

Diplomarbeit

**Adhärenzverhalten bei einer Therapie mit oralen
Antikoagulantien bei
nicht-valvulärem Vorhofflimmern**

Nachbeobachtung der Studie: Nutzen- und Risikoabschätzung bei Einleitung
einer oralen Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern

eingereicht von

Elisabeth Winkler

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor(in) der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz
Klinische Abteilung für Kardiologie**

ausgeführt am 28.06.2018

unter der Anleitung von

Prim. Univ. Doz. Dr. Norbert Watzinger, MBA

und

Dr. med. univ. David Zweiker

Graz, am 28.06.2018

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 28.06.2018

Elisabeth Winkler eh

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denjenigen Personen ganz herzlich bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit tatkräftig unterstützt haben:

Zuerst gebührt mein Dank Herrn Prim. Univ. Doz. Dr. Norbert Watzinger, MBA, der meine Diplomarbeit betreut hat und durch dessen hilfreiche Anregungen und Kritik diese Arbeit zu dem wurde, was sie heute ist.

Des Weiteren geht mein besonderer Dank an Herrn Dr. med. univ. David Zweiker für die Bereitschaft diese Diplomarbeit zu betreuen, dessen Unterstützung bei der Bearbeitung der wissenschaftlichen Fragestellung und bei der Unterstützung der statistischen Auswertung.

Schlussendlich möchte ich mich bei meiner Familie und meinen Freunden für den emotionalen Rückhalt über die Dauer meines gesamten Studiums hinweg bedanken. Alleine durch eure Unterstützung habe ich es bis hierhergeschafft und alleine ihr habt es möglich gemacht, dass ich dieses Studium abschließen konnte. Danke, dass ihr immer hinter mir gestanden seid und ein offenes Ohr für mich und meine Sorgen hattet.

Zusammenfassung

Hintergrund und Zielsetzung

Adhärenz ist ein wichtiger Faktor für die Wirksamkeit und Sicherheit einer Therapie. Die 2015 durchgeführte Erstuntersuchung, in welcher Patientinnen und Patienten bei Einleitung einer oralen Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern nach ihrem Blutungs- und Schlaganfallrisiko befragt wurden, kam zu dem Schluss, dass eine wesentliche Diskrepanz zwischen der subjektiven Risikoeinschätzung und der objektiven Einschätzung durch Risikoscores besteht. Ziel des Follow-ups war es, das Adhärenzverhalten der Patientinnen und Patienten zu beurteilen und herauszufinden, ob die subjektive Beurteilung bei Einleitung der Therapie in Zusammenhang mit dem Adhärenzverhalten steht.

Methodik

Es konnten 18 ± 2 Monate nach Beginn der Erstuntersuchung 73 Patientinnen und Patienten telefonisch kontaktiert und eine standardisierte Befragung durchgeführt werden. In dem Interview wurde evaluiert, ob (1) die verschriebene orale Antikoagulation noch eingenommen wurde und (2) eine Hospitalisation aufgrund eines Schlaganfalles oder einer schweren Blutung stattgefunden hat. Daraufhin wurde (3) die Adhärenz mittels eines 8-teiligen Fragebogens ermittelt. Im Anschluss wurde das Interview ausgewertet und mit den Ergebnissen der Erstuntersuchung verglichen.

Ergebnisse

Insgesamt hatten 54 (74,0 %) Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer eine hohe, 13 (17,8 %) eine mittlere und 6 (8,2 %) eine niedrige Adhärenzrate. Es zeigte sich, dass die Einschätzung und Bedenken der Patientinnen und Patienten nicht mit dem Adhärenzverhalten assoziiert werden konnten. Patientinnen und Patienten, die ihr Schlaganfall- und Blutungsrisiko richtig eingeschätzt hatten, wiesen kein signifikant besseres Adhärenzverhalten auf (N=73, $p=0,46$, $p=0,70$ und N=72, $p=-0,06$, $p=0,62$). Auch Parameter wie Geschlecht ($p=0,93$) oder Form der Antikoagulation (NOAK versus VKA) ($p=0,63$) konnten nicht signifikant mit dem Adhärenzverhalten in Verbindung gebracht werden. Darüber hinaus hatten Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer schweren Blutung oder eines Schlaganfalls stationär behandelt werden mussten, keine signifikant niedrigere Adhärenz.

Schlussfolgerung

Das Adhärenzverhalten der untersuchten Population war durchaus zufriedenstellend. Es konnte nicht gezeigt werden, dass subjektive Bedenken bei Einleitung einer oralen Antikoagulation bei Patientinnen und Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern mit dem Adhärenzverhalten zusammenhängen. Darüber hinaus ließ sich nachgewiesen, dass das Geschlecht oder die Art der Antikoagulation nicht mit dem Adhärenzverhalten korrelieren.

Abstract

Background and Objective

Adherence is an important factor in the effectiveness and safety in the treatment of patients. In the initial study, conducted in 2015, patients with non-valvular atrial fibrillation were asked about their stroke and bleeding risk at the initiation of an oral anticoagulation. It concluded that there was a significant discrepancy between the subjective risk assessment and the objective assessment by risk scores. The aim of this follow-up study was to assess the adherence behavior of these patients and to find out whether the subjective assessment at initiation of the therapy is related to the patients' adherence behavior.

Methods

18 ± 2 months after the initiation of the primary study, 73 patients were contacted and interviewed via telephone. In this interview, it was asked if (1) the patients still take the prescribed oral anticoagulation and (2) whether hospitalization due to a stroke or a bleeding event had taken place. Subsequently, adherence was determined (3) with a standardized 8-item questionnaire. Thereafter, the interview was evaluated and compared with the results of the primary study.

Results

Above all, our study showed that 54 (74.0 %) patients had a high, 13 (17.8 %) patients a medium and 6 (8.2 %) patients a low adherence rate. It also demonstrates that the assessments and concerns of patients were not associated with the adherence behavior. Patients who had correctly assessed their stroke and bleeding risk did not show significantly better adherence behavior (N=73, $\rho=0.46$, $p=0.70$ and N=72, $\rho=-0.06$, $p=0.62$). Moreover, parameters such as gender ($p=0,93$) or form of anticoagulation (NOAK versus VKA) ($p=0,63$) were not significantly associated with the adherence behavior. Patients who had to be hospitalized due to severe bleeding or stroke did not have a significantly lower adherence rate.

Conclusion

The study revealed a satisfactory adherence rate within the examined patients. It could not show that subjective parameters, or parameters such as gender, agent of anticoagulation or any concerns at initiation of therapy, correlate with adherence behavior.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen.....	ii
Zusammenfassung	i
Abstract	iii
Inhaltsverzeichnis	iv
Glossar und Abkürzungen.....	vi
Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	viii
1 Einleitung	9
1.1 Begriffsdefinitionen: Compliance und Adhärenz	9
1.2 Unterschiede zwischen Compliance und Adhärenz.....	10
2 Formen der Adhärenz und Non-Adhärenz.....	12
2.1 Primäre und sekundäre Non-Compliance nach Heuer et al.....	12
2.2 Drei Grundformen der Non-Adhärenz nach Petermann und Mühlig.....	13
2.3 Grad der Compliance	13
2.4 Compliance-Muster	14
3 Ursachen von Non-Adhärenz	15
3.1 Umstandsbezogene Faktoren	16
3.2 Sozioökonomische Faktoren	16
3.3 Patientenbezogene Faktoren.....	17
3.4 Therapiebezogene Faktoren.....	18
3.5 Systembezogene Faktoren.....	18
4 Folgen von Non-Adhärenz	19
4.1 Individuelle Folgen für Patientinnen und Patienten.....	19
4.2 Wirtschaftliche Folgen im Gesundheitssystem	19
5 Erfassung der Adhärenz	21
5.1 Direkte Methoden zur Erfassung von Adhärenz	21
5.2 Indirekte Methoden zur Erfassung von Adhärenz.....	22
5.3 Befragung mittels Morisky Scale.....	23
6 Strategien der Adhärenz-Förderung	25
7 Nicht-valvuläres Vorhofflimmern und die Adhärenz bei einer Therapie mit oralen Antikoagulantien	27
7.1 Vorhofflimmern	27
7.2 Management des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern.....	27
7.3 Abschätzung des Schlaganfallrisikos: CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score.....	28
7.4 Abschätzung des Blutungsrisikos: HAS-BLED-Score	29

7.5	Besonderheiten der Adhärenz bei einer Therapie mit OAK	31
7.5.1	Interaktionen mit dem Gesundheitssystem.....	32
7.5.2	Therapieschemen.....	33
7.5.3	Nebenwirkungsprofil der Therapie.....	33
7.5.4	Alter und kognitive Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten	34
7.5.5	Symptomarmut der Erkrankung	36
7.6	Ausblick und Möglichkeiten der Adhärenz-Förderung	36
8	Erstuntersuchung und Forschungsfrage	38
8.1	Erstuntersuchung	38
8.2	Forschungsfrage	38
9	Material und Methoden	39
9.1	Studiendesign	39
9.2	Ein- und Ausschlusskriterien	40
9.3	Studienablauf und Fragebogen	40
9.4	Datenauswertung	41
9.4.1	<i>Outcome-Assessment</i>	41
9.4.2	<i>Adhärenz-Assessment</i>	42
9.4.3	<i>Statistik</i>	42
10	Ergebnisse	43
10.1	Eingeschlossene Patientinnen und Patienten	43
10.2	Outcome-Assessment	44
10.2.1	<i>Outcome-Assessment: Charakteristika der Patientinnen und Patienten</i>	44
10.2.2	<i>Outcome-Assessment: Abbruch der Therapie</i>	44
10.2.3	<i>Outcome-Assessment: Ereignisse</i>	45
10.3	Adhärenz-Assessment	46
10.3.1	<i>Adhärenz-Assessment: Fragebogenauswertung</i>	46
10.3.2	<i>Adhärenz-Assessment: Adhärenzverhalten</i>	46
10.3.3	<i>Adhärenz-Assessment und ursprüngliche Befragung</i>	47
10.3.4	<i>Adhärenz-Assessment: Einschätzung des Schlaganfallrisikos und Adhärenz</i>	49
10.3.5	<i>Adhärenz-Assessment: Einschätzung des Blutungsrisikos und Adhärenz</i>	50
10.3.6	<i>Adhärenz-Assessment: Geschlecht</i>	52
10.3.7	<i>Adhärenz-Assessment: Art der Antikoagulation</i>	52
11	Diskussion	54
11.1	Zentrale Ergebnisse	54
11.2	Allgemeiner Wissenstand	54
11.3	Diskussion der Studie und Vergleich zu anderen Studien	55
11.4	Limitationen	59
11.5	Schlussfolgerung	59
	Literaturverzeichnis	61
	Anhang	69
1.	Protokoll des Telefoninterviews	69
2.	Fragebogen zur Nutzen-/Risikoabschätzung bei Neueinleitung einer (O)AK	71

Glossar und Abkürzungen

BHB: Barmherzige Brüder

EKG: Elektrokardiogramm

ESC: European Society of Cardiology

HR: Hazard Ratio

INR: International Normalized Ratio

KH: Krankenhaus

KI: Konfidenzintervall

LKH: Landeskrankenhaus

MEMS: Medication Event Monitoring System

MMSE: Mini-Mental-State-Evaluation

MMAS-4: Morisky Medication Adherence Score

MMAS-8: Morisky Medication Adherence Scale

MW: Mittelwert

N: Anzahl

NOAK: Neue Orale Antikoagulantien

OAK: Orale Antikoagulantien

SD: Standardabweichung

VHF: Vorhofflimmern

VKA: Vitamin-K-Antagonisten

WHO: World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Eingeschlossene Patientinnen und Patienten.....	43
Abbildung 2: Adhärenzverhalten in Kategorien.....	47
Abbildung 3: Einschätzen des Insultrisikos und Adhärenzverhalten	50
Abbildung 4: Einschätzen des Blutungsrisikos und Adhärenz.....	51

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score (Kirchhof et al. 2016)	29
Tabelle 2: HAS-BLED-Score (Pisters et al. 2010).....	31
Tabelle 3: ADHERE ON Schema (Lip et al. 2018)	37
Tabelle 4: Übersicht der Ergebnisse des Fragebogens über das Adhärenzverhalten	46
Tabelle 5: Adhärenz-Assessment und Geschlecht.....	52
Tabelle 6: Adhärenz-Assessment und Art der Antikoagulation.....	53

1 Einleitung

1.1 Begriffsdefinitionen: Compliance und Adhärenz

Der Begriff ‚Compliance‘ wird als die Bereitschaft von Patientinnen und Patienten zur Zusammenarbeit mit einer Ärztin oder einem Arzt beschrieben. Sie zeichnet sich durch die Mitarbeit von Patientinnen und Patienten bei diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen aus und spiegelt sich in der Zuverlässigkeit, mit der therapeutische Anweisungen befolgt werden, wider (Pschyrembel und Bach 2017). Übersetzt aus dem Englischen bedeutet der Begriff so viel wie Einwilligung, Zustimmung oder Gewährung (Langenscheidt n.d.). Häufig wird auch der Begriff ‚Adhärenz‘ in Zusammenhang mit dem Thema Therapietreue verwendet. Es scheint dennoch, dass sich in der medizinischen Praxis und vor allem im deutschsprachigen Raum der Terminus ‚Compliance‘ durchgesetzt hat (Heuer et al. 1999). Dennoch gibt es weder im Deutschen noch im Englischen eine allgemein akzeptierte Definition für die beiden Begriffe ‚Compliance‘ und ‚Adhärenz‘ (Kyngäs et al. 2000). Eine häufig verwendete Definition beschreibt Compliance als „den Grad, in dem das Verhalten einer Person in bezug [sic] auf die Einnahme eines Medikamentes, das Befolgen einer Diät oder die Veränderung des Lebensstils mit dem ärztlichen Rat korrespondiert“ (Haynes et al. 1982).

Der Terminus ‚Adhärenz‘ wird als die Bezeichnung für eine langfristige Befolgung von therapeutischen Anweisungen beschrieben (Pschyrembel und Bach 2017). Die World Health Organization (WHO) bezeichnet ‚Adhärenz‘ als das Ausmaß, in welchem sich das Verhalten einer Person, ihre Medikamente einzunehmen, ihre vorgeschriebene Diät einzuhalten oder ihren Lebensstil zu adaptieren, mit den zuvor vereinbarten Empfehlungen von Gesundheitsfachkräften übereinstimmt (World Health Organization 2003).

Die Problematik der mangelnden Bereitschaft von Patientinnen und Patienten die vorgegebenen Therapien einzuhalten, ist so alt wie die Geschichte der Menschheit und der Medizin. Bereits Hippocrates stellte fest: „Der Arzt soll sich immer der Tatsache bewusst sein, daß [sic] Patienten oft lügen, wenn sie behaupten, daß [sic] sie eine bestimmte Medizin eingenommen haben“ (Haynes et al. 1982).

Hippocrates war sich dessen bewusst, dass zwischen dem Verhalten von Patientinnen und Patienten und dem medizinisch wünschenswerten Verhalten eine Diskrepanz besteht

(Haynes et al. 1982). Während des zweiten Weltkrieges wurde dann festgestellt, dass bei der Behandlung von Infektionen eine hohe Rate von Therapieversagern auf Non-Compliance zurückzuführen war (Heuer et al. 1999). Auch bei der Behandlung von Tuberkulose wurde dieses Phänomen von Lungenfachärzten beobachtet. Nähere Untersuchungen, die sich mit dem Verhalten von Patientinnen und Patienten und ärztlichen Anweisungen befassen, wurden erstmals in den 1960er Jahren in der medizinischen und sozialwissenschaftlichen Forschung durchgeführt. (Haynes et al. 1982)

Das Gegenteil von Compliance ist die Non-Compliance. Diese ist als eine Abweichung von einer durch Gesundheitsfachkräfte angeordneten Therapie definiert, egal ob diese bewusst oder unbewusst durch die Patientin oder den Patienten durchgeführt wird (Heuer et al. 1999). Wichtig anzumerken ist, dass Compliance keinen Zustand, sondern vielmehr einen interaktiven Prozess darstellt, der von unterschiedlichen Faktoren abhängt und beeinflusst wird. Es kann somit auch das Verhalten von Patientinnen und Patienten, wie das Einhalten von Arztterminen, Diäten oder Bewegungsprogrammen oder das Vermeiden von symptom- oder krankheitsverschlechternden Situationen beinhalten. (Haynes et al. 1982)

Haynes et al. unterscheiden überdies hinaus Non-Compliance von fehlerhafter Adhärenz: Adhärente Patientinnen und Patienten zeichnen sich dadurch aus, dass bei Auftreten von Therapiefehlern die aktive Bereitschaft besteht mitzuarbeiten, die Patientinnen und Patienten jedoch durch unterschiedliche Gründe nicht fähig sind, Anweisungen von medizinischem Personal zu befolgen (Haynes et al. 1982).

1.2 Unterschiede zwischen Compliance und Adhärenz

Es gibt viele unterschiedliche Begriffe, die im Zusammenhang mit der Einhaltung von Therapien benutzt werden. Vorrangig werden ‚Adhärenz‘ und ‚Compliance‘ verwendet und oftmals als Synonyme gehandhabt. Für die WHO besteht dem ungeachtet eine starke Notwendigkeit diese beiden Begriffe zu unterscheiden: Der Ausdruck ‚Compliance‘ wird als eine veraltete Sichtweise gesehen, da die Verantwortung für einen Therapieerfolg oder ein Therapieversagen alleine der Patientin oder dem Patienten zugeschrieben wird (World Health Organization 2003). Heuer et al. definieren ‚Compliance‘ als die Bereitschaft, beziehungsweise das ‚Sich-Fügen‘, einer Person, ein vorgeschriebenes therapeutisches Vorgehen einzuhalten. Dementsprechend passiv stellt sich die Rolle der Patientinnen und Patienten dar. (Heuer et al. 1999) Diese Definition stammt aus einer Zeit, in der das

Verhältnis zwischen medizinischem Personal und Patientinnen und Patienten stark hierarchisch von ärztlicher Seite geprägt war.

Das Verständnis der ‚modernen Patientin‘ oder des ‚modernen Patienten‘ zeichnet sich jedoch nicht länger dadurch aus, dass ohne Bedenken den Anweisungen einer Ärztin oder eines Arztes Folge geleistet wird (Deber et al. 2005). Der Terminus ‚Adhärenz‘ scheint daher passender, da er das Ausmaß beschreibt, in welchem das Verhalten von Patientinnen und Patienten mit den vereinbarten therapeutischen Empfehlungen übereinstimmt (World Health Organization 2003).

Es zeigt sich jedoch, dass beide Begriffe unvollkommen sind und wenig Information über das tatsächliche Verhalten von Patientinnen und Patienten wiedergeben (Osterberg und Blaschke 2005). So sind laut Steiner und Earnest beide Bezeichnungen fehlerhaft, da sie der Kontrolle von medizinischem Personal zu viel Bedeutung schenken (Steiner und Earnest 2000). Bei einem Großteil der untersuchten Literatur war nicht klar, ob die Zustimmung und die Zusammenarbeit der Patientinnen und Patienten bei der Untersuchung der Therapietreue berücksichtigt wurde oder nicht. Daher wurden, in der folgenden Arbeit die Ausdrücke ‚Adhärenz‘ sowie ‚Compliance‘ als Synonym benutzt.

2 Formen der Adhärenz und Non-Adhärenz

Es gibt unterschiedliche Methoden die Adhärenz beziehungsweise Non-Adhärenz zu unterteilen: Heuer et al. unterscheiden zunächst die primäre oder sekundäre Non-Compliance, unterschiedliche Grade der Compliance (compliant, partiell compliant, non-compliant) sowie unterschiedliche Muster der Compliance (Heuer et al. 1999). Dem gegenüber gestellt unterscheiden Petermann und Mühlig drei Grundformen der Non-Compliance: Generelle Therapieverweigerung, Verweigerung bestimmter Therapiemaßnahmen und die eigenmächtige oder unabsichtliche Modifikation der Verordnung (Petermann und Mühlig 1998). Haynes et al. beschreiben, dass Non-Compliance prinzipiell in den verschiedensten Formen auftreten kann, wie beispielsweise bei verspäteter Inanspruchnahme ärztlicher Hilfe, der Nichtteilnahme an Gesundheitsprogrammen, dem Nichteinhalten von Sprechstundenterminen oder dem Nichtbefolgen von ärztlichen Anordnungen (Haynes et al. 1982).

