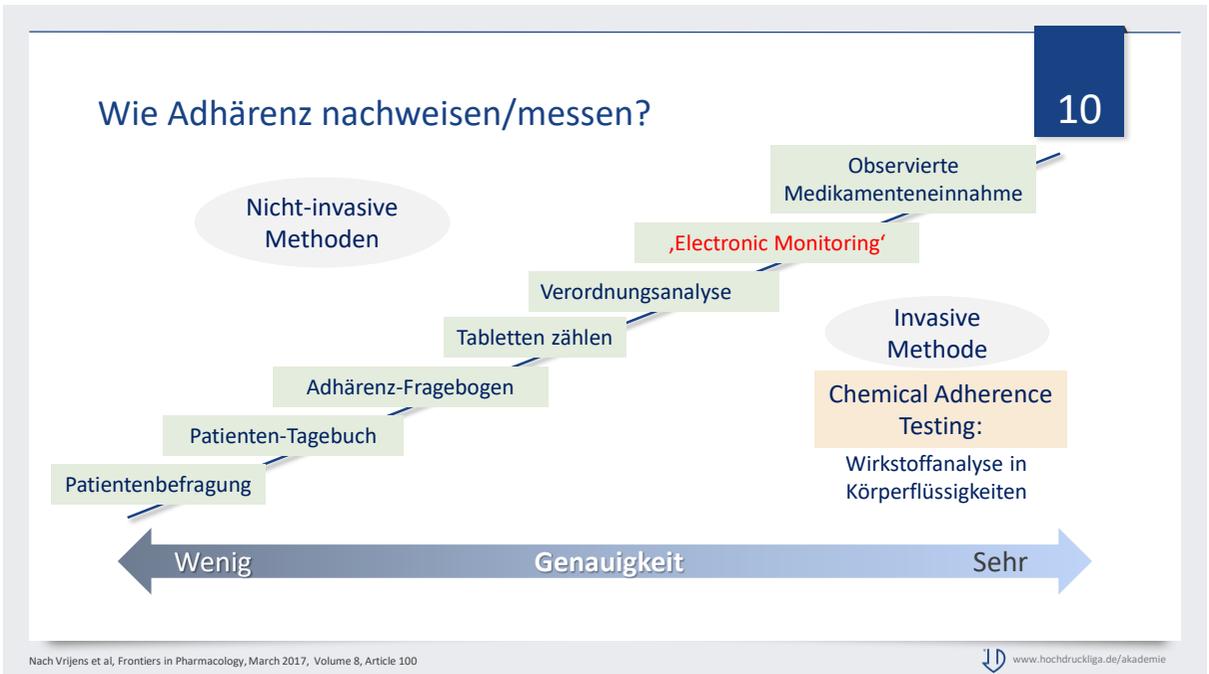
Düsing 2024

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

8



9



10

# Medication Event Monitoring Systeme (MEMS)

11

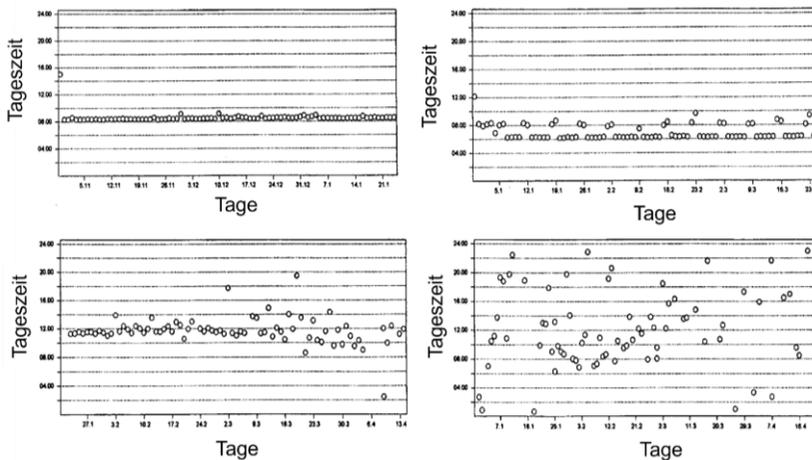
www.aardexgroup.com

 www.hochdruckliga.de/akademie

11

# MEMS: Adhärenz bei antihypertensiver Therapie

12



Waeber et al., Blood Pressure 6: 326, 1997

 www.hochdruckliga.de/akademie

12

## Taxonomie – Terminologie

13



Düsing 2024

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

13

## Taxonomie – Terminologie

14

*Synonyme*



Düsing 2024

