

Jürgen Drewe,
Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie,
Universitätsklinik Basel

Zusammenfassung

Non-Adherence ist in der antiepileptischen Langzeit-Therapie von grosser Bedeutung. Sie kann zu einem Wirkungsverlust der medikamentösen Therapie führen. Eine verschlechterte Anfallskontrolle kann zu einer erhöhten Morbidität des Patienten (kognitive Störungen, medizinische Komplikation und psychosoziale Beeinträchtigungen) führen und erhöht die Kosten für das Gesundheitssystem.

Die Gründe für eine Non-Adherence sind komplex. Einige dieser Gründe werden genannt und Messinstrumente für die Einschätzung der Adherence werden dargestellt und diskutiert.

Für die Verbesserung der Adherence zentral sind die Anerkennung der Krankheit durch den Patienten sowie die Verbesserung seiner Kenntnisse über seine Krankheit, ihre Konsequenzen für sein Leben und Behandlungsmöglichkeiten der Krankheit. Dies erfordert eine intensive Kommunikation zwischen Arzt und Patient und wenn nötig den Einsatz spezieller psychoedukativer Programme. Zusätzliche Betreuungsnetzwerke können für spezielle Patientengruppen (Kinder, alte Patienten) sinnvoll sein.

Der Arzt kann mit seiner Therapiewahl die Adherence dadurch positiv beeinflussen, dass er die Therapie auswählt, die keine oder nur geringe unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs) oder Interaktionen erzeugt. Das Therapieschema sollte so einfach wie möglich gehalten werden. Die Anzahl der Medikamente und Medikamentendosen sollte so niedrig wie nötig gehalten werden, dazu sollten wenn möglich Retard-Präparate oder auch transdermale Systeme eingesetzt werden.

Epileptologie 2008; 25: 92 – 97

Schlüsselwörter: Compliance, Adherence, Adherence-Messung

Compliance | Adherence and Epilepsy

Non-Adherence is of great importance in the anti-epileptic long-term therapy. It can lead to a loss of effect of the drug therapy. This may result in an impaired seizure control that can lead to increased morbidity of the patient (cognitive disturbance, medical complication and psychosocial impairment) and costs for the health care system.

Reasons for non-adherence are complex. Some of these are mentioned and instruments for the assessment of adherence are described and discussed.

Essential for the improvement of adherence is the acceptance of the disease by the patient, as well as the enhancement of his knowledge of his disease, its consequences for his life and of the options of treatment. This requires an intensive communication between physician and patient and if necessary the use of special psychoeducative programmes. Additional care networks may be useful for special patient populations (children, elderly patients).

The physician can improve adherence by his choice of therapeutics by using that drug with no or minimal adverse effects and interactions in the particular patient. The therapeutic regime should be kept as simple as possible. The number of drugs and the number of drug doses should be kept as small as possible. If applicable, retard formulation or transdermal patches should be applied.

Key words: Compliance, adherence, adherence assessment

Compliance | adhérence et épilepsie

La non-adhérence pèse lourd dans le traitement antiépileptique au long cours. Elle peut diminuer l'efficacité de la thérapie médicamenteuse. Le contrôle moins efficace des crises peut exacerber la morbidité du patient (troubles cognitifs, complications médicales et entraves psychosociales) et générer un surcroît de coûts de santé.

Les raisons d'une non-adhérence sont complexes. L'article met en exergue certaines de ces raisons et fait une présentation commentée d'instruments de mesure servant à évaluer l'adhérence.

Pour améliorer l'adhérence, il est essentiel que le patient accepte sa maladie, qu'il la connaisse bien, qu'il sache quelles sont les conséquences pour sa vie future et quelles sont les options thérapeutiques disponibles. Un dialogue intense doit s'instaurer à cet effet entre le médecin et son patient, étayé au besoin par le recours à des programmes psycho-éducatifs spéciaux. Des réseaux de prise en charge parallèle peuvent s'avérer utiles pour des groupes de patients particuliers (enfants, patients âgés).

Par ses choix thérapeutiques, le médecin peut influencer l'adhérence positivement en optant par exemple

pour des traitements sans ou avec très peu d'effets secondaires médicamenteux (ESM). Le schéma thérapeutique devra être aussi simple que possible et n'utiliser que le strict minimum nécessaire de médicaments avec des dosages aussi faibles que possibles, les produits à effet retard ou les systèmes transdermiques étant à préférer quand l'option existe.

