

► **Sonderdruck**

Nachdruck nur mit Genehmigung des Verlages

► **Chronische Herzinsuffizienz: Teufelskreis aus geringer Einnahmetreue von Medikamenten und kardialer Dekompensation**

Poor medication adherence and
worsening of heart failure – a vicious circle

K. Fikenzer, A. Knoll, D. Lenski, M. Schulz,
M. Böhm, U. Laufs

Chronische Herzinsuffizienz: Teufelskreis aus geringer Einnahmetreue von Medikamenten und kardialer Dekompensation

Poor medication adherence and worsening of heart failure – a vicious circle

Autoren

K. Fikenzler³ A. Knoll¹ D. Lenski¹ M. Schulz² M. Böhm¹ U. Laufs¹

Institut

¹ Klinik für Innere Medizin III, Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
² Arzneimittelkommission der Deutschen Apotheker (AMK) und Geschäftsbereich Arzneimittel der ABDA-Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände, Berlin
³ Abteilung für Rhythmologie, Herzzentrum Leipzig – Universitätsklinik

Kardiologie

Schlüsselwörter

- ▶ chronische Herzinsuffizienz
- ▶ Einnahmetreue
- ▶ Therapietreue
- ▶ intestinales Ödem
- ▶ Depression
- ▶ kognitive Dysfunktion
- ▶ Teufelskreis

Keywords

- ▶ chronic heart failure
- ▶ medication adherence
- ▶ intestinal edema
- ▶ depression
- ▶ cognitive dysfunction

eingereicht 13.01.2014

akzeptiert 22.05.2014

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0034-1387391
 Dtsch Med Wochenschr 2014;
 139: 2390–2394 · © Georg
 Thieme Verlag KG · Stuttgart ·
 New York · ISSN 0012-0472

Korrespondenz

Dr. med. Kati Fikenzler
 Herzzentrum Leipzig –
 Universitätsklinik
 Strümpellstr. 39
 04289 Leipzig
 eMail k.fikenzler@t-online.de

Einleitung

Die chronische Herzinsuffizienz (CHF) ist eine häufige Erkrankung des älteren Menschen. Trotz optimierter und innovativer Behandlungsstrategien ist die Mortalität dieser Erkrankung nach wie vor hoch [13]. Eine Langzeitbeobachtung zeigte, dass noch vor 11 Jahren die Hälfte aller Männer nach 2,3 Jahren und die Hälfte aller Frauen nach 1,7 Jahren nach erstmaligem Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz starb [13]. In einer kürzlich publizierten schwedischen Querschnittsanalyse lag die Prävalenz zwar nur bei 2,2%, die 5-Jahres-Überlebensrate betrug allerdings 48% [37]. Dabei kommt einer Verschlechterung einer chronischen Herzinsuffizienz, insbesondere in Verbindung mit einem stationären Aufenthalt wegen einer kardialen Dekompensation, eine besondere prognostische Bedeutung zu. Für die Behandlung stehen wirksame Medikamente zur Verfügung, die Mortalität und Krankenhausaufenthalte verbessern [21]. Allerdings ist die Medikamenten-Einnahmetreue bei chronischen kardiovaskulären Erkrankungen oft erheblich eingeschränkt [19]. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es darzustellen, welche Faktoren eine reduzierte Medikamentenwirkung und -einnahme bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz beeinflussen und Möglichkeiten zur Verbesserung von Einnahmetreue aufzuzeigen.

Gestörte gastrointestinale Funktionalität

Durch eine verminderte kardiale Auswurfleistung oder eine gestörte diastolische Füllung entsteht nicht nur eine pulmonalvenöse Stauung, sondern auch eine venöse Stauung und reduzierte Organperfusion des Magen-Darm-Trakts, insbesondere im fortgeschrittenen Stadium und im Rahmen einer kardialen Dekompensation [27]. Eine zentrale Rolle spielt hierbei ein intestinales Ödem im terminalen Ileum, das mit hochauflö-

sendem Ultraschall nachgewiesen werden kann [30]. Histologisch zeigt sich neben einer Verdickung der Darmwand auch eine Zunahme der kollagenen Fasern. Dabei findet sich eine Proportionalität zur Schwere der Herzinsuffizienz [2]. Durch diese strukturellen Veränderungen verschlechtert sich auch die Versorgung der Enterozyten selbst und beeinträchtigt zusätzlich deren Absorptionskapazität. Resultat ist eine Permeabilitätsstörung der Enterozyten, die sowohl transzelluläre, parazelluläre und passive Absorptionsprozesse betrifft [27].

