

Læger bør øge fokus på medicinadhærens blandt kronisk syge

Sandra Søgaard Tøttenborg, Marie Topp, Truls Sylvan Ingebrigtsen & Peter Lange

Medicinadhærens defineres som: »I hvilken grad en patient tager en ordineret medicin i henhold til tidsplanen som aftalt med sundhedsudbyder« [1]. Ordet adhærens foretrækkes, da der med det tidligere ofte anvendte begreb »komplians« antydes, at patienten passivt følger lægens ordrer, og at behandlingsplanen ikke er baseret på en aftale eller dialog mellem patienten og lægen [2]. Hos patienter, der får langvarig medicinsk behandling, har man observeret en bekymrende lav adhærens. Verdenssundhedsorganisationen vurderer, at mindre end 50% af patienter med kroniske sygdomme tager deres medicin, som de bør [1]. Dårlig medicinadhærens kan resultere i klinisk forværring af sygdommen, reduceret livskvalitet og for tidlig død og kan for samfundet betyde unødvendigt øgede udgifter til sundhedsydelse [1]. I et Cochrane-review har man konkluderet, at metoder, der øger adhærens, kan have langt større indvirkning på folkesundheden end forbedringer i selve den medicinske behandling [3].

I denne statusartikel fokuseres der på adhærensproblematikken i kontekst af den stadigt stigende del af befolkningen, der er i langvarig behandling for kronisk sygdom [4]. Vi gennemgår metoder til vurdering af adhærens samt patient- og lægerelaterede barrierer for adhærens, og opsummerer den eksisterende viden om tiltag, der kan forbedre patienternes adhærens.

VURDERING AF ADHÆRENS

Adhærens rapporteres normalt som den procentdel af de ordinerede doser af medicinen, som patienten har taget over en bestemt periode. Nogle forskere har videreudviklet definitionen til at omfatte forbrugsmønstret, dvs. om patienten tager det udskrevne antal doser pr. dag, og om timingen overholdes. Ofte rapporteres patienten som værende adhærent eller nonadhærent, men graden kan variere fra 0 til over 100%, da patienter relativt ofte tager mere end den foreskrevne mængde medicin.

Der mangler konsensus om, hvilken grad af adhærens der er optimal. Mens man i mange studier anser > 80% for at være acceptabelt, sætter man i andre 95% forbrugte doser som et minimum. Hvor grænsen skal sættes for, hvad der er et acceptabelt niveau for at opnå effekt af en given behandling, afhænger for-

mentlig af den tilstand, der behandles, og om patientens symptomer er under kontrol.

Der findes mange metoder til bedømmelse af medicinadhærens – hver med en række styrker og svagheder (**Tabel 1**). I klinisk sammenhæng er den nemmeste metode at spørge patienten. Denne tilgang kaldes selvrapporeret adhærens. Der findes flere validerede spørgeskemaer til formålet – bl.a. Morisky Medication Adherence Scale, Morisky Adherence Questionnaire og Medication Adherence Report Scale med hhv. fire, otte og ti spørgsmål såsom »glemmer du nogensinde at tage din medicin?« og »kender du de langsigtede fordele ved at tage din medicin?« [5-7] (**Tabel 2**). I flere undersøgelser har man dog påvist, at patienter generelt overrapporterer deres medicinindtagelse [10, 11]. Det har derimod vist sig, at de få patienter, som selv beretter, at de ikke har fulgt forskrifterne, har rapporteret korrekt [12]. Denne informationsbias gør lægers vurdering af deres patienters adhærens upålidelig [13].

I forskningsøjemed kan optælling af forbrugte doser bruges til bestemmelse af adhærensniveauet. Med denne såkaldte elektroniske monitorering kan man dog kun registrere, f.eks. hvor mange piller der er blevet fjernet fra glasset, ikke om patienten faktisk har indtaget dem og i givet fald hvornår. Aflæsning af tilbageværende doser og vejning af inhalatorer bruges ofte til monitorering af forbruget af inhalationsmedicin, men kan ligeledes være misvisende. I en undersøgelse med 3.923 patienter med KOL fandt *Rand*

STATUSARTIKEL

Afdeling for Social Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet

Ugeskr Læger
2014;176:V05130287



Doseringsæske. Det kan være svært at huske at tage sin medicin. Redskaber, der sætter behandlingen i system, såsom doseringsæsker, kan hjælpe med at nedbringe utilsigtet nonadhærens.