Mots clés: compliance, adhérence, mesure de l'adhérence

Einleitung

Eine medikamentöse Therapie kann nur dann eine mögliche Wirksamkeit entfalten, wenn die Patienten die vom Arzt verschriebenen Medikamente auch in der verordneten Weise (Dosis, zeitliches Einnahmeschema) einnehmen. Eine ordnungsgemäße Medikamenteneinnahme wird als Compliance oder auch Adherence bezeichnet. Dass insbesondere bei einer chronischen Therapie von einer vollständigen Compliance oder Adherence nicht ausgegangen werden kann, ist zunehmend allgemeines Wissen in der Medizin.

Obwohl sowohl der Begriff Compliance als auch der Begriff Adherence beide die ordnungsgemäße Medikamenteneinnahme beschreiben, unterscheiden sie sich doch in ihrer Sichtweise: Compliance repräsentiert einen direktiveren, paternalistischen Ansatz, der das strikte, passive Befolgen der ärztlichen Anweisungen beinhaltet. Weniger direktiv ist der Begriff der Adherence. Dieser sieht die ordnungsgemäße Medikamenteneinnahme als das Ergebnis verschiedener Faktoren, die ausdrücklich den Patienten und den behandelnden Arzt und ihre Interaktion in dem Entscheidungsprozess (therapeutische Allianz oder Vertrag) einschließen [1, 2]. Aufgrund der umfassenderen Sichtweise wird im Folgenden der Begriff der Adherence respektive der Non-Adherence (wenn keine Adherence vorliegt) verwendet.

Wie kann die Adherence gemessen werden?

Adherence von Patienten ist schwer zu messen. Sie wird teilweise als dichotom (entweder vorhanden oder nicht vorhanden) angegeben, wobei unterschiedliche Definitionen (Schwellenwerte) der Adherence zugrunde gelegt werden, zum Beispiel werden 70 %, 80 % oder 90 % der Tage mit korrekter Medikamenteneinnahme vorausgesetzt. Hierbei wird in der Regel nur die Tatsache der Medikamenteneinnahme berücksichtigt, nicht aber, ob die Einnahme auch in einem hinreichend engen Zeitabstand zum geplanten Einnahmezeitpunkt stattfand. Andererseits kann die Adherence sogar Werte über 100 % annehmen, wenn eine höhere Anzahl an Einnahmen als verordnet vorgenommen wurde.

Wie kann die Adherence bestimmt werden?

a) Befragungen der Patienten

Befragungen der Patienten hinsichtlich ihrer Medikamenteneinnahme sind sehr unzuverlässig und ergeben in der Regel optimistischere Schätzungen der Adherence. Patienten tendieren dazu, ihre eigene Adherence retrospektiv als besser einzuschätzen, als sie in Wirklichkeit war [3]. Ausserdem haben sie häufig Hemmungen, dem Arzt gegenüber einzugestehen, sich nicht an dessen Verordnung gehalten zu haben. Ein geeignetes Hilfsmittel für die Erfassung der Selbsteinschätzung des Patienten zu seinem Einnahmeverhalten und die Frage nach benutzten Hilfsmitteln ist der standardisierte „PESOS“-Fragebogen [4, 5].

b) Zählung der übriggebliebenen Medikamente

Dies ist eine sehr unsichere Methode. Sie beweist zwar Non-Adherence, wenn mehr Dosen zurückgegeben werden als bei Adherence möglich ist, aber Adherence kann nicht bewiesen werden. Eine Manipulation ist leicht möglich.

c) Überprüfung der eingelösten Rezepte

Unter Studienbedingungen möglich, ist aber selbst im positiven Falle kein Beweis der Adherence.

