

Herzinfarktstudie belegt niedrige Therapietreue nach Spitalentlassung

Medikamentöse Sekundärprävention nach Myokardinfarkt

Carola A. Huber^a, Thomas Rosemann^b

^a Dr., MPH, Versorgungsforscherin, Helsana-Gesundheitswissenschaften;

^b Prof. Dr. Dr. med. Thomas Rosemann, Direktor des Instituts für Hausarztmedizin, Universität Zürich

Eine leitliniengerechte medikamentöse Therapie, insbesondere in der Sekundärprävention wie der Nachsorge nach einem Myokardinfarkt, ist ein zentrales Qualitätskriterium der Gesundheitsversorgung. Eine neue Studie konnte erstmals aktuelle Real-Life-Daten über die medikamentöse Therapietreue von Herzinfarktpatienten für die Schweiz vorlegen.

Herz-Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache weltweit [1]. Klinische Studien konnten zeigen, dass sich das Risiko eines Reinfarkts sowie die Mortalität von Patienten nach einem akuten Myokardinfarkt (MI) durch die «Duale Anti-Plättchen-Therapie» (DAPT) mit ASS und einem Thienopyridin, durch den Einsatz von Lipidsenkern, «Angiotensin Converting Enzyme»-Hemmern (ACEs) oder Angiotensinrezeptorblockern (ARBs) und Betablockern signifikant reduziert [2–4].

Demzufolge empfehlen internationale Leitlinien die kontinuierliche Einnahme dieser medikamentösen Sekundärprävention aus allen fünf Wirkstoffklassen nach einem Myokardinfarkt für mindestens ein Jahr [2, 3]. Dessen ungeachtet zeigten internationale Studien jedoch eine unzureichende Adhärenz in Bezug auf diese Evidenz-basierten Therapieempfehlungen bei MI-Patienten im klinischen Alltag. Valide Daten über die aktuelle Versorgungssituation bei Patienten nach einem Myokardinfarkt liegen in der Schweiz kaum vor. Informationen über den Anteil der adhären-ten MI-Patienten, die Dauer der Befolgung der Therapieempfehlungen sowie deren Prädiktoren fehlen; ebenso Schweizer Real-Life-Daten bezüglich des Einflusses der Medikamenten-Adhärenz auf das Reinfarktrisiko und die Mortalität bei Schweizer Patienten.

Résumé

Un traitement médicamenteux conforme aux lignes directrices, en particulier dans la prévention secondaire comme le suivi après un infarctus du myocarde, est un critère de qualité central des soins de santé. Pour la première fois, une récente étude a permis de présenter des données «Real-Life» actuelles (issues de la vie réelle) sur l'observance médicamenteuse des patients ayant subi un infarctus du myocarde en Suisse.

Les analyses de plus de 4000 patients hospitalisés ont révélé que la plupart de patients présentant un taux d'observance élevé faisaient partie de ceux qui devaient prendre de l'aspirine ou un autre inhibiteur de la coagulation sanguine comme le ticagrelor, le prasugrel ou le clopidogrel. Pour d'autres médicaments comme les statines ou les inhibiteurs de l'ECA, une observance irrégulière a été constatée chez environ le quart, voire la moitié des patients.

Dans l'ensemble, cette analyse approfondie des données «Real-World» montre que le pourcentage de patients prenant les principaux médicaments dans la prévention secondaire après un infarctus du myocarde pendant au moins un an est significativement plus faible que ce que les effets secondaires des médicaments respectifs pourraient expliquer. Il s'agit là d'un indicateur clair que le respect des lignes directrices est nettement inférieur à ce qu'il devrait être.