TABEL 1

Metoder til bestemmelse af adhærens.

Metode	Styrker	Svagheder
Biomarkører	Kan bekræfte medicinbrug og dosering Mindre underlagt rapporteringsbias	Vildledende, hvis lægemidlet er taget lige før testning Kun begrænsede intervaller kan overvåges Lidt information vedr. brug over tid Ufølsomt over for inhalationsmedicin Begrænset tilgængelighed og høj pris
Lægens estimat og patientselvrapportering	Let at gennemføre	Upålidelig pga. overrapportering
Receptregister – indløsning af recepter	Kan bekræfte indløsning af recept Større befolkningsgrupper kan studeres i den »virkelige verden« med valide data	Kan ikke bekræfte det faktiske forbrug
Optælling af tabletter eller inhalatorvejning	Let at gennemføre	Overvurderer adhærens, da det ikke er muligt at kontrollere, om medicinen er forbrugt (risiko for »drug dumping«)
Terapeutiske endemål	Let at gennemføre	Kliniske udfald kan skyldes andre faktorer
Elektronisk monitorering	Belyser hvordan medicin blev taget	Dyrt og findes ikke til alle pilleglas/inhalatorer Synlig for studiedeltageren

et al, at op til 30% af patienterne aktiverede deres inhalatorer med kortikosteroider over 100 gange i et tretimersinterval umiddelbart forud for klinikbesøg for at fremstå adhærente [13, 14]. I flere studier bekræftes dette fænomen [15, 16].

Lægemiddelregistre er velegnede, når man ønsker at vurdere adhærens i større befolkningsgrupper. Med registerdata kan man se på receptindløsning, men man kan ikke vide, om patienten har indtaget medicinen [17]. Fra registerdata kan man beregne *medication possession ratio* og *proportion of days covered*. Med begge indekser måler man andelen af dage, hvor patienten har været dækket af receptpligtig medicin, og i begge anser man 80% som værende adhærent (Tabel 2) [17].

Med biokemisk monitorering kan det bekræftes, om patienten har taget medicinen, og metoden udmærker sig ved at være objektiv. Den bruges dog sjældent, da biomarkørerne kan vildlede, hvis patienten for at fremstå adhærent kun har taget medicinen lige inden testning. Biomarkører er desuden uegnede til monitorering af indtagelse af inhalationsmedicin [17].

Terapeutiske endemål såsom lungefunktionsniveau, blodsukkerniveau og blodtryk bruges sjældent til adhærens-vurdering, da de kliniske resultater ud over selve den medicinske behandling kan afhænge af mange andre faktorer, såsom øget fysisk aktivitet, vægtændringer eller rygestop [17].

BARRIERER FOR ADHÆRENS

Der findes mange barrierer for god adhærens, og disse kan identificeres hos både patienten og lægen samt i relationen mellem dem.

I et studie af *Cramer et al* svarede patienterne, at glemsomhed (30%), andre prioriteter (16%), beslutning om at udelade doser (11%), manglende information (9%) og emotionelle faktorer (7%) var typiske grunde til nonadhærens til medicinsk behandling (27% gav ingen grund) [18]. New York City Department of Health and Mental Hygiene udførte i perioden 2007-2009 i forbindelse med projektet Medication Adherence Project (MAP) en undersøgelse af patienters barrierer for adhærens [19]. Her fandt de, at kompleksiteten af behandlingen kan spille en væsentlig rolle: »Der er så mange piller, at jeg ikke kan holde styr på dem«. Egenbetaling viste sig også at påvirke adhærens: »Jeg har ikke råd til medicinen, så jeg nøjes med at tage en halv pille dagligt«. Pris har dog primært vist sig at være problematisk i lande, hvor medicinudgifter ikke subsidieres. Mange patienter har svært ved at huske at tage deres medicin: »jeg bliver ofte i tvivl, om jeg allerede har taget min medicin«, og der ses ofte en manglende forståelse for, hvorfor og hvordan de skal tage medicinen: »Hvorfor har jeg brug for det?« og »jeg forstår ikke de her instruktioner!«, mens andre er nonadhærente, fordi de ikke føler sig syge: »Jeg har det fint i dag – jeg behøver ikke tage dem«. Bivirkninger er ligeledes væsentlige: »De gule piller gør mig dårlig«. Forlegenhed og stigma kan medvirke til nonadhærens: »Jeg vil ikke have, at mine venner skal vide det«, mens depression, som forekommer hyppigt blandt kronisk syge patienter, kan virke demotiverende: »Jeg er ligeglad – hvad skal det nytte?«. Sidst spiller patientens overbevisninger og erfaringer en rolle: »Min søster fik insulin og fik senere amputeret benet« [19].