d) Medikamentenspiegel-Bestimmungen

Die Messung der Medikamenten-Konzentration der Antiepileptika (AE) ist ebenfalls nur eingeschränkt als Messmethode der Adherence und der Therapiekontrolle zu verwenden [6]. Eine Einzelbestimmung ist zum Nachweis einer Non-Adherence nicht tauglich, es sei denn, die gemessene Medikamentenkonzentration ist sehr niedrig oder Null. Ein Unterschied von mehr als dem Faktor 2 zwischen zwei Konzentrationsbestimmungen (Fusspunktbestimmungen) ist verdächtig für eine Non-Adherence [7], wobei andererseits geringe Unterschiede zwischen zwei Blutbestimmungen im Gegenzug keine Adherence beweisen. Dieses gilt auch wegen des Phänomens der „white coat adherence“, einer verbesserten Einnahme in den Tagen unmittelbar vor dem nächsten Arztbesuch [2, 8, 9]. Da die Beziehung der Medikamentenkonzentrationen zum Effekt nicht für alle AE etabliert ist [6], schränkt dies zusätzlich die Möglichkeit des Arztes ein, mit Hilfe von Blutspiegelmessungen die Therapie zu optimieren [10]. Eine Folge dieser Unsicherheiten kann eine bei ausbleibendem Behandlungserfolg tendenziell inadäquate Dosiserhöhung und eine erhöhte Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen sein. Gute Ergebnisse der Medikamentenspiegel-Messungen für die Therapieoptimierung sind für verschiedene AE dokumentiert [6].

e) Elektronisches Einnahmemonitoring

Als Goldstandard der Messung der Adherence wird

häufig das elektronische Einnahmemonitoring („medication event monitoring system“, MEMS; Firma AARDEX, Schweiz, www.aardexgroup.com) verwendet. Bei dieser indirekten Methode zur Messung der Adherence werden die Medikamente in verschlossenen Behältern abgegeben, deren Deckel Tag und Zeit des Öffnens registrieren. Dies ist die genaueste Methode der Messung der Adherence, aber aufgrund der damit verbundenen Kosten nur für klinische Studien und nicht für die Praxis geeignet. Auch diese Methode kann aber eine Adherence nicht beweisen: Patienten können schliesslich Medikamente entnehmen ohne sie einzunehmen.

f) Kontrollierte Einnahme

Bei der kontrollierten Einnahme wird die Medikamenteneinnahme direkt beobachtet (Einnahme unter Sichtkontrolle). Diese Methode ist sehr sicher, aber kann nur in klinischen Studien eingesetzt werden und ist für den Praxisgebrauch ungeeignet.

g) Einnahmetagebuch

Kein gutes Instrument zur Messung der Adherence, kann aber möglicherweise bei geeigneten Patienten die Adherence verbessern.

h) Monitoring des klinischen Behandlungserfolges

Ist nur ein indirekter Hinweis auf eine gute Adherence. Kann insbesondere bei episodischen Erkrankungen auch durch andere Faktoren bedingt sein.

Welches sind die untersuchten Faktoren, die eine Adherence verhindern?

Die Ursachen sind sehr komplex (siehe **Tabelle 1**):

In klinischen Studien ist die Adherence in der Regel um 80 % oder sogar höher. Diese guten Werte werden aber nur unter Studienbedingungen erzielt, bei denen Patienten eine sehr intensive Beachtung und Betreuung erfahren. Unter Praxisbedingungen ist die Adherence in der Regel tiefer. Benner et al. [11] konnten in einer retrospektiven Untersuchung bei 34'501 älteren Patienten zeigen, dass schon sechs Monate nach Behandlungsbeginn mit HMG-CoA Reduktase-Inhibitoren etwa 50 % der Patienten ihre Behandlung beendeten.

Gründe für eine unzureichende Adherence

In einer Review über 76 Studien, bei denen die Adherence im Rahmen von klinischen Studien mit Hilfe von MEMS bestimmt worden war, konnten Claxton et al. [12] zeigen, dass eine durchschnittliche Adherence im beobachteten Studienzeitraum von 71 % ± 17 % vorlag. Diese verminderte sich signifikant mit der Anzahl der verabreichten Dosen pro Tag von 79 % ± 14 %, wenn nur

Tabelle 1: Faktoren, die die Adherence verschlechtern

Adherence-vermindernde Faktoren

Art der Erkrankung

- Chronische Erkrankung
- Geringe, akute Krankheitssymptome
- Asymptomatische Erkrankung

Medikamenten-bezogene Gründe

- Viele unterschiedliche Medikamente resp. -Dosen
- Komplizierte Einnahme-Schemata
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen
- Interaktionen