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

14

## Compliance vs. Adherence (Adhärenz)

15

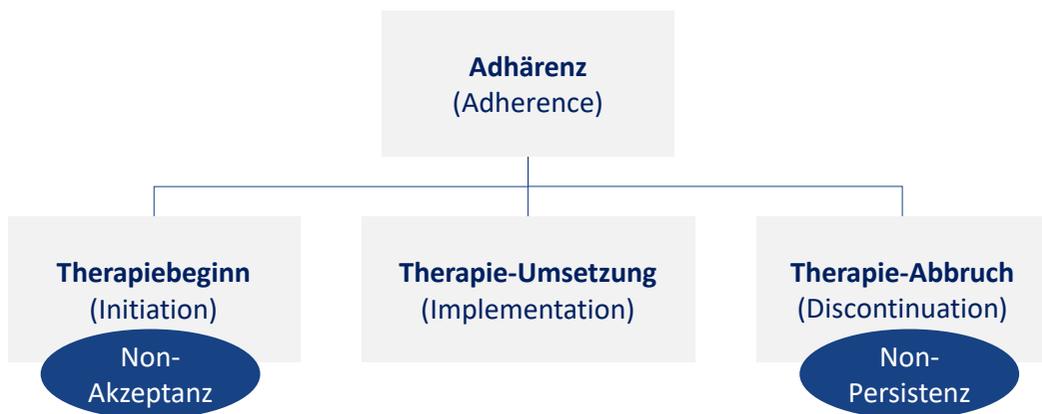
Comply ~ Gehorchen

Adhere ~ Einhalten

15

## Grundbegriffe-Terminologie-Taxonomie (Deutsch-Englisch)

16

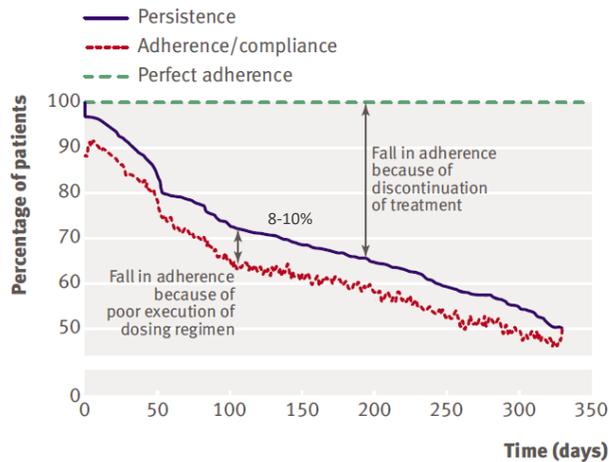


16

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

17

4783 Patienten aus  
 21 klinischen  
 Hypertonie-  
 Studien mit MEMS



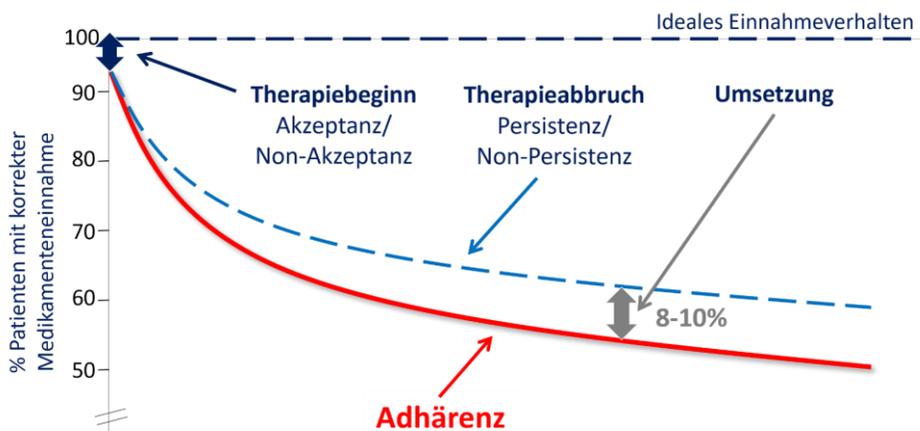
Vrijens et al., BMJ 336: 114, 2008

www.hochdruckliga.de/akademie

17

## Adhärenz, Persistenz und Therapie-Umsetzung

18