Lægen kan bidrage til patienters nonadhærens ved at ordinere komplekse behandlingsregimer, undlade at forklare fordele ved og bivirkninger af en medicin tilstrækkeligt og undlade at medtage patientens livsstil og egenomkostninger i overvejelser om valg af behandling [2]. I MAP-projektet fandt man også hos lægen faktorer, der kunne medvirke til nonadhærens hos patienten [19]. Mangel på konsultationstid er væsentlig: »På de 15 minutter, der er afsat, kan jeg ikke også nå at snakke med patienten«. Der kan også være mangel på resurser og uddannelse: »Jeg er nervøs for at spørge ind til det – jeg vil ikke risikere at åbne Pandoras æske«. Manglende forståelse kan komme i vejen: »Hvorfor gør mine patienter ikke bare, hvad jeg siger?«. Mangel på økonomisk refusion kan være en barriere for at tale medicinadhærens

med patienten: »Vi bliver ikke betalt for at fortælle dem, hvordan de skal tage deres medicin, og vi har derfor ikke råd til at tage os den tid, det kræver«. I visse tilfælde har lægen ikke den fornødne viden til at simplificere behandlingen – en kompetence, der bliver stadig mere central med det stigende antal komorbiditeter i den aldrende befolkning [19].

PRÆDIKTORER FOR ADHÆRENS

Adhærens falder med tiden [2, 20]. Eksempelvis vil op mod halvdelen af de patienter, der får statiner, afbryde deres behandling inden for de første seks måneder [21]. I en oversigtsartikel fra 2005 oplister *Osterberg & Blaschke* de vigtigste prædiktorer for nonadhærens (**Tabel 3**) [2]. Race, køn og socioøkonomisk status er ikke entydigt forbundet med adhærensniveauet [22, 23]. Når faktorer, som anført i Tabel 3, er til stede, bør lægen have øget fokus på muligheden for nonadhærens, men også patienter uden disse indikatorer kan risikere at glemme eller undlade at tage medicinen som foreskrevet. Derfor bør nonadhærens altid overvejes i tilfælde, hvor patienten ikke reagerer som forventet på behandlingen [2].

INTERVENTIONER

Første skridt til forbedring af adhærens synes at være en anerkendelse af, at nonadhærens er et meget hyppigt fænomen, der eksisterer på tværs af patientgrupper. I både almen praksis og hospitalsregi bør sundhedsudbyderen gøre det til vane at spørge til adhærens ved hver eneste konsultation. Formentlig kan mange af de patientrelaterede barrierer reduceres ved, at lægen går i dialog med patienten. Sammen må de prøve at identificere de faktorer, som opleves som forhindringer for optimalt medicinforbrug. Afhængigt af disse barrierer kan lægen i nogle tilfælde justere behandlingsregimet i forhold til dosering og administrationsform. En risiko ved et sådant tillempet regime er imidlertid, at det ikke bliver identisk med det evidensbaserede. I vurderingen af den »adhærensfremmende« kontra den evidensbaserede tilrettelæggelse af behandlingsregimet må lægen tage udgangspunkt i den konkrete medicinering: Er der tale om lange halveringstider, eller behandles der med høje doser, som, hvad effekt angår, er på den flade del af dosis-respons-kurven, er punktvis nonadhærens ikke nær så problematisk, og lægen vil med fordel kunne bibeholde det evidensbaserede regime. De behandlingsforløb, hvor effekten vurderes som værende mere adhærensafhængig, bør derimod simplificeres mest muligt, uden at effekten kompromitteres alvorligt. Sådanne skræddersyede behandlinger med henblik på at opnå størst mulig adhærens kan af-

TABEL 2

Udbredte metoder til vurdering af adhærens.