Patienten-bezogene Gründe

- Persönlichkeitsstörung, Depression
- Mangelnde Krankheitseinsicht (Negierung)
- Mangelndes Verständnis der Medikamentenwirkung
- Mangelndes Vertrauen in die Behandlung
- Unzureichendes Betreuungsnetzwerk (Kinder, alte Patienten)
- Nicht wahrgenommene Konsultationen

Arzt-Patienten Verhältnis

- Direktives Verhältnis
- Keine Thematisierung der Adherence und der Probleme der Arzneimitteleinnahme

eine Dosis eingenommen wurde, und auf 51 % ± 20 %, wenn vier Dosen verabreicht wurden. Grosse Unterschiede wurden auch zwischen den verschiedenen therapeutischen Gebieten beobachtet. Die höchste Adherence wurde bei der zytostatischen Behandlung (mittlere Adherence von 80 %), die niedrigste bei der Behandlung der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (51 %) beobachtet. Studien aus der Epileptologie [1, 9, 13] zeigten eine mittlere Adherence von 70 % (Spannweite von 46-88 %). In klinischen Studien erhalten Patienten eine erhöhte Aufmerksamkeit und Ansprache. Aus diesen Gründen ist zu erwarten, dass in der täglichen Praxis die Adherence tiefer ist als in den klinischen Studien.

a) Adherence und Überzeugungen des Patienten

Die Gründe für eine Non-Adherence sind vielfältig (siehe **Tabelle 1**). Sie umfassen Krankheits-, Medikamenten- und Patienten-bezogene Faktoren sowie Faktoren aus dem Arzt-Patienten-Verhältnis. Manche Patienten vergessen einfach, die Medikamente einzunehmen, obwohl sie motiviert sind. Epilepsie führt zum Teil per se zu kognitiven Störungen, was diesen Faktor noch verstärkt. Andere Patienten haben keine adäquaten Vorstellungen über den Krankheitsverlauf und die Wirkungsweise ihrer Medikation. Zum Beispiel missinterpretieren sie eine akute Anfallsfreiheit als Heilung ihrer

Krankheit und setzen eigenständig die Medikation ab. Bei Migräne-Patienten konnte gezeigt werden, dass neben Medikamenten-bezogenen Gründen auch die subjektive Vorstellung der Patienten über die Medikamentenwirkungen oder Nebenwirkungen eine wichtigere Rolle bei der Adherence bei der prophylaktischen Therapie spielt als sozio-demographische Faktoren [14]. Weitere Gründe sind das Leugnen und Anerkennen, dass sie eine Krankheit haben (insbesondere Jugendliche) und daher ihre Weigerung, Medikamente zu nehmen. Komplizierte Medikamenteneinnahme-Schemata reduzieren ebenfalls die Compliance [1].

Einer der wichtigsten Gründe für die Non-Adherence sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAWs).

Zu ähnlichen Ergebnissen hinsichtlich der Risikofaktoren für Non-Adherence kommen auch Buck et al. [15] bei der Befragung von 696 Patienten mit Epilepsie. In der univariaten Analyse konnte eine signifikante Assoziation demonstriert werden zwischen der Non-Adherence und dem Alter, dem Gefühl der Wirksamkeit der Medikation, dem Vorhandensein von UAWs der AE, der Regelmässigkeit des Arztbesuches wegen der epileptischen Erkrankung und der Einfachheit, mit dem behandelnden Arzt über die Erkrankung sprechen zu können. Starke Prädiktoren in der multivariaten Analyse für eine Non-Adherence waren das Gefühl, dass die AE teilweise oder überhaupt nicht wirksam seien, ferner ein jungliches Alter sowie eine Monotherapie.

b) Adherence und soziodemographische Daten der Patienten

Asadi-Pooya untersuchte bei 181 Familien mit Kindern mit Epilepsie (mittleres Alter $7 \pm 4,6$ J) die Adherence und konnte zeigen, dass eine zufriedenstellende aufgrund von Befragung (Eltern/Patient) ermittelte Adherence bei etwa 72,4% der Patienten erreicht wurde [16]. Diese war nicht von der Etiologie, der Krankheitsdauer, dem Alter der Patienten oder dem Bildungsgrad der Eltern, dem Wohnort beeinflusst. Patienten mit einer schlechten Adherence hatten aber signifikant ältere Mütter, als die adhären Patienten. Ebenso sank mit steigender Familiengrösse die Adherence signifikant, was vermutlich beides auf ein schlechteres, die medikamentöse Therapie stützendes Betreuungsnetzwerk zurückzuführen ist.