Darüber hinaus tragen weitere Faktoren zu einer gestörten gastrointestinalen Funktionalität bei chronischer Herzinsuffizienz bei:

Durch eine Vielzahl von im Splanchnikusgebiet befindlichen sympathischen Nervenfasern und die erhöhte sympathikoadrenerge Aktivierung kommt es zu einer Vasokonstriktion der prä- und postkapillären Gefäße, die eine Verminderung der intestinalen Perfusion zur Folge hat [17]. Dadurch können selbst geringe Verminderungen der linksventrikulären Auswurfleistung zu intestinalen Ischämien unterschiedlicher Ausprägung führen. Krack et al. (2004) beschreiben bei Patienten mit CHF eine intramukosale Azidose, die bereits durch leichte körperliche Aktivität auslösbar ist [16].

Weiterhin kommt es bei CHF zu spezifischen Veränderungen der gastrointestinalen Flora. Das Vorliegen einer CHF ist assoziiert mit einer erhöhten mukosalen Bakterienkonzentration. Dies führt zu einer vermehrten Endotoxinaufnahme (bakterielle Lipopolysaccharide) [22, 29]. Diese Lipopolysaccharide sind u.a. für die Freisetzung proinflammatorischer Mediatoren wie z.B. TNF-alpha verantwortlich. Diese Inflammation korreliert bei chronischer Herzinsuffizienz u.a. mit Mortalität, LV-Remodelling, klinischem Verlauf und Biomarkern wie BNP [27] und induziert weitere Veränderungen des intestinalen Epithels [5, 32]. Der An-

stieg der Zytokine im Plasma unterstützt die weitere Absorption von Endotoxinen, die wiederum die weitere Produktion von TNF-alpha bzw. anderer Zytokine anregen [27].

Diese gestörte gastrointestinale Funktion wirkt sich auf die Pharmakokinetik verschiedenster Arzneistoffe aus. Zum einen kann es über das intestinale Schleimhautödem und die reduzierte Perfusion des Splanchnikusgebietes zu einer Resorptionsverzögerung kommen [15]. Die reduzierte LV-Funktion führt zu einer verminderten Gewebepfusion am Zielort, zudem wird das Pharmakon bei chronischer Herzinsuffizienz durch Umverteilungsprozesse in besser perfundierte Gewebe transportiert (z.B. ins Gehirn), was eine erhöhte Toxizität zur Folge haben kann [15, 26]. Die Perfusion von Leber und Niere ist bei chronischer Herzinsuffizienz vermindert, die Folge ist eine veränderte Elimination von Pharmaka. Durch die verminderte hepatische Perfusion kann die Bioverfügbarkeit eines Medikaments zu- oder abnehmen. Die verminderte renale Perfusion führt zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate, die hauptverantwortlich für die renale Elimination eines Pharmakons ist [23]. Anzahl und Schwere der kardialen Dekompensationen im klinischen Verlauf unterhalten und verstärken die gestörte intestinale Funktion. Sowohl Wirkungsabschwächung als auch Abnahme der therapeutische Breite können die Folge sein [31, 35].

kurzgefasst

Ein intestinales Ödem führt zu einer Permeabilitätsstörung der Enterozyten, die die Absorption von Medikamenten beeinträchtigen kann. Durch die verminderte LV-Funktion und sympatikoadrenerg vermittelte Vasokonstriktion im Splanchnikusgebiet kann deren Wirksamkeit beeinträchtigt werden.

Medikamentenadhärenz: Auswirkungen von kognitiven Funktionsstörungen, Depression

Sowohl Herzinsuffizienz als auch Depression beeinflussen die Medikamenten-Einnahmetreue negativ (Maßnahmen zur Messung von Einnahmetreue – s. **Tab.1**) Depression ist assoziiert mit einer verminderten Lebensqualität, einer steigenden Zahl von Krankenhausaufenthalten und einer erhöhten Mortalität [8]. Konzentrations- und Gedächtnisstörungen treten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz gehäuft auf, Angaben zur Prävalenz kognitiver Beeinträchtigungen schwanken zwischen 30 und 75%. Dabei sind hauptsächlich exekutive Funktionen (Fähigkeiten wie Planen, Problemlösen, Initiierung und Inhibition von Handlungen, Handlungskontrolle) sowie episodische Gedächtnisleistungen betroffen [8]. Insbesondere Beeinträchtigungen des Arbeitsgedächtnisses gehen mit einer geringeren Medikamentenadhärenz einher [11]. Für diese kognitiven Defizite werden neben dem höheren Lebensalter, das meist mit Einschränkungen von Visus, Gehör, nachlassenden grob- und feinmotorischen Fähigkeiten und verminderter Muskelkraft einhergeht, das Auftreten von hypotonen Blutdrucksituationen, zerebrale Infarkte infolge kardialer Embolien und auch inflammatorische Prozesse verantwortlich gemacht. Kognitive Dysfunktion und Depression korrelieren miteinander und letztere verschlechtert die kognitive Dysfunktion zusätzlich [34]. Häufigkeitsangaben zum Auftreten klinisch relevanter depressiver Störungen bei kardial erkrankten Patienten liegen je nach angewendetem Testverfahren bei durchschnittlich 22% (15–34%) [1, 28]. Mit steigendem NYHA-Stadium nimmt auch der Anteil klinisch relevanter Depressionen zu (11% bei