2.1 Primäre und sekundäre Non-Compliance nach Heuer et al.

Bei der primären Form der Non-Compliance verweigert die Patientin oder der Patient generell die aktive Mitarbeit an einem Behandlungsziel, während die sekundäre Form der Non-Compliance das Abweichen einer Therapie erst nach der Einlösung eines Rezeptes beschreibt. Die sekundäre Form der Non-Compliance kann sich in verschiedenen Formen manifestieren. Dazu zählen unter anderem (Heuer et al. 1999):

- **Unterlassung der Therapie:** zum Beispiel durch Vergesslichkeit oder ein schwieriges Therapieschema
- **Dosierungsfehler:** Unterdosierung beispielsweise bei Angst vor unerwünschten Wirkungen oder Überdosierungen bei einem ‚viel hilft viel‘-Verhalten sowie subjektiv nicht ausreichender Wirkung eines Medikamentes
- **Frequenzfehler:** zu häufige oder zu seltene Einnahme von Medikamenten, unter Umständen bei Vergesslichkeit oder einem zu komplexen Therapieschema
- **Nicht erlaubte längere Pausen** („Arzneimittelferien“): vor allem bei zwischenzeitlicher Besserung der Symptomatik, gegebenenfalls bei Herz-Kreislauf-Medikamenten oder der Einnahme von Antibiotika
- **Anwendung zur falschen Zeit** (beispielsweise zur falsche Tageszeit oder der falsche Zeitpunkt im Verhältnis zu Mahlzeiten): bei Vorhandensein eines Informationsdefizites oder aufgrund von Vergesslichkeit

- **Missbräuchliche oder falsche Applikationsart** (beispielsweise oral anstatt sublingual): unter Umständen durch ein Informationsdefizit oder mangelnde Geschicklichkeit
- **Missbrauch bei falscher Indikation:** zum Beispiel bei Verwechslung oder Beeinflussung durch das soziale Umfeld

2.2 Drei Grundformen der Non-Adhärenz nach Petermann und Mühlig

Petermann und Mühlig unterteilen Non-Compliance in drei Teilbereiche (Petermann und Mühlig 1998):

- In der Non-Compliance erster Ordnung wird die Therapie absichtlich und aufgrund von rationalen Begründungen, wie beispielsweise religiöser oder weltanschaulicher Faktoren, von Patientinnen und Patienten abgelehnt. Darüber hinaus können Fehlinformationen und Risikoängste zu einer Non-Compliance erster Ordnung beitragen. Es ist äußerst schwierig bei dieser Art von Non-Compliance das Verhalten von Patientinnen und Patienten zu verändern oder zu verbessern.
- Bei der Non-Compliance zweiter Ordnung wird eine Therapie aufgrund bestimmter Therapiemaßnahmen verweigert und kann entweder offen oder ohne Wissen von medizinischem Personal durchgeführt werden. Oftmals kommt es bei Therapien mit einem hohen Nebenwirkungsprofil, bei Bedenken von Langzeitfolgen oder aufgrund von Bequemlichkeiten zu dieser Art von Non-Compliance.
- Die Non-Compliance dritter Ordnung zeichnet sich durch eine eigenmächtige Modifikation aus und wird ohne Wissen von medizinischem Personal durchgeführt. Der Therapieplan kann dabei absichtlich oder ohne Absicht der Patientinnen und Patienten verändert werden.

2.3 Grad der Compliance

Laut Heuer et al. hat es sich in der therapeutischen Praxis als nützlich erwiesen, den Grad der Compliance in drei Kategorien einzuteilen: Demnach sind Patientinnen und Patienten entweder ‚compliant‘, ‚partiell compliant‘ oder ‚non-compliant‘. Als ‚compliant‘ werden diejenigen Patientinnen und Patienten bezeichnet, die sich in mehr als 80 % der Fälle, an die vorgegebene Therapie halten. Befolgen Patientinnen und Patienten die vorgegebene Therapie zwischen 80 % und 20 %, werden diese als ‚partiell compliant‘ bezeichnet. Wenn sich Patientinnen und Patienten weniger als 20 % an den vorgegebenen Therapieplan halten, werden diese als ‚non-compliant‘ eingestuft. Dieses Konzept hat sich vor allem bei

chronischen Erkrankungen durchgesetzt. Streng genommen müssen dennoch auch Patientinnen und Patienten, die sich ‚partiell compliant‘ verhalten als ‚non-compliant‘ angesehen werden. (Heuer et al. 1999)

2.4 Compliance-Muster

Neben den bereits genannten Formen der Non-Compliance kann darüber hinaus zwischen verschiedenen Compliance-Mustern unterschieden werden: Beim Muster der intelligenten Non-Compliance handelt es sich um die Folge einer Entscheidung, die auf rational-empirischen Gründen beruht. Patientinnen und Patienten beginnen aufgrund einer subjektiven Unwirksamkeit, einer Symptombefreiheit nach einem Auslassversuch oder unangenehmen Wechselwirkungen ohne Wissen von medizinischem Personal, von der ursprünglichen Therapie abzuweichen. Weiteres kommt es bei dem Muster der erratischen Compliance zu einer unregelmäßigen und zufälligen Compliance, die keinem bestimmten Vorangaben folgt. Beim Muster des ‚Hortens‘ kommt es dazu, dass Patientinnen und Patienten Medikamente sammeln, um bei Bedarf eine unerwartete Lebenssituation oder Erkrankung zu überwinden. Im Falle der ‚White Coat Compliance‘ (oder dem sogenannten ‚Zahnputzeffekt‘) wird kurz vor einem Arzttermin die ansonsten nicht-compliance Therapie befolgt. Darüber hinaus kann noch in Dosishäufigkeits- und Dosisintervall-Compliance unterschieden werden (Heuer et al. 1999).

3 Ursachen von Non-Adhärenz

Die Ursachen von Non-Adhärenz sind vielfältig. Die weitverbreitete Meinung, dass die Patientin oder der Patient allein für das Erreichen ihrer oder seiner Therapieziele verantwortlich ist, ist so nicht mehr zulässig. Vielmehr ist es ein Zusammenspiel verschiedenster Faktoren, die das Verhalten der Patientinnen und Patienten beeinflussen, für ein adäquates Adhärenzverhalten maßgebend. Die WHO beschreibt fünf unterschiedliche Dimensionen, die sich auf das Adhärenzverhalten von Patientinnen und Patienten auswirken. Nur eine einzige dieser fünf Dimensionen steht im alleinigen Zusammenhang mit der Patientin oder dem Patienten. Die restlichen vier Dimensionen setzen sich aus den therapiebezogenen Faktoren, den sozioökonomischen Faktoren, den zustandsbezogenen Faktoren sowie den systembezogenen Faktoren zusammen. (World Health Organization 2003)

Nur äußerst selten lässt sich eine einzige sichere Ursache für eine mangelhafte oder fehlende Adhärenz finden. Die Gründe für Non-Adhärenz sind meist komplex und können sich im Laufe einer Therapie verändern. Jegliche Probleme oder Hindernisse einer Behandlung können in einem schlechten Adhärenzverhalten resultieren. Es wird geschätzt, dass 60 - 70 % aller Fälle von Non-Adhärenz willentlich durch die Patientin oder den Patienten durchgeführt werden. Die restlichen 30 - 40 % basieren auf nicht-intentionellen Ursachen, wie zum Beispiel aufgrund von Nichtwissen, Vergesslichkeit, Missverständnissen oder durch versehentlicher Falschanwendung. (Heuer et al. 1999)

Osterberg und Blaschke haben die wichtigsten Einflüsse zusammengefasst, welche sich auf die Adhärenz und das Verhalten von Patientinnen und Patienten auswirken. Ein besonderes Augenmerk soll auf die Adhärenz der Patientinnen und Patienten gelegt werden, sobald einer oder mehrere der folgenden Faktoren zutreffen. Vor allem dann, wenn die Therapie nicht die gewünschten Ergebnisse zeigt. Zu diesen Punkten zählen (Osterberg und Blaschke 2005):

- das Vorhandensein von psychiatrischen oder psychologischen Problemen (beispielsweise bei einer Depression)
- das Vorhandensein einer kognitiven Beeinträchtigung (zum Beispiel bei einer Demenz)
- die Behandlung einer symptomarmen oder symptomlosen Erkrankung
- inadäquate Follow-up-Programme oder inadäquate Entlassungsprogramme

- das Auftreten von unerwünschten Wirkungen
- bei mangelndem Glaube an den Nutzen der Behandlung
- eine mangelhafte Einsicht der Patientinnen und Patienten
- eine schlechte Beziehung zwischen der Ärztin oder dem Arzt und der Patientin oder dem Patienten
- das Auftreten von Schwierigkeiten während einer Therapie
- verpassten Termine bei Ärztinnen und Ärzten
- eine hohe Komplexität einer Therapie
- hohe Kosten einer Therapie

3.1 Umstandsbezogene Faktoren

Umstandsbezogene Faktoren stellen Veränderungen und besonderen Schwierigkeiten dar, die sich Patientinnen und Patienten aufgrund einer Erkrankung stellen. Diese Faktoren beeinflussen vor allem die Risikowahrnehmung und steuern, welche Priorität einer Behandlung zugeschrieben wird. Dazu zählen unter anderem: die Erkrankung selbst, der Grad der Beeinträchtigung, die Progression der Erkrankung, die Schwere der Symptome, die Verfügbarkeit einer wirksamen Behandlung sowie Co-Morbiditäten (wie Depression oder Drogen- und Alkoholmissbrauch). Alle diese Faktoren nehmen Einfluss darauf, wie Patientinnen und Patienten die Erkrankung wahrnehmen und führen dazu, ob sich Patientinnen und Patienten an die vorgeschriebene Therapie halten (World Health Organization 2003). Auch die Art, die Schwere und die Dauer einer Erkrankung beeinflussen die Compliance maßgeblich (Heuer et al. 1999). So verändert beispielsweise eine zunehmende Schwere der Symptome, eine zunehmende Schmerzprogredienz oder ein steigender Leidensdruck die Compliance zum Positiven (Haynes et al. 1982). Eine geringe Compliance zeigt sich beispielsweise bei Erkrankungen ohne spürbare Beschwerden, wie beispielsweise dem Glaukom oder der Hypertonie. Aber auch schwere Erkrankungen des Bewegungsapparates, des Nervensystems oder eine starke Sehbehinderung können die Compliance alleine aufgrund von äußeren, rein motorischen und physikalischen Umständen, negativ beeinflussen (Heuer et al. 1999).

3.2 Sozioökonomische Faktoren

Die WHO sieht den sozioökonomischen Status alleine nicht als eine Ursache für Non-Adhärenz, es kann das Adhärenzverhalten jedoch dadurch in Mitleidenschaft gezogen werden. Einige Faktoren, die nachweislich einen signifikanten Einfluss auf die Adhärenz

bewirken, sind: Armut, Analphabetismus, ein niedriges Bildungsniveau, Arbeitslosigkeit, ein Mangel an sozialen Unterstützungen, instabile Lebensumstände, weite Entfernungen zu Behandlungsmöglichkeiten, hohe Kosten für den Transport oder Medikamente, wechselnde Umweltsituationen, Kultur- und Glaubensüberzeugungen über Krankheit und Behandlung, schwierige Familienverhältnisse, Krieg oder die ethnische Herkunft (World Health Organization 2003).

3.3 Patientenbezogene Faktoren

Die patientenbezogenen Faktoren stellen sich insgesamt aus den Ressourcen, dem Wissen, den Einstellungen, den Überzeugungen, den Wahrnehmungen und den Erwartungen einer jeden Person zusammen. Zu den patientenbezogenen Faktoren, die die Adhärenz beeinflussen können zählen: Vergesslichkeit, psychosozialer Stress, Angst vor möglichen Nebenwirkungen, geringe Motivation, unzureichende Kenntnisse, die Fähigkeit mit den Krankheitssymptomen umgehen zu können, die Behandlung der Erkrankung, eine als zu gering wahrgenommene Wirkung der Therapie, negative Überzeugungen gegenüber der Therapie, Missverständnisse, eine ‚Nicht-Akzeptanz‘ der Krankheit, ein Unglaube der Diagnose, eine fehlende Wahrnehmung des Gesundheitsrisikos, Missverständnisse der Therapieanweisungen, eine niedrige Erwartung an die Therapie, eine geringe Teilnahme an Follow-up-Programmen, Hoffnungslosigkeit, das Vorhandensein von negativen Gefühlen, Frustration gegenüber Gesundheitspersonal, Angst vor Abhängigkeit, Angst vor zu komplexen Therapien und das Gefühl der Stigmatisierung durch die Krankheit (World Health Organization 2003).

Ärztliches Personal geht meistens davon aus, dass Patientinnen und Patienten die Erklärungen einer Therapie akzeptieren und übernehmen. Dennoch halten Patientinnen und Patienten eher an ihren eigenen Hypothesen fest: Diese Laienhypothese ist das von der Patientin oder dem Patienten selbst entworfene Verständnis, wie Gesundheit, Krankheit oder die Behandlung und die Prophylaxe einer Erkrankung funktionieren sollen. Diese Hypothese basiert auf unterschiedlichen Quellen und Erfahrungen, die sich Patientinnen und Patienten selbst angeeignet haben und kann stark von der medizinischen Lehrmeinung abweichen. Die Basis für die Laienhypothese bilden individuelle Empfindungen wie beispielsweise die subjektiv wahrgenommene Anfälligkeit, Schwere, oder Beeinträchtigung durch die Erkrankung. Die Laienhypothese kann von unterschiedlichen Faktoren beeinflusst werden,

wie beispielsweise durch das Umfeld der Patientinnen und Patienten oder Medienkampagnen (Heuer et al. 1999).

3.4 Therapiebezogene Faktoren

Es gibt viele Faktoren, die die Adhärenz von Patientinnen und Patienten beeinflussen, die mit den Medikamenten oder dem Therapieplan direkt in Verbindung stehen. Daher sollten therapeutische Interventionen auf die persönlichen Bedürfnisse der Patientinnen und Patienten zugeschnitten werden, um den bestmöglichen Effekt zu erreichen. Laut WHO zählen die Häufigkeit der Medikamenteneinnahme, sowie das Auftreten von Nebenwirkungen zu den entscheidendsten Faktoren. Weitere Faktoren sind: die generelle Dauer der Therapie, die Komplexität einer Therapie, frühere Behandlungsmisserfolge, häufige Änderungen der Behandlung, die Dauer, bis eine erwünschte Wirkung eintritt, das Auftreten von Nebenwirkungen, sowie die Verfügbarkeit von Unterstützung im Umgang der Medikation (World Health Organization 2003).

3.5 Systembezogene Faktoren

Neben den systembezogenen Faktoren stellt vor allem die Beziehung zwischen der Ärztin oder dem Arzt und der Patientin oder dem Patienten eine wichtige Rolle für das Adhärenzverhalten dar. Noch wird relativ wenig Forschung über die Auswirkungen von Non-Adhärenz betrieben. Dennoch konnte gezeigt werden, dass sich eine gute Beziehung positiv auf die Adhärenz auswirken kann. Zu den systembezogenen Faktoren gehören: schlecht entwickelte Gesundheitssysteme, unzureichender (oder nicht vorhandene) Erstattung durch Krankenversicherungen, schlechte Systeme der Medikamentenverteilung, mangelnde Kenntnisse des medizinischen Personals bei der Behandlung chronischer Erkrankungen, überanstrengtes, überarbeitetes oder erschöpftes medizinisches Personal, fehlende Feedbackmechanismen, kurze Konsultationszeiten, Zeitdruck, fehlende Aufklärung von Patientinnen und Patienten, fehlende Nachsorge sowie fehlende Unterstützung durch das soziale Umfeld der Patientinnen und Patienten (World Health Organization 2003).

4 Folgen von Non-Adhärenz

Da die Krankheitslast insgesamt aufgrund des demographischen Wandels bis 2020 ansteigen wird, ist auch anzunehmen, dass die Problematik der Adhärenz weiterhin zunehmen wird (World Health Organization 2003). Die Folgen von Non-Adhärenz können grob in zwei Bereiche eingeteilt werden: zum einen gibt es die direkten Folgen der Gesundheit der Patientinnen und Patienten (gemessen anhand von erhöhter Morbidität und Mortalität) und zum anderen die pharmaökonomischen Folgen (Heuer et al. 1999).

4.1 Individuelle Folgen für Patientinnen und Patienten

Die direkten Folgen korrelieren mit der Wirkung der medizinischen Behandlung und unterscheiden sich stark von Medikament zu Medikament. Somit sind die Therapieform, die Indikation, die individuelle Medikamenteneinnahme und das Ausmaß der Adhärenz ausschlaggebend für die möglichen Folgen einer potentiellen Non-Adhärenz. Die häufigsten Nachwirkungen stellen das Ausbleiben des Therapieerfolges, unerwünschte Arzneimittelwirkungen, das Nachlassen der Wirkung, das Therapieversagen oder die Entwicklung einer Therapieresistenz, Rebound-Phänomene oder ein erhöhtes Risiko für Folgeerkrankungen dar. (Heuer et al. 1999) Darüber hinaus kann es zu einer Abhängigkeit (beispielsweise bei der Therapie mit Benzodiazepinen), Absetzungserscheinungen (zum Beispiel bei der Therapie mit Hormonpräparaten), Resistenzen (beispielsweise bei einer HIV- oder Antibiotikatherapie), toxisch bedingten unerwünschten Wirkungen (bei einer Therapie mit Lithium- oder Digitalispräparaten) oder zu Unfällen (bei Medikamenten, die die Reaktionsfähigkeit oder Verkehrstüchtigkeit einschränken) kommen (World Health Organization 2003).

In einer Metaanalyse mit mehr als 46000 Patientinnen und Patienten wurde festgestellt, dass gute Adhärenz mit einer geringeren Mortalitätsrate assoziiert ist. Ferner konnte gezeigt werden, dass sich ein gutes Adhärenzverhalten auch bei der Einnahme eines Placebos positiv auf die Gesundheit auswirken kann, da diese ‚healthy adherer‘ insgesamt ein gesundheitsbewussteres Leben führen. Somit könnte Adhärenz als Surrogat-Parameter für gesundes Verhalten verwendet werden. (Simpson et al. 2006)

4.2 Wirtschaftliche Folgen im Gesundheitssystem

Non-Adhärenz führt nicht nur zu einem möglicherweise ausbleibenden Therapieerfolg, sondern kann auch hohe Kosten verursachen. Diese können in die direkten Kosten, die im

Gesundheitssystem entstehen und in die indirekten Kosten, die sich aus dem volkswirtschaftlichen Schaden ableiten, unterschieden werden. Im Gesundheitssystem selbst wirken sich beispielsweise Krankenhausaufenthalte, Notarzteinsätze, zusätzliche therapeutische und diagnostische Maßnahmen sowie zusätzliche Kosten für weggeworfenen Medikamente negativ auf die Bilanz aus. So sind in etwa die Hälfte aller durch Arzneimittel bedingten Einweisungen ins Krankenhaus von älteren Patientinnen und Patienten auf Fehler bei der Einnahme der Medikamente zurückzuführen. Überdies hinaus wird geschätzt, dass bis zu 25 % aller Akuteinweisungen auf eine nicht sachgemäße Einnahme von Medikamente zurückzuführen ist (Heuer et al. 1999). Es wird geschätzt, dass in den USA zirka 300 Millionen US-Dollar im Jahr an unnötigen Gesundheitskosten aufgrund von schlechter Adhärenz entstehen (Vlasnik et al. 2005).

Die volkswirtschaftlichen Folgen für die Gesellschaft, die durch chronische Krankheiten aufgrund verminderter Produktivität entstehen, sind mindestens so bedeutend wie die Kosten im Gesundheitssystem selbst. Behner et al. haben den volkswirtschaftlichen Schaden aufgrund von Non-Compliance am Beispiel der fünf häufigsten chronischen Erkrankungen Bluthochdruck, Asthma/Chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen, chronische Rückenschmerzen, Depression und rheumatoider Arthritis berechnet. Es wird geschätzt, dass jährlich in Großbritannien 28 bis 50 Milliarden Euro, in Deutschland 38 bis 75 Milliarden Euro und in den Niederlanden 9 bis 13 Milliarden Euro an Produktivitätsverlusten durch Non-Compliance entstehen. Diese Verluste wurden durch den Arbeitsausfall aufgrund von Fehlzeiten, Arbeitsverlangsamung und Arbeitsunfähigkeit berechnet. Die Autoren der Untersuchung sind überzeugt, dass eine Verbesserung der Adhärenz zu großen Produktivitätsgewinnen (in Großbritannien von 8 bis 19 Milliarden Euro, in Deutschland von 10 bis 20 Milliarden Euro und in den Niederlanden 2 bis 4 Milliarden Euro) führen könnten. (Behner et al. 2012) Umgerechnet auf die Einwohnerzahl von Österreich wäre ein Produktivitätsverlust von bis zu 6 Milliarden Euro sowie ein Produktivitätsgewinn von bis zu zwei Milliarden Euro durch bessere Adhärenz denkbar.

5 Erfassung der Adhärenz

Die Erfassung der Adhärenz ist sowohl für die Wissenschaft als auch für die Klinik und jede einzelne Patientin und jeden einzelnen Patienten von größter Bedeutung. Eine ungenaue oder falsche Erfassung der Adhärenz kann zu unterschiedlichen Problematiken führen, die sowohl kostspielig (beispielsweise durch unnötige Diagnostik) als auch potentiell gefährlich, unter Umständen bei einer unnötigen Intensivierung einer Therapie, sein können. Des Weiteren können durch die Verfälschung Ergebnisse klinischer Studien nicht richtig interpretiert werden. (Lam und Fresco 2015)

Insgesamt stehen zur Messung der Compliance unterschiedliche Vorgehensweisen zur Verfügung. Pauschal gibt es jedoch keine Methode, die die Compliance zuverlässig erfassen kann und als Goldstandard angesehen werden darf (Farmer 1999). So lässt alleine die Kombination von verschiedenen Methoden, bei einer wiederholten und kontinuierlichen Anwendung, eine gültige Einschätzung der Compliance zu (Heuer et al. 1999). Häufig wird zwischen den direkten und indirekten Methoden zur Messung der Compliance unterschieden (Haynes et al. 1982).