Die Hauptgründe für die Non-Adherence waren in dieser Studie: unerwünschte Arzneimittel-Wirkungen (UAWs) (Benommenheit und gastrointestinale UAWs) bei 7,5 % der Gruppe der nicht-adhären Patienten. Der Rest (92,5 %) gab eine persönliche Entscheidung hinsichtlich der Vor- und Nachteile ihrer antiepileptischen Therapie an, oder sie negierten die Krankheit im Rahmen ihrer persönlichen Bewältigungsstrategie. Auch eine positive Familienanamnese mit Epilepsie („Gewöhnung“) verschlechterte die Adherence der Patienten. Patienten mit einer positiven Familienanamnese hatten signifikant öfter ein nicht-adhären Verhalten

als die mit negativer Familienanamnese (32,8 vs 18,3 %). Auch die Auswahl der Medikamente hatte in dieser Untersuchung einen Einfluss auf die Adherence.

Bei jugendlichen Patienten mit neu entdeckter Epilepsie war die 1-Monats-Adherence bei etwa 79 % [17], wobei diese nur über den kurzen Zeitraum von einem Monat mit Hilfe des MEMS-Systems gemessen wurde. Während dieses Zeitraumes nahm die Adherence leicht aber kontinuierlich ab. Die Adherence war höher bei den Kindern, deren Eltern verheiratet waren und einen höheren sozioökonomischen Status hatten. Keine Korrelation war gefunden worden mit dem Geschlecht und Alter der Kinder, sowie dem Epilepsie-Typ, der verschriebenen Medikation, der Anfallshäufigkeit.

c) Behandlungsdauer und Anzahl der Medikamentendosen

Cramer et al. [18] zeigten durch Befragungen von 661 Patienten, dass die Anzahl der verschriebenen Dosen ein signifikanter Prädiktor für das Vergessen der Medikamenteneinnahme und für das Auftreten von epileptischen Anfällen nach Einnahmeunterbrechungen war: Non-Adherence wurde von 71 % der befragten Patienten, ein epileptischer Anfall unmittelbar nach einer Einnahmeunterbrechung wurde von den 45 % der Patienten angegeben. Weiterhin konnten die Autoren zeigen, dass jede Steigerung der Dosisfrequenz eine deutliche Steigerung der Non-Adherence-Rate bewirkte, und dass eine Einnahmedauer > 5 Jahre mit einer signifikant höheren Non-Adherence-Rate verknüpft war.

d) Auswahl der AE-Medikation

Vergleichende Erhebungen der Adherence-Rate für AE sind selten. Für einige neuere AE konnten Chung et al. [19] bei 479 Patienten zeigen, dass die Haltequote (Prozentsatz der Patienten, die die Therapie nach zwei Jahren noch fortgesetzt haben, verglichen mit denen, die vorzeitig die Therapie abgebrochen haben) deutlich unterschiedlich war: Über einen Zeitraum von zwei Jahren war die Haltequote am höchsten mit Lamotrigin (74,1 %), gefolgt von Zonisamid (60,2 %), Oxcarbazepin (58,8 %), Levetiracetam (53,6 %) und Topiramate (44,2 %). Die Hauptgründe für die Therapieabbrüche waren ein mangelnder Effekt (29,5 %) und sedierende UAWs (20,5 %), meist innerhalb der ersten sechs Monate der Therapie. Für einzelne AE wurden als weitere Gründe für den Therapieabbruch noch spezielle UAWs genannt: Verhaltensstörung und Irritabilität (Levetiracetam), Rash (Lamotrigin und Oxcarbazepin), Nausea (Oxcarbazepin und Zonisamid), Hyponatriämie (Oxcarbazepin) und Nierensteine (Topiramate und Zonisamid).

e) Erfahrung der Folgen der Non-Adherence

Wird während der Langzeiteinnahme vom Patienten die Erfahrung gemacht, dass eine vergessene Medikamenteneinnahme zu keinem zwangsläufigen Anfall führt, so hat dies einen negativen Effekt auf die Medikamenten-Adherence. Die Wahrscheinlichkeit solcher Er-

fahrungen ist wegen des auch unter Plazebo-Therapie zum Teil nur episodenhaften Auftretens von epileptischen Anfällen bei Langzeittherapie mit AE recht gross.