Tab. 1 Direkte und indirekte Methoden zur Quantifizierung der Einnahmetreue [18].

Methoden	Beispiele
Direkt	Messung der Wirkstoff-/Metabolitenkonzentration in Plasma oder Urin
Indirekt	Tablettenzählen
	Patiententagebücher
	Patientenbefragung/Selbstauskunft
	Medikationsdateien, -profil
	Verordnungsdatenanalysen
	Elektronisches Monitoring

NYHA-Stadium I, 42% bei NYHA IV). Patienten mit schweren Depressionen weisen deutlich höhere Mortalitätsraten, klinische Ereignisse und Rehospitalisationsraten auf [28]. In eigenen Untersuchungen wurde der Einfluss einer kardialen Dekompensation auf die kognitive Funktion untersucht, indem Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz sowohl mit gesunden Probanden als auch mit stabil herzinsuffizienten Patienten verglichen wurden [8, 14]. Im Stadium der kardialen Dekompensation verschlechtern sich kognitive Funktionen, nach Rekompensation erreichen sie wieder das Niveau stabil herzinsuffizienter Patienten, die aber immer noch eine geringere kognitive Leistungsfähigkeit als altersentsprechende Gesunde aufweisen. Die kognitive Beeinträchtigung herzinsuffizienter Patienten führt dazu, dass sie eine Verschlechterung ihrer Symptomatik selbst nur eingeschränkt erkennen und dementsprechend zu spät Hilfe aufsuchen. Dies beeinflusst das Krankheitsgeschehen negativ, erhöht die Hospitalisationsrate [6, 25] und führt zu erhöhter Mortalität [33].

Interessanterweise besteht auch auf molekularer Ebene ein potentieller Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und Depression. Beide Krankheitsbilder sind durch erhöhte Serumkonzentrationen pro-inflammatorischer Zytokine wie Interleukin (IL) 6, TNF α und IL 1 β gekennzeichnet. Die damit einhergehenden inflammatorischen Prozesse beeinflussen den Verlauf der Herzinsuffizienz negativ [28].

Psychoedukative Interventionsprogramme („self care behaviours“), Patientendosiersysteme, regelmäßige Klinikbesuche, Telefonmonitoring und Gedächtnistraining scheinen Maßnahmen zu sein, die den Verlauf der Erkrankung positiv beeinflussen können [11, 14]. Der Effekt einer antidepressiven Intervention bei herzinsuffizienten Patienten mit einer Depression kann derzeit nicht eindeutig beurteilt werden [28] und wird in laufenden Studien getestet.

kurzgefasst

Chronisch herzinsuffiziente Patienten weisen häufig eine kognitive Dysfunktion auf, besonders im Stadium der kardialen Dekompensation. Diese erhöht Hospitalisationsrate und Mortalität und kann Einnahmetreue negativ beeinflussen.

Klinische Ereignisse als Risikofaktor einer verminderten Einnahmetreue

Für Patienten mit chronischen Herzinsuffizienz konnte eine Assoziation zwischen einer schlechten Einnahmetreue von Medikamenten und kardiovaskulären Ereignissen einschließlich einer er-

