

Isabelle Arnet, Melanie Haag und Kurt E. Hersberger
Pharmaceutical Care Research Group, Dept. Pharmazeutische Wissenschaften, Basel

Für eine bessere Lesbarkeit wird abwechslungsweise die männliche oder die weibliche Form verwendet, selbstverständlich ist das andere Geschlecht mitgemeint.

Zusammenfassung

Die Adhärenz ist kein „entweder-oder“-Verhalten, sondern vielschichtig und komplex. Das Wissen alleine über die Krankheit, die Untersuchungen, die Behandlungsmethoden und die Arzneimittel ist unzureichend, um die Therapieempfehlungen zu befolgen und im Alltag umzusetzen. Umfang und Verständlichkeit der erhaltenen Information sowie die eigenen Einstellungen sind mit der Adhärenz eng verknüpft. Um die therapeutischen Empfehlungen erfolgreich in Taten umzusetzen, braucht es seitens des Patienten die Akzeptanz der Diagnose, die Einsicht in den Nutzen der Behandlung und nicht zuletzt ausreichende körperliche und geistige Fähigkeiten. Die Adhärenz wird mit drei Phasen oder Etappen beschrieben: Initiierung, Implementierung und Persistenz. Es ist unmöglich vorauszusagen, welcher Patient adhärent sein wird und welcher nicht. Doch in der Epilepsie lassen sich sechs Risikosituationen für fehlerhaftes Einnahmeverhalten beschreiben: Non-Akzeptanz der neu diagnostizierten Epilepsie bzw. der Therapie (Initiierung); langjährige Anfallsfreiheit bzw. manifeste unerwünschte Wirkungen (Implementierung); Jugendliche bzw. Schwangere (Persistenz). Unterstützende Hilfsmittel in Form von Wochendispensern können die Adhärenz fördern. Ihr primärer Zweck ist die visuelle Rückmeldung über erfolgte bzw. vergessene Einnahmen. Neue elektronische Medikamentendispenser ermöglichen weitere Kontroll- und Alarmfunktionen.

Epileptologie 2017; 34: 52 – 59

Schlüsselwörter: Adhärenz mit Medikamenten, Taxonomie, Definition

Initiation, implementation, discontinuation – la nouvelle taxonomie de l’adhésion et son implication pour le traitement des patients épileptiques

L’observance thérapeutique (ou adhésion) n’est pas un comportement « c’est tout ou rien » mais bien plus complexe et à facettes multiples. Il ne suffit pas de savoir tout sur la maladie, les examens, les méthodes thérapeutiques et les médicaments pour suivre les recommandations thérapeutiques et les intégrer dans son quotidien. L’observance médicamenteuse est étroitement liée à la quantité d’information obtenue, à sa compréhension et aux convictions propres du patient. Pour mettre avec succès les recommandations thérapeutiques en pratique, le patient doit accepter le diagnostic, reconnaître les bénéfices d’un traitement et posséder des capacités physiques et mentales suffisantes. L’observance est composée de trois phases ou étapes : initiation, implémentation et persistance [*note des auteurs : la traduction en Français des termes anglais est actuellement en cours. Si vous êtes intéressé(e) à participer à ce projet de recherche, veuillez contacter l’auteur correspondant*]. Il est impossible de prédire qui sera adhérent et qui ne le sera pas. Dans le domaine de l’épilepsie, six situations à risque de comportement déviant peuvent être identifiées : la non acceptation d’une épilepsie nouvellement diagnostiquée ou du traitement (phase d’initiation), une longue période de temps sans crise ou des effets indésirables manifestes (phase d’implémentation), les jeunes et les femmes enceintes (phase de persistance). Des stratégies organisationnelles sous forme de semainier peuvent améliorer l’observance médicamenteuse. Leur but principal est de renseigner visuellement si une dose a été prise ou oubliée. Les nouveaux systèmes électroniques ouvrent d’autres possibilités de notification et de contrôle.

Mots clés : Adhésion, observance thérapeutique, taxonomie, définition

Initiation, Implementation, Discontinuation – the New Taxonomy of Adherence and its Implication for the Care of Epileptic Patients

Adherence to treatment is not “now or never” but a complex and multifaceted behavior. The sole knowledge of the disease, the examinations, the treatment options and the medication is not sufficient to follow the therapeutic recommendations and to convert them into daily life. The amount and the comprehensibility of the obtained information, and the own beliefs are closely related to adherence. In order to transpose therapeutic recommendations into successful actions, the patient needs to accept the diagnosis, to see the advantages of the treatment and to have sufficient physical and mental skills. Adherence is described with three phases: initiation, implementation and persistence. It is impossible to predict who will be adherent and who will not. In the field of epilepsy, however, six risk situations for deviant behavior can be described: non acceptance of the newly diagnosed epilepsy or the treatment (initiation), long-lasting seizure freedom or manifest side effects (implementation), adolescents or pregnant women

(persistence). Practical aids in form of weekly dispensers are able to promote adherence. Their primary purpose is to provide a visual feedback if a dose has been taken or forgotten. New electronic dispensers offer further functions with alarms and controls.

