

Verschiedene Blickwinkel auf ein Prognose-relevantes Thema

# Compliance in der Onkologie am Beispiel Mammakarzinom

Es ist schon bemerkenswert, wie selbst der Hinweis auf die vitale Prognose oft nicht ausreicht, dass Medikamente entsprechend der Verschreibung eingenommen werden. Offenbar liegt es in der Natur des Menschen, Medikamente vor allem dann einzunehmen, wenn sich die Krankheit tatsächlich bemerkbar macht - was sich gut am Beispiel der Langzeit-

einnahme von Antihypertensiva beim Bluthochdruck illustrieren lässt. Andererseits ist auch verständlich, dass man nicht durch Nebenwirkungen ständig an etwas erinnert werden will, von dem man als „geheilt“ entlassen wurde. Am Beispiel Mammakarzinom, beim dem die endokrine Therapie kein akutes Symptom heilt, aber nichtsdestoweniger pro-

gnoserelevant ist, wird die „Therapie-treue“ aus verschiedenen Perspektiven beleuchtet: von klinischer und psychonkologischer Seite und aus Sicht einer Study Nurse, was sehr interessant sein kann, nachdem sich Österreich dadurch auszeichnet, dass die Betreuung von Brustkrebspatientinnen in Händen der ABCSG vielfach in Studien erfolgt. n

## Mangelnde Therapietreue gefährdet Heilungschancen



**Univ.-Prof. Dr. Günther Steger**  
Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Wien

Unter dem seit langem verwendeten Begriff „Compliance“ (Therapietreue) wird allgemein die Einhaltung der vom Arzt verschriebenen Medikamentenverordnungen durch die Patienten verstanden. Es ist seit langem bekannt, dass die Compliance für Medikamente, v. a. für solche, die über längere Zeiträume eingenommen werden sollten, wie es z. B. bei Bluthochdruck oder Cholesterinerhöhung notwendig ist, bereits nach wenigen Monaten stark abnimmt. Statistiken zeigen, dass diese Medikamente bereits nach einem Jahr nur mehr von 50–60 % der Patienten entsprechend der ärztlichen Verordnung oder überhaupt eingenommen werden. Die genauen Ursachen und Gründe für diese schlechte Therapietreue v. a. bei Langzeitmedikation sind vielfältig und noch nicht sehr gut bekannt und erforscht. Es scheinen jedoch meist mangelndes Bewusstsein der Patienten um die Sinnhaftigkeit der Medikamente, Wirksamkeit und allfällige Nebenwirkungen sowie fehlende Information über das Therapieziel eine zentrale Rolle zu spie-

len. Gänzlich andere Faktoren wie z. B. Begleiterkrankungen, und hier v. a. die sehr häufig durch die jeweilige Erkrankung entstehende oder bereits davor bestehende Depression, können die Compliance noch weiter verschlechtern. Ein weiterer, modernerer Begriff ist die „Adherence“ oder „Adhärenz“, mit der die Einhaltung der gemeinsam von Patienten und Arzt gesetzten Therapieziele bezeichnet wird. Unter Adhärenz wird also auch das Arzt-Patienten-Verhältnis und die damit zusammenhängende wiederholte Kommunikation über die Erkrankung und die Medikation mit all ihren Begleitumständen verstanden; und sie beschreibt die Rolle der Patienten nicht nur als passive Empfehlungsempfänger, sondern bezieht die Patienten aktiv in den Behandlungsverlauf ein.

### Auch Krebstherapien sind keine Ausnahme

Während also bei den sog. gutartigen Erkrankungen wie Bluthochdruck das Pro-

blem der oft mangelnden Adhärenz bereits lange bekannt ist, ist die Erkenntnis, dass es bei der Behandlung von Krebserkrankungen um nichts besser bestellt ist, erst einige Jahre alt. In der adjuvanten Krebstherapie – also der Behandlung der Erkrankung nach der operativen Entfernung des Tumors zur Senkung des Metastasenrisikos – werden Medikamente z. B. bei Brustkrebs oft über mehrere Jahre verordnet. Ziel ist es, das Risiko des Wiederauftretens des Tumors (Rezidiv) oder der Absiedelung von Tumorzellen (Metastasierung) zu senken und dadurch die langfristigen Heilungsaussichten zu verbessern. Um dieses Ziel zu erreichen, ist es daher erforderlich, dass die Patientinnen ihre Medikamente auch tatsächlich regelmäßig und zuverlässig einnehmen. Eine schlechte Adhärenz oder Compliance in einer solchen Situation kann also direkt und innerhalb weniger Jahre die Überlebenschancen z. T. drastisch senken. Damit gehen aber auch die Fortschritte, die die moderne Krebsforschung in den letzten Jahren gemacht hat, wieder verloren.