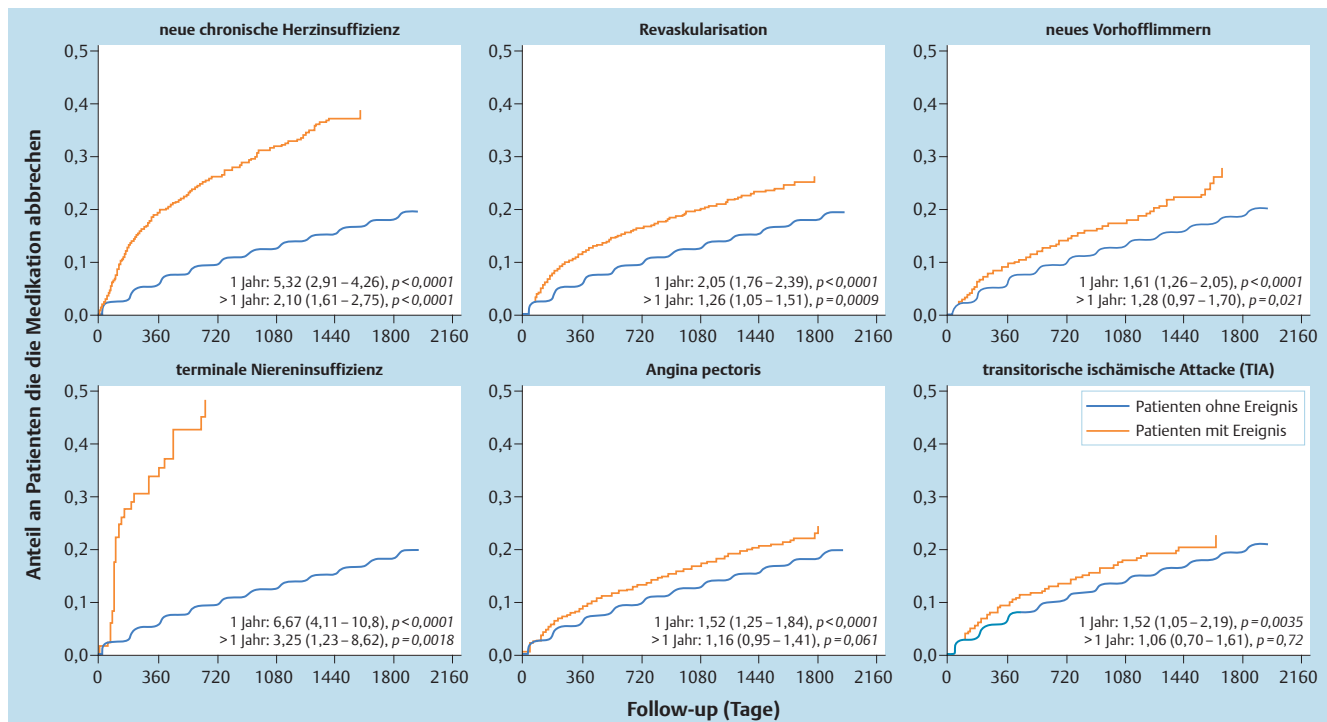


Abb. 1 Effekte nicht-tödlicher Ereignisse in Abhängigkeit von der Persistenzrate [4].

höhten Mortalität festgestellt werden [3, 4, 9, 10]. Bekannt ist auch, dass eine geringe Adhärenz ein Hauptgrund für Krankenhausaufenthalte ist [12, 20, 24] und zusätzliche Kosten verursacht. Interessanterweise fand sich in randomisierten klinischen Studien, dass eine schlechte Einnahmetreue sowohl in der Verum- als auch in der Placebogruppe mit einer erhöhten Sterblichkeit einhergeht [18]. Dieser „Healthy adherer-Effekt“ weist darauf hin, dass eine gute Einnahmetreue insgesamt ein Indikator für ein besseres Gesundheitsverhalten ist [7, 18].

In der ONTARGET-Studie, einer großen Studie mit mehr als 20 000 Patienten, wurde untersucht, welchen Einfluss eine Non-Persistenz bezüglich der Studienmedikation auf den klinischen Verlauf bei kardiovaskulären Hochrisikopatienten hat [4]. Die Patienten wurden unterteilt in solche mit Non-Persistenz (vorzeitige und anhaltende Unterbrechung der Studienmedikation) und solche mit Persistenz (mindestens ein Studienmedikament wurde durchgehend eingenommen). Bei Patienten mit Non-Persistenz traten signifikant mehr klinische Ereignisse hinsichtlich des kombinierten Endpunkts aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz auf. Nach einem kardiovaskulären Ereignis (nichttödlicher Herzinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall und Krankenhausaufenthalt wegen Herzinsuffizienz) stieg die Anzahl der Patienten an, die ihre Medikation nicht mehr einnahmen. Aber auch andere Ereignisse wie eine TIA, eine neu aufgetretene Herzinsuffizienz, neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder eine terminale Niereninsuffizienz, waren mit einer erhöhten Abbruch-Rate der Medikamenten-Einnahme assoziiert (Abb. 1 und 2) [4]. Die Gründe hierfür sind weitgehend unklar. Möglicherweise kommt es zu einem Vertrauensverlust in die bisher verwendete Medikation. Weitere mögliche Gründe können sein:

- ▶ Nach einem kardiovaskulären Ereignis verordnete neue Medikamente, höhere Dosierungen oder häufigere Einnahmen pro Tag verschlechtern bekanntermaßen die Therapieadhärenz.