Keywords: Adherence, medication adherence, taxonomy, definition

Einleitung

Seit der Einführung des Begriffs „Compliance“ im Jahr 1974 durch D. L. Sackett [1] wurden viele Erkenntnisse gewonnen, wie ein Patient seine Arzneimitteltherapie im Alltag befolgt. Der Wechsel der Bezeichnung auf Adhärenz in den 80er Jahren, gefolgt vom Versuch in den 90ern mit dem neuen Begriff Konkordanz eine Partnerschaft zwischen Patienten und Arzt zu suggerieren, und schliesslich die Einführung des Begriffs Persistenz für die Ausdauer des Patienten (siehe **Tabelle 1**) deuten auf einen vielseitigen Prozess hin. Wer einen Therapieplan befolgt, hat sich bereit erklärt, eine frem-

Tabelle 1: Synonyme und Definitionen der verschiedenen Bezeichnungen für „compliance“ seit 1974. *MeSH: Medical Subject Headings, systematische Schlagwörter für eine effizientere Literatursuche in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)

Bezeichnung auf Englisch (auf Deutsch)	Synonyme auf Deutsch ⇒ Definition
compliance	Therapietreue, Befolgung, Einwilligung, Unterwürfigkeit, Fügsamkeit. ⇒ Ausmass, in welchem das Verhalten des Patienten mit den abgesprochenen therapeutischen Empfehlungen übereinstimmt (MeSH* seit 1974)
adherence (Adhärenz)	Einhaltung. ⇒ gleiche Definition wie Compliance; das neue Wort versucht, sich vom Bild des folgsamen, passiven Patienten zu lösen (MeSH* seit 2009)
concordance (Passung)	Übereinstimmung. ⇒ partnerschaftliche Kooperation zwischen Medizinalperson und Patient, mit einer vertrauensvollen Beziehung, eigenverantwortlichen und konsensualen Entscheidungen sowie aktivem Einbezug des Patienten bei der Planung und Realisierung der Behandlungsmassnahmen
persistence (Persistenz)	Beharrlichkeit, Ausdauer. ⇒ Zeitspanne, in der ein Patient adhärent ist

de Arzneimittelpackung in seinen Alltag zu integrieren und eine wiederkehrende Handlung mit korrektem Rhythmus zu planen. Davor hat jedoch ein grundlegender psychologischer Schritt stattgefunden, nämlich die Akzeptanz der Therapieempfehlung und die Bereitschaft, die Therapie wie geplant auszuführen.

Diese unterschiedlichen Phasen wurden 2012 als Grundlage für die Einführung einer neuen Taxonomie der Adhärenz verwendet [2]. Die Autoren des vorliegenden Artikels schlagen hier zum ersten Mal die Begriffe auf Deutsch vor, die jedoch noch nicht validiert sind. Eine internationale Umfrage wird sich dieser Aufgabe demnächst widmen [*deutschsprachige Interessenten sind herzlich eingeladen, sich bei der Korrespondenzautorin zu melden*]. Im Folgenden werden wir die klinische Relevanz der neuen Begriffe erklären, neueste Forschungsergebnisse mit Fokus auf Epilepsiepatienten diskutieren und schliesslich Empfehlungen für die Praxis zusammentragen.

Die neue Taxonomie

Die neue Taxonomie berücksichtigt u.a. Prinzipien der Verhaltenswissenschaft. Die Adhärenz ist demnach ein Prozess, wonach Patienten ihre Arzneimitteltherapie gemäss Verschreibung anwenden, und wird in die Phasen oder Etappen der *Initiierung*, *Implementierung* und *Persistenz* unterteilt (siehe **Abbildung 1**). Die Ereignisse müssen sequenziell stattfinden, damit die The-

