

Symposium der Paul-Martini-Stiftung (PMS) am 1. Oktober 2015 in Köln

im Rahmen des 17. Jahreskongresses für Klinische Pharmakologie des Verbundes Klinische Pharmakologie in Deutschland (VKliPha e.V.)

„Therapie-Adhärenz - wie lässt sie sich verbessern?“

Seite 1/4

PD Dr. Kurt Bestehorn/Medizinische Fakultät der Universität Dresden und **PD Dr. Sigbert Jahn/Genzyme GmbH, Neu-Isenburg**, und **Vorstand der Paul-Martini-Stiftung (PMS)**, begrüßen die rund 50 Teilnehmer, stellen die vom vfa getragene PMS vor und führen in das Thema des Symposium ein.

Kontakt:

Dr. Siegfried Throm
Telefon 030 20604-301
info@paul-martini-
stiftung.de

PD Dr. Jan Matthes/Medizinische Fakultät der Universität zu Köln präsentiert zu „Therapie-Adhärenz – mehr als nur ein Schlagwort?“, beginnend mit einer Definition: Adhärenz beschreibt das Ausmaß, in dem eine Therapie tatsächlich praktiziert wird. Unbefriedigende Adhärenz ist seit langem bekannt. Unterschiede in der Einordnung und den Begrifflichkeiten (z.B. Compliance versus Adhärenz) weisen auf den kontinuierlichen Wandel der Definition und Interpretation hin. Es besteht ein breiter Konsens, dass die Therapie-Adhärenz oft nicht zufriedenstellend ist. Viele Studien zeigen, dass nur 50 – 60 % der Patienten als adhärenz eingestuft werden können, d.h., dass sie mindestens 80 % der verordneten Arzneydosen einnehmen. Dies trifft auf unterschiedliche Wirkstoffklassen zu, deren Nutzen nachgewiesen ist (z.B. Bisphosphonate bei Osteoporose oder Statine zur kardiovaskulären Prävention. Nicht-Adhärenz kann den Krankheitsverlauf und die Lebensqualität beeinträchtigen und führt zu höheren Kosten. So wurde nachgewiesen, dass Adhärenz mit dem Risiko einer Krankenhauseinweisung, mit Effekten auf anerkannte Surrogatparameter (z.B. Blutdruck oder HbA1c-Werte) und sogar mit der Mortalität korreliert. Für verschiedene Maßnahmen konnte gezeigt werden, dass sie die Adhärenz verbessern können.

Es gibt zwar keinen Goldstandard und auch keinen Konsens, welche Elemente essentiell für entsprechende Interventionen sind, aber es ist bemerkenswert, dass bereits ganz einfache Maßnahmen (z.B. die Reduktion der Dosierung) effektiv sind. Andererseits zeigen viele Studien, wie schwierig Erfolge bei der Verbesserung der Adhärenz zu erreichen sind. Dessen ungeachtet konnte nachgewiesen werden, dass eine Verbesserung der Adhärenz oft mit der Verbesserung von klinischen Endpunkten einhergeht. Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz (z.B. einfaches Dosierungsschema, Einbeziehung des Patienten in die Thera-

Hausvogteiplatz 13
10117 Berlin
www.paul-martini-
stiftung.de

pieentscheidung) wiesen keine nachteiligen Effekte auf. Zusammengefasst ist Adhärenz ein bedeutender Faktor für die Wirksamkeit einer Arzneimitteltherapie. Die Identifizierung von effektiven und praktikablen Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz eines individuellen Patienten bleibt eine Daueraufgabe. Adhärenz sollte bereits bei der Arzt-Patienten-Kommunikation oder der Festlegung von Therapieplänen mit berücksichtigt werden.

Prof. Dr. Martin Wehling/Medizinische Fakultät Mannheim der Universität Heidelberg informiert über „Therapieadhärenz – Verbesserungsmöglichkeiten auf der Wirkstoffseite (PK/PD)“. Non-Adhärenz betrifft mindestens jedes 5. Medikament und verursacht in Deutschland Kosten von 5-10 Milliarden EUR/Jahr. Wichtige Determinanten der Non-Adhärenz sind u.a. die Zahl der Medikamente und ihrer Dosen, ihre gefühlte und verstandene Wirksamkeit, vor allem aber auch ihre vermutete und/oder erfahrene Nebenwirkungsbelastung. Dazu kommen Patienten-relevante Eigenschaften, die von Individuum zu Individuum unterschiedlich zu bewerten sind, insbesondere der Applikationsweg.