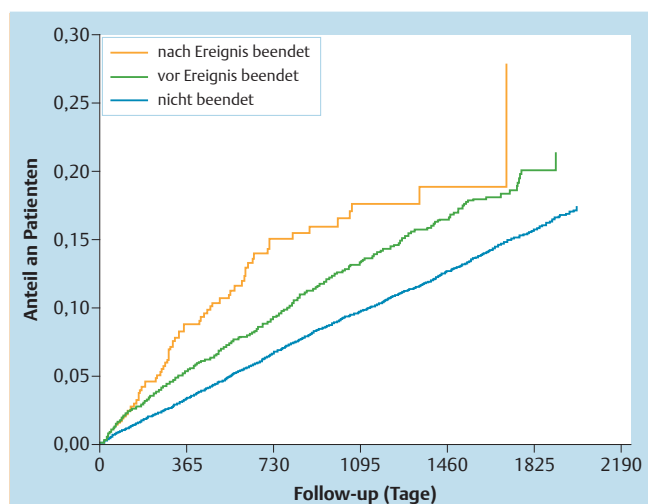


Abb. 2 Zeitabhängige Ergebnisse bei Patienten, die ihre Medikation durchgängig einnahmen (nicht beendet) bzw. die die Medikamenteneinnahme vor oder nach einem Ereignis beendeten (Kaplan-Meier-Kurve) [4].

- ▶ Zunahme der kognitiven Defizite (Rolle inflammatorischer zerebraler Prozesse durch wiederholte Dekompensationen)
- ▶ Eingeschränkte therapeutische Breite oder Wirksamkeitsverlust der Medikation durch eine gestörte intestinale Resorption können zu für den Patienten spürbaren verstärkten unerwünschten Wirkungen oder einem Wirksamkeitsverlust führen, was eine Unterbrechung der Medikation zur Folge haben kann.

Unklar ist, ob sich Patienten mit geringer Persistenz aufgrund einer zu niedrigen Medikamentenwirksamkeit häufiger mit klinischen Ereignissen präsentieren, oder ob eine geringe Persistenz unabhängig von der Wirksamkeit eines Medikaments mit einem negativen klinischen Verlauf assoziiert ist (s. auch Healthy-

adherer-Phänomen) oder eine Kombination aus beidem vorliegt. Diese Frage macht die Notwendigkeit einer randomisierten Interventionsstudie deutlich.

Die Beobachtungen der Studie von Böhm et al. [4] weisen auf einen Teufelskreis hin, der sich im Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen und vor allem der chronischen Herzinsuffizienz entwickelt (Abb.3): Eine schlechte Einnahmetreue führt vermehrt zu kardiovaskulären Ereignissen (z.B. kardialen Dekompensationen), und stattgehabte Ereignisse ziehen eine weitere Verschlechterung der Einnahmetreue nach sich [4]. Die durch ein intestinales Ödem bedingte gestörte Pharmakokinetik einer erforderlichen Medikation und eine verstärkte kognitive Dysfunktion bei kardialer Dekompensation begünstigen die Aufrechterhaltung dieses Teufelskreises.

kurzgefasst

Schlechte Einnahmetreue führt vermehrt zu kardiovaskulären Ereignissen, und stattgehabte Ereignisse ziehen eine weitere Verschlechterung der Einnahmetreue nach sich.

Maßnahmen zur Verbesserung der Einnahmetreue

Spezifische und langfristige Maßnahmen sind erforderlich, um den Teufelskreis aus reduzierter kardialer Dekompensation und reduzierter Medikamenteneinnahme und -wirksamkeit zu durchbrechen, denn eine schlechte Einnahmetreue ist nicht durch eine kurzfristige Intervention „heilbar“. Zwei Beobachtungen unterstreichen die Notwendigkeit solcher Maßnahmen:

- ▶ Chronisch herzinsuffiziente Patienten nehmen durchschnittlich 6,4 Medikamente ein.
- ▶ Der Anteil der Patienten über 80 Jahre nimmt ebenso zu wie ihre Komorbiditäten und die verschriebene Medikation [35].