Folgen einer schlechten Adherence

Eine schlechte Adherence führt in der Regel zu einem reduzierten Behandlungserfolg, zu zusätzlicher Morbidität und Mortalität. Für die USA wurde geschätzt, dass sich die Kosten der durch schlechte Adherence verursachten zusätzlichen Hospitalisationen auf 33-69 Mrd US \$ pro Jahr belaufen [2].

Folgen einer Non-Adherence können epileptische Anfälle sein. Da epileptische Anfälle auch bei unbehandelten Epileptikern nur intermittierend auftreten, sind sie bei Non-Adherence nicht zwingend zu erwarten, aber dennoch wahrscheinlicher.

Specht et al. [20] konnten zeigen, dass bei 43 % von 61 postiktal abgenommenen Blutproben die Konzentrationen so niedrig waren, dass dies indikativ für eine Non-Adherence war. In einer Querschnittsstudie zeigten Jones et al. [17], dass Patienten mit schlechter Compliance häufiger Krampfanfälle hatten, aber andererseits stärker an die Notwendigkeit ihrer AE-Medikation glaubten. Sie zeichneten sich zudem durch eine erhöhte psychologische Morbidität aus und stellen vermutlich eine vulnerable Subpopulation dar, die vermutlich von einem psychologischen Support profitieren würden. In einer weiteren Studie in 661 Patienten konnten Cramer et al. [21] zeigen, dass etwa 71 % der Patienten gelegentlich eine Dosis vergessen hatten und 45 % der Patienten im Anschluss an eine solche Auslassung eine epileptische Episode hatten.

Adherence-Probleme sind vermutlich auch eine (Mit-)Ursache bei therapierefraktären Epilepsien. So konnten Buelow und Smith [3] bei etwa der Hälfte von 25 Patienten mit therapierefraktärer Epilepsie zeigen, dass sie, obwohl sie subjektiv von sich selber die Vorstellung einer guten Adherence hatten, mit Hilfe der von MEMS kontrollierter Medikamenteneinnahme eine unzureichende Adherence demonstrierten.

Wie kann die Adherence verbessert werden?

Es konnte gezeigt werden, dass ein erleichterter Zugang zur ärztlichen Betreuung und Beratung (verlängerte Öffnungszeiten, verkürzte Wartezeiten), verbesserte Arzt-Patienten-Kommunikation, verbesserte Information des Patienten über die Erkrankung, ihre Folgen und ihre Behandlung geeignet sind, die Adherence bei chronischen Erkrankungen zu erhöhen [22, 23].

Probleme der Non-Adherence (insbesondere nicht-adäquate Vorstellungen über den Krankheitsverlauf und die Therapie) sollten direkt adressiert und mit dem Patienten diskutiert werden. Speziell sollten auch etwaige UAWs angesprochen und bei Vorhandensein die

Dosierung der Therapie entweder angepasst oder Therapiealternativen diskutiert werden. Diese Diskussion mit dem Patienten ist sicherlich bei Behandlungsbeginn nötig, aber sie muss regelmässig wiederholt respektive verstärkt werden.

Spezifische psychoedukative Programme zur Verbesserung der Kenntnisse von Epilepsie-Patienten über ihre Erkrankung, ihre Behandlung und Konsequenzen sowie zur Verbesserung der Coping-Strategien und des Selbstvertrauens der Patienten haben in zwei randomisierten kontrollierten Studien ihre Wirksamkeit erwiesen im Sinne einer Verbesserung des epilepsiebezogenen Wissens sowie einer signifikanten Verbesserung der medikamentösen (mittels AED-Serumspiegeln geschätzten) Adherence [24, 25].

Ein wichtiges Mittel zur Erhöhung der Adherence ist, bei Auswahl der Therapie möglichst einfache Behandlungsschemata zu etablieren, und wenn möglich, die Einnahmehäufigkeit zu reduzieren (zum Beispiel Retard-Formen, transdermale Pflaster). Dosierungshilfen, Einnahmekalender oder Einnahmerituale können ebenfalls die Adherence verbessern. Als Beispiel sei hier der Wechsel von einer schnell freisetzen Form von Valproat auf eine retardierte Formulierung angeführt. Dieser resultierte zum Beispiel in einer signifikanten Verlängerung des krampffreien Intervalls sowie in einer Reduktion der berichteten Nebenwirkungen bei 2031 Patienten, was als indirekter Hinweis auf eine verbesserte Adherence interpretiert wurde [26]. Die Adherence wurde mit Hilfe eines vom Patienten auszufüllenden Fragebogens erhoben.