rapie eine optimale Wirkung erzielen kann. Die erste Etappe, die *Initiierung*, beginnt, wenn der Patient die erste Dosis seiner verordneten Medikation genommen hat, und ist ein binäres Ereignis (ja/nein). Unter *primärer Non-Adhärenz* versteht man, wenn ein Patient seine Therapie gar nicht beginnt. Die zweite Etappe, die *Implementierung*, beschreibt ein longitudinales Verhalten in Abhängigkeit der Zeit und wird definiert als das Ausmass, in welchem das Verhalten des Patienten mit den abgesprochenen therapeutischen Empfehlungen übereinstimmt, von der Initiierung bis zur letzten genommenen Dosis. Die dritte Etappe, die *Persistenz*, beschreibt die Zeitspanne von der Initiierung bis zum Therapieabbruch, und wird als „Zeit bis zum Ereignis“ quantifiziert. Nach dem Abbruch der Therapie beginnt die Non-Persistenz und dauert bis zum Schluss der Verschreibungsperiode. Es kann vorkommen, dass die letzte genommene Dosis schwer zu bestimmen ist. Zum Beispiel wenn eine Therapie bewusst pausiert oder ein Präparat durch ein anderes ersetzt wird, entweder als therapeutischer Austausch (Engl.: «therapeutic switch», wenn ein anderes Präparat im gleichen Indikationsgebiet als Ersatz verschrieben wird) oder als Substitution mit einem Generikum (Engl.: «generic switch», wenn ein bioäquivalentes Präparat als Ersatz verschrieben wird). In klinischen Studien sind Therapiepausen von 90 Tagen [3] oder 180 Tagen [4] als Grenzen für die Bestimmung der Non-Persistenz gesetzt worden. Doch eine Therapiepause geht nicht zwingend mit einem Therapieabbruch einher. Deshalb ist ein zusätzliches

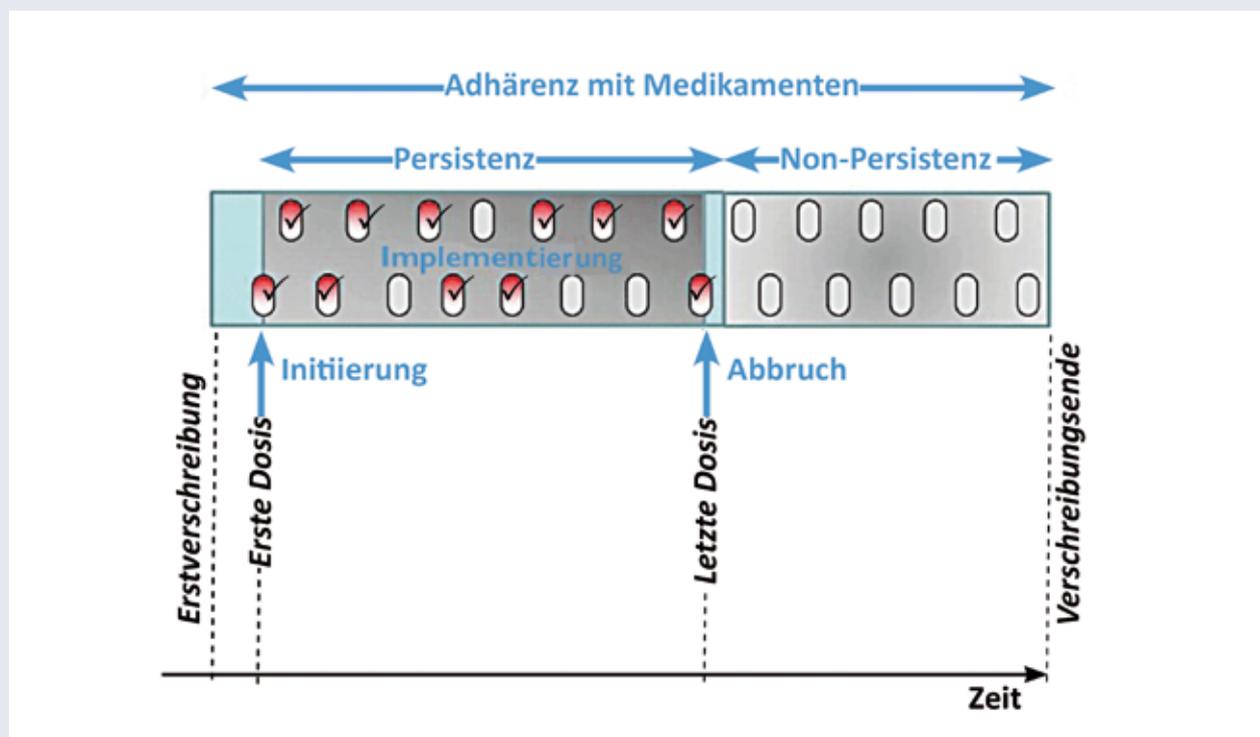


Abbildung 1. Darstellung des Prozesses der Adhärenz mit Medikamenten, eingeteilt in die Phasen Initiierung, Implementierung und Abbruch. Nachbildung mit Genehmigung von B. Vrijens [2].

Tabelle 2: Die 10 Erscheinungsbilder der Non-Adhärenz.

**NON-
C**

Parkplatzeffekt: der Patient entsorgt kurz nach Beschaffung des Arzneimittels das gesamte Quantum.

OOO OOO OOO

Drug holiday: eine Therapiepause, die ein getreuliches Befolgen für kurze Zeit unterbricht. Hier gehört das „Strecken“ einer Packung damit sie länger hält, z.B. bei Patienten in finanziell schwieriger Lage.