Düsing 2024

www.hochdruckliga.de/akademie

18

## Abweichungen bei der Therapie-Umsetzung (nach Häufigkeit geordnet)

19

- **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, Therapie wird aber wieder aufgenommen

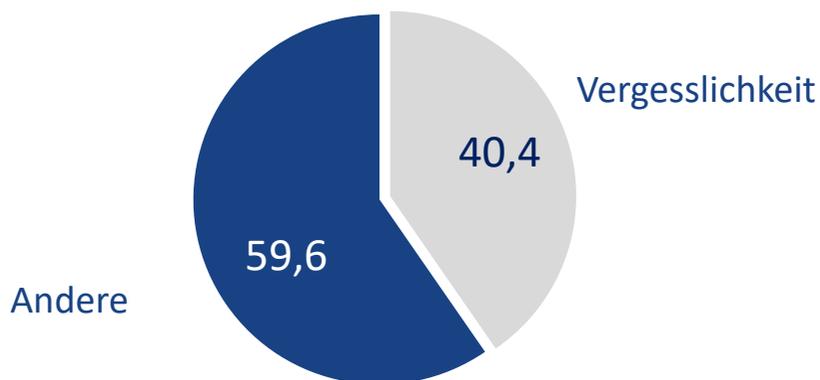
Drug Regimen Compliance. Issues in Clinical Trials and Patient Management, J.-M. Metry & U.A. Meyer, Eds., John Wiley & Sons, 1999

www.hochdruckliga.de/akademie

19

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

20



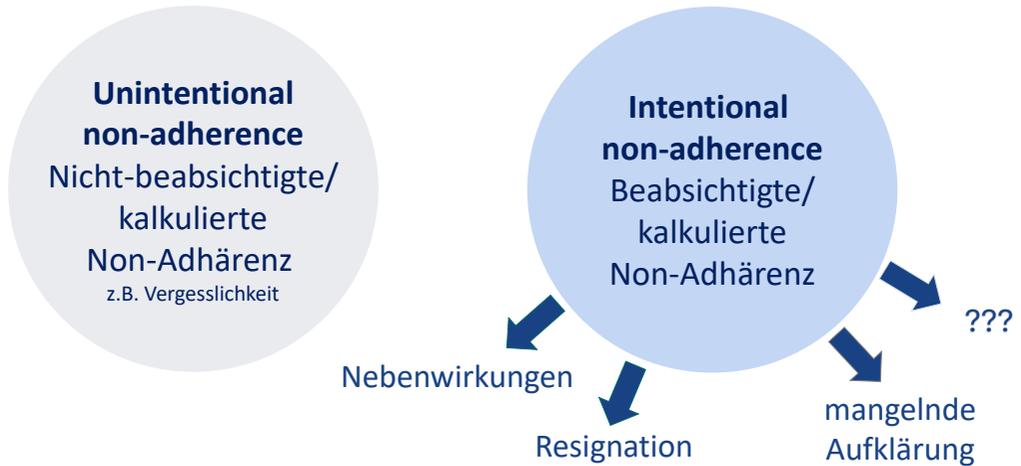
Düsing et al., Blood Pressure 8: 1, 1999