Messungen der Adherence können im Einzelfall angezeigt sein, insbesondere bei therapierefraktären Patienten.

Referenzen

1. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML et al. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989; 261: 3273-3277
2. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-497
3. Buelow JM, Smith MC. Medication management by the person with epilepsy: perception versus reality. *Epilepsy Behav* 2004; 5: 401-406
4. Specht U. Medikamenten-Compliance bei Epilepsie. *Nervenarzt* 2008; 79: 662-668
5. May TW, Pfäfflin M, Thorbecke R et al. PESOS-Fragebogen für Menschen mit Epilepsie – Psychometrische Eigenschaften der Skalen zur Beeinträchtigung durch die Epilepsie und zu emotionalen Aspekten der Lebensqualität. *Z Epileptol* 2004; 17: 287-300
6. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: A position paper by the sub-commission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; Apr 3 epub ahead of print
7. Leppik IE. Laboratory tests. In: Engel JJ, Pedley TA (eds): *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincourt-Raven, 1997: 811-817
8. Feinstein AR. On white-coat effects and the electronic monitoring of compliance. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1377-1378

9. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1509-1510
10. Modi AC, Morita DA, Glauser TA. One-month adherence in children with new-onset epilepsy: white-coat compliance does not occur. *Pediatrics* 2008; 121: e961-966
11. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002; 288: 455-461
12. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Ther* 2001; 23: 1296-1310
13. Cramer J, Vachon L, Desforges C, Sussman NM. Dose frequency and dose interval compliance with multiple antiepileptic medications during a controlled clinical trial. *Epilepsia* 1995; 36: 1111-1117
14. Hedenrud T, Jonsson P, Linde M. Beliefs about medicines and adherence among Swedish migraineurs. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 39-45
15. Buck D, Jacoby A, Baker GA, Chadwick DW. Factors influencing compliance with antiepileptic drug regimes. *Seizure* 1997; 6: 87-93
16. Asadi-Pooya AA. Drug compliance of children and adolescents with epilepsy. *Seizure* 2005; 14: 393-395
17. Jones RM, Butler JA, Thomas VA et al. Adherence to treatment in patients with epilepsy: associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure* 2006; 15: 504-508
18. Cramer JA. Relationship between medication compliance and medical outcomes. *Am J Health Syst Pharm* 1995; 52: S27-29
19. Chung S, Wang N, Hank N. Comparative retention rates and long-term tolerability of new antiepileptic drugs. *Seizure* 2007; 16: 296-304
20. Specht U, Elsner H, May TW et al. Postictal serum levels of antiepileptic drugs for detection of noncompliance. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 487-495
21. Cramer JA, Glassman M, Rienzi V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav* 2002; 3: 338-342
22. Patton K, Meyers J, Lewis BE. Enhancement of compliance among patients with hypertension. *Am J Manag Care* 1997; 3: 1693-1698
23. Ran MS, Xiang MZ, Chan CL et al. Effectiveness of psychoeducational intervention for rural Chinese families experiencing schizophrenia – a randomised controlled trial. *Soc Psychiatr Psychiatr Epidemiol* 2003; 38: 69-75
24. May TW, Pfäfflin M. The efficacy of an educational treatment program for patients with epilepsy (MOSES): results of a controlled, randomized study. *Modular Service Package Epilepsy. Epilepsia* 2002; 43: 539-549
25. May TW, Pfäfflin M. Psychoeducational programs for patients with epilepsy. *Dis Manage Health Outcomes* 2005; 13: 185-199
26. Doughty J, Baker GA, Jacoby A, Lavaud V. Compliance and satisfaction with switching from an immediate-release to sustained-release formulation of valproate in people with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 710-716

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Jürgen Drewe

Abteilung für Klinische Pharmakologie & Toxikologie

Universitätsspital Basel

Hebelstr. 2

CH 4031 Basel

Tel. 0041 61 2653848

Fax 0041 61 2658581

juergen.drewe@unibas.ch