Seite 2/4

Aus diesen Determinanten ergeben sich wesentliche Vorgaben für Adhärenz-fördernde Arzneimmitteleigenschaften in den Bereichen Pharmakokinetik und -dynamik (PK/PD):

- Die Wirkdauer sollte eine Einmalgabe ermöglichen, die Halbwertszeit >12 h sein. Eine zweimalige Gabe hat geringe Nachteile, die dreimalige Gabe ist bei einer Dauertherapie keine Option
- Dass eine gute Verträglichkeit auch Adhärenz-fördernd ist, ist offensichtlich; oft hängen Nebenwirkungen mit einer zu kurzen und dann überschießenden Wirksamkeit zusammen (z.B. die ersten Dihydropyridin-Calciumantagonisten oder Furosemid im Vergleich zum Torasemid).
- Bei symptomatisch wirksamen Arzneimitteln (z.B. Schmerzmitteln) spielt Non-Adhärenz eine untergeordnete Rolle; das große Problem sind prognostische Arzneimittel wie Statine, deren PD dem Patienten gut vermittelt werden muss, aber dann auch eindeutig belegbar sein muss. Bei einem großen PD-Effekt lässt sich Adhärenz leichter erzeugen.
- Die PK/PD-Eigenschaften bestimmen oft den Applikationsweg oder Dosierungen: parenterale Applikationen werden eher abgelehnt, transdermale Systeme erhöhen die Adhärenz, Tropfen führen leicht zu Fehldosierungen (auch eine Form der Non-Adhärenz). Kleine Tabletten werden von fehlsichtigen älteren Patienten eher verloren, große Tabletten können nicht geschluckt werden; hier spielt also die notwendige Substanzmenge eine große Rolle. Grundsätzlich sind große Substanzmengen eher mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden, die Adhärenz-schädlich sind.
- Indirekte Faktoren, die erst im Zusammenspiel der Arzneimittel in Polymedikationsproblemen wichtig werden, sind insbesondere beim älteren Patienten Nebenwirkungen im Bereich des ZNS und der Kreislaufregulation, die in dieser Altersgruppe zur fast schützenden, notwendigen Non-Adhärenz führen.

Das ideale, Adhärenz-fördernde Arzneimittel ist daher einmal täglich, oral und in einer mittleren Tablettengröße bei geringen Nebenwirkungen und eindeutigem Wirkungsnachweis anzuwenden, alles Determinanten, die von den PK/PD-Eigenschaften maßgeblich bestimmt werden.

Eva Stetter, MSD SHARP & DOHME GmbH, Haar, berichtet über "Arzt-Patienten-Kommunikation und Arzneimittel-Therapiesicherheit (AMTS) -Stellenwert von verständlichen Gebrauchs- und Fachinformationen". Der Stellenwert der Produktinformation zu Arzneimitteln ist hoch, aber insbesondere die Packungsbeilage ist für viele Patienten schwer verständlich und trägt sogar zur Verunsicherung bei. Auch die Aufklärung durch den Arzt ist nicht immer ausreichend. Dies beeinflusst die Adhärenz/Compliance mit negativen Auswirkungen auf das Gesundheitssystem.

Seite 3/4

Wichtig für die AMTS und die Adhärenz sind gute Kenntnisse der Patienten über Nutzen und Risiken der Behandlung. Daher müssen sich insbesondere die Packungsbeilagen an den Bedürfnissen der Patienten ausrichten. Auch die Ärzte sollten einerseits aktuell und umfassend informiert sein und andererseits auch unterstützendes Material für das Patientengespräch erhalten.