5.1 Direkte Methoden zur Erfassung von Adhärenz

Bei den direkten Methoden zur Erfassung von Compliance wird entweder die Medikamenteneinnahme direkt beobachtet oder das Arzneimittel oder ein anderer biologischer Marker in biologischen Flüssigkeiten nachgewiesen (Heuer et al. 1999). Diese Methoden können entweder zufällig oder in bestimmten Intervallen durchgeführt werden. Obwohl sich die direkten Methoden als äußerst genau herausstellen, können diese kein Muster oder mögliche Ursachen für eine Non-Adhärenz aufzeigen. Des Weiteren können Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten oder Nahrungsmitteln oder die individuelle Metabolisierung die Genauigkeit der Tests beeinflussen. (Farmer 1999)

Eine äußerst genaue Methode um die Adhärenz zu messen, stellt die direkte Beobachtung einer Therapie, wie beispielsweise die Einnahme von Tabletten unter Aufsicht, dar. Andere direkte Methoden, wie die Bestimmung eines Arzneimittels oder von Metaboliten in biologischen Flüssigkeiten oder die Messung eines biologischen Markers, sind zwar objektiv und in vielen Fällen geeignet, werden aber im klinischen Alltag selten verwendet und sind eher bei klinischen Studien in Gebrauch (Heuer et al. 1999). Überdies können die direkten Methoden sehr kostenintensiv und schwierig durchzuführen sein (Osterberg und Blaschke

2005). Aber auch die Tabletteneinnahme unter Aufsicht kann nur bei bestimmten Therapieschemen, bei gewissen Erkrankungen oder unter gewissen Umständen durchgeführt werden (Heuer et al. 1999).

Da direkte Methoden nicht immer machbar, möglich oder angemessen sind, wurden die Mehrzahl der Studien über das Adhärenzverhalten mit indirekten Methoden durchgeführt (Farmer 1999). Es gibt dennoch Medikamente, bei denen sich das direkte Messverfahren durchgesetzt hat (Osterberg und Blaschke 2005). In der Praxis werden direkte Methoden beim Therapeutischen Drug Monitoring und bei Medikamenten mit einer geringer therapeutischen Breite durchgeführt. Beispiele sind die International Normalized Ratio (INR) bei Vitamin-K-Antagonisten (VKA) oder die Spiegelbestimmung bei Digitalispräparaten. (Heuer et al. 1999)

5.2 Indirekte Methoden zur Erfassung von Adhärenz

Ganz im Gegenteil zu den direkten Methoden kann die Adhärenz bei den indirekten Methoden nur über die Patientinnen und Patienten selbst oder über die Wirkung des Arzneimittels ermittelt werden (Heuer et al. 1999). Die indirekten Methoden sind relativ einfach anzuwenden, können dennoch für falsche Interpretationen empfänglich sein. Dies führt oftmals dazu, dass die Compliance von Patientinnen und Patienten überschätzt wird. (Osterberg und Blaschke 2005) Auch bei diesen Methoden stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung. Insgesamt scheint aber, dass die kostengünstige, schnelle und einfache klinische Einschätzung durch die behandelnde Ärztin oder den behandelnden Arzt am weitesten verbreitet ist. Diese Methode ist ungeachtet dessen eine äußerst unzuverlässigste Methode, da die Einschätzung nur nach Gefühl und unter der Berücksichtigung von den Charakteristika der Patientinnen und Patienten, Anzeichen der Therapie und Erfahrungen des medizinischen Personals durchgeführt wird. Diese Methode zeigt pauschal eine Trefferwahrscheinlichkeit von nur 50 %. (Heuer et al. 1999)

Eine weitere indirekte Methode die Compliance von Patientinnen und Patienten zu erfassen, ist die Messung von physiologischen Markern, wie beispielsweise der Herzfrequenz bei der Einnahme von Betablockern. Diese Methoden sind sehr einfach und meistens relativ günstig, können aber aufgrund unterschiedlichster Gründe verfälscht werden. (Osterberg und Blaschke 2005) Weitere Methoden zur indirekten Erfassung von Adhärenz sind das Bilanzieren von Arzneimittel im Vergleich zur Verordnung, der so genannte ‚Pill-count‘.

Diese Methode ist einfach und objektiv quantifizierbar, kann jedoch von Patientinnen und Patienten beeinflusst werden. Um die primäre Compliance der Patientinnen und Patienten sicherzustellen, hat sich die Überprüfung der Einlösung des Rezeptes mittels Arzneimittelverordnungsdiagramm als einfach herausgestellt. Diese Methode ist sehr einfach durch die Krankenkassen auszuwerten. Das alleinige Einlösen des Rezeptes kann jedoch nicht mit der Einnahme von Medikamenten gleichgestellt werden und ist daher als alleinige Methode zur Sicherstellung der Compliance nicht verwendbar. Darüber hinaus stellen elektronische Verbrauchsmontore (kombiniert mit der Arzneiabpackungen) oder die Auswertung von Tagebüchern über den Medikamentenverbrauch und den Krankheitsverlauf eine Methode der Messung der Compliance dar (Heuer et al. 1999).

5.3 Befragung mittels Morisky Scale

Unter den indirekten Methoden zur Erfassung der Adhärenz stellen Befragungen oder Interviews für die klinische Praxis eine äußerst geeignete, schnelle, einfache und günstige Methode dar. Durch offene und indirekte Fragen kann in der Form eines strukturierten Interviews oder Fragebogens das Adhärenzverhalten der Patientinnen und Patienten einfach und schnell erfasst werden. Sie zeichnen sich durch wenige Nachteile aus, können jedoch individuell von den Patientinnen und Patienten durch Falschaussagen beeinflusst werden (Heuer et al. 1999).

Die Morisky Scale (MMAS-8) nimmt unter den Befragungsmethoden und Interviews einen besonderen Stellenwert ein, da diese Methode im klinischen Gebrauch ein äußerst einfaches und strukturiertes Mittel darstellt um die Adhärenz von Patientinnen und Patienten zu messen. Die MMAS-8 wurde basierend auf dem Morisky Score (MMAS-4) 2008 von Morisky et al. entwickelt. (Lam und Fresco 2015) Es handelt sich bei der Morisky Scale um einen standardisierten Fragebogen, der im klinischen Setting relativ einfach und praktisch anzuwenden ist. Insgesamt besteht er aus acht Fragen: Jede der acht Fragen behandelt dabei einen anderen Aspekt des Adhärenzverhaltens. Die Morisky Scale kann an erster Stelle zur Identifizierung von Adhärenzproblemen verwendet und ferner zur Überwachung von Adhärenz im Verlauf einer Behandlung herangezogen werden. (Morisky et al. 2008)

Ursprünglich wurde der Fragebogen dazu entwickelt, um das Adhärenzverhalten bei Patientinnen und Patienten bei der Therapie einer Hypertonie zu erfassen. Bei der Studie, die von Morisky et al. 2008 durchgeführt wurde, nahmen insgesamt 1367 Patientinnen und

Patienten teil. Es zeigte sich, dass die Morisky Scale zuverlässig war und signifikant mit der Blutdruckkontrolle korrelierte. Insgesamt kann eine maximale Punkteanzahl von 8 Punkten erreicht werden. Patientinnen und Patienten, die weniger als 6 Punkte erreichen, werden als wenig adhärenz eingestuft. Eine Punkteanzahl von 6 oder 7 Punkten deutet auf eine mittelgradige Adhärenz hin. Nur Patientinnen und Patienten, die 8 Punkte erreichten, werden als sehr adhärenz eingestuft. Diese Kategorien wurde gewählt, da Morisky et al. herausfanden, dass der Blutdruck bei 56,7 % der Patientinnen und Patienten mit hoher Adhärenz kontrolliert war, verglichen mit 44,8 % und 32,8 % der Patientinnen und Patienten mit mittlerer und niedriger Adhärenz. Die Sensitivität der Morisky Scale wird auf 93 % und die Spezifität auf 53 % geschätzt. Laut den Autoren der Studie erwies sich die Morisky Scale als äußerst zuverlässig und kann als Screening-Instrument im klinischen und vor allem ambulanten Setting verwendet werden. (Morisky et al. 2008)

6 Strategien der Adhärenz-Förderung

Um eine Veränderung zu bewirken, erfordert es koordinierte Maßnahmen von allen Beteiligten des Systems. Daher ist es wichtig, dass innerhalb des Systems bewusstgemacht wird, dass Patientinnen und Patienten nicht allein die Schuld bei Adhärenzproblemen zugewiesen werden darf. Patientinnen und Patienten müssen vielmehr bei ihren Behandlungen unterstützt werden. (World Health Organization 2003) Wu et al. zeigten in einer randomisierten Studie mit mehr als 400 Patientinnen und Patienten, die fünf oder mehr Substanzen zur Behandlung von chronischen Erkrankungen erhielten, dass eine telefonische Beratung durch Krankenhauspersonal zu einer verbesserten Adhärenz führt. Diese Intervention führte in dem Kollektiv, das bei der Medikamenteneinnahme unterstützt wurde, im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer Reduktion der Mortalität um 41 %. (Wu et al. 2006) Dieses Ergebnis unterstreicht die Wichtigkeit der regelmäßigen Kommunikation und der Unterstützung von Patientinnen und Patienten.

Jegliche Interventionen zur Verbesserung der Adhärenz müssen an alle fünf Dimensionen (patientenbezogene, therapiebezogene, sozioökonomische, zustandsbezogene sowie systembezogenen Faktoren) gerichtet werden. Die Haupthindernisse für eine zufriedenstellende Adhärenz sind laut WHO fehlende Informationen und Fähigkeiten wie Selbstmanagement, Schwierigkeiten bei der Motivation und Selbstwirksamkeit und ein Mangel an Unterstützungssystemen. Es wurden fünf Barrieren aufgezeigt, an denen gearbeitet werden muss, um insgesamt ein verbessertes Adhärenzverhalten erzielen zu können (World Health Organization 2003):

- Ein Mangel an Bewusstsein und Wissen über Adhärenz
- Ein Mangel an klinischen Instrumenten zur Evaluierung und Intervention von Non-Adhärenz
- Ein Mangel an Werkzeugen, um Patientinnen und Patienten Hilfe zur Verbesserung der Adhärenz anzubieten
- Lückenhafte Versorgung bei chronischen Erkrankungen
- Suboptimale Kommunikation innerhalb der Beziehung zwischen Patientinnen und Patienten und Ärztinnen und Ärzten

Es steht außer Frage, dass eine Adhärenzrate von 100 % nicht erreicht werden kann, denn auch zukünftig werden Patientinnen und Patienten nicht immer den Ratschlägen und

Empfehlungen von Gesundheitspersonal folgen. Dennoch zeigt sich, dass es sich lohnen würde in Maßnahmen zu investieren, die die Adhärenz fördern, da eine hohe Adhärenzrate von Medikamenten signifikant mit sinkenden Hospitalisierungs- und Gesundheitskosten verbunden ist (Sokol et al. 2005). Osterberg und Blaschke teilen die Methoden, die verwendet werden können, um die Adhärenz zu verbessern, allgemein in vier Kategorien ein (Osterberg und Blaschke 2005):

- Bildung der Patientinnen und Patienten
- verbesserte Therapiepläne
- verlängerte Öffnungszeiten von Kliniken und vereinfachte Zugänge zum Gesundheitssystem
- verbesserte Kommunikation zwischen Ärztinnen und Ärzten und Patientinnen und Patienten

Adhärenz sollte bei jedem Kontakt mit Patientinnen und Patienten von Gesundheitspersonal thematisiert werden. Ein gründliches Gespräch über die Vor- und Nachteile der verschriebenen Medikamente während einer Konsultation stellt eine der wichtigsten Grundlagen dar, um Adhärenz zu verbessern und ein Vertrauen in die Therapie und die Ärztin oder den Arzt zu erreichen (Julius et al. 2009). Es ist von großer Bedeutung, dass Behandlungskonzepte aktiv und offen diskutiert werden, um die Angst und die Unsicherheit der Patientinnen und Patienten zu reduzieren (Ogedegbe et al. 2008). Die ärztlichen Empfehlungen sollten des Weiteren immer in schriftlicher und für die Patienten oder den Patienten in verständlicher Form mitgegeben werden, da Vergesslichkeit einer der prägendsten Faktoren für Non-Adhärenz ist (Laufs et al. 2011).

7 Nicht-valvuläres Vorhofflimmern und die Adhärenz bei einer Therapie mit oralen Antikoagulantien

7.1 Vorhofflimmern

Bei Vorhofflimmern (VHF) handelt es sich um die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. VHF ist eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie mit einer irregulären und hochfrequenten Aktivität der Vorhöfe und stellt eine fortschreitende Erkrankung dar, die häufig im Anfangsstadium rezidiert und oftmals einen chronischen Verlauf zeigt. Nach dem Zeitpunkt und der Dauer des Auftretens kann man VHF in paroxysmales VHF (konvertiert spontan in den Sinusrhythmus und hat ein Auftreten von weniger als 48 Stunden), persistentes VHF (länger als 7 Tage bestehendes und einem Therapieziel zugängliches VHF) und permanentes VHF (dauerhaft bestehendes, therapieresistentes VHF) einteilen. (Camm et al. 2010) VHF ist eng mit dem Risiko von schwerwiegenden kardiovaskulären und zerebrovaskulären Folgen, wie einer erhöhten Mortalität, dem Auftreten von Schlaganfällen und anderen thromboembolischen Ereignissen, Herzversagen, vermehrten Krankenhausaufenthalten, verschlechterter Lebensqualität, verminderter Belastungskapazität und linksventrikulärer Dysfunktion assoziiert (Kirchhof et al. 2007).

7.2 Management des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern

Das Management von Patientinnen und Patienten mit VHF zielt darauf ab, Symptome zu reduzieren und schwere Komplikationen in Zusammenhang mit der Erkrankung zu verhindern. Die Behandlung beruht auf einer antithrombotischen Therapie, der Kontrolle der ventrikulären Frequenz und einer adäquaten Therapie begleitender kardialer Erkrankungen. Es kann dennoch eine zusätzliche Therapie zur Rhythmuskontrolle durch Kardioversion, eine antiarrhythmische Arzneimitteltherapie oder eine Ablationstherapie nötig sein. (Camm et al. 2010)

Um den Risiken möglicher Folgen entgegenzuwirken, werden viele Patientinnen und Patienten langfristig mit oralen Antikoagulantien (OAK), die nachweislich die Mortalität und Morbidität von thromboembolischen Ereignissen reduzieren, therapiert. Als Therapie stehen unter anderem Vitamin-K-Antagonisten sowie neue orale Antikoagulantien (NOAK) zur Verfügung (Ewen et al. 2014). VKA waren lange Zeit die Therapie der Wahl und reduzieren das relative Risiko eines Schlaganfalles bei Patientinnen und Patienten mit VHF

um 64 % (Hart et al. 2007). Die neuen oralen Antikoagulantien, wie der direkte Thrombininhibitor Dabigatran und die Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban, sind seit einigen Jahren auf dem Markt und haben sich in unterschiedlichen Studien im Vergleich zu den VKA als äquivalent erwiesen. Sie zeichnen sich insgesamt durch einen gleichwertigen oder überlegenen Schutz vor thromboembolischen Ereignissen und einem reduzierten Blutungsrisiko aus. (Ewen et al. 2014)

Für eine Therapie mit VKA ist eine hohe Bioverfügbarkeit typisch. Darüber hinaus sind eine Überwachung mittels INR und eine Dosisanpassung möglich. Mit den VKA besteht eine langjährige klinische Erfahrung und die Möglichkeit der Anwendung in allen Altersklassen. Eine unvorhersehbare und individuelle Pharmakokinetik, ein schmales therapeutisches Fenster, eine lange Halbwertszeit und ein großes Spektrum an Wechselwirkungen mit Arznei- oder Nahrungsmitteln sind allerdings für VKA charakteristisch. Die neuen oralen Antikoagulantien hingegen zeichnen sich durch eine vorhersagbare Pharmakokinetik und Pharmakodynamik, durch weniger Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und Lebensmitteln, einer kurzen Halbwertszeit und einem breiten therapeutischen Fenster aus. (Mekaj et al. 2015)

7.3 Abschätzung des Schlaganfallrisikos: CHA₂DS₂-VASc-Score

Es zeigt sich, dass 15 - 25 % aller ischämischen Schlaganfälle auf VHF zurückzuführen sind (January et al. 2014). Das individuelle Schlaganfallrisiko variiert jedoch von Person zu Person und ist sehr stark von individuellen Risikofaktoren abhängig. Um das Gesamtrisiko abschätzen zu können wurden unterschiedliche Scoring-Systeme entwickelt. Die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) von 2016 raten das Risiko eines Schlaganfalles bei Patientinnen und Patienten mit VHF mit dem CHA₂DS₂-VASc-Score (siehe Tabelle 1) zu bewerten. Es wird empfohlen, dass Patientinnen und Patienten ohne klinische Risikofaktoren für einen Schlaganfall keine antithrombotische Therapie bekommen. Patientinnen und Patienten, die mehrere Risikofaktoren haben, ab einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 1 bei Männern und 2 bei Frauen, profitieren jedoch höchstwahrscheinlich von einer OAK. (Kirchhof et al. 2016)

CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	Übersetzung	Punkte
C (congestive heart failure: signs/symptoms of heart failure or objective evidence of reduced left ventricular ejection fraction)	Zeichen oder Symptome einer Herzinsuffizienz oder reduzierte linksventrikuläre Ejektionsfraktion	1
H (hypertension: resting blood pressure >140/90 on at least two occasions or current antihypertensive therapy)	Arterieller Hypertonus (Ruheblutdruck >140/90 bei mindestens 2 Messungen oder bei einer antihypertensiven Therapie)	1
A ₂ (age ≥75 years)	Alter ≥ 75 Jahre	2
D (diabetes mellitus)	Diabetes Mellitus	1
S ₂ (previous stroke, transient ischemic attack or thromboembolism)	Stattgehabter Schlaganfall, Transiente ischämische Attacke oder Thromboembolie	2
V (vascular disease: previous myocardial infarction, peripheral artery disease or aortic plaque)	Stattgehabter Herzinfarkt, vorhandene peripheren arteriellen Verschlusskrankheit oder Aortenplaque	1
A (age 65 - 74)	Alter 65 – 74 Jahre	1
Sc (sex category female)	Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 1: CHA₂DS₂-VASc-Score (Kirchhof et al. 2016)

7.4 Abschätzung des Blutungsrisikos: HAS-BLED-Score

Trotz eines eindeutigen Nutzens der Therapie mit OAK bei Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern, kann eine Behandlung das individuelle Risiko von Blutungen erhöhen und zu schwere Blutungsereignissen (insbesondere intrakraniale Blutungen) führen. Es zeigt sich dennoch, dass das Blutungsrisiko bei Patientinnen und Patienten mit Vorhofflimmern geringer ist als das Schlaganfallrisiko. Viele unterschiedliche Faktoren beeinflussen das individuelle Blutungsrisiko. Daher basiert die Entscheidung für eine OAK häufig auf einer

sorgfältigen Beurteilung des Schlaganfall- und des Blutungsrisikos. Eine Identifizierung von denjenigen Personen, bei denen ein erhöhtes Risiko für Blutungen besteht, kann dazu beitragen, dass die antithrombotische Therapie so angepasst wird, dass das Blutungsrisiko minimiert wird. Insgesamt zeigt sich jedoch, dass die klinischen Scores für die Einschätzung des individuellen Blutungsrisikos im Vergleich komplexer und weniger gut validiert sind. (Lip et al. 2011)

Auch zur Risikobewertung von Blutungsereignissen stehen unterschiedliche Scores zur Verfügung: Die Leitlinien der ESC von 2016 empfehlen, dass Risikoscores bei Patientinnen und Patienten mit oraler Antikoagulation verwendet werden sollten, um modifizierbare Risikofaktoren für schwere Blutungen zu identifizieren, geben aber keine ausdrückliche Empfehlungen ab, welcher Score (HAS-BLED-Score, ORBIT (Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation), oder ABC (age, biomarkers, clinical history)) vorzuziehen ist. (Kirchhof et al. 2016) Es zeigt sich dennoch, dass der HAS-BLED-Score (siehe Tabelle 2), ungeachtet der eingeschränkten Vorhersagewahrscheinlichkeit, die anderen Risikoscores vor allem aufgrund seiner Einfachheit übertrifft (Zhu et al. 2015; Apostolakis et al. 2012; Olesen et al. 2011).