Die Studie misst die medikamentöse Therapietreue

Die vorliegende Studie beabsichtigte daher, diese Datenlücke auf der Grundlage einer «Real-World-Data-Analyse» zu schliessen [5]. Autoren der Helsana-Gesundheitswissenschaften und des UniversitätsSpitals Zürich werteten hierzu anonymisierte Daten der Helsana von über 4000 Patienten aus, die aufgrund der Diagnose «akuter Myokardinfarkt» zwischen 2012 und 2015 hospitalisiert worden waren. Anhand der vergüteten Bezüge der Medikamente konnte abgeleitet werden, wie therapietreu (adhärent) die Patienten nach der Entlassung sehr wahrscheinlich waren. Medikamentöse Adhärenz wurde dabei als prozentualer Anteil der bezogenen Tagesdosen über ein Jahr hinweg gemessen und in die oben genannten Arzneimittel-

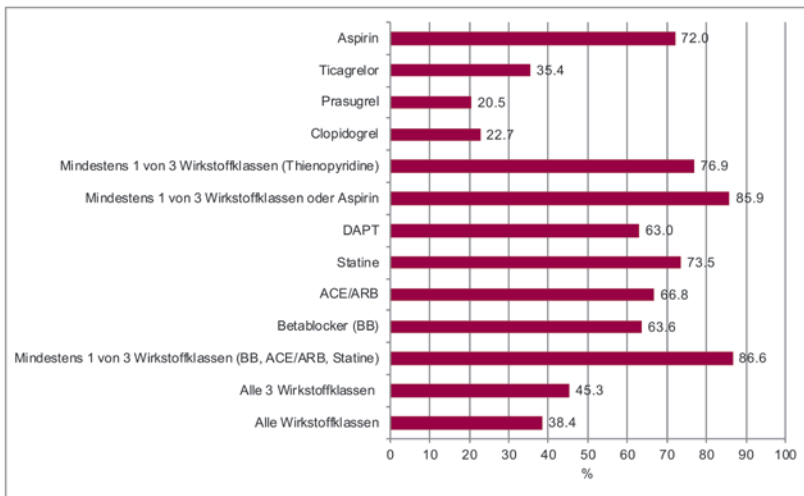


Abbildung 1: Medikamentenbezug innerhalb von 30 Tagen nach der Spitalentlassung von Patienten mit Herzinfarkt.

klassen unterteilt. Das heisst, als «adhärent» wurden diejenigen Patienten definiert, die innerhalb von 12 Monaten genug von den Medikamenten (5 Wirkstoffklassen) bezogen, um während mindestens 80 Prozent des Zeitraums die tägliche Dosis gemäss internationalen Leitlinien korrekt einzunehmen [6, 7]. Insgesamt zeigten die Studienresultate eine relativ geringe Adhärenz zu den Leitlinien. Während der Bezug der jeweiligen Arzneimittelklassen innerhalb von 30 Tagen nach Spitalentlassung noch von den meisten Patienten beobachtbar war (Abb. 1), nahm offenbar ein beträchtlicher Anteil an Herzinfarktpatienten die zur Sekundärprävention empfohlenen Medikamente nach der Spitalentlassung nicht mehr regelmässig über ein Jahr ein. Der grösste Anteil an Patienten (88%) mit einer hohen Adhärenz respektive Therapietreue (definiert als «Medication Possession Ratio [MPR]» von mindestens 80%) fand sich unter denjenigen, die Aspirin oder einen anderen Blutgerinnungshemmer wie

Ticagrelor, Prasugrel oder Clopidogrel nehmen sollten. Bei anderen Arzneimitteln wie Statinen oder ACE-Hemmern hielt sich rund ein Viertel bis die Hälfte der Patienten nicht an die regelmässige Einnahme. Eine hohe Adhärenz wurde in Bezug auf die ACEs/ARBs gerade von 53% der Patienten erreicht. Höher war der Anteil der Patienten mit hoher Adhärenz bei den Statinen; hier erreichten immerhin 77% der Herzinfarktpatienten eine mindestens 80%ige Abdeckung innert des ersten Jahres nach dem Ereignis (Tab. 1).