M M M M Arzttermin

Weisskitteladhärenz: der Patient befolgt die sonst weitgehend ignorierte ärztliche Empfehlung kurz vor dem Arzttermin. Dieses Einnahmemuster kann eine Non-Adhärenz verschleiern, weil bei den ärztlichen Verlaufskontrollen der Patient zwar gut eingestellt zu sein scheint, dies im Langzeitverlauf jedoch nicht der Fall ist.

P Q Q Q Q Q Q Q Q

Das **falsche Arzneimittel** perfekt eingenommen ist mit einer fehlenden oder unerwarteten Wirkung verbunden.

LLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLLL

Überdosierung als erster Dosierungsfehler geht oft mit exzessiver Wirkung einher.

I I I I

Unterdosierung als zweiter Dosierungsfehler geht oft mit fehlender Wirkung einher.

AA A AA A A AA

Erratische Dosierung als dritter Dosierungsfehler ist oft mit unerwünschten Wirkungen (wie Rebound-Effekt) verbunden.

NN NN NN NN NN

Falsche Einnahmefrequenz tritt ein bei z.B. einer zweimal statt wie verordnet dreimal täglichen Einnahme.

C C C Cstopp

Falsche Einnahmedauer bedeutet meistens einen frühzeitigen Abbruch der Therapie und ist oft mit einer scheinbaren Wirkungslosigkeit verbunden.

E EX E E Y YE Z

Polymedikation bedeutet hier die Einnahme von zusätzlichen und nicht verordneten Arzneimitteln (Selbstmedikation und verschriebene Medikation) und ist nicht zu verwechseln mit richtlinienkonformer Polypharmazie.

Konzept vorgeschlagen worden, die *Re-Initiierung*. Dabei sind mehrere Therapieepisoden durch klare Therapiepausen von unterschiedlich langer Zeitdauer (Engl.: «treatment gaps») getrennt.

Zwei Typen und zehn Formen der Non-Adhärenz

Die Non-Adhärenz kann *willentlich* (Engl.: «intentional») oder „unwillentlich“ (Engl.: «unintentional») sein [5]. Bei der willentlichen/bewussten Non-Adhärenz verweigert der Patient zum Beispiel die Diagnose oder die Behandlung, und die Therapie wird gar nicht gestartet, oder die Dosierung wird verändert, um die eigenen Bedürfnisse zu decken. Die willentliche Non-Adhärenz kann nur im Dialog aufgespürt und durch motivierende Gesprächsführung verbessert werden. Bei der unwillentlichen/unbewussten Non-Adhärenz ist die Patientin daran gehindert, die Therapie auszuführen [6 - 7]. Ursachen dafür sind oft Vergesslichkeit, Verständigungsfehler, komplexe Therapien oder eingeschränkte Fertigkeiten des Patienten (Geschicklichkeit, Sehvermögen, Kognition). Mischformen sind möglich, und ein Patient kann sowohl willentliche wie auch unwillentliche Non-Adhärenz für verschiedene Arzneimittel zeigen, ja sogar für das gleiche Arzneimittel zu unterschiedlichen Zeitpunkten.

Charakteristika einer optimalen Adhärenz sind die Einnahme des richtigen Arzneimittels, zum verordneten Zeitpunkt, in verordneter Dosierung, für die verordnete Behandlungsdauer und ohne ungewollte Kombinationen [8]. Daraus lassen sich die zehn Erscheinungsbilder der Non-Adhärenz ableiten (siehe **Tabelle 2**).

Bedeutung der neuen Taxonomie für die Praxis

Die Behandlung der Epilepsie ist insofern eine Herausforderung, dass sie nicht nur eine Langzeit- bzw. lebenslängliche Therapie ist, sondern auch Empfehlungen zum allgemeinen Lebensstil beinhaltet wie zum Beispiel Alkoholkonsum, Schlafverhalten, Autofahren, Fernsehen/Videospiele. In diesem Artikel haben wir uns auf die Pharmakotherapie beschränkt, doch die dargestellten Prinzipien und Beispiele haben für alle medizinischen Empfehlungen inklusive Lebensstil ihre Gültigkeit.

Initiierung

Ein Therapiestart sollte nie als selbstverständlich angenommen werden. In einer Analyse von über 10 Millionen Neuverschreibungen, die an eine US-Apothekenkette im Jahr 2008 elektronisch übermittelt wurden, wurden 3,6 % der Epilepsiemedikation nicht abgeholt [9] (Engl.: «prescription abandonment»). Nicht jeder epileptische Anfall oder jede Epilepsie muss zwin-

gend mit einer Pharmakotherapie behandelt werden. Sieht ein Patient die Notwendigkeit der Pharmakotherapie nicht ein, kann der Beginn der Medikamenteneinnahme erschwert werden, umso mehr, wenn er davor die neu diagnostizierte Krankheit nicht akzeptiert hat. Zwei Themen sollten mit dem Patienten exploriert werden, a) seine Kenntnisse der Diagnose und der Behandlungsmöglichkeiten; b) seine Einstellungen (Engl.: «beliefs») zur Notwendigkeit der Therapie und seine Bedenken hierzu. Eine mögliche Einstiegsfrage lautet: „Fällt es Ihnen schwer, sich mit Ihrer Epilepsie abzufinden?“ [10].