Verschiedenartige Programme wurden in den letzten Jahren untersucht und konnten Verbesserungen der medikamentösen Therapieadhärenz zeigen, wobei das Fehlen eines methodischen Goldstandards zur Quantifizierung der Adhärenz bei Poly Medikation und die häufig zu geringe Power der Studien berücksichtigt werden sollte. Nach wie vor ist weltweit keine Studie durchgeführt worden, welche bei CHF die spezifische Effektivität einer Maßnahme zur Verbesserung der Einnahmetreue auf klinische Ereignisse („harte Endpunkte“) dokumentiert [18].

Wichtig erscheint, dass komplexe und langfristige Interventionen (z.B. eine Kombination aus regelmäßiger Beratung/Schulung des Patienten durch nichtärztliches Personal und der An-

wendung von Hilfsmitteln zur Verbesserung der Arzneimiteleinnahme im Alltag) angewendet werden [3, 18]. Diese Interventionen sollten aus unserer Sicht frühzeitig einsetzen, um den Teufelskreis aus verminderter Einnahmetreue und dem konsequenten Auftreten klinischer Ereignisse nicht weiter fortschreiten zu lassen. Denkbar wäre, Patienten mit der Erstdiagnose einer chronischen Herzinsuffizienz ein solches Programm anzubieten. Weitere Risikofaktoren, die eine Assoziation mit Non-Persistenz gezeigt haben [4] und die zur Identifizierung nicht persistenter Patienten herangezogen werden könnten, sind weibliches Geschlecht, Vorliegen eines Schlaganfalls oder einer TIA in der Anamnese, Diabetes mellitus, Depression, niedriger Bildungsstand und ein vorwiegend sitzender Lebensstil mit geringer körperlicher Aktivität. Vor diesem Hintergrund untersucht eine aktuelle klinische, randomisierte Studie den Effekt eines apothekenbasierten, interdisziplinären Programms bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz (Pharm-CHF: “Pharmacy-based interdisciplinary Program for Patients with Chronic Heart Failure: A Randomized Controlled Trial” (www.pharm-chf.de)). Ziel ist es herauszufinden, ob ein kontinuierliches interdisziplinäres Programm zur Verbesserung der Einnahmetreue und zur Verminderung von Arzneimittelrisiken die Krankenhausaufenthalte und die Sterblichkeit bei älteren Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz reduziert. Die apothekenbasierte Intervention in Kooperation mit dem behandelnden Arzt besteht dabei aus 3 Komponenten: Der Erfassung der Gesamtmedikation und Konsolidierung des Medikationsplans zu Beginn, regelmäßigen strukturierten Kontakten mit dem Patienten und der Versorgung mit patientenindividuell gestellter Medikation in einer wöchentlichen Dosierhilfe (Tab.2).

kurzgefasst

Schlechte Einnahmetreue ist nicht heilbar. Spezifische Interventionsprogramme sind erforderlich, um langfristige Effekte zu erzielen. Eine klinisch randomisierte Studie untersucht den Effekt eines apothekenbasierten Interventionsprogramms.

Autorenerklärung: Die Autoren erklären, dass sie keine finanziellen Verbindungen mit einer Firma haben, deren Produkt in diesem Artikel eine wichtige Rolle spielt (oder mit einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt).

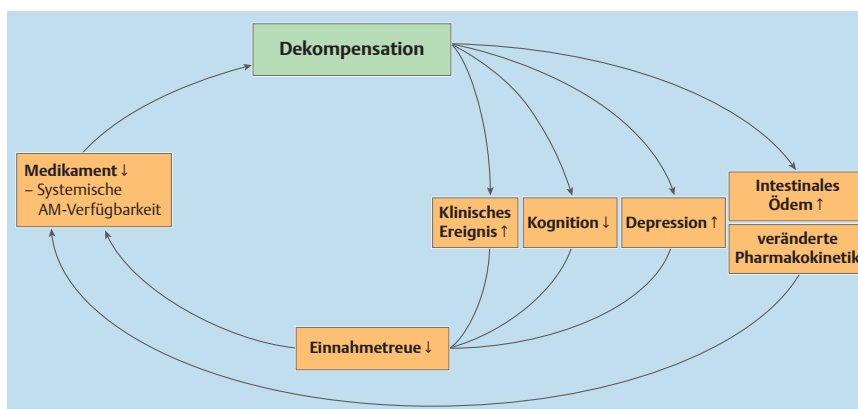


Abb.3 Teufelskreis aus (dekompensierter) Herzinsuffizienz, Depression, kognitiver und intestinaler Dysfunktion sowie Einnahmetreue von Medikamenten. AM = Arzneimittel

Tab.2 Eckpunkte der Pharm-CHF-Studie (www.pharm-CHF.de).