www.hochdruckliga.de/akademie

20

## Systematik von Non-Adhärenz aus Patientensicht

21



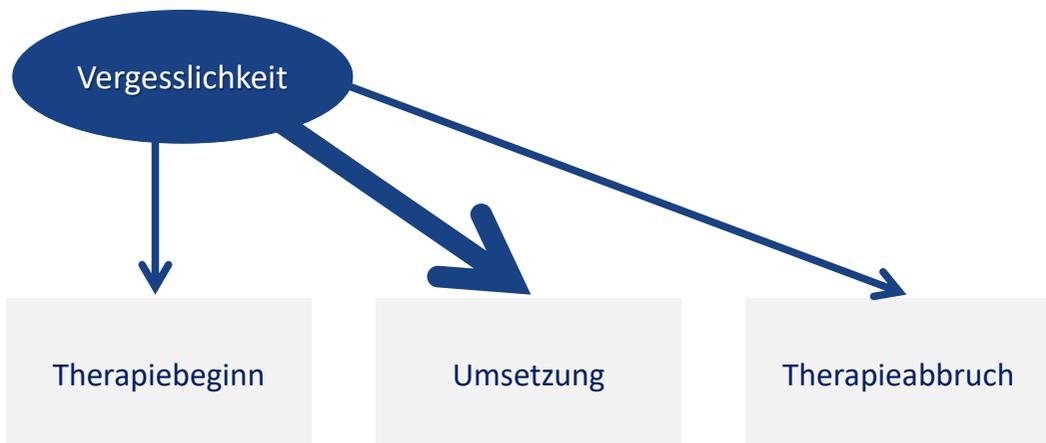
Düsing 2024

www.hochdruckliga.de/akademie

21

## Grundbegriffe/Terminologie

22



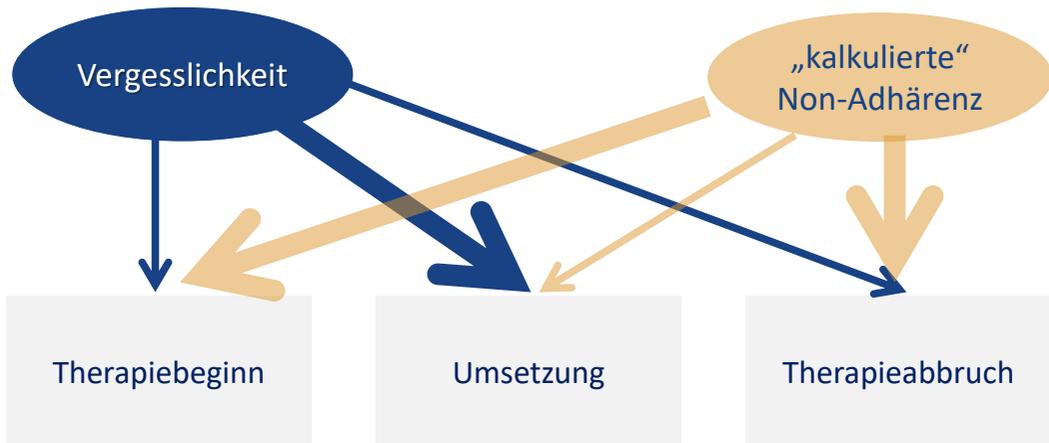
Düsing 2024

www.hochdruckliga.de/akademie

22

## Grundbegriffe/Terminologie

23



Düsing 2024

www.hochdruckliga.de/akademie

23

## Bedeutung der Non-Adhärenz: Globale Daten

24

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<sup>1</sup>, MSc; Paul Poon<sup>2</sup>, MSc; Benjamin H. K. Yip<sup>3</sup>, PhD; Yaorong Bo, PhD; Meng-Ting Zhu<sup>4</sup>, MSc; Chun-Pong Yu, PhD; Alfonso C. H. Ngai, BSc; Martin C. S. Wong<sup>5</sup>, MD; Samuel Y. S. Wong<sup>6</sup>, MD