HAS-BLED-Score	Übersetzung	Punkte
H (hypertension: especially when systolic blood pressure is > 160 mmHg)	Hypertonus (vor allem bei einem systolischen Wert von > 160 mmHg)	1
A (impaired renal or liver function)	Eingeschränkte Nieren und/oder Leberfunktion	1 oder 2
S (previous stroke)	Stattgehabter Schlaganfall	1
B (bleeding: prior history or predisposition)	Blutungsanamnese und/oder -prädisposition	1
L (labile INR or time in therapeutic range < 60 % in patients on VKA)	Labile INR-Werte oder < 60 % im therapeutischen Bereich bei einer Therapie mit VKA	1
E (elderly > 65 years)	Alter > 65 Jahre	1
D (drugs: medication predisposing to bleeding such as antiplatelet drug or non-steroidal-anti-inflammatory drugs or excess alcohol (>8 drinks/week)	Weitere Medikation mit Plättchenhemmern, nichtsteroidalen Antirheumatika oder bei Alkoholabusus	1 oder 2

Tabelle 2: HAS-BLED-Score (Pisters et al. 2010)

7.5 Besonderheiten der Adhärenz bei einer Therapie mit OAK

Insgesamt ist Adhärenz einer der wichtigsten Faktoren für die Wirksamkeit, Sicherheit und ein optimales Therapieergebnis einer OAK (Amin und Marrs 2016). Eine adäquate Adhärenzverhalten stellt überdies hinaus bei der Schlaganfallprävention einen äußerst wichtigen Faktor dar, da jede einzelne ausgelassene Dosis zu einem subtherapeutischen Spiegel und somit zu einem erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle führen kann (Bahrman und Christ 2017). Vor allem bei einer Therapie mit NOAK ist eine genaues Einnahmeschema wichtig, da diese eine relativ kurze Halbwertszeit haben (Amin und Marrs 2016). Wie bereits erwähnt, wird das Adhärenzverhalten von verschiedenen Faktoren beeinflusst. Bei einer Therapie mit OAK können einige potentielle Trigger für Non-Adhärenz identifiziert werden.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die Adhärenz generell bei einer Therapie mit OAK gering ist. Vergleicht man jedoch NOAK mit VKA, bestätigte sich, dass sich Patientinnen und Patienten oftmals bei einer Therapie mit einem NOAK häufiger an die vorgegebenen

Therapiepläne halten. (Beyer-Westendorf et al. 2016; Nelson et al. 2014; Zalesak et al. 2013; Laliberté et al. 2014). In einer Studie mit knapp 65000 Patientinnen und Patienten mit VHF, die eine OAK mit Warfarin, Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban einnahmen, wurde die Adhärenz retrospektiv durch die Versicherungsdaten untersucht: Es verdeutlichte sich, dass insgesamt nur 47,5 % der Patientinnen und Patienten bei einer Therapie mit NOAK eine Abdeckung von ≥ 80 % der Tage erreichten. Bei einer Therapie mit VKA waren es sogar nur 40,2 % ($p < 0,001$). Bei Patientinnen und Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 2 – 3 machte sich bei Non-Adhärenz ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall ab ≥ 6 Monaten bemerkbar. In der Gruppe von einem CHA₂DS₂-VASc-Score von ≥ 4 war der Zusammenhang zwischen Non-Adhärenz und Auftreten eines Schlaganfalles deutlicher: Die Hazard Ratio (HR) betrug 1,96 bei einer Non-Adhärenz von 1 bis 3 Monate, 2,64 bei 3 bis 6 Monaten und 3,66 bei ≥ 6 Monate im Vergleich mit der Einnahme eines OAK < 1 Woche. Bei Patientinnen und Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score 0 oder 1 wurde kein signifikanter Effekt zwischen Non-Adhärenz und dem Schlaganfallrisiko festgestellt. Es zeigte sich dennoch, dass Non-Adhärenz mit einem niedrigeren Blutungsrisiko in Verbindung steht. In der Gruppe von Patientinnen und Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score 0 oder 1 stellte sich heraus, dass intrakranielle Blutungen signifikant seltener auftraten, wenn keine OAK ≥ 3 Monate gegenüber < 1 Woche eingenommen wurde. (Yao et al. 2016)

Als weiteres Problem ergibt sich, dass Therapien mit OAKs häufig von Patientinnen und Patienten selbst abgebrochen werden: In einer Kohortenstudie mit über 27000 Patientinnen und Patienten zeigte sich, dass ein Jahr nach Beginn der Behandlung nur noch 65 % der Patientinnen und Patienten eine Therapie mit VKA und 80 % eine Therapie mit NOAK einnahmen ($p < 0,0001$). Die genauen Gründe für das Absetzen der Therapie wurden in dieser Untersuchung nicht ermittelt. (Martinez et al. 2016)

7.5.1 Interaktionen mit dem Gesundheitssystem

Bei einer Therapie mit VKA ist eine Überwachung des INRs und eine stetige Dosisanpassung erforderlich. Diese Kontrollen können sowohl von ärztlicher Seite als auch von der Seite der Patientinnen und Patienten als Belastung empfunden werden. Bei einer Therapie mit NOAK fallen diese Gerinnungskontrollen weg. (ten Cate 2013) Ob die Kontrollen des INRs die Adhärenz nun positiv oder negativ beeinflussen, ist strittig (Ho et al. 2014). Patel et al. meint, dass die INR-Überwachung und die damit verbundenen häufigen

Interaktionen zwischen Patientinnen und Patienten und dem Gesundheitssystem, die Adhärenz bei einer Therapie mit VKA fördern könnten (Patel et al. 2017). Vor allem bei älteren Patientinnen und Patienten könnte sich die fehlende Überwachung bei einer Therapie mit NOAK negativ auf das Adhärenzverhalten auswirken (Bahrman und Christ 2017). Gegenteilig berichten andere Autoren, dass sich durch das Fehlen der INR-Kontrollen bei einer Therapie mit NOAK, aufgrund des erhöhten Komforts, positive Auswirkungen auf das Adhärenzverhalten zeigten. (Beyer-Westendorf et al. 2016; Ewen et al. 2014).

7.5.2 Therapieschemen

Beyer-Westendorf et al. zeigen, dass Rivaroxaban im Vergleich zu Dabigatran eine signifikant höhere Adhärenz und einen klinisch relevanten Trend zu einer höheren Persistenz aufweist (53,1 % und 47,3 %). Eine mögliche Erklärung könnte der Unterschied im Therapieschema sein, da Rivaroxaban nur einmal und Dabigatran zweimal täglich eingenommen werden muss. (Beyer-Westendorf et al. 2016) Insgesamt veranschaulichen die Daten, dass Patientinnen und Patienten es bevorzugen, wenn die OAK nur einmal täglich eingenommen werden muss (Bakhai et al. 2013). Eine Studie bei Patientinnen und Patienten mit venöser Thromboembolie zeigt, dass die Adhärenz bei der chronischen Einnahme von Medikamenten bei einmaliger Einnahme täglich mit 39 - 61 % höher ist als bei zweimaliger Einnahme (Laliberte et al. 2013). Diese Ergebnisse legen nahe, dass einfache Therapieschemen ein erhöhtes Potential für eine bessere Adhärenz haben. Rossi et al. beschreiben, dass bei einer zweimaligen Gabe eines NOAK, verglichen mit einer einmaligen Gabe, ein dreifach höheres Risiko für inadäquate Adhärenz besteht (Rossi et al. 2018). Alles in allem kann zusammengefasst werden, dass eine einmalige Gabe die Therapieadhärenz einer OAK erhöhen kann, eine zweimalige Gabe bei Patientinnen und Patienten mit einer suboptimalen Adhärenz jedoch vorzuziehen ist (Vrijens und Heidbuchel 2015).

7.5.3 Nebenwirkungsprofil der Therapie

Das Auftreten von Nebenwirkungen führt häufig zum Abbrechen einer Therapie (World Health Organization 2003). So können Nebenwirkungen wie starke Blutungen (zum Beispiel Nasenbluten oder Blutungen im Gastrointestinaltrakt), aber auch bereits kleinere Blutungen (Hämatome, verlängertes Nachbluten bei Wunden) zum Beenden einer Therapie führen (Gulløv et al. 1999). Die geringere Interaktionsrate mit Lebensmitteln und anderen Medikamenten bei einer Therapie mit NOAK, könnte die erhöhte Adhärenz erklären (ten Cate 2013; Ho et al. 2014; Beyer-Westendorf et al. 2016). Das unterschiedliche

Nebenwirkungsprofil von Rivaroxaban und Dabigatran könnte eine weitere Ursache sein, warum sich die Adhärenz- und Persistenzraten der beiden Medikamente unterscheiden (Beyer-Westendorf et al. 2016). In einer Studie aus Hong-Kong mit 467 Patientinnen und Patienten mit einer Therapie mit Dabigatran zeigte sich, dass 20 % der Patientinnen und Patienten die Therapie dauerhaft einstellten. Die häufigsten Gründe für das Absetzen der Therapie waren Dyspepsie (30,7 %), gefolgt von weiteren unerwünschten Ereignissen (17,8 %) wie leichten Blutungen (8,9 %), schwere gastrointestinale Blutungen (7,9 %) und intrakranielle Blutungen (1 %) sowie der Angst vor Nebenwirkungen (4,0 %). (Ho et al. 2014) Daher ist es wichtig offen über das Thema Nebenwirkungen zu sprechen um bei Unklarheiten den Patientinnen und Patienten zur Seite stehen zu können.

7.5.4 Alter und kognitive Beeinträchtigung der Patientinnen und Patienten

Obwohl erhöhtes Alter nicht generell als Faktor für eine schlechtere Adhärenz gesehen werden darf (World Health Organization 2003), muss bei der Therapie mit OAK ein besonderes Augenmerk auf diese Personengruppe gelegt werden, da VHF eine Erkrankung ist, die vor allem ältere Bevölkerungsgruppen betrifft. Einer Schätzung zufolge, dürfte sich, aufgrund der immer älter werdenden Bevölkerung, die Anzahl an Patientinnen und Patienten mit VHF in den nächsten 50 Jahren um das 2,5-fache erhöhen (Go et al. 2001). Der Zusammenhang zwischen Alter und Adhärenz wurde bei Patientinnen und Patienten mit einer Therapie mit oralen Antikoagulantien vielfach untersucht, die Ergebnisse waren jedoch inkonsistent: einige Studien konnten keinen Zusammenhang zwischen dem Alter der Patientinnen und Patienten und deren Adhärenzverhalten finden (Patel et al. 2017; Rossi et al. 2018). Es deuteten die verfügbaren Daten dennoch darauf hin, dass jüngere Patientinnen und Patienten eher ein schlechteres Adhärenzverhalten bei einer Therapie mit OAKs zeigten (Zhao et al. 2017; Mayet 2016; Castellucci et al. 2015; Arnsten et al. 1997). Ababneh et al. beschrieben, dass sich Patientinnen und Patienten in deren 40ern und 50ern adhärenter verhalten als Patientinnen und Patienten in einer jüngeren Altersgruppe (18-39 Jahre) (Ababneh et al. 2016). Obamiro et al. konnten zeigen, dass Patientinnen und Patienten, die jünger als 65 Jahre waren, seltener eine hohe Adhärenzrate hatten als Patientinnen und Patienten, die älter als 65 Jahre waren (Obamiro et al. 2018). Drouin et al. untersuchten das Adhärenzverhalten von 64 Patientinnen und Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 77,6 Jahren, die eine OAK bei VHF einnahmen und stellten fest, dass 84,4 % eine zufriedenstellende Adhärenz (MMAS-8 von 8) hatten (Drouin et al. 2017).

Der Grund für eine bessere Adhärenz bei älteren Patientinnen und Patienten könnte mit dem Vorliegen von Komorbiditäten zusammenhängen. Ältere Patientinnen und Patienten sind demnach mehr über ihre Gesundheit besorgt, was zu einem besseren Adhärenzverhalten führen kann. Dennoch zeigte sich, dass älteren Patientinnen und Patienten, die kognitiv beeinträchtigt oder an Demenz erkrankt sind, eine verminderte Adhärenz haben: In einer Studie von Jankowska-Polańska et al. wurden 111 ältere Patientinnen und Patienten untersucht, die eine OAK bei VHF bekamen. Diese Studie hat den Fokus vor allem daraufgelegt, ob kognitive Beeinträchtigungen, gemessen mittels Mini-Mental-Status-Test (MMSE), das Adhärenzverhalten beeinflussen. Es konnte festgestellt werden, dass Patientinnen und Patienten mit niedrigerer Adhärenz insgesamt älter waren als Patientinnen und Patienten mit mittlerer oder hoher Adhärenz und insgesamt niedrigere MMSE-Werte zeigten (Jankowska-Polańska et al. 2016). Auch Emren et. al konnten nachweisen, dass sich erhöhtes Alter und Demenz negativ auf das Adhärenzverhalten auswirken (Emren et al. 2018).

Darüber hinaus gibt es einige Schwierigkeiten, die bei einer Therapie mit einer OAK bei älteren Personen auftreten können: Ein großes Problem ist, dass Patientinnen und Patienten mit einem erhöhten Schlaganfallrisiko oftmals nicht konform der Leitlinien behandelt werden, da vor allem bei älteren Patientinnen und Patienten allgemein das Risiko von Stürzen oder Blutungen über- und das Risiko von paroxysmalem Vorhofflimmern unterschätzt wird (Hsu et al. 2015).

Ist eine Therapie erstmal eingeleitet, kann eine mangelnde Adhärenz zu einem Hauptproblem werden. Bei einer Therapie mit OAK muss daher besonders bei älteren Patientinnen und Patienten auf eine individuell abgestimmte Herangehensweise aufgrund von Komorbiditäten, Einschränkungen und Begleitmedikationen geachtet werden. Ein weiterer Faktor von Non-Adhärenz bei älteren Personen kann sein, dass die motorischen Fähigkeiten der Patientinnen und Patienten nicht richtig eingeschätzt werden. Bahrmann und Christ schlagen daher vor, moderne Medikamentenspender oder individuell hergestellte Verblistereien bei dieser Gruppe von Patientinnen und Patienten zu verwenden (Bahrmann und Christ 2017). Darüber hinaus wird empfohlen, die motorischen Fähigkeiten von Patientinnen und Patienten während eines Krankenhausaufenthalts zu überprüfen und zu überwachen, um möglichen Problemen im häuslichen Umfeld und im extramuralen Bereich vorzubeugen (Nikolaus et al. 1996).

7.5.5 Symptomarmut der Erkrankung

Darüber hinaus kann die Motivation Medikamente einzunehmen von der Wahrnehmung und der Schwere der Symptome beeinflusst werden (World Health Organization 2003). Da bei VHF nur wenige bis keine Symptome vorhanden sind, könnte sich dieser Faktor negativ auf die Adhärenzrate auswirken (ten Cate 2013).

7.6 Ausblick und Möglichkeiten der Adhärenz-Förderung

Im letzten Jahrzehnt hat sich auf dem Gebiet der Schlaganfallprävention bei Vorhofflimmern viel verändert. Es wird geschätzt, dass die Einführung der NOAK im Jahr 2010, alleine in Europa über 88000 Thromboembolien und Todesfälle, davon alleine 17000 durch ischämische Schlaganfälle, jährlich verhindert hat. Bei einem jährlichen Kostenaufwand von zirka 30000 Euro pro ischämischem Schlaganfall wurden jährlich geschätzte 510 Millionen Euro eingespart. Bei einem Anstieg der Patientinnen und Patienten mit VHF um das 2,2-fache werden 2050 rund 168000 ischämische Schlaganfälle bedingt durch VHF auftreten, bei denen sich die inflationsbereinigten Kosten von etwa 62000 Euro pro Schlaganfall auf über 11 Milliarden Euro belaufen werden. (Blann et al. 2016)

Zur Verbesserung der Adhärenz bei einer Therapie mit OAK gibt es unterschiedliche Ansätze. Die Prinzipien, um die Medikamentenadhärenz zu bewerten und zu verbessern können in dem Schema ‚ADHERE ON‘ zusammengefasst werden (siehe Tabelle 3) (Lip et al. 2018).

ADHERE ON Schema	Übersetzung
A (assess the patient and barriers)	Beurteilen der Patientin/des Patienten und ihrer/seiner Barrieren
D (deliver information to the patient)	Informieren der Patientin/des Patienten
H (help the patient set the strategy)	Hilfe anbieten und eine individuelle Strategie entwickeln
E (explain the risk of non-adherence)	Erläutern der Risiken von Non-Adhärenz
R (repeat and re-assess regularly)	Regelmäßiges wiederholen und erneutes beurteilen der Adhärenz
E (expand as needed)	Erweitern nach Bedarf
O (observe the adherence)	Beobachten der Adhärenz
N (notify the patient as needed)	Benachrichtigen der Patientin/des Patienten bei Bedarf

Tabelle 3: ADHERE ON Schema (Lip et al. 2018)

Bereits bei Einleitung der Therapie ist es wichtig Patientinnen und Patienten individuell richtig einzuschätzen, um eine maßgeschneiderte Therapie zu verordnen und mögliche Schwierigkeiten bei der Adhärenz herauszufinden. Anschließend müssen Patientinnen und Patienten entsprechende Informationen über ihre Therapie erhalten und über die Risiken der Therapie und die Risiken von Non-Adhärenz aufgeklärt werden. Darüber hinaus sollen während der Therapie die Patientinnen und Patienten von Gesundheitsfachkräften beobachtet und deren Adhärenzverhalten regelmäßig evaluiert werden. Auch das Hinzuziehen von Familien und Betreuungspersonen kann in vielen Fällen notwendig sein. Insgesamt zeigt sich, dass alleine das Interesse an Patientinnen und Patienten die Adhärenz und Therapietreue verbessern kann. Vor allem die Bildung, Beratung und Aufklärung der Patientinnen und Patienten spielen eine wichtige Rolle bei der Förderung von Adhärenz. Gesundheitsfachkräfte befinden sich daher in einer Schlüsselrolle und müssen sich dessen bewusst sein. Aber auch moderne Strategien, wie Apps oder andere Technologien, sind bereits in der Testung und stellen möglicherweise die Zukunft in der Adhärenzförderung dar (Lip et al. 2018).

8 *Erstuntersuchung und Forschungsfrage*

8.1 *Erstuntersuchung*

Bei der 2015 durchgeführten Erstuntersuchung handelte es sich um eine Querschnittsstudie mit 91 Patientinnen und Patienten. In dieser Untersuchung wurde der Zusammenhang zwischen der subjektiven Risikowahrnehmung und der objektiven Abschätzung des individuellen Schlaganfall- und Blutungsrisikos von Patientinnen und Patienten mit VHF bei der Ersteinleitung einer Therapie mit Antikoagulantien untersucht. Insgesamt konnte kein Zusammenhang zwischen der Abschätzung des subjektiven Schlaganfall- und Blutungsrisikos mit den objektiven Risikoscores (CHA₂DS₂-VASc-Score und HAS-BLED-Score) gefunden werden. Des Weiteren zeigte sich, dass Patientinnen und Patienten ihr individuelles Schlaganfallrisiko höher als ihr individuelles Blutungsrisiko bewerteten. Das individuelle Schlaganfallrisiko wurde dennoch von der Mehrheit der Patientinnen und Patienten (57 %) unterschätzt. (Zweiker et al. 2017)

8.2 *Forschungsfrage*

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, das Adhärenzverhalten der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer zu erfassen und zu untersuchen, ob die subjektive Beurteilung des individuellen Schlaganfall- und Blutungsrisikos bei Einleitung der Therapie in Zusammenhang mit der Adhärenz steht. Darüber hinaus sollte herausgefunden werden, ob es objektivierbare Parameter gibt, die bereits bei Einleitung einer Therapie auf ein schlechteres Adhärenzverhalten hindeuten. Des Weiteren sollte ermittelt werden, wie viele Patientinnen und Patienten die Therapie abbrechen und ob eine Hospitalisation aufgrund einer schweren Blutung oder eines Schlaganfalles mit einem schlechteren Adhärenzverhalten assoziierbar ist.

Die gewonnenen Erkenntnisse dieser Studie könnten in Zukunft Gesundheitsfachkräften dabei helfen, bereits bei der Einleitung einer Therapie auf Patientinnen und Patienten mit einem potentiell schlechteren Adhärenzverhalten aufmerksam zu werden. Es wäre somit denkbar, die Adhärenzbereitschaft dieser Patientinnen und Patienten von Beginn an zu erhöhen, um das Auftreten eines unzulänglichen oder ungünstigen Adhärenzverhaltens zu verhindern. In weiterer Folge könnten die Ergebnisse dieser Untersuchung zu besseren Behandlungsergebnissen und einem besseren Outcome für jede einzelne Patientin und jeden einzelnen Patienten führen.

9 *Material und Methoden*

9.1 *Studiendesign*

Es handelt sich bei dieser Arbeit um eine Nachbeobachtung der Fragebogenuntersuchung *Nutzen- und Risikoabschätzung bei Einleitung einer oralen Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern: Ein Vergleich zwischen Selbsteinschätzung durch den Patienten und einer individuellen Risikobewertung durch den CHA₂DS₂-VASc-Score und HAS-BLED-Score* (Watzinger 2016). Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits teilweise im Rahmen der Arbeit *Association between subjective risk perception and objective risk estimation in patients with atrial fibrillation: a cross-sectional study* veröffentlicht (Zweiker et al. 2017).