Metode	Beskrivelse	Adhærens
Selvrapportering [7] MMAS [6]	Spørgeskema med 4 punkter, der spørger hindringer for at tage medicin	Scoring: ja = 0, nej = 1 ≥ 3 = god adhærens
MAQ [6]	Spørgeskema med 4 punkter, der adresserer barrierer for at tage medicin	Scoring: ja = 1, nej = 0 0 point = god 1-2 point = medium 3-4 point = dårlig
MARS [5]	Spørgeskema med 10 punkter	25 point = perfekt
Registerdata [8] MPR/PDC- adherence ratio	Generelt defineret som den andel (eller procentdel) af dage med medicin opnået i en bestemt tidsperiode 2 overordnede definitioner: 1) MPR = (antal dages forsyninger opnået i observationsperioden)/(antal dage i observationsperioden) × 100 2) PDC = (antal dage forsyninger opnåede ekskl. sidste recept indløsning)/(antal af dage mellem første og sidste dispenseringsdato) × 100	MPR og PDC ≥ 0,8 = god adhærens
Persistens [9]	Defineret som »den periode af tid fra start til ophør med behandlingen«	Ophør defineret som manglende evne til at genopfylde recept inden for en 30-, 60- eller 90-dages mellempæriode efter den forventede slutdato for tidligere recept
Elektronisk monitorering Dosisoptælling	Beregnes som procentdelen af tilbageblevne doser efter studieperioden	> 80% = god adhærens

MAQ = Medication Adherence Questionnaire; MARS = Medication Adherence Report Scale; MMAS = Morisky Medication Adherence Scale; MPR = *medication possession ratio*; PDC = *proportion of days covered*.

TABEL 3

Prædiktorer for suboptimal medicinadhærens (oversat fra [2]).

Prædikator	Reference
Psykologiske problemer, særligt depression	van Servellen et al [24], Ammassari et al [25], Stilley et al [26]
Nedsat kognitiv funktion	Stilley et al [26], Okuno et al [27]
Behandling af symptomfri sygdom	Sewitch et al [28]
Utilstrækkelig opfølgning og planlægning efter udskrivning	Sewitch et al [28], Lacro et al [29]
Mange bivirkninger af medicin	van Servellen et al [24]
Patientens mangel på tro på fordelene ved behandling	Okuno et al [27], Lacro et al [29]
Patientens mangel på indsigt og forståelse af sygdommen	Lacro et al [29], Perkins [30]
Ringe forhold mellem patient og udbyder	Okuno et al [27], Lacro et al [29]
Manglende fremmøde til de aftalte kontroller	van Servellen et al [24]
Høj behandlingskompleksitet	Ammassari et al [25]
Høj pris og egenbetaling til medicin	Balkrishnan [22]



FAKTABOKS

Nonadhærens er udbredt blandt kronisk syge patienter og forårsager forværring af sygdom og død samt øgede sundhedsudgifter.

Selvrapportering, registerdata, elektronisk monitorering, terapeutiske endemål og biomarkører kan bruges til vurdering af adhærensgraden.

Barrierer for god adhærens kan identificeres hos både patienter og læger, og en øget dialog kan minimere disse barrierer.

vige fra god standard ved eventuelle audit af journaler eller ved datafangst. Dette kan være problematisk for sundhedsudbyderen, og det bør derfor noteres i journalen, om det evidensbaserede regime er modificeret for at imødekomme adhærens.

Medicineringen bør optimalt tilpasses eventuelle andre behandlinger for at minimere kompleksiteten, f.eks. ved at man sørger for, at daglige doser kan tages samtidigt. I nogle tilfælde må lægen sammen med patienten vælge helt at undlade behandling af mindre alvorlige eller mindre generende sygdomme hos patienter med mange kroniske komorbiditeter og adhærensproblemer. Dette bør ske efter en forventningsafstemning med patienten om effekten versus bivirkningerne af den forebyggende behandling. Mere lavpraktisk kan recepter med længerevarende forsyning af medicin (90 dage vs. 30 dage) minimere patientens risiko for at løbe tør for medicin og være udækket i perioder, dog bør perioderne ikke være så lange, at patientkontakten kompromitteres. Lægen bør også indgå i dialog om økonomiske begrænsninger og mulighed for finansiel støtte, herunder kronikertilskud [8]. Alle disse tiltag er tidskrævende, men er en god investering for behandlerne og patienterne med de kroniske lidelser i forhold til behandlingseffekten på længere sigt.

KONKLUSION

Nonadhærens til medicinsk behandling er udbredt og bidrager til en betydelig forværring af sygdom, øget dødelighed og øgede udgifter til sundhedspleje. Trods de mange tilgængelige metoder til vurdering af adhærens findes der ingen guldstandard, og der mangler konsensus om, hvad der er et acceptabelt adhærensniveau. Læger bør altid være opmærksomme på risikoen for nonadhærens, og de kan facilitere forbedret adhærens ved at simplificere behandlingsregimet, skønt det til tider ikke vil være helt identisk med den evidensbaserede behandling.