Primärer Endpunkt	Einschlusskriterien
▶ Anzahl Todesfälle und	▶ Alter: 65 Jahre und älter
▶ Anzahl ungeplanter kardiovaskulärer Krankenhausaufenthalte (wiederkehrendes Ereignis)	▶ Diagnose einer chronischen Herzinsuffizienz
	▶ Stabile, medikamentöse Herzinsuffizienztherapie mit mindestens einem Diuretikum
	▶ In den letzten 12 Monaten mindestens eine Krankenhausaufnahme wegen akuter kardialer Dekompensation oder BNP \geq 350 pg/ml oder NT-pro BNP \geq 1400 pg/ml
Sekundäre Endpunkte	Ausschlusskriterien
▶ Anzahl ungeplanter kardio-vaskulärer Krankenhausaufenthalte (wiederkehrendes Ereignis)	▶ Verwendung einer wöchentlichen Dosierhilfe
▶ Gesamtsterblichkeit (Zeit bis zum Ereignis)	▶ Patient ist nicht willens oder nicht in der Lage, einmal wöchentlich eine Apotheke aufzusuchen
▶ Krankheitsbezogene Lebensqualität nach einem Jahr (Minnesota Living with Heart Failure Fragebogen)	▶ Geplanter kardialer Eingriff
▶ u.a.	▶ Lebenserwartung < 6 Monate
	▶ Patient ist nicht willens oder nicht in der Lage, das Studienprotokoll einzuhalten (zum Beispiel Drogenmissbrauch oder Alkoholabhängigkeit)
	▶ Teilnahme an anderen Studien (gegenwärtig oder in den letzten 3 Monaten)

Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Der Verlauf der chronischen Herzinsuffizienz ist charakterisiert durch mehrere, ineinandergreifende, sich selbst erhaltende Prozesse, die Medikamentenwirkung und medikamentöse Therapieadhärenz beeinträchtigen und den Verlauf der Erkrankung negativ beeinflussen („Teufelskreis“).
- ▶ Mit zunehmender Schwere der chronischen Herzinsuffizienz ist ein intestinales Schleimhautödem nachweisbar, das eine Resorption der erforderlichen Medikation erschwert und über eine verstärkte Endotoxinaufnahme inflammatorische Prozesse triggert. Diese führen zur weiteren Verschlechterung des Krankheitsverlaufs.
- ▶ Die chronische Herzinsuffizienz geht mit kognitiven Defiziten und depressiven Störungen einher. Kognitive Defizite verschlechtern sich im Stadium der akuten Dekompensation und wirken sich negativ auf die Therapieadhärenz aus.
- ▶ Eine schlechte Einnahmetreue ist mit einer erhöhten kardiovaskulären Ereignisrate assoziiert. Nach Auftreten eines nicht tödlichen kardiovaskulären Ereignisses verschlechtert sich die medikamentöse Adhärenz weiter.
- ▶ Frühzeitige spezifische und langfristige Maßnahmen sind erforderlich. Interventionen zur Verbesserung der Einnahmetreue von Medikamenten gehören zu den wichtigsten Maßnahmen.

Literatur

- 1 Angermann CE, Gelbrich G, Störk S et al. Rationale and design of a randomised, controlled, multicenter trial investigating the effects of selective serotonin reuptake inhibition on morbidity, mortality and mood in depressed heart failure patients (MOOD-HF). *Eur J Heart Failure* 2007; 9: 1212–1222
- 2 Arutyunov GP, Kostyukovich OI, Serov RA et al. Collagen accumulation and dysfunctional mucosal barrier of the small intestine in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2008; 125: 240–245
- 3 Bennett SJ, Huster GA, Baker SL et al. Characterization of the precipitants of hospitalization for heart failure decompensation. *Am J Crit Care* 1998; 7: 168–174
- 4 Böhm M, Schumacher H, Laufs U et al. Effects of nonpersistence with medication on outcomes in high-risk patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013; 166: 306–314.e7