In die Erstuntersuchung wurden Patientinnen und Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern bei der Ersteinleitung einer Therapie mit VKA, NOAK oder niedermolekularen Heparinen eingeschlossen. Insgesamt waren neun Institutionen aus dem Primär-, Sekundär- und Tertiärversorgungsbereich aus der Steiermark (Österreich) beteiligt. Ziel der ursprünglichen Studie war ein Vergleich zwischen der Selbsteinschätzung von Nutzen und Risiko einer oralen Antikoagulation durch die Patientinnen und Patienten, die mittels Fragebogen durchgeführt wurde (siehe Anhang) und einer objektiven Risikobewertung mittels CHA₂DS₂-VASc-Score und HAS-BLED-Score. (Zweiker et al. 2017)

In dieser Untersuchung zeigte sich, dass die subjektive Einschätzung des Blutungs- und Schlaganfallrisikos seitens der Patientinnen und Patienten nicht mit der objektiven Risikobewertung übereinstimmt ($p=0,08$; $p=0,47$ und $p<0,01$; $p=0,98$). Jedoch konnte bei dem Parameter Informationsstand eine signifikante Korrelation mit der Richtigkeit der eigenen Einschätzung des Schlaganfallrisikos ($p=0,24$; $p=0,02$) ermittelt werden. (Zweiker et al. 2017)

In dieser Folgeuntersuchung sollte nun die Fragestellung beantwortet werden, ob die initiale subjektive Einschätzung des individuellen Schlaganfall- und Blutungsrisikos mit dem Auftreten von (1) Ereignissen, (2) geringerer Adhärenz oder (3) vermehrtem Absetzen der Therapie assoziiert war. Dazu wurden die Patientinnen und Patienten oder deren Kontaktperson zur Erhebung der folgenden Parameter erneut kontaktiert: (1) Ereignisse (Schlaganfall, schwere Blutung, Tod), (2) Adhärenz mittels Fragebogen (Adhärenz-

Assessment) und (3) Status der Therapie.

Die Erstuntersuchung sowie die Nachbeobachtung wurden von der Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz (28-004 ex 15/16), zuständig für sieben Institutionen, sowie der Ethikkommission der Barmherzigen Brüder (BHB) Graz (1376/2015), zuständig für die beiden Krankenanstalten BHB Marschallgasse und BHB Eggenberg, genehmigt. Alle Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer unterfertigten vor der Erstbefragung eine Einverständniserklärung hinsichtlich der Verwendung von anonymisierten und personenbezogenen Daten sowie der zum Zweck dieser Untersuchung gemachten Angaben zur Selbsteinschätzung des Schlaganfall- und Blutungsrisikos. (Zweiker et al. 2017)

9.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Einschlusskriterien der Nachbeobachtung waren: (1) Teilnahme an der ursprünglichen Studie, (2) Erreichbarkeit der Patientin, des Patienten oder deren Kontaktperson, sowie (3) die mündliche Zustimmung zu einer erneuten Befragung. Von der Auswertung wurden solche Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die sich nicht zu dem Interview bereit erklärten und/oder mit einem niedermolekularen Heparin therapiert wurden.

9.3 Studienablauf und Fragebogen

Die Nachbeobachtung der Patientinnen und Patienten erfolgte telefonisch zwischen März und August 2017 (18 ± 2 Monate nach Studieninklusion). Wenn die Patientinnen und Patienten nicht persönlich erreichbar waren, wurden Angehörige kontaktiert. Bei der Durchführung der Nachbeobachtung wurde vor Beginn des Interviews darauf geachtet, dass sich die Patientinnen und Patienten an die ursprüngliche Studie zurückerinnern konnten und informiert waren, wofür die Daten verwendet werden.

Das standardisierte Interview (siehe Anhang) setzte sich aus drei Teilen zusammen: Im ersten Teil wurden die Patientinnen und Patienten gefragt, ob die verschriebene orale Antikoagulation noch eingenommen wurde. Bei Beantwortung dieser Frage mit ‚Nein‘ wurden die Gründe und der Zeitpunkt der Beendigung der Therapie erfragt. Im zweiten Teil des Interviews wurde eine Hospitalisierung aufgrund eines Schlaganfalles oder einer schweren Blutung evaluiert.

Der dritte Teil des Interviews (Adhärenz-Assessment) basierte auf der 8-teiligen Morisky Scale (Morisky et al. 2008) und wurde von der Autorin abgeändert, aus dem Englischen übersetzt und an die Therapievorgaben der oralen Antikoagulation angepasst. Die ersten

7 Fragen waren in der Form einer Entscheidungsfrage (im Format Ja/Nein) verfasst. Jede Antwort ‚Nein‘ ergab, außer bei Frage 5, einen Punkt. Um zu vermeiden, dass die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer nur mit ‚Nein‘ antworteten, wurde bei Frage 5 „Haben Sie Ihre Blutverdünner gestern eingenommen?“ für die Antwort ‚Ja‘ ein Punkt vergeben. Bei der letzten Frage „Wie häufig haben Sie Probleme, sich an die Einnahme Ihrer Blutverdünner zu erinnern?“ wurden drei Antwortmöglichkeiten ‚Nie‘, ‚Oft‘ und ‚Immer‘ angeboten, wobei die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer nur bei der Antwort ‚Nie‘ einen Punkt erhielten. Bei den übrigen Antwortmöglichkeiten ‚Oft‘ und ‚Immer‘ wurden keine Punkte verteilt. Es konnten maximal 8 und minimal 0 Punkte erreicht werden.

Die durch das Adhärenz-Assessment ermittelte Punktezahl wurde in drei Gruppen gegliedert: Patientinnen und Patienten, die 8 Punkte erhielten, wurde in die Gruppe ‚Hoch‘ (sehr gute Adhärenz) eingestuft. Patientinnen und Patienten, die 7 oder 6 Punkte als Resultat hatten, wurden der Gruppe ‚Mittel‘ (mittelgradige Adhärenz) zugeteilt. Patientinnen und Patienten, die weniger als 6 Punkte erreichten, wurden der Gruppe ‚Niedrig‘, der Gruppe mit der niedrigsten Adhärenzrate, zugewiesen (Morisky et al. 2008). Obwohl die Morisky Scale noch nicht für die Bestimmung der Adhärenz bei einer OAK validiert wurde, hat sich ein signifikanter Zusammenhang von Adhärenz und einer adäquaten Antikoagulationskontrolle (gemessen mittels INR) bei einer Therapie mit VKA gezeigt (Davis et al. 2005).

Der Zeitaufwand für das gesamte Interview wurde auf fünf Minuten geschätzt. Die schriftliche Protokollierung erfolgte während des telefonischen Interviews durch die Verfasserin. Bei weiteren Fragen und Unklarheiten seitens der Verfasserin wurden die Patientinnen und Patienten beziehungsweise deren Kontaktperson ein weiteres Mal kontaktiert. Im Anschluss wurden die Protokollbögen durch die Verfasserin der Arbeit ausgewertet.

9.4 Datenauswertung

9.4.1 Outcome-Assessment

Alle Patientinnen und Patienten der Folgeuntersuchung konnten im Outcome-Assessment berücksichtigt werden. In dieser Kohorte wurden Prädiktoren für (1) den Abbruch der Therapie und (2) das Auftreten eines Ereignisses (Schlaganfall, schwere Blutung oder Tod) untersucht. Ein besonderer Hinblick wurde auf die subjektive Einschätzung des Insult- und Blutungsrisikos während der Erstbefragung gelegt.

9.4.2 Adhärenz-Assessment

Da nur von den Patientinnen und Patienten die Adhärenz ermittelt werden konnte, die unter einer laufenden Therapie mit OAK waren, wurde diese Kohorte im Adhärenz-Assessment zusammengefasst. Es erfolgte die Analyse, ob (1) die subjektive Einschätzung des Blutungs- und Insultrisikos zu Beginn der ursprünglichen Studie mit der Adhärenz im Follow-up assoziiert war. Außerdem wurde untersucht, ob es einen Unterschied der Adhärenz (2) zwischen den Geschlechtern oder (3) der Art der Therapie (NOAK versus VKA) gab.

9.4.3 Statistik

Die statistische Auswertung wurde mit der Zuhilfenahme von SPSS® Statistics (Version 23, IBM® Corporation, USA) durch die Verfasserin der Arbeit und Herrn Dr. med. univ. David Zweiker durchgeführt. Das Signifikanzniveau war durch ein $p < 0,05$ definiert. Die Darstellung erfolgte bei ordinalen oder dichotomen Variablen durch die Anzahl und den relativen Anteil in Prozent (%). Die bivariate Analyse wurde mit dem Fisher's Exact Test durchgeführt. Bei kontinuierlichen Variablen kam der Test auf Standardverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov Test zur Anwendung. Bei Normalverteilung wurden für die weitere statistische Analyse parametrische Tests benutzt (t-Test für verbundene beziehungsweise unterschiedliche Stichproben) und die Darstellung mittels Mittelwert \pm Standardabweichung gewählt. Ansonsten erfolgte die univariate Darstellung mit Median und dem Interquartilbereich in Klammer, sowie die bivariate Analyse mit nicht-parametrischen Tests (Mann-Whitney U-Test). Beim Vergleich zweier ordinaler Variablen wurde Spearman's ρ angewendet. Es erfolgte eine bivariate Analyse zwischen den Baseline-Charakteristika und dem Auftreten von Events, dem Bestehen der Antikoagulation und dem Geschlecht.

10 Ergebnisse

10.1 Eingeschlossene Patientinnen und Patienten

Insgesamt konnten von den 91 Patientinnen und Patienten der Erstuntersuchung 85 (93,4 %) Patientinnen und Patienten kontaktiert werden. Für das Outcome-Assessment konnten 84 (92,3 %) Patientinnen und Patienten und für das Adhärenz-Assessment 73 (80,2 %) Patientinnen und Patienten herangezogen werden. Eine Übersicht über die in der Nachbeobachtung eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ist in Abbildung 1 dargestellt.

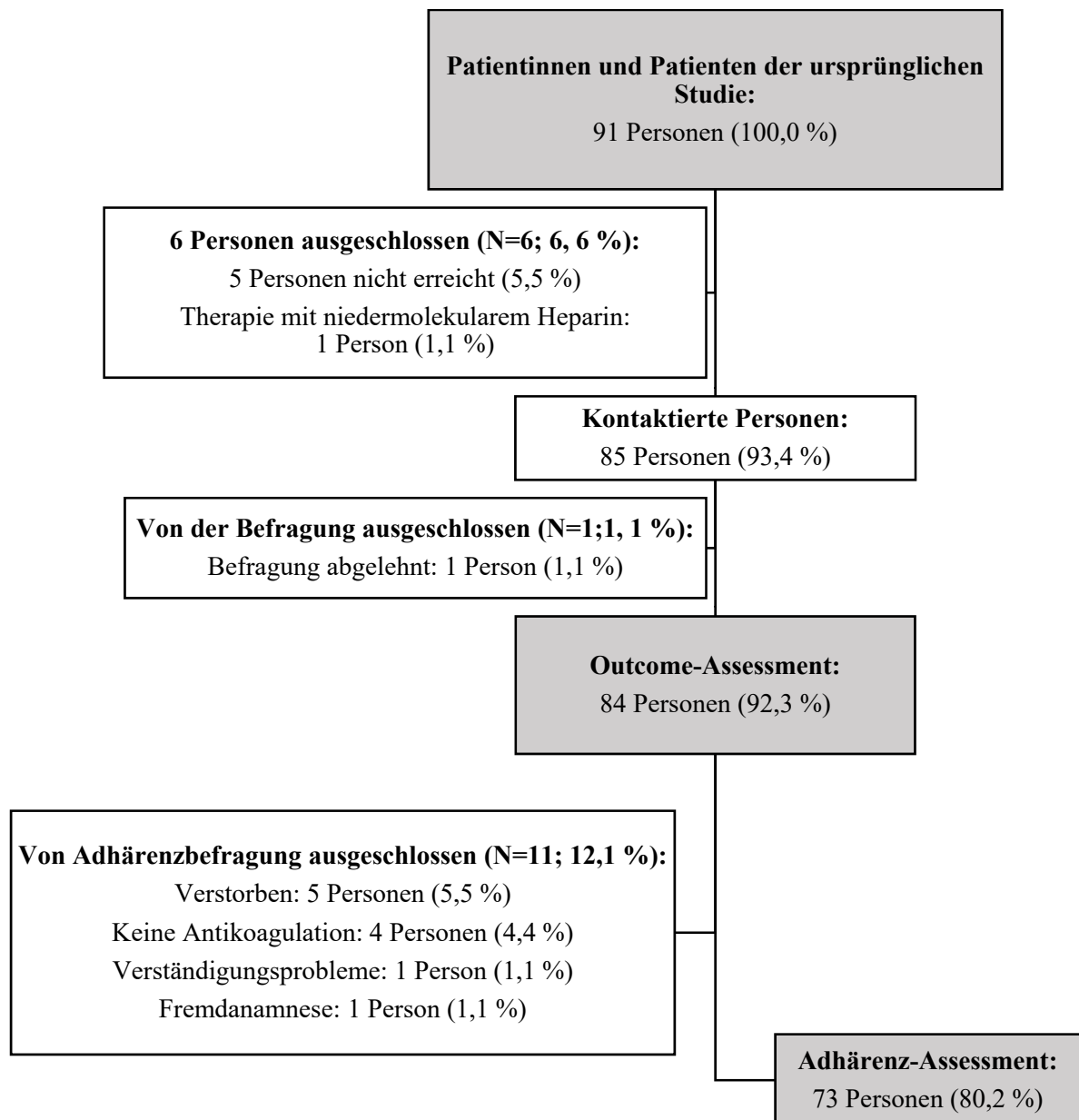


Abbildung 1: Eingeschlossene Patientinnen und Patienten

10.2 Outcome-Assessment

10.2.1 Outcome-Assessment: Charakteristika der Patientinnen und Patienten

Im Outcome-Assessment konnten die Daten von 84 Personen ausgewertet werden. Insgesamt nahmen 39 (46,4 %) Frauen und 45 (53,6 %) Männer teil. Das durchschnittliche Alter der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer lag bei 76 ± 11 Jahren. Bei der Erstuntersuchung hatten 70 (83,3 %) Patientinnen und Patienten eine initiale Therapie mit einem NOAK und 14 (16,7 %) Patientinnen und Patienten mit einem VKA.

10.2.2 Outcome-Assessment: Abbruch der Therapie

Zum Zeitpunkt des telefonischen Interviews nahmen 75 (89,3 %) Patientinnen und Patienten eine orale Antikoagulation ein. 64 Patientinnen und Patienten hatten eine Therapie mit einem NOAK und 11 Patientinnen und Patienten wurden mit einem VKA therapiert.

Vier (4,8 %) Patientinnen und Patienten hatten bei der Nachbeobachtung keine Therapie mit einem OAK. Die Gründe für ein Absetzen der Antikoagulantien waren wie folgt: Zwei (2,4 %) Patientinnen und Patienten negierten bei dem Interview eine Therapie, eine (1,2 %) Person hat die Therapie selbständig abgesetzt und eine Person (1,2 %) konnte aufgrund einer stattgehabten Katheterablation beziehungsweise Pulmonalvenenisolation die Therapie absetzen.

Die vier Patientinnen und Patienten, die zum Zeitpunkt der Befragung keine Therapie einnahmen, waren durchschnittlich 71 ± 14 Jahre alt. Davon waren drei Personen weiblich. Bei Einleitung der Therapie erhielten drei Patientinnen und Patienten eine Therapie mit einem NOAK und eine Person nahm eine Therapie mit einem VKA ein. Aus dieser Gruppe, die zum Zeitpunkt der Befragung keine OAK einnahmen, musste niemand aufgrund einer schweren Blutung oder eines Schlaganfalles hospitalisiert werden. Bei der ursprünglichen Studie wiesen diese Patientinnen und Patienten einen durchschnittlichen CHA₂DS₂-VASc-Score von 4 ± 2 und einen durchschnittlichen HAS-BLED-Score von 3 ± 2 auf. Die Patientinnen und Patienten fürchteten bei der Ersteinleitung eher einen Schlaganfall (N=2) als eine Blutung (N=1). Eine Person beantwortete diese Fragen mit ‚weiß nicht‘ (N=1). Alle vier Patientinnen und Patienten gaben jedoch bei der ursprünglichen Studie an, dass sie bei Nebenwirkungen die Medikamente nicht wie empfohlen weiternehmen würden.

10.2.3 Outcome-Assessment: Ereignisse

Während der Nachbeobachtung traten folgende Ereignisse auf: Neben fünf (6,0 %) verstorbenen Patientinnen und Patienten, von denen die Todesursache nicht näher erhoben werden konnte, mussten drei (3,6 %) Patientinnen und Patienten aufgrund eines Schlaganfalles (N=2; 2,4 %) oder einer schweren Blutung (N=1; 1,2 %) stationär behandelt werden. Alle drei Personen, die hospitalisiert werden mussten, waren weiblich, hatten initial eine Therapie mit einem NOAK und nahmen zur Zeit des Events eine Antikoagulation ein.

Die Patientinnen (N=2), die aufgrund eines Schlaganfalles behandelt werden mussten, hatten bei der Einleitung der Therapie ihr subjektives Risiko innerhalb eines Jahres ohne eine Therapie einen Schlaganfall zu erleiden als ‚eher hoch‘ eingeschätzt und beurteilten ihren generellen Informationsstand über die Erkrankung und die vorgeschlagene Behandlung als ‚ausreichend‘. Diese Patientinnen hatten einen durchschnittlichen CHA₂DS₂-VASC-Score von 5 ± 1 . Eine Patientin fürchtete eher einen Schlaganfall, während die andere Patientin diese Frage bei Einleitung der Therapie mit ‚weiß nicht‘ beantwortete.

Die Patientin (N=1), die stationär aufgrund einer Blutung (Epistaxis) versorgt werden musste, schätzte bei der ursprünglichen Studie ihr subjektives Blutungsrisiko innerhalb eines Jahres als ‚moderat‘ ein und fürchtete eine Blutung eher als einen Schlaganfall. Sie hatte bei der Erstuntersuchung einen HAS-BLED-Score von 3. Bei Einleitung der Therapie beurteilte sie ihren Informationsstand als ‚verbesserungswürdig‘.

10.3 Adhärenz-Assessment

10.3.1 Adhärenz-Assessment: Fragebogenauswertung

Alles in allem konnten 73 Patientinnen und Patienten in das Adhärenz-Assessment eingeschlossen werden. Die Adhärenz wurde mittels eines 8-teiligen Fragebogens (siehe Anhang) ermittelt. Eine Übersicht über die gegebenen Antworten, die mit einem Punkt bewertet wurden, ist in Tabelle 4 dargestellt.

Parameter	1 Punkt (N)	1 Punkt (%)
1. Frage (keine generell vergessene Einnahme des Blutverdünners)	64	87,7 %
2. Frage (keine vergessene Einnahme des Blutverdünners innerhalb der letzten 2 Wochen)	65	89,0 %
3. Frage (keine fehlende Einnahme ohne ärztliches Wissen)	73	100 %
4. Frage (durchgeführte Einnahme außerhalb des häuslichen Umfeldes)	71	97,3 %
5. Frage (durchgeführte Einnahme des Blutverdünners am Vortag)	73	100 %
6. Frage (keine fehlende Einnahme aufgrund von subjektivem Befinden)	72	98,6 %
7. Frage (kein Absetzen aufgrund von Unannehmlichkeiten)	66	90,4 %
8. Frage (Häufigkeit der vergessenen Einnahmen des Blutverdünners: ‚Nie‘)	61	83,6 %

Tabelle 4: Übersicht der Ergebnisse des Fragebogens über das Adhärenzverhalten

10.3.2 Adhärenz-Assessment: Adhärenzverhalten

Von den untersuchten 73 Patientinnen und Patienten wurden minimal 4 Punkte und maximal 8 Punkte erreicht. Insgesamt konnten 54 (74,0 %) Patientinnen und Patienten die maximale Anzahl von 8 Punkten erzielen, zeigten somit ein zufriedenstellendes Ergebnis und konnten der Kategorie ‚Hoch‘ zugeteilt werden. Dreizehn (17,8 %) Patientinnen und Patienten wurden in die Kategorie ‚Mittel‘ eingeteilt. Davon erhielten 7 (9,6 %) Patientinnen und Patienten 7 Punkte und 6 (8,2 %) Patientinnen und Patienten 6 Punkte. Die verbliebenen

6 (8,2 %) Patientinnen und Patienten zeigten eine niedrige Adhärenz und wurden in die Kategorie ‚Niedrig‘ eingeteilt (5 Punkte: N=4; 5,5 % und 4 Punkte: N=2; 2,7 %) (siehe Abbildung 2). Durchschnittlich wurde von den 73 Patientinnen und Patienten in der Adhärenzbefragung eine Punktzahl von $7,5 \pm 1$ erreicht.