Besonders Jugendliche können die Empfehlungen der Ärztin – ähnlich wie bei ihren Eltern – als Bevormundung empfinden und die Therapie ablehnen [11]. Ein Vertrauensmangel in die Fachperson setzt alle ihre Bemühungen ausser Kraft. In der Phase der Initiierung ist generell viel Informations- und Erklärungsbedarf notwendig, denn die medizinischen Zusammenhänge der Epilepsiebehandlung und die Tragweite der Nichtbehandlung müssen vom Patienten und seinem Umfeld verstanden und akzeptiert werden. Erst wenn der Patient von den Vorteilen einer Therapie überzeugt ist, kann eine Pharmakotherapie erfolgversprechend begonnen werden.

Implementierung

Der Wille und die Fähigkeit jeder Person, einen Therapieplan wie verordnet umzusetzen, kann durch eine Vielzahl von Faktoren beeinflusst werden. Dazu zählen unter anderem persönliche Charaktereigenschaften, Lebensstil, Einstellungen, Fertigkeiten, und die eigene Fähigkeit die regelmässige Medikamenteneinnahme in eine Gewohnheit umzuwandeln und diese in den Alltag zu integrieren. Für die Epilepsiepatientin stellt das Suchen nach der optimalen Medikation und ihrer Dosierung einen weiteren Komplexitäts- und Unsicherheitsfaktor dar. Zwei Themen sollten mit der Patientin exploriert werden, a) die möglichen Schwierigkeiten, die sie bei der konkreten Durchführung der Therapie antreffen könnte; b) die praktische Unterstützung, um diese Probleme zu bewältigen [12]. Eine mögliche Einstiegsfrage lautet: „Ärgern Sie sich darüber, dass Sie regelmässig Medikamente gegen die Anfälle einnehmen müssen?“ [10].

Ist eine medikamentöse Therapie indiziert, beginnt sie stets mit einem Monopräparat, das ausdosiert wird, bevor es durch ein anderes Monopräparat ersetzt oder durch ein weiteres ergänzt wird, bzw. bevor ein Kombinationspräparat eingesetzt wird. Das sorgfältige Ausdosieren eines Medikamentes ist zwar eine Grundregel der Epilepsiebehandlung, es beinhaltet aber einen Non-Adhärenz-fördernden Aspekt, indem die Dosis ohne nennenswerte unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) weiter erhöht wird, das heisst bis störende UAWs auftreten. Hier gilt, dem Patienten verständlich

zu machen, dass ein Medikament trotz UAWs nicht vorzeitig umgestellt wird.

Die Adhärenz wird grundsätzlich unterstützt, wenn die Anzahl Medikamente (Engl.: «pill burden») auf ein Minimum reduziert wird. Doch die Dosisfindungsphase mit ihrer langsamen Dosissteigerung und allfälligem Teilen von Tabletten stellt ein komplexes Schema dar, das ohne klare Anweisungen oft nicht zufriedenstellend umgesetzt wird. Für viele Patienten ist das Teilen von Tabletten mit einer Abnahme der Adhärenz und einem Vertrauensverlust in die Therapie verbunden [13]. Auch junge Patienten sind oft überfordert mit diesen Einnahmeverordnungen (siehe dazu den Artikel von Kurt E. Hersberger in diesem Heft). Die komplexen Therapie-schemen entstehen auch, weil neue Antiepileptika nur als Zusatztherapie (zum Beispiel Lacosamid) bzw. nur bei Therapieversagen (zum Beispiel Vigabatrin) zugelassen werden. Die Suche nach einer erfolgreichen Wirkstoffkombination wird oft von den persönlichen Erfahrungen der Kinderärzte oder Neurologen geleitet, und die Evidenz ist im Verlauf der Jahre gewachsen. Für den Patienten sind solche Therapieentscheidungen und Begründungen meist nicht bekannt. Versteht der Patient die gewählte Therapieoption nicht, kann sein Vertrauen in die Medikation schwinden und die Adhärenz beeinträchtigt werden. Hinzu kommt, dass Kombinationstherapien oft weniger gut verträglich sind und manifeste UAWs die Motivation zur regelmässigen Einnahme erschweren bzw. die Non-Adhärenz fördern. Hier gilt es, den Patienten über das Vorgehen und die zu erwarteten Ziele zu informieren, ihn aktiv in die Wahl der Therapie einzubinden, und ihm die Verantwortung für seine Behandlung (Engl.: «self care») übernehmen zu lassen [12].