## Adhärenz bei Brustkrebs-Patientinnen oft mangelhaft

Untersuchungen bei einer häufigen Erkrankung wie Brustkrebs (ca. 5.500–6.000 neu erkrankte Frauen/Jahr in Österreich) zeigen, dass auch Patientinnen nach einer Brustkrebserkrankung ihre Medikation nicht immer regelmäßig und über den gesamten vorgesehenen Zeitraum einnehmen. In einer aktuellen Auswertung wurden Daten von 12.000 Patientinnen aus drei amerikanischen Gesundheitsdatenbanken untersucht. Ungefähr eine von 4 Frauen mit frühem Brustkrebs nimmt während des ersten Jahres der adjuvanten Therapie ihre Medikamente nicht wie verschrieben ein. Nach 3 Jahren sind es bereits 2 von 4 Frauen, die die Therapie nicht mehr fortsetzen. In den ersten 4 Monaten ist der größte Anstieg an Non-Compliance-Fällen zu verzeichnen. Diese Zahl ist deswegen relevant, da eine suboptimale Therapie-Adhärenz den Nutzen der adjuvanten Therapie limitieren kann. An Hand von eingelösten Rezepten wurde in einer weiteren Untersuchung zum Thema Adhärenz und zur Erhebung von Faktoren für eine Non-Adhärenz bei Frauen mit Brustkrebs im Frühstadium gezeigt, dass die durchschnittliche Therapie-Adhärenz nach den ersten 12 Monaten bei 83 % lag und in weiterer Folge jährlich zurückging. Im 2. Jahr lag sie bei nur mehr 68 %, im 3. war sie bereits auf 61 % gesunken und im 4. Jahr lag die Compliance bei nur mehr 50 %. Nach vier Jahren nahm also nur mehr jede zweite Patientin die für sie lebenswichtigen Medikamente. Am wenigsten adhärenz waren junge Patientinnen. Als Gründe gaben die Patientinnen unerwünschte Wirkungen, aber auch mangelnde Überzeugung von der Notwendigkeit der Therapie an. Dabei ist gemäß den Daten einer schottischen Studie (McCowan et al.) die Compliance gerade bei Brustkrebs für den Erfolg der Therapie wesentlich. Hier wurde erstmals wissenschaftlich korrekt gezeigt, dass die längere Einnahme tatsächlich direkt mit einem besseren Therapieergebnis und damit einer besseren Überlebenschance verbunden war.

## Mögliche Verbesserung mangelnder Adhärenz

Es zeigt sich, dass selbst bei lebensbedrohenden Erkrankungen wie Krebs die Motivation der Patienten zur Einhaltung der Therapietreue häufig fehlt. Mögliche Gründe dafür sind fehlendes Wissen in Hinblick auf das Rezidivrisiko, das Auftreten von unerwünschten Wirkungen und mangelndes Vertrauen in der Arzt-Patienten-Beziehung. Um den Ursachen für die mangelnde Therapietreue auf den Grund zu gehen und solide Daten zur Compliance zu erheben, wurden internationale große Studienprojekte, das deutsche PACT-Programm und die internationale CARIATIDE-Studie mit österreichischer Teilnahme gestartet.

**PACT-Studie:** Valide Daten zur Adhärenz/Therapietreue in der adjuvanten Aromatasehemmer-Therapie werden im Rahmen des 2006 in Deutschland gestarteten PACT-Programms (Patient's Anastrozol Compliance to Therapy Program) erhoben. Für die Studie wurden rund 4.700 Frauen nach dem Wechsel mit hormonempfindlichem Brustkrebs rekrutiert und adjuvant behandelt. Ziel ist die Untersuchung von Ausmaß und Gründen der mangelnden Therapietreue an 100 Prüfzentren in Deutschland.