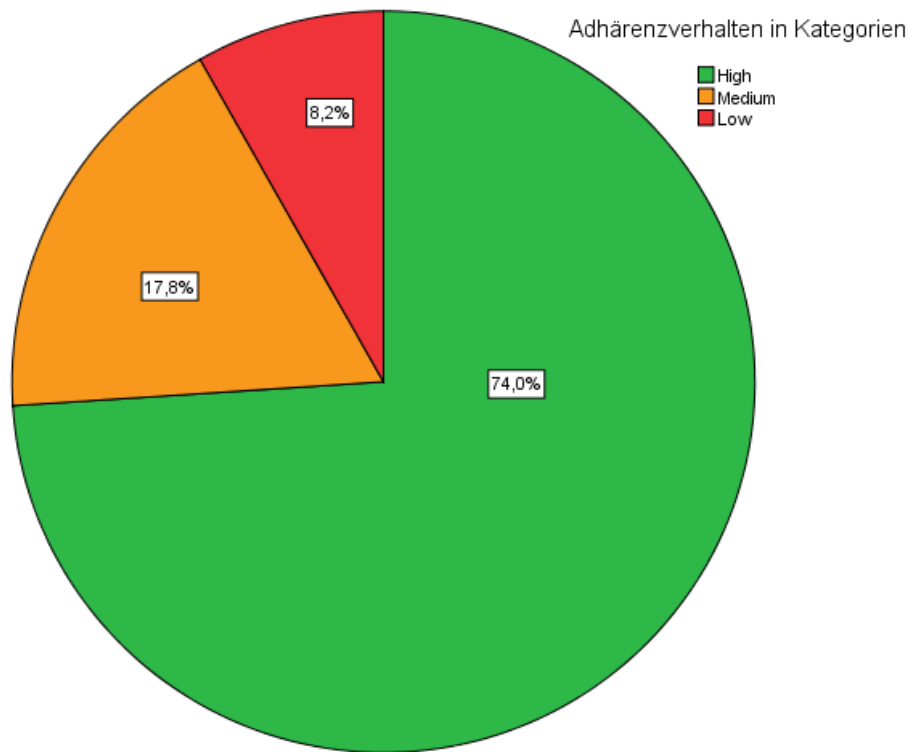


Abbildung 2: Adhärenzverhalten in Kategorien

10.3.3 Adhärenz-Assessment und ursprüngliche Befragung

10.3.3.1 Adhärenz-Assessment: subjektives Insultrisiko und Adhärenz

Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer konnten bei Einleitung der OAK das Risiko innerhalb eines Jahres einen Schlaganfall zu erleiden, wenn keine blutverdünnende Behandlung eingenommen werden würden, auf einer 4-teiligen Skala einschätzen. Die Patientinnen und Patienten antworteten wie folgt: ‚sehr hoch‘ (N=9; 12,3 %), ‚eher hoch‘ (N=33; 45,2 %), ‚moderat‘ (N=16; 21,9 %) und ‚niedrig‘ (N=15; 20,5 %). Beim Vergleichen des subjektiven Insultrisikos mit der im Follow-up gemessenen Adhärenz zeigte sich keine relevante Korrelation und kein Zusammenhang zwischen den beiden Messwerten (N=73; $\rho=-0,04$; $p=0,75$).

10.3.3.2 Adhärenz-Assessment: subjektives Blutungsrisiko und Adhärenz

Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer konnten auch das Risiko bewerten, eine schwere Komplikation beziehungsweise eine schwere Blutung durch die Therapie innerhalb eines Jahres zu erleiden. Insgesamt 27 (37,0 %) Patientinnen und Patienten beurteilten ihr subjektives Blutungsrisiko als ‚niedrig‘ und 31 (42,5 %) Patientinnen und Patienten als ‚moderat‘. Dreizehn (17,8 %) Patientinnen und Patienten schätzten das Risiko als ‚eher hoch‘ und eine Person (1,4 %) als ‚sehr hoch‘ ein. Diese Frage wurde von einer Person (1,4 %) nicht beantwortet. Die subjektive Einschätzung des Blutungsrisikos zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Adhärenzverhalten (N=72; $\rho=-0,06$; $p=0,59$).

10.3.3.3 Adhärenz-Assessment: allgemeines Schutzrisiko und Adhärenz

Darüber hinaus wurde bei der Erstbefragung die subjektive Wirksamkeit der Behandlung von den Teilnehmerinnen und Teilnehmern ermittelt. Dafür wurde erfragt, wie stark der Effekt der Blutverdünnung sei, die Patientinnen und Patienten vor einem Schlaganfall zu schützen. Die Antworten waren wie folgt: ‚sehr hoch‘ (N=20; 27,4 %), ‚eher hoch‘ (N=42; 57,5 %) und ‚moderat‘ (N=10; 13,7 %). Eine Person (1,4 %) ließ diese Frage unbeantwortet. Auch die subjektive Einschätzung der allgemeinen Schutzwirkung zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit der Adhärenzrate (N=72; $\rho=0,07$; $p=0,56$).

10.3.3.4 Adhärenz-Assessment: allgemeines Behandlungsrisiko und Adhärenz

Die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wurden des Weiteren gebeten, einen möglichen nachteiligen Effekt durch die Behandlung zu beurteilen. Dabei wurden die Teilnehmerinnen und Teilnehmer gefragt, um welchen Anteil sich das Risiko für eine schwere Blutung erhöht, wenn die Blutverdünnung dem Therapieplan entsprechend eingenommen wird. Als ‚niedrig‘ schätzten 26 (35,6 %) Patientinnen und Patienten dieses Risiko ein, 31 (42,5 %) Patientinnen und Patienten als ‚moderat‘, 14 (19,2 %) Patientinnen und Patienten als ‚eher hoch‘ und 2 (2,7 %) Patientinnen und Patienten als ‚sehr hoch‘. Verglichen mit dem durchgeführten Adhärenz-Assessment zeigte sich keine relevante Korrelation und kein Zusammenhang zwischen den beiden Messwerten (N=73; $\rho=0,90$; $p=0,45$).

10.3.3.5 Adhärenz-Assessment: Nebenwirkungen der Therapie und Adhärenz

Bei Einleitung der OAK wurden die Patientinnen und Patienten nach möglichen Gründen gefragt, bei welchen eine Therapie abgesetzt werden würde: Insgesamt 54 (74,0 %) Patientinnen und Patienten meinten, dass sie die Therapie bei Auftreten einer leichten

Blutung (beispielsweise bei blaue Flecken, Nasen- oder Zahnfleischblutungen) nicht selbstständig absetzen würden. Dagegen gaben 6 (8,2 %) Patientinnen und Patienten an, dass sie bei Auftreten von Nebenwirkungen eine Therapie beenden würden. Dreizehn (17,8 %) Patientinnen und Patienten haben diese Frage mit ‚weiß nicht‘ beantwortet. Mit dieser Frage sollte bei Einleitung der Therapie das potentielle Adhärenzverhalten bei Auftreten von Nebenwirkungen abgeschätzt werden. Verglichen mit dem Adhärenz-Assessment zeigte sich keine relevante Korrelation und kein Zusammenhang zwischen der beobachteten Adhärenz und dem in der ursprünglichen Studie erfragten Adhärenzverhalten bei Nebenwirkungen (N=73; $\rho=0,11$; $p=0,38$).

10.3.3.6 Adhärenz-Assessment: Sorge vor Ereignissen und Adhärenz

In der ursprünglichen Studie wurde von den Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern auch erfragt, ob mehr Sorge bestehen würde einen Schlaganfall oder eine schwere Blutungskomplikation zu erleiden. Die Patientinnen und Patienten fürchteten eher Schlaganfall (N=49, 67,1 %) als eine schwere Blutungskomplikation (N=8; 11,0 %). Die übrigen 16 (21,9 %) Patientinnen und Patienten haben diese Frage mit ‚weiß nicht‘ beantwortet. Die Bedenken der Patientinnen und Patienten wirkte sich nicht auf das Adhärenzverhalten in der Folgeuntersuchung aus (N=73; $\rho=0,03$; $p=0,83$).

10.3.3.7 Adhärenz-Assessment: subjektiver Informationsstand und Adhärenz

Bei der vorangegangenen Fragebogenuntersuchung konnten die Patientinnen und Patienten bei Einleitung der Therapie ihren subjektiven Informationsstand über die Erkrankung Vorhofflimmern einschätzen. Als ‚gut‘ schätzten 31 (42,5 %) Patientinnen und Patienten ihren Informationsstand ein, 25 (34,2 %) Patientinnen und Patienten als ‚ausreichend‘, 11 (15,1 %) Patientinnen und Patienten als ‚verbesserungswürdig‘ und 6 (8,2 %) Patientinnen und Patienten glaubten ‚schlecht‘ über das Thema Vorhofflimmern informiert zu sein. In dieser Untersuchung zeigte sich keine relevante Korrelation beziehungsweise kein Zusammenhang zwischen dem angegebenen Informationsstand und dem Adhärenzverhalten der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern (N=73; $\rho=0,11$; $p=0,37$).

10.3.4 Adhärenz-Assessment: Einschätzung des Schlaganfallrisikos und Adhärenz

Die subjektive Einschätzung des Schlaganfallrisikos durch die Patientinnen und Patienten wurde mit der im CHA₂DS₂-VASc-Score ermittelten Punktezahl verglichen. Bei Patientinnen und Patienten mit einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 0 wurde die Antwort

‚niedrig‘ als richtig bewertet, ‚moderat‘ bei einem Score von 1, ‚eher hoch‘ bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von 2 - 4 und ab einem Score von 5 galt die Antwort ‚sehr hoch‘ als richtig eingeschätzt. Insgesamt haben 23 (31,5 %) Patientinnen und Patienten ihr Schlaganfallrisiko richtig eingeschätzt. Dennoch haben die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten (N=50; 68,5 %) ihr Schlaganfallrisiko falsch eingeschätzt (siehe Abbildung 3). Es zeigte sich, dass weder ein richtiges noch ein falsches Einschätzen des individuellen Schlaganfallrisikos Einfluss auf das Adhärenzverhalten genommen hat (N=73; $p=0,46$; $p=0,70$).

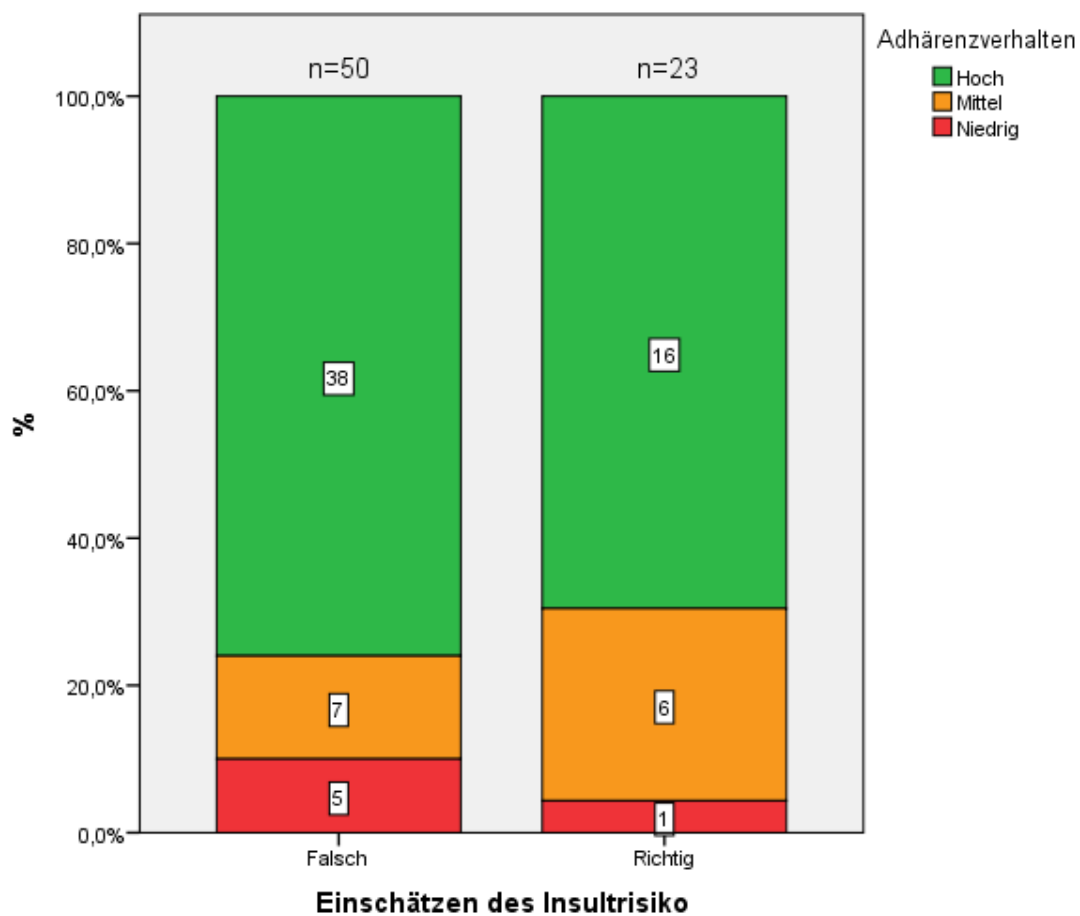


Abbildung 3: Einschätzen des Insultrisikos und Adhärenzverhalten

10.3.5 Adhärenz-Assessment: Einschätzung des Blutungsrisikos und Adhärenz

Die Beurteilung des individuellen Blutungsrisikos anhand der subjektiven Einschätzung durch die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer wurde den objektiven ermittelten Punktwerten durch den HAS-BLED-Score gegenübergestellt. Bei Patientinnen und Patienten mit einem HAS-BLED-Score von 0 - 1 wurde die Antwort ‚niedrig‘ als richtig bewertet, ‚moderat‘ bei einem Score von 2, ‚eher hoch‘ bei einem Score von 3 und über

einem HAS-BLED-Score von 4 wurde die Antwort ‚sehr hoch‘ als richtig bewertet. Insgesamt 28 (38,9 %) Patientinnen und Patienten haben ihr Blutungsrisiko richtig eingeschätzt. Es wurde verglichen, ob der HAS-BLED-Score und das subjektiv eingeschätzte Blutungsrisiko durch die Patientin oder den Patienten richtig übereinstimmen. Der Großteil der Patientinnen und Patienten (N=44; 60,3 %) hat ihr individuelles Blutungsrisiko falsch eingeschätzt. Nur 28 (38,4 %) Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer lagen mit ihrer Einschätzung richtig. Es zeigte sich, dass weder ein richtiges noch ein falsches Einschätzen des Blutungsrisikos einen Einfluss auf das Adhärenzverhalten nimmt (N=72; $\rho=-0,06$; $p=0,62$) (siehe Abbildung 4).

Eine Person ließ die Frage über ihr subjektives Blutungsrisiko unbeantwortet und konnte somit nicht in die Auswertung eingeschlossen werden. Diese hatte einen HAS-BLED-Score von 2 und zeigte ein niedriges Adhärenzverhalten (Punkteanzahl im Adhärenz-Assessment: 5).

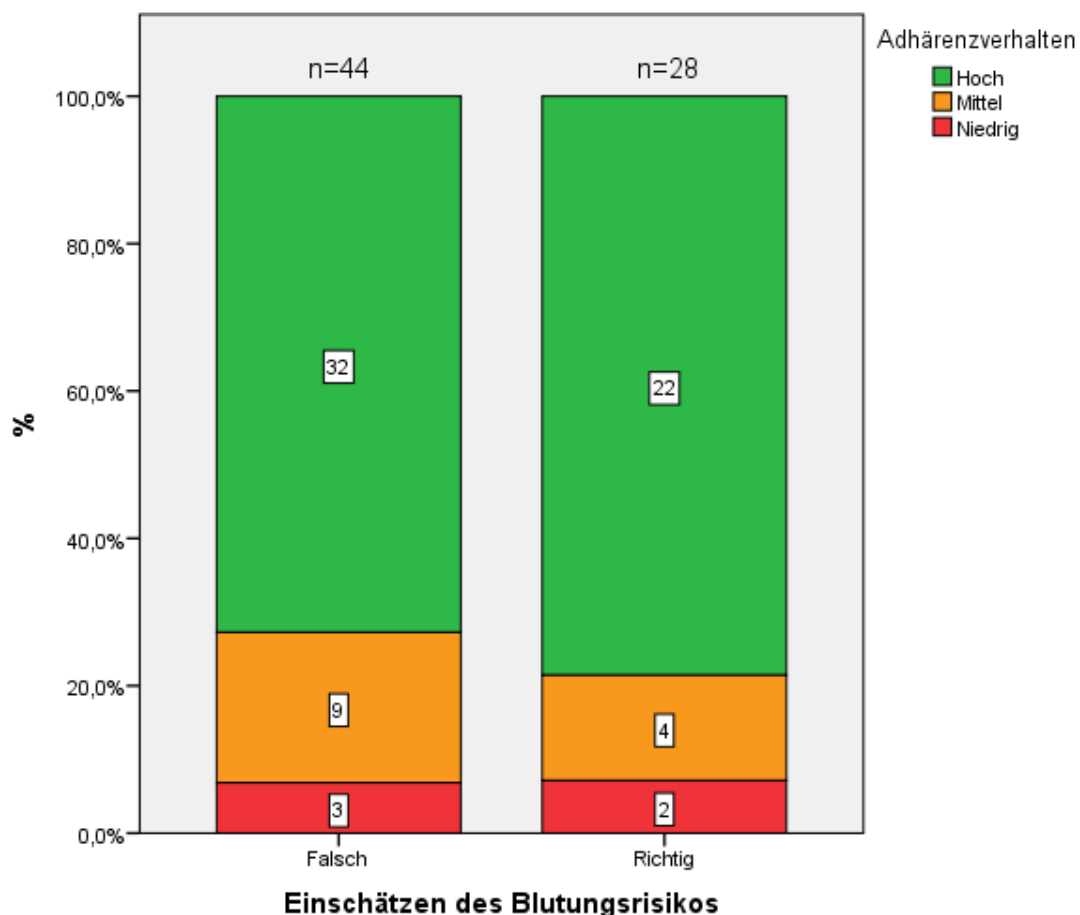


Abbildung 4: Einschätzen des Blutungsrisikos und Adhärenz

10.3.6 Adhärenz-Assessment: Geschlecht

Von den 73 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern im Adhärenz-Assessment waren 32 weiblich und 41 männlich. Zwischen den beiden Geschlechtern konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (siehe Tabelle 5). Zwei Patientinnen mussten erneut hospitalisiert werden: Davon wurde eine Patientin aufgrund eines Schlaganfalles und eine Patientin aufgrund einer schweren Blutung stationär behandelt. Die dritte Person, die in das Outcome-Assessment eingeschlossen werden konnte und ein Ereignis hatte, musste vom Adhärenz-Assessment ausgeschlossen werden, da die telefonische Adhärenzbefragung aufgrund einer Fremdanamnese nicht durchgeführt werden konnte.

Parameter	Weiblich (N=32)	Männlich (N=41)	p-Wert
Alter (Jahre); MW (SD)	77 (10)	74 (11)	0,28
1. Derzeitige Antikoagulation			
NOAK	25 (78,1 %)	37 (90,2 %)	0,19
VKA	7 (21,9 %)	4 (9,8 %)	0,19
2. Outcome			
Rehospitalisierung	2 (6,3 %)	0 (0,0 %)	0,19
- davon Blutung	1 (3,1 %)	0 (0,0 %)	0,44
- davon Schlaganfall	1 (3,1 %)	0 (0,0 %)	0,44
3. Adhärenzverhalten			
Niedrig	2 (6,3 %)	4 (9,8 %)	0,93
Mittel	6 (18,8 %)	7 (17,1 %)	0,93
Hoch	24 (75,0 %)	30 (73,2 %)	0,93
Adhärenz-Assessment, MW (SD)	7,5 (1)	7,4 (1)	0,64

Tabelle 5: Adhärenz-Assessment und Geschlecht

10.3.7 Adhärenz-Assessment: Art der Antikoagulation

Von den 73 Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmern hatten zunächst 11 Patientinnen und Patienten eine orale Antikoagulation mittels VKA und 62 mit einem NOAK. Zwischen den beiden Gruppen (NOAK und VKA) konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (siehe Tabelle 6).

Parameter	VKA (N=11)	NOAK (N=62)	p-Wert
<i>1. Ursprüngliche Befragung</i>			
Geschlecht, weiblich	7 (63,6 %)	25 (40,3 %)	0,19
Alter (Jahre); MW (SD)	77 (13)	75 (11)	0,65
<i>2. Outcome</i>			
Rehospitalisierung	0 (0,0 %)	2 (3,2 %)	1,0
- davon Blutung	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)	1,0
- davon Schlaganfall	0 (0,0 %)	1 (1,6 %)	1,0
<i>3. Adhärenzverhalten</i>			
Niedrig	0 (0,0 %)	6 (9,7 %)	0,63
Mittel	1 (9,1 %)	12 (19,4 %)	0,63
Hoch	10 (90,9 %)	44 (71,0 %)	0,63
Adhärenz-Assessment, MW (SD)	7,9 (0)	7,4 (1)	0,13

Tabelle 6: Adhärenz-Assessment und Art der Antikoagulation

11 Diskussion

11.1 Zentrale Ergebnisse

Aus der vorliegenden Untersuchung lassen sich folgende Ergebnisse ableiten:

- 1) Die Adhärenzrate bei den untersuchten Patientinnen und Patienten zeigte zufriedenstellende Ergebnisse.
- 2) Es ließ sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den subjektiven Bedenken der Patientinnen und Patienten bei Einleitung der Therapie sowie den Parametern Geschlecht oder Form der Antikoagulation (NOAK versus VKA) und dem Adhärenzverhalten ermitteln.
- 3) Die Richtigkeit der Einschätzung von Patientinnen und Patienten bezüglich ihres Schlaganfall- oder Blutungsrisikos bei Einleitung einer oralen Antikoagulation war nicht mit der Adhärenz im Follow-up assoziiert.