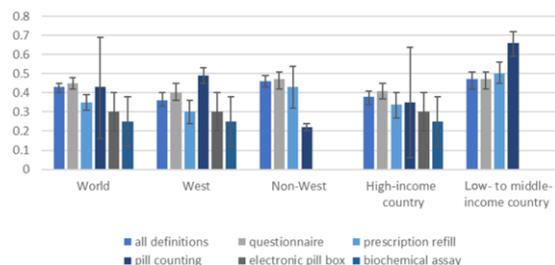
**BACKGROUND:** Nonadherence to antihypertensive medication is a major barrier to blood pressure control and thereby cardiovascular disease prevention.

**METHODS:** We conducted a systematic review and meta-analysis of observational studies that reported the prevalence of medication nonadherence in hypertensive patients.

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

**CONCLUSIONS:** While hypertension prevalence was increasing worldwide, higher prevalence was detected in low- to middle-income countries and non-Western regions. Current evidence is limited by high heterogeneity. Further research is urgently required, especially in these regions.

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.

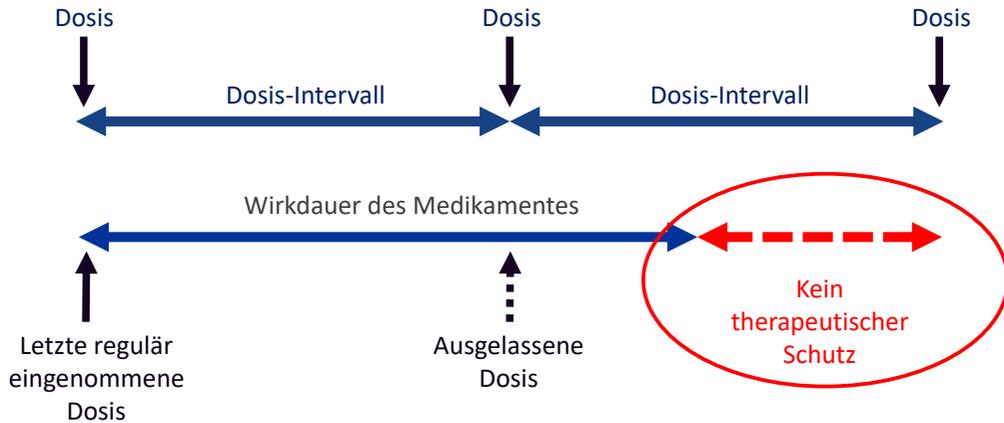
www.hochdruckliga.de/akademie

24