- 5 Bozkurt B, Kribbs SB, Clubb FJ Jr et al. Pathophysiologically relevant concentrations of tumor necrosis factor-alpha promote progressive left ventricular dysfunction and remodeling in rats. *Circulation* 1998; 97: 1382–1391
- 6 Dickson VV, Tkacs N, Riegel B. Cognitive influences on self-care decision making in persons with heart failure. *Am Heart J* 2007; 154: 424–431
- 7 Dormuth CR, Patrick AR, Shrank WH et al. Statin adherence and risk of accidents: a cautionary tale. *Circulation* 2009; 119: 2051–2057
- 8 Fischer D. Änderung der kognitiven Leistungsfähigkeit durch medikamentöse Rekompensation bei Patienten mit dekompensierter Herzinsuffizienz. *Dissertation Homburg/Saar*, 2010
- 9 Ghali JK, Kadakia S, Cooper R et al. Precipitating factors leading to decompensation of heart failure: traits among urban blacks. *Arch Intern Med* 1988; 148: 2013–2016
- 10 Granger BB, Swedberg K, Ekman ICHARM investigators et al. Persistence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme. *Lancet* 2005; 366: 2005–2011
- 11 Hajduk AM, Lemon SC, McManus DD et al. Cognitive impairment and self-care in heart failure. *Clin Epidemiol* 2013; 5: 407–416
- 12 Ho PM, Bryson CL, Rumsfeld JS. Medication persistence: its importance in cardiovascular outcomes. *Circulation* 2009; 119: 3028–3035
- 13 Jhund PS, Macintyre K, Simpson CR et al. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003. *Circulation* 2009; 119: 515–523
- 14 Kindermann I, Fischer D, Karbach J et al. Cognitive function in patients with decompensated heart failure. *Eur J Heart Failure* 2012; 14: 404–413
- 15 Koch H, Raschka C, Wiegand R. Herzinsuffizienz beeinflusst das Schicksal von Arzneistoffen. *Pharm Ztg* 2000; 145: 1163–1167
- 16 Krack A, Richartz BM, Gastmann A et al. Studies on intragastric PCO₂ at rest and during exercise as a marker of intestinal perfusion in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Failure* 2004; 6: 403–407
- 17 Krack A, Sharma R, Figulla HR et al. The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure. *Eur Heart J* 2005; 26: 2368–2374
- 18 Laufs U, Böhm M, Kroemer HK et al. Strategien zur Verbesserung der Einnahmetreue von Medikamenten [Strategies to improve medication adherence]. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: 1616–1621
- 19 Laufs U, Rettig-Ewen V, Böhm M. Strategies to improve drug adherence. *Eur Heart J* 2011; 32: 264–268
- 20 McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1331–1336
- 21 McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Failure* 2012; 14: 803–869
- 22 Niebauer J, Volk HD, Kemp M et al. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure. *Lancet* 1999; 353: 1838–1842
- 23 Ogawa R, Stachnik JM, Echizen H. Clinical pharmacokinetics of drugs in patients with heart failure: an update (part 1, drugs administered intravenously). *Clin Pharmacokinet* 2013; 52: 169–185
- 24 Penning-van Beest FJ, Termorshuizen F, Goettsch WG et al. Persistence to evidence-based statin guidelines reduces the risk of hospitalizations for acute myocardial infarction by 40%. *Eur Heart J* 2007; 28: 154–159
- 25 Riegel B, Dickson VV. A situation-specific theory of heart failure self-care. *J Cardiovasc Nurs* 2008; 23: 190–196
- 26 Ritschel WA. *Angewandte Biopharmazie*. Kap. 8: Verteilung (Distribution) Stuttgart, Wissenschaftl. Verlagsges. 1973; 83–146
- 27 Romeiro FG, Okoshi K, Zornoff LA et al. Gastrointestinal changes associated to heart failure. *Arq Bras Cardiol* 2012; 98: 273–277
- 28 Rutledge T, Reis VA, Linke SE et al. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *JACC* 2006; 48: 1527–1537
- 29 Sandek A, Anker SD, von Haehling S. The gut and intestinal bacteria in chronic heart failure. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 22–28
- 30 Sandek A, Bauditz J, Swidsinski A et al. Altered intestinal function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1561–1569
- 31 Shammass FV, Dickstein K. Clinical pharmacokinetics in heart failure. An updated review. *Clin Pharmacokinet* 1988; 15: 94–113
- 32 Sivasubramanian N, Coker ML, Kurrelmeyer KM et al. Left ventricular remodeling in transgenic mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor. *Circulation* 2001; 104: 826–831
- 33 Sokol MC, McGuigan KA et al. Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 2005; 43: 521–530
- 34 Stroobant N, Vingerhoets G. Depression, anxiety, and neuropsychological performance in coronary artery bypass graft patients: a follow up study. *Psychosomatics* 2008; 49: 326–331
- 35 Vasko MR, Caertwright DB et al. Furosemid absorption altered in decompensated congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1985; 102: 314–318
- 36 Wong CY, Chaudhry SI, Desai MM et al. Trends in comorbidity, disability, and polypharmacy in heart failure. *Am J Med* 2011; 124: 136–143
- 37 Zarrinkoub R, Wettermark B, Wändell P et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Failure* 2013; 15: 995–1002