11.2 Allgemeiner Wissenstand

Die besten Medikamente können nur dann wirksam sein, wenn sie von den Patientinnen und Patienten auch eingenommen werden. Diese so klare und einfache Aussage, kann im klinischen Alltag große Schwierigkeiten darstellen. Bei Versagen einer Therapie oder dem Auftreten von Problemen ist die falsche Einnahme der Medikamente eine der häufigsten Fehlerquellen. Es liegt auf der Hand, dass ein optimales Therapieziel nur dann erreicht werden kann, wenn sich die Patientinnen und Patienten genau an die vorgeschlagenen Therapiepläne halten. Von der WHO wird geschätzt, dass etwa die Hälfte aller verordneten Medikamente nicht oder falsch eingenommen werden. (World Health Organization 2003)

Prinzipiell kennen alle Therapeutinnen und Therapeuten das Phänomen von Non-Adhärenz. Ungeachtet dessen wird die Compliance der eigenen Patientinnen und Patienten regelmäßig von ärztlichem Personal falsch eingeschätzt oder überschätzt. (Heuer et al. 1999) Darüber hinaus muss bedacht werden, dass die Medikamentenadhärenz in klinischen Studien höher eingeschätzt wird als sie im täglichen Gebrauch tatsächlich ist (Osterberg und Blaschke 2005). Die WHO veranschaulicht, dass Interventionen im Bereich der Adhärenz einen weitaus größeren Einfluss auf die generelle Gesundheit der Bevölkerung haben könnte, als die Verbesserung spezifischer medizinischer Behandlungen (World Health Organization 2003). Das Thema Adhärenz ist insgesamt ein weitgefächertes Feld und betrifft beinahe alle

Bereiche der Medizin: Besonders in Zeiten von steigenden Kosten und der Suche nach Einsparungsmöglichkeiten, könnte die Ermittlung und anschließende Verbesserung von Adhärenz eine günstige und effiziente Möglichkeit zur Verbesserung der Versorgung von Patientinnen und Patienten darstellen.

Die Frage nach dem Adhärenzverhalten bei Patientinnen und Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern bei einer Therapie mit Antikoagulantien ist von besonders großem Interesse, da bei dieser Therapie ein genaues Schema eingehalten werden muss, um ein adäquates Therapieziel gewährleisten zu können.

11.3 Diskussion der Studie und Vergleich zu anderen Studien

Eine Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es herauszufinden, wie sich das Adhärenzverhalten von Patientinnen und Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern nach Einleitung einer Therapie mit oralen Antikoagulantien darstellt. Zusammenfassend zeigte sich, dass der größte Teil der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer eine hohe Adhärenzrate (Punkteanzahl im Adhärenz-Assessment: 8; Kategorie: ‚Hoch‘) aufwies (N=54; 74,0 %). Im Durchschnitt erreichten die Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer im Adhärenz-Assessment eine Punkteanzahl von $7,5 \pm 1$.

Die Adhärenz bei Patientinnen und Patienten mit VHF bei der Therapie mit einer OAK ist in der Literatur äußerst unterschiedlich beschrieben und hängt stark von der gewählten Methode ab, die zur Messung der Adhärenz herangezogen wurde. Aber auch, wenn nur Studien verglichen wurden, die ausschließlich die Morisky Scale (MMAS-8) verwendeten, zeigen sich unterschiedliche Resultate: So wurden hohe Adhärenzwerte (MMAS-8=8) von 23 % (Emren et al. 2018) bis 80,9 % (Luger et al. 2015) in der Literatur beschrieben. Ein Review von Shehab et al. untersuchte die Adhärenz von mehr als 1,6 Millionen Patientinnen und Patienten bei einer Therapie mit NOAK zur Schlaganfallprophylaxe bei VHF in einem Zeitraum zwischen 12 und 18 Monaten. Es zeigte sich insgesamt eine Adhärenzrate von über 80 % bei 75,6 % der Patientinnen und Patienten. (Shehab et al. 2018)

In einer multizentrischen Querschnittsstudie von Emren et al. aus der Türkei wurde das Adhärenzverhalten von 2738 Patientinnen und Patienten mittels Morisky Scale untersucht, die ein NOAK aufgrund von nicht-valvulärem Vorhofflimmern in einem Zeitraum von mehr als 3 Monaten länger als 30 Tage eine OAK einnahmen. Insgesamt hatten 23 % (N=630) der

Patientinnen und Patienten eine hohe Medikationsadhärenz, 26 % (N=712) eine mittlere Adhärenz und 51 % (N=1396) eine niedrige Adhärenz (Emren et al. 2018). Ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei weiteren Studien, die die Adhärenz bei Patientinnen und Patienten mit einer VKA untersuchten: insgesamt 32,7 % (Shilbayeh et al. 2018), 34,5 % (Wang et al. 2012) und 46,4 % (Mayet 2016) der Patientinnen und Patienten erreichten eine hohe Adhärenz (MMAS-8=8). Stephenson et. al untersuchte Patientinnen und Patienten mit VHF, die entweder mit einem NOAK oder einem VKA therapiert wurden und stellte fest, dass lediglich 37,2 % der Patientinnen und Patienten eine hohe Adhärenzrate aufwiesen (Stephenson et al. 2018).

Ein höheres Adhärenzverhalten (MMAS-8=8) bei der Therapie mit oralen Antikoagulantien zeigte sich bei Zhao et al. mit 67,7 % (Zhao et al. 2017), bei Patel et al. mit 60 % (Patel et al. 2017), bei Obamiro et al. mit 54,9 % (Obamiro et al. 2018) und bei Ababneh et al. mit 54 % (Ababneh et al. 2016). Luger et al. untersuchten die Adhärenz mittels Morisky Scale bei OAK in Deutschland bei 142 Patientinnen und Patienten, welche die Therapie zur sekundären Schlaganfallprophylaxe bei VHF einnahmen. Es wurde festgestellt, dass die Adhärenzrate bei einer Therapie mit einem VKA nach einem Jahr bei 80,9 % und bei einer Therapie mit NOAK bei 74,8 % lag (Luger et al. 2015).

Obwohl bei den angeführten Studien dieselben Methoden angewendet wurden um die Adhärenz zu messen, wurden heterogene Ergebnisse festgestellt. Insgesamt stellte sich jedoch dar, dass die Adhärenzrate bei der Therapie mit OAKs niedrig, jedoch bei der Sekundärprophylaxe möglicherweise höher ist. Da die Adhärenz einer der wichtigsten Faktoren für die Wirksamkeit, Sicherheit und ein optimales Therapieergebnis einer OAK ist (Amin und Marrs 2016), sind die untersuchten Werte bedenklich. Obwohl die untersuchte Kohorte in dieser Studie zufriedenstellende Werte zeigte, kann jede einzelne ausgelassene Dosis zu einem subtherapeutischen Spiegel und so zu einem erhöhten Risiko für ischämische Schlaganfälle führen (Bahrman und Christ 2017). Besonders bei einer Therapie mit NOAK ist daher aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit auf ein genaues Einnahmeschema zu achten und eine gute Adhärenz wichtig (Amin und Marrs 2016).

Da bei einigen der angeführten Studien nicht evaluiert werden konnte, wann die Patientinnen und Patienten mit der Therapie begonnen hatten oder wie lange eine OAK eingenommen wurde, konnten in dem angeführten Vergleich die Therapiedauer nicht berücksichtigt

werden. Stephenson et al. untersuchte die Adhärenz bei Patientinnen und Patienten bei VHF bei einer oralen Antikoagulation mittels der Morisky Scale nach 4, 8 und 12 Monaten. Es wurde festgestellt, dass sich die MMAS-8 Werte zwischen der Erstuntersuchung und den Nachuntersuchungen nur wenig änderten. Bei der ersten Umfrage lag die durchschnittliche Punktzahl der Morisky Scale bei $7,3 \pm 1$. Diese sank bei der Nachuntersuchung nach 4 und 8 Monaten auf $7,2 \pm 1$ und bei der Enduntersuchung nach 12 Monaten auf $7,1 \pm 1,1$. Dennoch musste beachtet werden, dass von den ursprünglichen 675 Patientinnen und Patienten nur 156 Patientinnen und Patienten die Studie beendeten und an allen 4 Umfragen teilnahmen. (Stephenson et al. 2018) Die Untersuchung ließ jedoch diejenigen Patientinnen und Patienten unbeachtet, welche die Studie nicht beendeten. Es wurde weder das Adhärenzverhalten dieser Patientinnen und Patienten festgehalten noch, ob diese Patientinnen und Patienten die Therapie abgebrochen hatten.

In dieser Untersuchung konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht ($p=0,93$) und der Form der Antikoagulation (NOAK versus VKA) ($p=0,63$) und dem Adhärenzverhalten der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer festgestellt werden. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung ließ sich daher ableiten, dass keine objektivierbaren Parameter für ein gutes Adhärenzverhalten gefunden werden konnten.

Der Zusammenhang zwischen Geschlecht und Adhärenz bei einer Therapie mit OAK wurde in der Literatur inkonsistent beschrieben: Während einige Studien, wie auch diese Untersuchung, keinen Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Adhärenz bei einer Therapie mit OAK berichteten (Patel et al. 2017; Shilbayeh et al. 2018; Ababneh et al. 2016), konnten Obamiro et al. und Castellucci et al. feststellen, dass Frauen eine bessere Adhärenzrate hatten (OR:1,69; 95 % KI, 1,08–2,64; $p=0,023$) (Obamiro et al. 2018) und (OR:1,58; 95 % KI: 1,10-2,27) (Castellucci et al. 2015). Zusammenfassend ließ sich keine sichere Verbindung zwischen dem Geschlecht und dem Adhärenzverhalten darstellen, auch wenn das weibliche Geschlecht eher mit gutem Adhärenzverhalten assoziiert werden konnte.

Beim Vergleichen der Literatur bezüglich der Adhärenzraten und der Art der Therapie (NOAK versus VKA), machten einige Studien anschaulich, dass sich die Art der Therapie nicht signifikant auf das Adhärenzverhalten auswirkte (Luger et al. 2015; Patel et al. 2017; Drouin et al. 2017; Obamiro et al. 2018). In einer Studie mit knapp 65 000 Patientinnen und Patienten mit VHF, die eine OAK mit Warfarin, Dabigatran, Rivaroxaban oder Apixaban

einnahmen, wurde die Adhärenz retrospektiv durch die Daten der Krankenversicherung untersucht: Es hat sich ergeben, dass nur 47,5 % der Patientinnen und Patienten bei einer Therapie mit NOAK eine Abdeckung von mehr als 80 % erreichten. Bei einer Therapie mit VKA waren es sogar nur 40,2 % und somit signifikant weniger ($p < 0,001$) (Yao et al. 2016). Der Effekt könnte auch in der Kohorte dieser Studie bestanden haben, jedoch so gering sein, dass der Unterschied erst bei großen Fallzahlen auffällt beziehungsweise signifikant wird.

Im Fokus der Arbeit stand des Weiteren die Fragestellung, ob es Parameter gibt die das Adhärenzverhalten beeinflussen und bereits bei Einleitung einer Therapie evaluierbar sind. Zwischen den untersuchten Parametern (subjektiver Informationsstand, subjektives Insultrisiko, subjektives Blutungsrisiko, subjektives Behandlungsrisiko und subjektives Schutzrisiko) wurden jedoch innerhalb der befragten Kohorte keine signifikanten Zusammenhänge auffällig. Es konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass die Richtigkeit der Einschätzung von Patientinnen und Patienten (in Bezug auf ihr Schlaganfall- oder Blutungsrisiko) keinen Einfluss auf das Adhärenzverhalten nahm ($N=73$; $\rho=0,46$; $p=0,70$ und $N=72$; $\rho=-0,06$; $p=0,62$) und somit auch Patientinnen und Patienten, die gut über ihre Erkrankung informiert waren und die Situation richtig einschätzen konnten, nicht gleichzeitig eine erhöhte Therapietreue aufwiesen. Soweit es der Autorin bekannt ist, gab es noch keine Untersuchung, welche die subjektive Risikoeinschätzung in Zusammenhang mit dem Adhärenzverhalten untersucht hat.

Es gab Studien, die sich mit dem objektiven Informationsstand von Patientinnen und Patienten bei einer OAK auseinandersetzten. Ababneh et al. konnten bei 331 Patientinnen und Patienten, die einen VKA einnahmen, feststellen, dass das Adhärenzverhalten mit dem Informationsstand der Patientinnen und Patienten in Verbindung zu bringen ist. Patientinnen und Patienten, die gut über die Therapie informiert waren, zeigten ein besseres Adhärenzverhalten. Dennoch wussten nur 22 % der Patientinnen und Patienten von Wechselwirkungen zwischen VKA und anderen Medikamenten und 37 % über Interaktion von Nahrungsmitteln und VKA Bescheid. Weniger als 50 % der Patientinnen und Patienten kannten ihren Ziel-INR und nur 58 % der Patientinnen und Patienten wussten, wie häufig sie die INR-Werte überprüfen lassen sollten. (Ababneh et al. 2016)

11.4 Limitationen

Die Ergebnisse dieser Studie sollten unter Berücksichtigung folgender Einschränkungen interpretiert werden:

- Diese Studie stellte mir ihrer Kohorte von 91 Teilnehmerinnen und Teilnehmern eine kleine dar. Es wäre daher zu hinterfragen, welche Ergebnisse dieselbe Fragestellung innerhalb einer größeren Kohorte ergeben hätten.
- Durch die Teilnahme von mehreren Zentren in der Primär-, Sekundär- und Tertiärversorgung wurde auf den Einschluss einer möglichst repräsentativen Stichprobe an Patientinnen und Patienten mit neu aufgetretenem Vorhofflimmern bei Neueinleitung einer Antikoagulation geachtet. Es wäre dennoch zu hinterfragen, wie sich das Adhärenzverhalten bei einer oralen Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern in unterschiedlichen Altersgruppen darstellt.
- Diese Untersuchung ließ des Weiteren die Tatsache unberücksichtigt, dass Patientinnen und Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern aufgrund der Symptomarmut einen geringen Leidensdruck haben. Dadurch könnte die Möglichkeit bestehen, dass das Adhärenzverhalten negativ beeinflusst wurde.
- Darüber hinaus wurde in diese Untersuchung nicht berücksichtigt, dass möglicherweise Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer nicht selbst für die Einnahme der verschriebenen Medikamente verantwortlich waren, sondern durch dritte Personen (Pflegepersonal oder Verwandte) angeleitet wurden. Leider hat diese Studie nicht erfasst, für wie viele Patientinnen und Patienten dieser Fall zutraf. Es blieb daher die Frage offen, wie sehr sich die Ergebnisse der Studie verändert hätten, wenn diese Patientinnen und Patienten nicht in die Studie eingeschlossen worden wären.

11.5 Schlussfolgerung

Das Ziel der vorliegenden Arbeit war es das Adhärenzverhalten von Patientinnen und Patienten mit nicht-valvulärem Vorhofflimmern bei einer oralen Antikoagulation zu untersuchen. Insgesamt hat sich gezeigt, dass der größte Teil der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer eine hohe Adhärenz (Punkteanzahl im Adhärenz-Assessment: 8; Kategorie: ‚Hoch‘) aufwies (N=54; 74,0 %). Im Durchschnitt erreichten die Patientinnen und Patienten bei der Adhärenzbefragung eine Punkteanzahl $7,5 \pm 1$. Dies deutete darauf hin, dass innerhalb der untersuchten Kohorte ein ausreichendes Wissen zur Anleitung und zur Einhaltung einer Therapie mit oralen Antikoagulantien bestand. Die Arbeit konnte

darüber hinaus feststellen, dass die Richtigkeit der Einschätzung von Patientinnen und Patienten (in Bezug auf ihr Schlaganfall- oder Blutungsrisiko) keinen Einfluss auf das Adhärenzverhalten nahm. Auch Patientinnen und Patienten, die aufgrund einer schweren Blutung oder eines Schlaganfalles hospitalisiert werden mussten, hatten kein signifikant niedrigeres Adhärenzverhalten. Des Weiteren konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und der Form der Antikoagulation (NOAK versus VKA) und dem Adhärenzverhalten gefunden werden. Hieraus ergab sich, dass in dieser Untersuchung keine objektivierbaren Parameter für ein gutes Adhärenzverhalten bei Einleitung der Medikation ermittelt werden konnten. Auch Patientinnen und Patienten, die einen hohen Informationsstand über ihre Erkrankung hatten und ihre Situation richtig einschätzen konnten, zeigten nicht gleichzeitig ein besseres Adhärenzverhalten.

Literaturverzeichnis

- Ababneh, M.A., Al-Azzam, S.I., Alzoubi, K.H. und Rababa'h, A.M. (2016). Adherence in outpatients taking warfarin and its effect on anticoagulation control in Jordan. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 38(4), S. 816–821.
Online unter: <http://link.springer.com/10.1007/s11096-016-0282-9>
[Stand: 28.05.2018].
- Amin, A. und Marrs, J.C. (2016). Adhärenz und Persistenz bei oraler Antikoagulation mit NOAKs. *Vasomed*, 28(1), S. 41–43.
Online unter: http://www.der-niedergelassene-arzt.de/fileadmin/user_upload/zeitschriften/vasomed/Artikel_PDF/2016/01-2016/Amin.pdf [Stand: 16.05.2018].
- Apostolakis, S., Lane, D.A., Guo, Y., Buller, H. und Lip, G.Y.H. (2012). Performance of the HEMORR(2)HAGES, ATRIA, and HAS-BLED bleeding risk-prediction scores in patients with atrial fibrillation undergoing anticoagulation: The AMADEUS (evaluating the use of SR34006 compared to warfarin or acenocoumarol in patients with atrial fibrillation) study. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(9), S. 861–867.
Online unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22858389> [Stand: 14.05.2018].
- Arnsten, J.H., Gelfand, J.M. und Singer, D.E. (1997). Determinants of Compliance with Anticoagulation: A Case-Control Study. *The American Journal of Medicine*, 103(1), S. 11–17.
Online unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934397900486>
[Stand: 10.02.2018].
- Bahrman, P. und Christ, M. (2017). Antikoagulation bei Vorhofflimmern im Alter. *Herz*, 43(3), S. 214–221.
Online unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00059-017-4665-z>
[Stand: 15.05.2018].
- Bakhai, A., Sandberg, A., Mittendorf, T., Greiner, W., Oberdiek, A.M., Berto, P., . . . Zamorano, J.L. (2013). Patient perspective on the management of atrial fibrillation in five European countries. *BioMed Central Cardiovascular Disorders*, 13(108).
Online unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24289181> [Stand: 17.05.2018].
- Behner, P., Klink, A., Visser, S., Böcken, J. und Etgeton, S. (2012). *Unleashing the Potential of Therapy Adherence High-Leverage Changes in Patient Behavior for Improved Health and Productivity*,
Online unter: https://www.strategyand.pwc.com/media/uploads/Strategyand_BS_Unleashing-the-Potential-of-Therapy-Adherence.pdf [Stand: 11.01.2018].
- Beyer-Westendorf, J., Ehlken, B. und Evers, T. (2016). Real-world persistence and adherence to oral anticoagulation for stroke risk reduction in patients with atrial fibrillation. *Europace*, 18(8), S. 1150–1157.
Online unter: <https://academic.oup.com/europace/article/18/8/1150/2576919>
[Stand: 15.05.2018].
- Blann, A.D., Boriani, G. und Lip, G.Y.H. (2016). Modelling projections for the uptake of edoxaban in an European population to 2050: Effects on stroke, thromboembolism, and health economics perspectives. *Europace*, 18(10), S. 1507–1513.
Online unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27876695> [Stand: 17.05.2018].
- Camm, A.J., Kirchhof, P., Lip, G.Y.H., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., . . . Zupan, I. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 31(19), S. 2369–2429.
Online unter: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehq278> [Stand: 11.02.2018].