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

27



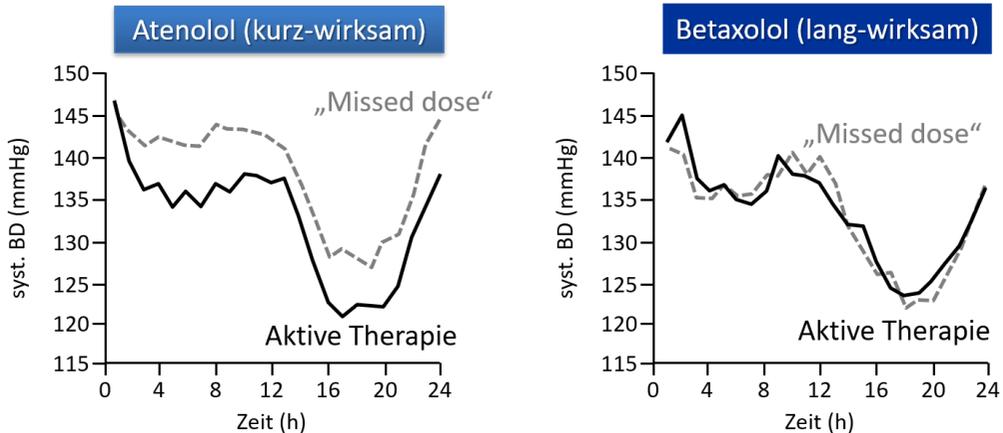
Düsing 2024

www.hochdruckliga.de/akademie

27

## Therapeutic Coverage: „Missed Dose“-Studien

28



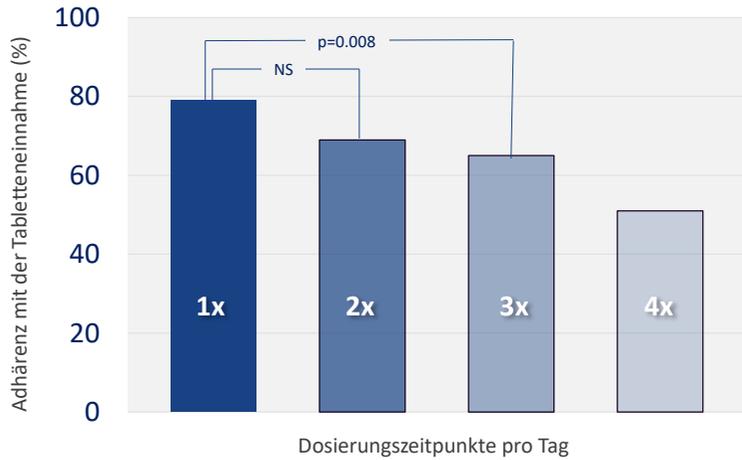
Johnson & Whelton, Am. J. Ther. 1: 260, 1994

www.hochdruckliga.de/akademie

28

## Adhärenz und Dosierungszeitpunkte (pro Tag)

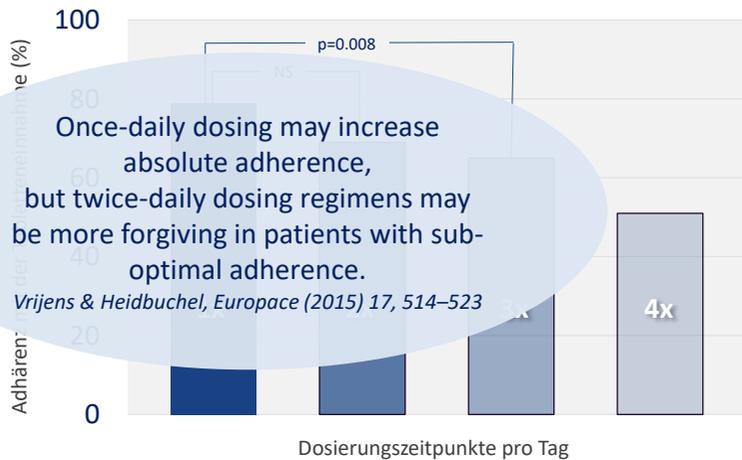
Metaanalyse mit 76 Studien, in denen die Adhärenz bei unterschiedlichen Therapie-Indikationen mithilfe elektronischer Event-Rekorder (MEMS) quantifiziert wurde.



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

## Adhärenz und Dosierungszeitpunkte (pro Tag)

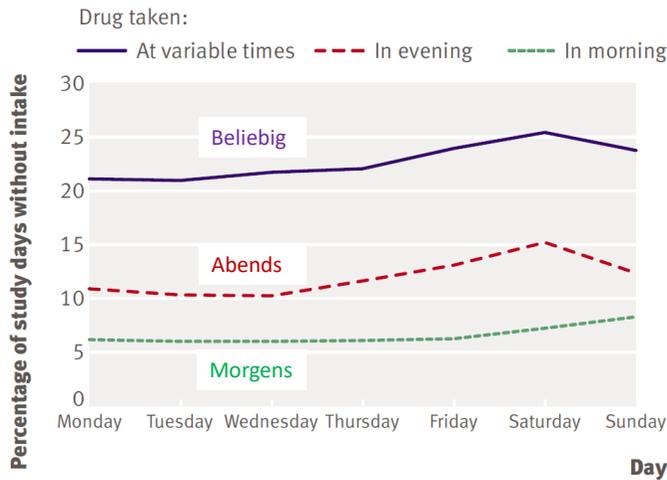
Metaanalyse mit 76 Studien, in denen die Adhärenz bei unterschiedlichen Therapie-Indikationen mithilfe elektronischer Event-Rekorder (MEMS) quantifiziert wurde.