In der „AG Beipackzettel“ arbeiten sechs Pharmafirmen mit Vertretern von Patienten – und Seniorenorganisationen zusammen, um Gebrauchsinformationen älterer Medikamente so zu gestalten, dass sie zum Lesen motivieren. Bei neueren Medikamenten sind Lese- und Verständnistests mit Patienten obligatorisch; diese müssen mit dem Zulassungsantrag eingereicht werden. Nur Informationen, die gelesen und verstanden werden, tragen zur sicheren Anwendung des Arzneimittels bei.

Im Ergebnis wurden sieben Punkte von Patienten formuliert, die bei der Erstellung von Gebrauchsinformationen zu beachten sind: lesbare Schrift; Patienten-verständliche Sprache; Informationen über die Krankheit und den Nutzen des Medikaments; strukturierte und übersichtliche Darstellung; Bilder/Piktogramme; Info-/Hinweiskästchen; weiterführende Informationsquellen. An konkreten Beispielen konnten Verbesserungen bereits auf nationaler (z.B. die Vereinfachung der Informationen zur Anwendung eines bestimmten Medikaments bei Kindern und Jugendlichen und Input zur Überarbeitung der Besonderheitenliste des BfArM, in der Hinweise zu Hilfsstoffen gegeben werden) und EU Ebene erreicht werden.

Im Rahmen der gegenwärtigen Gesetzgebung sind durchaus Verbesserungen der Produktinformation möglich. Die Grenzen dafür sind jedoch sehr eng, so dass eine veränderte Konzeption der Produktinformation nötig ist. Dieses Konzept sollte gemeinsam mit den Behörden sowie mit den Patienten, Ärzten und Apothekern erstellt werden. Hierzu sollte ein regelmäßiger Austausch etabliert werden.

PD Dr. Sigbert Jahn präsentiert zu „15 Jahre Weiterentwicklung der Therapie für Patienten mit Multipler Sklerose – Adhärenz und Compliance, was wurde erreicht?“. Die Multiple Sklerose ist eine Autoimmunerkrankung, bei der ein fehl-reguliertes Immunsystem dazu beiträgt, dass körpereigene, in diesem Falle Bestandteile des Zentralnervensystems (ZNS) zerstört und die entsprechenden Körperfunktionen beeinträchtigt werden. Über Jahrzehnte-lange Verläufe kommt es zu schwersten Behinderungen, die die Lebensqualität und die körperliche sowie die kognitive Leitungsfähigkeit der Patienten massiv beeinträchtigen und viele in den Rollstuhl zwingt. Insbesondere zum Krankheitsbeginn verläuft die Krankheit schubförmig, mit oftmals langen Pausen, in denen eine fast komplette Rückbildung der Symptome (Doppelbilder, Sensibilitäts- oder Bewegungsstörungen, Müdigkeit) erfolgen kann. Das fehlregulierte Immunsystem arbeitet jedoch „im Untergrund“ an der weitergehenden Zerstörung des ZNS. Getreu der Erkenntnis „Was im ZNS einmal verloren ist, kann nicht wieder hergestellt werden“ kommt es insbesondere in der Frühphase der chronischen, lebenslangen Erkrankung auf eine hohe Therapie-Compliance und –Adhärenz an. Dem tragen zahlreiche Entwicklungen der pharmazeutischen Industrie in enger Zusammenarbeit mit akademischen Einrichtungen und Patientenorganisationen Rechnung. Diesbezüglich führt Jahn beispielhaft aus: Forschung zum Verständnis der Immunpathogenese und Entwicklung zielgerichteter Therapien, Patientenfortbildung zur Erklärung der Erkrankung und der Notwendigkeit einer dauerhaften Therapie, Biomarker-Forschung zur Vorhersage von Krankheitsverläufen oder potenziellen Nebenwirkungen bestimmter Arzneimittel, Entwicklung neuer Darreichungsformen und moderner Applikationsgeräte. Basierend auf diesen Entwicklungen kann über die letzten Jahre eine Verbesserung der Patienten-Adhärenz festgestellt werden, die sich im wahrsten Sinne des Wortes für die Beteiligten (Patienten, Ärzte, Kostenträger, Arzneimittelhersteller) „auszahlen“ wird.

Seite 4/4

Berlin, 8. Oktober 2015/Th