Die Verordnung von 3 oder 4 Einnahmezeitpunkten sollte möglichst vermieden werden, da das Risiko von Einnahmefehlern entsprechend steigt [14]. Die mit Retard-Präparaten mögliche Einmaldosis ist für den Patienten bequem, und vor allem als Morgeneinnahme sicher sehr regelmässig zu befolgen [15]. Generell ist aber zu bedenken, dass beim Vergessen einer Dosis bei einer 1 x täglichen Dosierung die gesamte Tagesdosis, und bei einer 2 x täglichen Dosierung nur die halbe Tagesdosis verloren geht. Um die gleiche Abnahme der Wirkstoffkonzentration im Blut zu erhalten wie nach dem Vergessen einer 1 x täglichen Einnahme, müssten drei konsekutive Einnahmen einer 2 x täglichen Dosierung vergessen werden [16], was sehr selten passiert. Somit kann die Verteilung der Medikation auf 2 Tagesdosen im Hinblick auf mildere Konsequenzen einer Non-Adhärenz als optimaler betrachtet werden.

Um die Implementierung der Medikamenteneinnahme in den Alltag zu erleichtern, sollten Patienten wissen, wie sie bei einer vergessenen Doseinnahme vorgehen müssen, insbesondere innerhalb welcher Zeitspanne die Einnahme nachgeholt werden darf. Grundsätzlich sind vergessene Dosierungen so bald wie möglich einzunehmen, ausser der Zeitpunkt für die nächste Dosis ist gekommen (keine doppelte Einnahme).

Der Erfolg von Adhärenzinterventionen bei Epilepsiepatienten konnte nur bedingt gezeigt werden [17], vorwiegend weil die durchgeführten Studien qualitativ minderwertig waren. Gemischte Interventionen aus Wissensvermittlung und praktische Tipps scheinen die Adhärenz am meisten verbessern zu können. Gesichert ist, dass eine Intervention zielgerichtet auf die Probleme eines bestimmten Patienten eingehen und für seine Bedürfnisse massgeschneidert sein muss [18]. Technische Hilfsmittel wie Tages- oder besser Wochen-dispenser (zum Beispiel wiederverwendbare Plastikboxen [Medi-7[®], Dosett[®]] oder in der Apotheke manuell gerüstete und versiegelte Wochenblister [Pharmisblistert[®]] oder Schlauchbeutel [medifilm[®]]), telefonische Erinnerungsübermittlung oder Apps haben sich bewährt und können eine unwillentliche Non-Adhärenz verbessern. Primärer Zweck der Verblistering ist die Vereinfachung des Medikamentenmanagements und die visuelle Rückmeldung über erfolgte bzw. vergessene Einnahmen. Wochenblister sind sehr indiziert bei komplexen Therapieschemas, vielen Arzneimitteln oder verminderten Fertigkeiten (Geschicklichkeit, Sehvermögen, Kognition). Elektronische Monitoringsysteme mit Alarmkaskaden und Feedbackschleifen werden zurzeit für Forschungszwecke eingesetzt; sie sind noch nicht kommerzialisiert [19]. Ihre Verwendung soll in Zukunft zum Beispiel in Verbindung mit dem elektronischen Patientendossier die Fehlerquellen reduzieren können.

Re-Initiierung

Viele Patienten stellen die Diagnose der Epilepsie in Frage, indem sie die Dosierung der Medikamente verringern oder diese zeitweise ganz weglassen. Kommt es zu keinem weiteren Anfall, findet die gefällte Entscheidung ihre Bestätigung. Dieses Einnahmemuster kann eine Non-Adhärenz verschleiern, weil bei den ärztlichen Verlaufskontrollen der Patient zwar gut eingestellt zu sein scheint, dies im Langzeitverlauf jedoch nicht der Fall ist. Weil bei Epilepsie die Anfälle intermittierend und nicht vorhersehbar sind, auch bei nicht behandelten Patienten, und die Anfallsbereitschaft durch individuelle Variablen (wie zum Beispiel Schlafentzug) modifiziert wird, folgt dem Therapieabbruch nicht automatisch ein Anfallsrezidiv.

Hier sollte dem Patienten erklärt werden, dass das Vergessen einer Dosis oft ohne Konsequenzen bleibt, weil die Schutzwirkung der Medikamente ausreichend lang ist (entsprechend den Halbwertszeiten). In der Regel sollte aber eine versäumte Einnahme unbedingt nachträglich eingenommen werden, ausser sie fällt auf die nächstfällige Einnahme (keine doppelte Einnahme).

Tabelle 3: Aufstellung der möglichen Barrieren, die eine Epilepsiepatientin während den 3 Phasen der Adhärenz antreffen kann, mit entsprechenden Strategien für eine Beratung in der Praxis.