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

## Medikation morgens, abends oder beliebig?

31



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

www.hochdruckliga.de/akademie

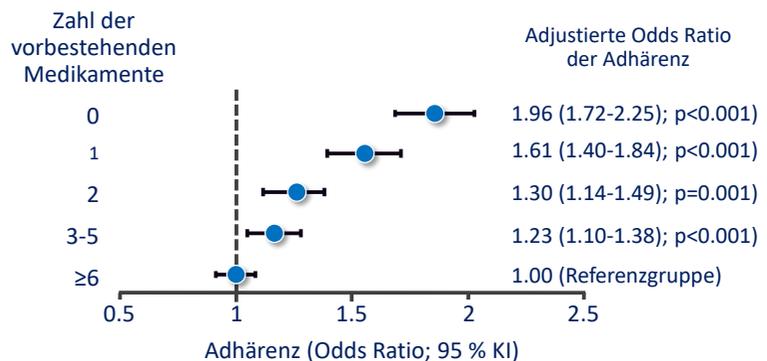
31

## Adhärenz als Funktion der Zahl der einzunehmenden Medikamente

32

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

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



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

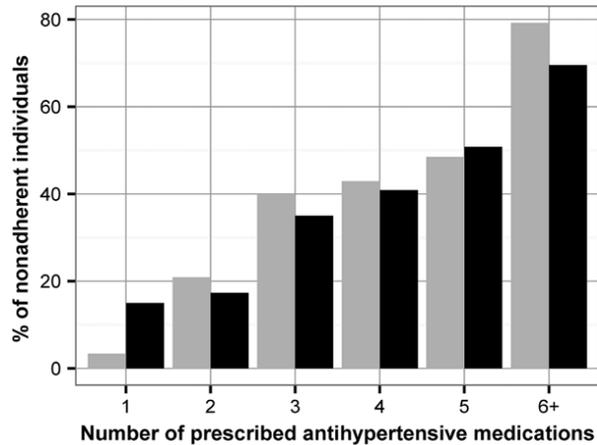
www.hochdruckliga.de/akademie

32

## Adhärenz als Funktion der Zahl der einzunehmenden Antihypertensiva

33

- 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

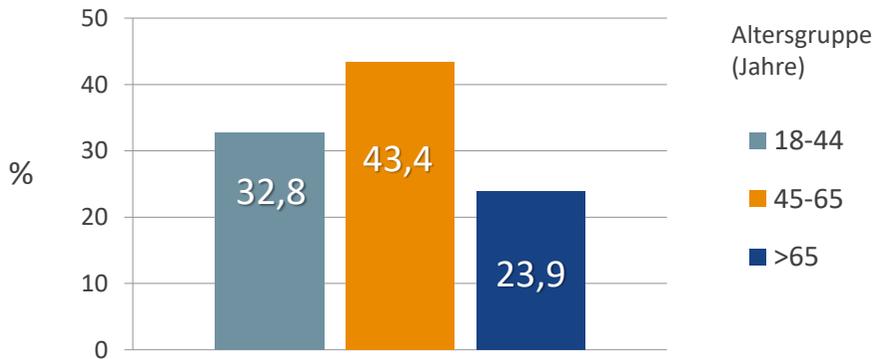
www.hochdruckliga.de/akademie

33

## Persistenz mit antihypertensiver Therapie in Abhängigkeit vom Lebensalter

34

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



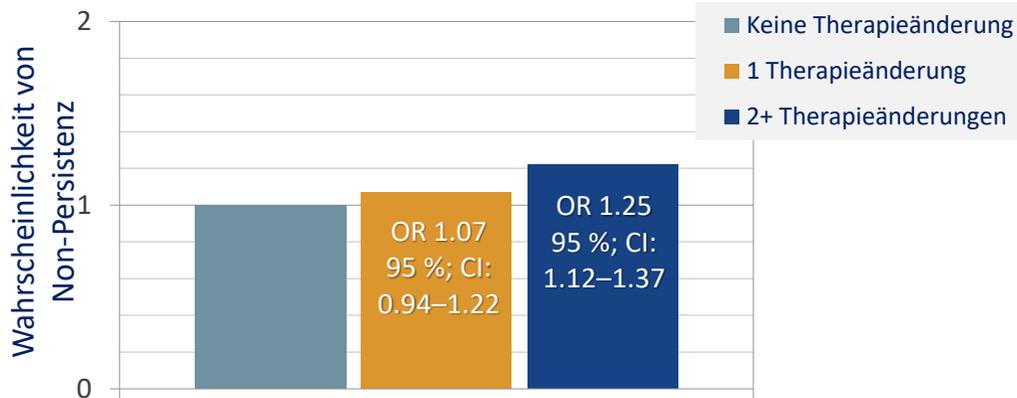
Breekveldt-Postma et al., Curr Med Res Opin 2008;24:121-7

www.hochdruckliga.de/akademie

34

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

35