KORRESPONDANCE: Peter Lange, Afdeling for Social Medicin, Institut for Folkesundhedsvidenskab, Københavns Universitet, Øster Farimagsgade 5, 1014 København K. E-mail: peter.lange@sund.ku.dk

ANTAGET: 7. august 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 28. oktober 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- World Health Organization. Adherence to long-term therapies – evidence for action. Geneva: WHO, 2003.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005;353:487-97.
- Haynes RB, Yao X, Degani A et al. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;4:CD000011.
- World Health Organization. The global burden of disease – 2004 Update. Geneva: WHO, 2008.
- Thompson K, Kulkarni J, Sergejew AA. Reliability and validity of a new Medication Adherence Rating Scale (MARS) for the psychoses. *Schizophr Res* 2000;42:241-7.
- Morisky DE, Green LW, Levine M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care* 1986;24:67-74.
- Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT. Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *J Am Pharm Assoc* 2011;51:90-4.
- Andrade SE, Kahler KH, Frech F et al. Methods for evaluation of medication adherence and persistence using automated databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2006;15:565-74, 575-7.
- Cramer JA, Roy A, Burrell A et al. Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Health* 2008;11:44-7.
- Stone A, Rand CS. I took the medicine like you told me, doctor: self-report of adherence with medical regimens. I: Stone A, red. *The science of self-report: implications for research and practice*. Mahway: Lawrence Erlbaum Associates, 2000:257-76.
- DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: a quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004;42:200-9.
- Haynes RB, Sackett DL, Taylor DW. How to detect and manage low patient compliance in chronic illness. *Geriatrics* 1980; 35:91-3, 96-7.
- Simmons MS, Nides MA, Rand CS et al. Unpredictability of deception in compliance with physician-prescribed bronchodilator inhaler use in a clinical trial. *Chest* 2000;118:290-5.
- Rand CS, Nides MA, Cowles MK et al. Long-term metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:580-8.
- Tashkin DP, Rand C, Nides M et al. A nebulizer chronolog to monitor compliance with inhaler use. *Am J Med* 1991;91:335-365.
- Nides MA, Tashkin DP, Simmons MS et al. Improving inhaler adherence in a clinical trial through the use of the nebulizer chronolog. *Chest* 1993;104:501-7.
- Bourbeau J, Bartlett SJ. Patient adherence in COPD. *Thorax* 2008;63:831-8.
- Cramer J. Identifying and improving compliance patterns. I: Cramer JA, Spilker B, red. *Patient compliance in medical practice and clinical trials*. New York: Raven Press, 1991:387-92.
- Cardiovascular Disease Prevention and Control Program, Bureau of Chronic Disease Prevention and Control. Starr B, Sacks R, eds. *Improving outcomes for patients with chronic disease: The Medication Adherence Project (MAP). Toolkit and Training Guide for Primary Care Providers and Pharmacists. Part One – Medication Adherence 101*. New York: New York City Department of Health and Mental Hygiene's Public Health, 2010.
- Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001;23:1296-310.
- Benner JS, Glynn RJ, Mogun H et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA* 2002;288:455-61.
- Balkrishnan R. Predictors of medication adherence in the elderly. *Clin Ther* 1998;20:764-71.
- Stone VE, Hogan JW, Schuman P et al. Antiretroviral regimen complexity, self-reported adherence, and HIV patients' understanding of their regimens: survey of women in the her study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:124-31.
- van Servellen G, Chang B, Garcia L et al. Individual and system level factors associated with treatment nonadherence in human immunodeficiency virus-infected men and women. *AIDS Patient Care STDS* 2002;16:269-81.
- Ammassari A, Trotta MP, Murri R et al. Correlates and predictors of adherence to highly active antiretroviral therapy: overview of published literature. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31 (suppl 3):S123-7.
- Stilley CS, Sereika S, Muldoon MF et al. Psychological and cognitive function: predictors of adherence with cholesterol lowering treatment. *Ann Behav Med* 2004;27:117-24.
- Okuno J, Yanagi H, Tomura S. Is cognitive impairment a risk factor for poor compliance among Japanese elderly in the community? *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:589-94.
- Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A et al. Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1535-44.
- Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR et al. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *J Clin Psychiatry* 2002;63:892-909.
- Perkins DO. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry*; 2002;63:1121-8.