Phase der Adhärenz	Barrieren für die Epilepsiepatientin	Zu explorierende Themen in der Praxis	Strategie
Initiierung	<ul style="list-style-type: none"> • akzeptiert die Diagnose nicht • sieht die Notwendigkeit der Therapie nicht ein • hat kein Vertrauen in die Fachperson 	<ul style="list-style-type: none"> • Kenntnisse der Diagnose und der Behandlungsmöglichkeiten • Einstellungen zur Notwendigkeit der Therapie und Bedenken 	<ul style="list-style-type: none"> • Information und Erklärungen (mündlich und schriftlich) • Ziele setzen
Implementierung	<ul style="list-style-type: none"> • Ausdosierung, Dosistitration mit komplexem Plan • halbe Tabletten • viele Tabletten • manifeste unerwünschte Arzneimittelwirkungen • 3 oder mehr Einnahmezeitpunkte pro Tag 	<ul style="list-style-type: none"> • mögliche Schwierigkeiten bei der konkreten Durchführung der Therapie • praktische Unterstützung, um diese Probleme zu bewältigen 	<ul style="list-style-type: none"> • 1 – 2 x tägliche Einnahme • Wochendosiersysteme • weiss, was zu tun ist bei Vergessen einer Einnahme
Persistenz	<ul style="list-style-type: none"> • Anfallsfreiheit • Schwangerschaft 	<ul style="list-style-type: none"> • Implementierungsschwierigkeit oder Therapieabbruch 	<ul style="list-style-type: none"> • Ausschleichen • Medikamentenumstellung

Persistenz und Ausschleichen der Therapie

Auch wenn die Persistenz mit der Festlegung einer klinisch relevanten Therapiepause stark zusammenhängt, sollte zwischen flexiblem Therapieplan, „Drug holiday“ und echter Non-Persistenz unterschieden werden. Ein kurzliches Auslassen der Medikation sollte als Implementierungsfehler oder Therapieabbruch differenziert werden. Zirka die Hälfte der chronisch Kranken bricht ihre Therapie nach einem Jahr ab, auch bei einem 1 x täglichen Einnahmeschema [20]. Wenn sie längere Zeit anfallsfrei sind, stellen viele Epilepsiepatienten das Fortsetzen der Therapie in Frage, insbesondere wenn ein akzidentelles Vergessen der Einnahme, gegebenenfalls sogar mehrfaches, ohne Konsequenzen geblieben ist. Patientinnen im gebärfähigen Alter setzen oft die Therapie schlagartig ab, wenn sie schwanger werden – insbesondere ungeplant – meistens aus Furcht vor einem teratogenen Effekt des Medikamentes. Dabei realisieren sie nicht, dass durch das abrupte Absetzen das Risiko von Anfallsrezidiven steigt, und dass der Fetus durch Anfälle mehr gefährdet ist. Hier sind alle Medizinalpersonen gefordert, Epilepsiepatientinnen mit Kinderwunsch bzw. schwangere Frauen mit Epilepsie bezüglich der Risiken und dem Bedarf einer Umstellung zu beraten.

Bei Epilepsiepatienten hat die Persistenz eine Sonderposition, da das Absetzen der Medikation nach einer anfallsfreien Zeit, meist 2 Jahren, in Betracht gezogen wird. Globale Empfehlungen können aus klinischen Studien nicht herangezogen werden [21], und jede Empfehlung ist daher individuell. Weil die Antiepileptika grundsätzlich Antikonvulsiva sind, das heisst, sie sind lediglich Anfallsblocker und beseitigen die Ursache der Epilepsie nicht, muss nach Absetzen der Medikation, auch nach langjähriger Anfallsfreiheit, mit einem Rezidiv gerechnet werden. Weil die Adhärenz mit der Therapiedauer nachlässt, ist es umso wichtiger, die Bereitschaft des Patienten für ein kontrolliertes Absetzen bzw. Ausschleichen der Pharmakotherapie zu explorieren, und so einen unabgesprochenen Therapieabbruch zu verhindern. Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter steht Aufklärung im Vordergrund, mit rechtzeitiger Umstellung der Medikation auf Wirkstoffe, die während der Schwangerschaft eingenommen werden dürfen. Eine Mutter mit Epilepsie soll ihr Neugeborenes stillen, am besten unmittelbar vor der nächsten Medikamenteneinnahme. Dadurch wird gewährleistet, dass die Konzentration des Medikamentes in der Muttermilch minimal ist und sie auf den Säugling keine Auswirkung hat.