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

www.hochdruckliga.de/akademie

35

ORIGINAL RESEARCH

Annals of Internal Medicine

36

## 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

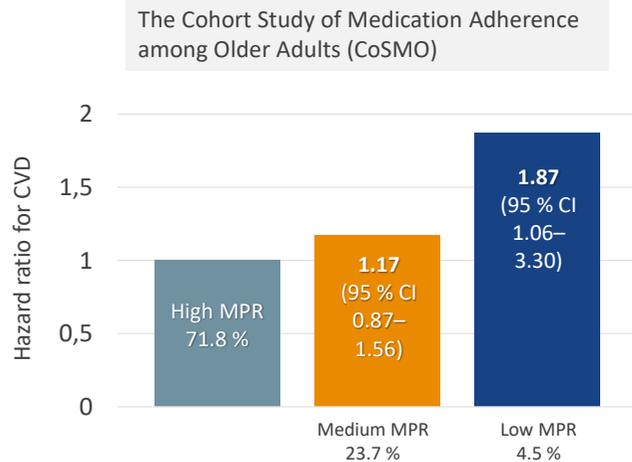
www.hochdruckliga.de/akademie

36

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

37

- 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

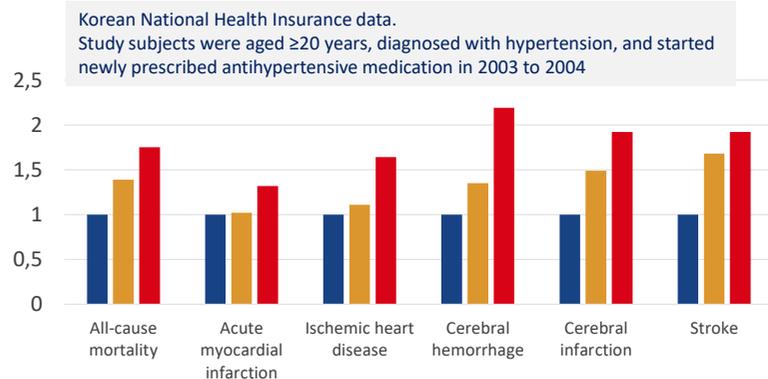
37

## Adhärenz: Kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität

38

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

38

## Verbesserung von Therapietreue

39

### 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

Düsing 2024

www.hochdruckliga.de/akademie

39

## Zusammenfassung

40

- 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

Düsing 2024

www.hochdruckliga.de/akademie

40

## Kontakt

41



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

42



### Kontaktdaten Autor

Prof. Dr. Rainer Düsing, Bonn  
Hypertoniezentrum Bonn  
Am Burgweiher 52-54  
53123 Bonn  
[rainer.duesing@spkar.de](mailto:rainer.duesing@spkar.de)

Vielen Dank für Ihre  
Aufmerksamkeit!