Geringe Therapietreue bei Kombinationen

Die Leitlinien sehen insbesondere die Kombination aus DAPT, Lipiden und ACEs/ARBs vor. Betrachtet man die Patientengruppe, die drei oder mehr verschiedene Wirkstoffe erhielten, zum Beispiel Statine, Betablocker und ACE-Hemmer plus DAPT, war die Leitlinienadhärenz mit nur rund 4,5 bis 7% sehr gering. Allerdings ist hier zu berücksichtigen, dass dieser Effekt insbesondere auf die geringe Verschreibung von Betablockern zurückzuführen ist, was oft medizinisch begründet ist. Ferner zeigten die Analysen, dass die Leitlinienadhärenz insbesondere bei älteren Patienten gering war: Bei den über 85-jährigen Herzinfarktpatienten war der Anteil der Adhärenzen auffallend niedrig, und dies in allen Wirkstoffgruppen. Zudem konnten Geschlechterunterschiede bei der Therapietreue beobachtet werden: Frauen hielten sich eher an die Einnahme von Betablockern als Männer, schnitten aber bei der Statineinnahme schlechter ab. Ein wichtiger Aspekt der Studie ist auch die Tatsache, dass man die Auswirkungen der Adhärenz auf Reinfarkte und die Mortalität untersucht hat und eben nicht nur das Surrogat der «Adhärenz». Hier zeigte sich – mit deutlichen Unterschieden zwischen den pharmakologischen Substanzklassen – ein erheblicher und signifikanter Einfluss der medikamentösen Therapietreue. Insbesondere die Statine sind hier in der adhärennten Gruppe mit einer Hazard Ratio von 0,59 (95% CI: 0,45–0,77) für die Gesamtmortalität und 0,54 (95% CI: 0,43–0,68) für Major Cardiovascular Events (MACE) hervorzuheben.

Nachsorge ist zu verbessern

Insgesamt zeigte diese umfangreiche Real-World-Datenanalyse, dass der Prozentsatz von Patienten, der für mindestens ein Jahr die zentralen Medikamente in der Sekundärprävention nach einem Myokardinfarkt, wie DAPT oder Statine, einnimmt, deutlich geringer ist, als dies durch die jeweiligen Medikamentennebenwirkungen zu erklären wäre. Dies wiederum ist ein

Tabelle 1: Medikationsadhärenz nach Spitalentlassung, definiert als sogenannter «Medication Possession Ratio (MPR)» mit einem Cut-off point von $\geq 80\%$.

Bezogene Medikamente	Tiefe Adhärenz	Hohe Adhärenz
	MPR «0–79%»	MPR « $\geq 80\%$ »
	N (%)	N (%)
Wirkstoffklassen		
Clopidogrel, Prasugrel, Ticagrelor oder Aspirin	517 (11,9)	3832 (88,1)
DAPT	2069 (47,6)	2280 (52,4)
Statine	1023 (23,5)	3326 (76,5)
ACE/ARB	2059 (47,3)	2290 (52,7)
Betablocker	3831 (88,1)	518 (11,9)
Alle drei Wirkstoffgruppen (BB, ACE/ARB, Statine)	4051 (93,1)	298 (6,9)
Alle fünf Wirkstoffgruppen	4159 (95,6)	190 (4,4)

starker Hinweis darauf, dass die Leitlinienadhärenz deutlich geringer ausfällt, als es wünschenswert wäre. Erwähnenswert ist auch, dass die Leitlinienadhärenz bei Patienten in Managed-Care-Modellen deutlich höher war.

Dieses Ergebnis überrascht, da eine mangelnde Therapietreue gemäss dem aktuellen Wissensstand aus klinischen Studien einen erheblichen Einfluss auf das Reinfarktrisiko und die Mortalität der Patienten hat. Dies wurde in der Studie ebenfalls durch die Auswertung der MACEs und der Gesamtmortalität in Bezug auf die einzelne Substanz- und Adhärenzklassen bestätigt. Es ist jedoch bei der Dateninterpretation zu beachten, dass es sich hierbei um einen indirekten Rückschluss auf die Medikamenteneinnahme handelt und dass die analysierten Daten Limitationen aufweisen. So beinhalten sie beispielsweise keine Angaben zu Nebenwirkungen, welche bestimmte Patienten davon abgehalten haben könnten, sich an die regelmässige Einnahme gewisser Medikamente zu halten. Ein geringer Anteil der Medikation konnte zudem nicht in der Abrechnungsdatenbank aufgefunden werden, weil die Rechnung nicht eingereicht wurde. Den Anteil erachten wir allerdings in dieser Patientengruppe als gering, und er erklärt keinesfalls die insgesamt ernüchternden Ergebnisse, die eine medikamentöse Unterversorgung von Patienten nach einem Herzinfarkt nahelegen. Die genauen Ursachen für die offenbar niedrige Adhärenz können aus den vorhandenen Daten zwar nicht abgeleitet werden, dennoch sind mehrere beeinflussende Faktoren zu vermuten:

- **Nebenwirkungen:** Es gibt gute Gründe, auf bestimmte Medikamente in bestimmten Situationen zu verzichten, zum Beispiel den Einsatz von Blutverdünnern bei einem hohem Risiko für Blutungen.
- **Polypharmazie:** Der behandelnde Arzt muss manchmal – gemeinsam mit dem Patienten – Prioritäten setzen, weil ein Patient mit zusätzlichen Erkrankungen sonst zu viele Medikamente einnehmen müsste (Polypharmazie), was der Gesundheit abträglich wäre. Der Verzicht auf Medikation kann also auch Ausdruck von hochqualitativer Versorgung sein.
- **Schnittstellen:** Die Medikation nach einem Herzinfarkt wird in der Regel direkt im Spital begonnen, erst dann betritt der Patient das ambulante Setting und sucht den Hausarzt und/oder den niedergelassenen Kardiologen auf. Verschiedene Gruppen sind daher an der Herzinfarktnachsorge beteiligt, so dass eventuell der Austausch über die Gründe für und gegen eine Medikation an den Schnittstellen unzureichend ist.

- **Medialer Einfluss:** Die weite Verbreitung von Dr. Google sowie anderer medialer Ströme (TV-Berichte) beeinflussen die Patienten heutzutage immer deutlicher. So wäre es denkbar, dass einige Patienten aufgrund kritischer Beiträge die Einnahme gewisser Wirkstoffe verweigern.
- **Arzt-Patienten-Kommunikation:** Mangelhafte Kommunikation zwischen Patient und Arzt sowie fehlende Aufklärung können zudem eine zentrale Rolle spielen. Denn ob eine Medikation genommen wird, ist ein Zusammenspiel von Arzt und Patient. Vielleicht kennen die Patienten den Nutzen der Medikamente nicht ausreichend, bzw. es wird sich nicht genügend darüber ausgetauscht, insbesondere vor dem Hintergrund der vielen Beteiligten. Massnahmen wie Erinnerungsnachrichten auf das Handy oder Anrufe könnten eventuell helfen, die Therapietreue zu verbessern.

Auch wenn Abrechnungsdaten eine Vielzahl von Limitationen aufweisen, reflektieren sie damit die Versorgungsabläufe sehr transparent und geben Anlass zur Diskussion, welche Interventionen es braucht, um die Adhärenz auf Arzt- und Patientenseite zu erhöhen. Eine derartige Intervention könnte ein gezieltes Qualitätsmonitoring auf Basis der Routinedaten aus den elektronischen Krankenakten sein, wie dies einige ärztliche Netzwerke mittlerweile etabliert haben.

Literatur

- 1 Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: Epidemiological update 2016. *Eur Heart J.* 2016;37(42):3232–45.
- 2 Roffi M, Patrono C, Collet J-P, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267–315.
- 3 Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2018;39(2):119–77.
- 4 Darling CE, Fisher KA, McManus DD, et al. Survival after hospital discharge for ST-segment elevation and non-ST-segment elevation acute myocardial infarction: a population-based study. *Clin Epidemiol.* 2013;5:229–36.
- 5 Huber CA, Meyer MR, Steffel J, Blozik E, Reich O, Rosemann T. Post-Myocardial Infarction (MI) Care: Medication Adherence for Secondary Prevention after MI in a Large Real-World Population. *Clinical Therapeutics.* 2019;41(1):107–17.
- 6 Andrade SE, Kahler KH, Frech F, Chan KA. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15(8):565–74; discussion 575–7.
- 7 Hess LM, Raebel MA, Conner DA, Malone DC. Measurement of adherence in pharmacy administrative databases: A proposal for standard definitions and preferred measures. *Ann Pharmacother.* 2006;40(7–8):1280–8.

Beachten Sie zu diesem Thema auch das «Zu guter Letzt» von Hans Stalder auf Seite 790 in dieser Ausgabe.

Korrespondenz:
 Dr. Carola A. Huber, MPH
 Gesundheitswissenschaften
 Helsana
 Postfach
 CH-8081 Zürich
 carola.huber[at]helsana.ch