- Castellucci, L.A., Shaw, J., van der Salm, K., Erkens, P., Le Gal, G., Petreich, W. und Carrier, M. (2015). Self-reported adherence to anticoagulation and its determinants using the Morisky medication adherence scale. *Thrombosis Research*, 136(4), S. 727–731.
Online unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049384815300554>
[Stand: 29.05.2018].
- ten Cate, H. (2013). New oral anticoagulants: Discussion on monitoring and adherence should start now! *Thrombosis Journal*, 11(8).
Online unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3716685/>
[Stand: 12.01.2018].
- Davis, N.J., Billett, H.H., Cohen, H.W. und Arnsten, J.H. (2005). Impact of adherence, knowledge, and quality of life on anticoagulation control. *Annals of Pharmacotherapy*, 39(4), S. 632–636.
Online unter: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1E464>
[Stand: 12.06.2018].
- Deber, R.B., Kraetschmer, N., Urowitz, S. und Sharpe, N. (2005). Patient, consumer, client, or customer: what do people want to be called? *Health expectations : an international journal of public participation in health care and health policy*, 8(4), S. 345–51.
Online unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16266422> [Stand: 12.06.2018].
- Drouin, L., Gegu, M., Mahe, J., de Decker, L., Berrut, G. und Chevalet, P. (2017). Observance du traitement anticoagulant oral chez le sujet âgé à l'ère des anticoagulants oraux directs. *Annales de Cardiologie et d'Angéiologie*, 66(4), S. 197–203.
Online unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003392817300227>
[Stand: 29.05.2018].
- Emren, S.V., Şenöz, O., Bilgin, M., Beton, O., Aslan, A., Taşkin, U., . . . Zoghi, M. (2018). Drug Adherence in Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation Taking Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Turkey: NOAC-TR. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 24(3), S. 525–531.
Online unter: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1076029617693940>
[Stand: 12.06.2018].
- Ewen, S., Rettig-Ewen, V., Mahfoud, F., Böhm, M. und Laufs, U. (2014). Drug adherence in patients taking oral anticoagulation therapy. *Clinical Research in Cardiology*, 103(3), S. 173–182.
Online unter: <http://link.springer.com/10.1007/s00392-013-0616-8>
[Stand: 10.02.2018].
- Farmer, K.C. (1999). Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clinical Therapeutics*, 21(6), S. 1074–1090.
Online unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149291899800265>
[Stand: 09.01.2018].
- Go, A.S., Hylek, E.M., Phillips, K.A., Chang, Y., Henault, L.E., Selby, J.V. und Singer, D.E. (2001). Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *The Journal of the American Medical Association*, 285(18), S. 2370–2375.
Online unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11343485> [Stand: 14.05.2018].
- Gulløv, A.L., Koefoed, B.G. und Petersen, P. (1999). Bleeding during warfarin and aspirin therapy in patients with atrial fibrillation: the AFASAK 2 study. Atrial Fibrillation Aspirin and Anticoagulation. *Archives of internal medicine*, 159(12), S. 1322–1328.
Online unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10386508> [Stand: 11.02.2018].

- Hart, R.G., Pearce, L.A. und Aguilar, M.I. (2007). Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of Internal Medicine*, 146(12), S. 857–867.
Online unter: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-146-12-200706190-00007> [Stand: 15.05.2018].
- Haynes, R.B., Taylor, D.W. und Sackett, D.L. (Hrsg.) (1982). *Compliance-Handbuch*. München: Verlag für Angewandte Wissenschaft. 2. Auflage.
- Heuer, H.O., Heuer, S. und Lennecke, K. (1999). *Compliance in der Arzneimitteltherapie: Von der Non-Compliance zu pharmazeutischer und medizinischer Kooperation*, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.
- Ho, M.H., Ho, C.W., Cheung, E., Chan, P.H., Hai, J.J., Chan, K.H., . . . Siu, C.W. (2014). Continuation of dabigatran therapy in “real-world” practice in Hong Kong. *Public Library of Science ONE*, 9(8):e101245.
Online unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4118845> [Stand: 17.05.2018].
- Hsu, J.C., Chan, P.S., Tang, F., Maddox, T.M. und Marcus, G.M. (2015). Differences in anticoagulant therapy prescription in patients with paroxysmal versus persistent atrial fibrillation. *American Journal of Medicine*, 128(6): 654.e1-654.e10.
Online unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25554371> [Stand: 16.05.2018].
- Jankowska-Polańska, B., Katarzyna, L., Lidia, A., Joanna, J., Dudek, K. und Izabella, U. (2016). Cognitive function and adherence to anticoagulation treatment in patients with atrial fibrillation. *Journal of Geriatric Cardiology*, 13(7), S. 559–65.
Online unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27605935> [Stand: 28.05.2018].
- January, C.T., Wann, S., Alpert, J.S., Calkins, H., Cigarroa, J.E., Cleveland, J.C. . . . Yancy, C.W. (2014). 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A report of the American college of Cardiology/American heart association task force on practice guidelines and the heart rhythm society. *Journal of the American College of Cardiology*, 64(21):e1–e76.
Online unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109714017409> [Stand: 14.05.2018].
- Julius, R.J., Novitsky, M.A. und Dubin, W.R. (2009). Medication adherence: A review of the literature and implications for clinical practice. *Journal of Psychiatric Practice*, 15(1), S. 34–44.
Online unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19182563> [Stand: 11.02.2018].
- Kirchhof, P. et al. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *European Heart Journal*, 37(38), S. 2893–2962.
Online unter: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw210> [Stand: 14.05.2018].
- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., . . . Vardas, P. (2007): Outcome parameters for trials in atrial fibrillation: executive summary. *European Heart Journal*, 28(22), S. 2803–2817.
Online unter: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehm358> [Stand: 27.04.2018].
- Kyngäs, H., Duffy, M.E. und Kroll, T. (2000). Conceptual analysis of compliance. *Journal of Clinical Nursing*, 9(1), S. 5–12.
Online unter: <http://doi.wiley.com/10.1046/j.1365-2702.2000.00309.x> [Stand: 09.01.2018].

- Laliberté, F., Bookhart, B.K., Nelson, W.W., Lefebvre, P., Schein, J.R., Rondeau-Leclaire, J. und Duh, M.S. (2013). Impact of once-daily versus twice-daily dosing frequency on adherence to chronic medications among patients with venous thromboembolism. *The Patient*, 6(3), S. 213–224.
Online unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23857628> [Stand: 16.05.2018].
- Laliberté, F., Bookhart, B.K., Nelson, W.W., Lefebvre, P., Schein, J.R., Rondeau-Leclaire, J. und Duh, M.S. (2014). Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Current Medical Research and Opinion*, 30(7), S. 1317–1325.
Online unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24650301> [Stand: 15.05.2018].
- Lam, W.Y. und Fresco, P. (2015). Medication Adherence Measures: An Overview. *BioMed Research International*, 2015.
Online unter: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2015/217047/> [Stand: 06.11.2017].
- Langenscheidt Digital GmbH & Co. KG (o.J.). "Compliance" gesucht auf www.langenscheidt.com.
Online unter: <https://de.langenscheidt.com/englisch-deutsch/compliance#sense-1.1.1?source=en> [Stand: 30.12.2017].
- Laufs, U., Rettig-Ewen, V. und Böhm, M. (2011): Strategies to improve drug adherence. *European Heart Journal*, 32(3), S. 264–268.
Online unter: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehq297> [Stand: 11.02.2018].
- Li, X., Sun, S., Wang, Q., Chen, B., Zhao, Z. und Xu, X. (2018). Assessment of patients' warfarin knowledge and anticoagulation control at a joint physician- and pharmacist-managed clinic in China. *Patient Preference and Adherence*, Volume 12, S. 783–791.
Online unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29785093> [Stand: 30.05.2018].
- Lip, G.Y.H., Andreotti, F., Fauchier, L., Huber, K., Hylek, E., Knight, E., . . . Camm, J. (2011). Bleeding risk assessment and management in atrial fibrillation patients: a position document from the European Heart Rhythm Association, endorsed by the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis. *Europace*, 13(5), S. 723–746.
Online unter: <https://academic.oup.com/europace/article-lookup/doi/10.1093/europace/eur126> [Stand: 14.05.2018].
- Lip, G.Y.H., Lane, D.A. und Potpara, T.S. (2018). Innovative strategies to improve adherence to non-vitamin K antagonist oral anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation. *European Heart Journal*, 39(16), S. 1404–1406.
Online unter: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/16/1404/4791955> [Stand: 17.05.2018].
- Luger, S., Hohmann, C., Niemann, D., Kraft, P., Gunreben, I., Neumann-Haefelin, T., . . . Pfeilschifter, W. (2015). Adherence to oral anticoagulant therapy in secondary stroke prevention - impact of the novel oral anticoagulants. *Patient preference and adherence*, 9, S. 1695–705.
Online unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26648702> [Stand: 28.05.2018].
- Martinez, C., Katholing, A., Wallenhorst, C. und Freedman, S.B. (2016). Therapy persistence in newly diagnosed non-valvular atrial fibrillation treated with warfarin or NOAC: A cohort study. *Thrombosis and Haemostasis*, 115(1), S. 31–39.
Online unter: <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1160/TH15-04-0350> [Stand: 16.05.2018].

- Mayet, A.Y. (2016). Patient adherence to warfarin therapy and its impact on anticoagulation control. *Saudi pharmaceutical journal : SPJ : the official publication of the Saudi Pharmaceutical Society*, 24(1), S. 29–34.
Online unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26903765> [Stand: 28.05.2018].
- Mekaj, Y.H., Mekaj, A.Y., Duci, S.B. und Miftari, E.I. (2015). New oral anticoagulants: Their advantages and disadvantages compared with vitamin K antagonists in the prevention and treatment of patients with thromboembolic events. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 11, S. 967–977.
Online unter:
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4485791>
[Stand: 27.04.2018].
- Morisky, D.E., Ang, A., Krousel-Wood, M. und Ward, H.J. (2008). Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *Journal of Clinical Hypertension*, 10(5), S. 348–354.
Online unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2562622> [Stand: 10.02.2018].
- Nelson, W.W., Song, X., Coleman, C.I., Thomson, E., Smith, D.M., Damaraju, C.V. und Schein, J.R. (2014). Medication persistence and discontinuation of rivaroxaban versus warfarin among patients with non-valvular atrial fibrillation. *Current Medical Research and Opinion*, 30(12), S. 2461–2469.
Online unter: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/03007995.2014.933577>
[Stand: 15.05.2018].
- Nikolaus, T., Kruse, W., Bach, M., Specht-Leible, N., Oster, P. und Schlierf, G. (1996). Elderly patients' problems with medication. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 49(4), S. 255–259.
Online unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8857069> [Stand: 15.05.2018].
- Obamiro, O.K., Chalmers, L., Lee, K., Bereznicki, B.J und Bereznicki, L.R (2018). Adherence to Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation: An Australian Survey. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*, 23(4), S. 337–343.
Online unter: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1074248418770201>
[Stand: 29.05.2018].
- Ogedegbe, G., Chaplin, W., Schoenthaler, A., Statman, D., Berger, D., Richardson, T., . . . Allegrante, J.P. (2008). A practice-based trial of motivational interviewing and adherence in hypertensive African Americans. *American Journal of Hypertension*, 21(10), S. 1137–1143.
Online unter: <https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1038/ajh.2008.240>
[Stand: 11.02.2018].
- Olesen, J.B., Lip, G.Y.H., Hansen, P.R., Lindhardsen, J., Ahlehoff, O., Anderson, C., . . . Torp-Pedersen, C. (2011). Bleeding risk in “real world” patients with atrial fibrillation: Comparison of two established bleeding prediction schemes in a nationwide cohort. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 9(8), S. 1460–1467.
Online unter: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1538-7836.2011.04378.x>
[Stand: 14.05.2018].
- Osterberg, L. und Blaschke, T. (2005). Adherence to Medication. *New England Journal of Medicine*, 353(5), S. 487–497.
Online unter: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMra050100>
[Stand: 27.12. 2017].

- Patel, S.I., Cherington, C., Scherber, R., Barr, K., McLemore, R., Morisky, D.E., . . . Shamoun, F. (2017). Assessment of Patient Adherence to Direct Oral Anticoagulant vs Warfarin Therapy. *The Journal of the American Osteopathic Association*, 117, S. 7–15.
Online unter: <http://jaoa.org/article.aspx?doi=10.7556/jaoa.2017.002>
[Stand: 10.02.2018].
- Petermann, F. und Mühlig, S. (1998). Grundlagen und Möglichkeiten der Compliance-Verbesserung. in: F. Petermann (Hrsg.). *Compliance und Selbstmanagement*. Göttingen (u. a.): Hogrefe, Verlag für Psychologie.
- Pisters, R., Lane, D.A., Nieuwlaat, R., de Vos, C.B., Crijns, H.J.G.M. und Lip, G.Y.H. (2010). A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The euro heart survey. *The American College of Chest Physicians*, 138(5), S. 1093–1100.
Online unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0012369210605855>
[Stand: 15.05.2018].
- Pschyrembel, W. und Bach, M. (2017). *Pschyrembel Klinisches Wörterbuch.*, Berlin (u.a.): Walter de Gruyter. 267. Auflage.
- Rossi, A.P., Facchinetti, R., Ferrari, E., Nori, N., Sant, S., Masciocchi, E., . . . Zamboni, M. (2018). Predictors of self-reported adherence to direct oral anticoagulation in a population of elderly men and women with non-valvular atrial fibrillation. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*.
Online unter: <http://link.springer.com/10.1007/s11239-018-1679-1>
[Stand: 25.05.2018].
- Shehab, A., Bhagavathula, A.S., Abebe, T.B., Abegaz, T.M., Elnour, A.A., Sabbour, H.M., . . . Hamad, A.K. (2018). Patient adherence to Novel Oral Anticoagulants (NOACs) for the treatment of Atrial Fibrillation and occurrence of associated bleeding events: A Systematic Review and Meta-analysis. *Current Vascular Pharmacology*, 16.
Online unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29359674> [Stand: 29.05.2018].
- Shilbayeh, S.A.R., Almutairi, W.A., Alyahya, S.A., Alshammari, N.H., Shaheen, E. und Adam, A. (2018). Validation of knowledge and adherence assessment tools among patients on warfarin therapy in a Saudi hospital anticoagulant clinic. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 40(1), S. 56–66.
Online unter: <http://link.springer.com/10.1007/s11096-017-0569-5>
[Stand: 28.05.2018].
- Simpson, S.H., Eurich, D.T., Majumdar, S.R., Padwal, R.S., Tsuyuki, R.T. Varney, J. und Johnson, J.A. (2006). A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *British Medical Journal*, 333(7557):15.
Online unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC1488752> [Stand: 11.01. 2018].
- Sokol, M.C., McGuigan, K.A., Verbrugge, R.R. und Epstein, R.S. (2005). Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Medical Care*, 43, S. 521–530.
Online unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15908846> [Stand: 11.02.2018].
- Steiner, J.F. und Earnest, M.A. (2000). The language of medication-taking. *Annals of Internal Medicine*, 132(11), S. 926–930.
Online unter: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-132-11-200006060-00026> [Stand: 09.02.2018].

- Stephenson, J.J., Shinde, M.U., Kwong, W.J., Fu, A.C., Tan, H. und Weintraub, W.S. (2018). Comparison of claims vs patient-reported adherence measures and associated outcomes among patients with nonvalvular atrial fibrillation using oral anticoagulant therapy. *Patient preference and adherence*, 12, S. 105–117.
Online unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29391782> [Stand: 29.05.2018].
- Vlasnik, J.J., Aliotta, S.L. und DeLor, B. (2005). Medication adherence: Factors influencing compliance with prescribed medication plans. *Case Manager*, 16(2), S. 47–51.
Online unter: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1061925905000263> [Stand: 11.01.2018].
- Vrijens, B. und Heidbuchel, H. (2015). Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: considerations on once- vs. twice-daily regimens and their potential impact on medication adherence. *Europace*, 17(4), S. 514–523.
Online unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25694538> [Stand: 10.02.2018].
- Wang, Y., Kong, M. und Ko, Y. (2012). Psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients taking warfarin. *Thrombosis and Haemostasis*, 108(10), S. 789–795.
Online unter: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1160/TH12-05-0368> [Stand: 28.05.2018].
- Watzinger, N. (2016). *Nutzen- und Risikoabschätzung bei Einleitung einer oralen Antikoagulation bei nicht-valvulärem Vorhofflimmern: Ein Vergleich zwischen Selbsteinschätzung durch den Patienten und einer individuellen Risikobewertung durch den CHA2DS2-VASc und HAS-BLED Score.*
- World Health Organization (2003). *Adherence to long-term therapies.* Sabaté, E. (Hrsg.).
Online unter: http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_full_report.pdf [Stand: 06.11.2017].
- Wu, J.Y.F., Leung, W.Y.S., Chang, S., Lee, B., Zee, B., Tong, P.C.Y. und Chan, J.C.N. (2006). Effectiveness of telephone counselling by a pharmacist in reducing mortality in patients receiving polypharmacy: Randomised controlled trial. *British Medical Journal*, 333(7567), S. 522–525.
Online unter: <http://www.bmj.com/content/333/7567/522> [Stand: 11.02.2018].
- Yao, X., Abraham, N.S., Alexander, G.C., Crown, W., Montori, V.M., Sangaralingham, L.R., . . . Noseworthy, P.A. (2016). Effect of Adherence to Oral Anticoagulants on Risk of Stroke and Major Bleeding Among Patients With Atrial Fibrillation. *Journal of the American Heart Association*, 5(2):e003074.
Online unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4802483> [Stand: 17.05.2018].
- Zalesak, M., Siu, K., Francis, K., Yu, C., Alvrtsyan, H., Rao, Y., . . . Sanchez, H. (2013). Higher persistence in newly diagnosed nonvalvular atrial fibrillation patients treated with dabigatran versus warfarin. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 6(5), S. 567–574.
Online unter: <http://circoutcomes.ahajournals.org/content/6/5/567.long> [Stand: 15.05.2018].
- Zhao, S., Zhao, H., Wang, X., Gao, C., Qin, Y., Cai, H., . . . Cao, J. (2017). Factors influencing medication knowledge and beliefs on warfarin adherence among patients with atrial fibrillation in China. *Patient preference and adherence*, 11, S. 213–220.
Online unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28223782> [Stand: 29.05. 2018].

Zhu, W., He, W., Guo, L., Wang, X., und Hong, K. (2015). The HAS-BLED score for predicting major bleeding risk in anticoagulated patients with atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Cardiology*, 38(9), S. 555–561.

Online unter: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/clc.22435>

[Stand: 14.05.2018].

Zweiker, D., Zweiker, R., Winkler, E., Roesch, K., Schumacher, M., Stepan, V., . . .

Watzinger, N. (2017): Association between subjective risk perception and objective risk estimation in patients with atrial fibrillation: A cross-sectional study. *British Medical Journal Open*, 7(9):e018242.

Online unter: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5623506>

[Stand: 16.03.2018].

Anhang

1. Protokoll des Telefoninterviews

	Ja	Nein	Punkte
1. Teil			
Wird die verschriebene Blutverdünnung noch eingenommen?			
Wenn ‚Nein‘, warum und seit wann nicht mehr?			
2. Teil			
Waren Sie seit Beginn der Blutverdünnung aufgrund von einer Blutung oder einem Schlaganfall im Krankenhaus?			
Wenn ‚Ja‘, hatten Sie eine Blutung?			
Wenn ‚Ja‘, hatten Sie einen Schlaganfall?			
3. Teil: Adhärenz-Assessment			
1. Vergessen Sie manchmal Ihre Blutverdünner einzunehmen?			
2. Gab es innerhalb der letzten zwei Wochen einen Tag, an dem Sie Ihre Blutverdünner nicht eingenommen haben?			
3. Haben Sie jemals ihre Blutverdünner nicht eingenommen, ohne ihrer behandelnden Ärztin oder ihrem behandelndem Arzt Bescheid zu geben?			
4. Wenn Sie nicht zuhause oder auf Reisen sind, haben Sie dann schon einmal vergessen Ihre Blutverdünner einzunehmen?			
5. Haben Sie Ihre Blutverdünner gestern eingenommen?			
6. Haben Sie das Gefühl, dass es Ihnen ohne die Einnahme der Blutverdünner besser ging? Wenn ‚Ja‘, haben Sie aus diesem Grund jemals ihre Blutverdünner nicht eingenommen?			

7. Haben Sie jemals daran gedacht Ihre Blutverdünner aufgrund von Unannehmlichkeiten abzusetzen?			
8. Wie häufig haben Sie Probleme sich an die Einnahme der Blutverdünner zu erinnern?	Nie Oft Immer		

2. Fragebogen zur Nutzen-/Risikoabschätzung bei Neueinleitung einer (O)AK

Von der Patientin/dem Patienten auszufüllender Teil		
a) Wie schätzen Sie Ihr Risiko ein innerhalb eines Jahres einen Schlaganfall zu erleiden, falls Sie keine blutverdünnende Behandlung erhalten würden?	Niedrig	
	Moderat	
	Eher hoch	
	Sehr hoch	
b) Wie beurteilen Sie die Wirksamkeit der vorgeschlagenen Behandlung? Wie stark ist Ihrer Meinung nach der Effekt einer Blutverdünnung, Sie vor einem Schlaganfall zu schützen?	Niedrig	
	Moderat	
	Eher hoch	
	Sehr hoch	
c) Das generelle Blutungsrisiko ist abhängig von Begleiterkrankungen. Wie schätzen Sie Ihr Risiko ein, innerhalb eines Jahres eine schwere Blutungskomplikation zu erleiden?	Niedrig	
	Moderat	
	Eher hoch	
	Sehr hoch	
d) Wie beurteilen Sie einen möglichen nachteiligen Effekt durch die Behandlung? Um welchen Anteil erhöht sich Ihrer Meinung nach das Risiko für eine schwere Blutung, wenn Sie die Blutverdünnung vorschriftsmäßig einnehmen?	Niedrig	
	Moderat	
	Eher hoch	
	Sehr hoch	
e) Würden Sie die Blutverdünnung auch bei einer leichten Blutung (beispielsweise bei blaue Flecken, Nasen- oder Zahnfleischbluten) absetzen wollen?	Ja	
	Nein	
	Weiß nicht	
f) Haben Sie mehr Sorge einen Schlaganfall zu erleiden oder eine Blutungskomplikation?	Schlaganfall	
	Blutung	
	Weiß nicht	
g) Wie beurteilen Sie Ihren generellen Informationsstand über die Erkrankung ‚Vorhofflimmern‘ und die vorgeschlagene Behandlung?	Gut	
	Ausreichend	
	Verbesserungswürdig	
	Schlecht	