Schlussfolgerung

Die Adhärenz ist ein dynamisches Verhalten, das von der ersten Dosis bis zum Therapieabbruch geht. Die Initiierung, Implementierung und Persistenz des Therapieplans sind das Resultat eines kommunikativen Prozesses zwischen dem Patienten und seinem Umfeld (Arzt, Apotheker, Pflegende, Familie, Freunde, Medien) gekoppelt an seine Fähigkeit und Fertigkeit, die Therapie wie geplant auszuführen. Die Verbesserung der Adhärenz soll zum Ziel haben, die korrekte Ausführung des Therapieplans zu gewährleisten und dadurch den Therapieerfolg zu sichern. Eine massgeschneiderte Beratung kann den Erfolg garantieren, wobei sowohl die aktuellen Kenntnisse als auch das Verhalten des Patienten exploriert werden (siehe **Tabelle 3**). Technische Hilfsmittel wie Wochendispenser müssen auf den Patienten abgestimmt werden und können eine unwillentliche Non-Adhärenz verbessern, zum Beispiel bei einem komplexen Therapieschema, vielen Arzneimitteln oder verminderten Fertigkeiten (Geschicklichkeit, Sehvermögen, Kognition).

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Bernard Vrijens für sein Einverständnis, die Taxonomie übersetzen zu dürfen.

Referenzen

1. Sackett D, Haynes R. *Compliance with Therapeutic Regimens*. Baltimore, MD: The Johns Hopkins University Press, 1976
2. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 73: 691-705
3. Brookhart MA, Patrick AR, Schneeweiss S et al. Physician follow-up and provider continuity are associated with long-term medication adherence: a study of the dynamics of statin use. *Arch Intern Med* 2007; 167: 847-852
4. Korhonen MJ, Helin-Salmivaara A, Huupponen R. Dynamics of long-term statin therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67: 925-931
5. Clifford S, Barber N, Horne R. Understanding different beliefs held by adherers, unintentional nonadherers, and intentional nonadherers: application of the Necessity-Concerns Framework. *J Psychosom Res* 2008; 64: 41-46
6. Heneghan CJ, Glasziou PP, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD005025
7. Wroe AL. Intentional and unintentional nonadherence: a study of decision-making. *J Behav Med* 2002; 25: 355-372
8. Arnet I, Haefeli W. Gründe für fehlende Arzneimittelwirkung. In: *Documed (ed): Grundlagen der Arzneimitteltherapie*. Basel, 2001
9. Shrank WH, Choudhry NK, Fischer MA et al. The epidemiology of prescriptions abandoned at the pharmacy. *Ann Intern Med* 2010; 153: 633-640
10. May TW, Pfäfflin M, Thorbecke R et al. PESOS-Fragebogen für Menschen mit Epilepsie. *Z Epileptol* 2004; 17: 287-300
11. Zupanc ML, Haut S. Epilepsy in women: special considerations for adolescents. *Int Rev Neurobiol* 2008; 83: 91-111
12. Cushing A, Metcalfe R. Optimizing medicines management: from compliance to concordance. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 1047-1058
13. van Santen E, Barends D, Frijlink H. Breaking of scored tablets: a review. *Eur J Pharm Biopharm* 2002; 53: 139-145
14. Falagas ME, Karagiannis AKA, Nakouti T, Tansarli GS. Compliance with once-daily versus twice or thrice-daily administration of antibiotic regimens: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS ONE* 2015; 10: e0116207
15. Andrejak M, Genes N, Vaur L et al. Electronic pill-boxes in the evaluation of antihypertensive treatment compliance: comparison of once daily versus twice daily regimen. *Am J Hypertens* 2000; 13: 184-190
16. Comté L, Vrijens B, Tousset E et al. Estimation of the comparative therapeutic superiority of QD and BID dosing regimens, based on integrated analysis of dosing history data and pharmacokinetics. *J Pharmacokinet Pharmacodyn* 2007; 34: 549-558
17. Al-qaeeel S, Gershuni O, Al-sabhan J, Hiligsmann M. Strategies for improving adherence to antiepileptic drug treatment in people with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2017: CD008312
18. Allemann S, Nieuwlaat R, van den Bemt B et al. Matching adherence interventions to patient determinants using the Theoretical Domains Framework. *Front Pharmacol* 2016; 7: 429
19. Arnet I, Walter PN, Hersberger KE. Polymedication Electronic Monitoring System (POEMS) – a new technology for measuring adherence. *Front Pharmacol* 2013; 4: 26
20. Vrijens B, Vincze G, Kristanto P et al. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *Br Med J* 2008; 336: 114-117
21. Ranganathan LN, Ramaratnam S. Rapid versus slow withdrawal of antiepileptic drugs. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD005003

Korrespondenzadresse:

PD Dr. Isabelle Arnet
Pharmaceutical Care Research Group
Klingelbergstrasse 50
CH 4056 Basel
Tel. 0041 61 207 14 26
Fax 0041 61 207 14 28
isabelle.arnet@unibas.ch