**CARIATIDE-Studie:** Mit CARIATIDE wurde nun ein weltweites Projekt ins Leben gerufen, das dazu beitragen soll, die Adhärenz von Brustkrebspatientinnen besser zu erforschen und zu verbessern. Das 2008 in 18 Ländern gestartete Projekt soll die Frage klären, ob Hilfsmittel wie Informationsmaterialien und regelmäßige, standardisierte Erinnerungswerkzeuge zu einer Verbesserung der Compliance beitragen. Patientinnen, die an CARIATIDE teilnehmen, erhalten unterstützendes Informationsmaterial, in dem die Bedeutung der regelmäßigen und langfristigen Einnahme der verordneten Medikation patientengerecht erklärt wird. Um die Notwendigkeit einer regelmäßigen Therapie immer wieder in Erinnerung zu rufen, werden im Rahmen dieses intensivierten Betreuungspro-

gramms innerhalb der ersten 10 Monate gleich 9-mal spezielle Informationsmaterialien an die Patientinnen übermittelt. Im Rahmen dieser Beobachtungsstudie wurden über 2.600 postmenopausale Frauen mit frühem Brustkrebs rekrutiert. In Österreich nehmen etwa 100 Frauen, die nach dem Wechsel an Brustkrebs erkrankt sind, an CARIATIDE teil und werden in diesem Rahmen 2 Jahre lang intensiv betreut. Zudem ist eine aktive Mitarbeit seitens der Patientinnen erforderlich, etwa durch das Ausfüllen von Fragebögen, die sich auf Lebensqualität und regelmäßige Einnahme der Medikation beziehen.

## Bessere Therapietreue verbessert Überlebenschancen

Es konnte innerhalb der letzten 5–6 Jahre das bei anderen chronischen Erkrankungen bereits längst bekannte Problem der mangelnden Therapietreue mit folgender Verschlechterung der Prognose nun auch als höchstaktuelles Thema in der Krebsbehandlung erkannt werden. Somit ist einerseits die Grundlage für ein weiteres, tieferes Erforschen der Ursachen und möglichen Gründe gegeben, andererseits können so auch Strategien entwickelt werden, die den Patienten helfen, z. T. auch aktiv ihre Prognose zu verbessern und damit die Überlebenschancen zu erhöhen. Es kann damit aber auch den rasanten Fortschritten der modernen Krebsforschung und den damit verbundenen Neuentwicklungen am Medikamentensektor besser Rechnung getragen werden, damit die hohen finanziellen Investitionen, die die gesamte Gesellschaft der Krebsforschung widmet, den Betroffenen und potenziellen Krebspatienten, also uns allen im Sinne einer verbesserten Heilungschance zugute kommen kann.

### Literatur:

- Partridge A.H. et al., Nonadherence to Adjuvant Tamoxifen Therapy in Women With Primary Breast Cancer, *J Clin Oncol* 2003; 21:602-606
- McCowan C. et al., Cohort study examining tamoxifen adherence and its relationship to mortality in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2008; 99:1763-1768
- Partridge A.H. et al., Adherence to Initial Adjuvant Anastrozole Therapy Among Women With Early-Stage Breast Cancer, *J Clin Oncol* 2008; 26:556-562

# Ausreichende Therapietreue onkologischer Patienten?



**Prim. Univ.-Doz. Dr. Peter Krippel**  
Abteilung für Innere Medizin mit Hämatologie und internistischer Onkologie, LKH Fürstenfeld

Durch klinische Studien gab es in den letzten beiden Jahrzehnten große Fortschritte auf dem Gebiet der oralen adjuvanten endokrinen Therapie des hormonsensitiven Mammakarzinoms. Aus rezenteren Untersuchungen wissen wir jedoch, dass in der täglichen Praxis wie auch innerhalb von Studien die regelmäßige Einnahme der Medikation ein Problem darstellt.

## Defizite bei der Medikamenteneinnahme

Zur Senkung des Metastasierungs- und Rückfallsrisikos bei Brustkrebs nach lokaler Therapie mit Operation und Strahlentherapie hat die systemische adjuvante Behandlung einen bedeutenden Stellenwert. In den letzten zwei Jahrzehnten konnten durch klinische Studien, bedeutend hierbei auch die Austrian Breast & Colorectal Cancer Study Group, große Fortschritte auf dem Gebiet der adjuvanten systemischen Therapie erzielt werden. Neben der Chemotherapie stellt die endokrine Therapie beim hormonsensitiven Brustkrebs eine der Standardsäulen in der Behandlung dar. Um jedoch einen optimalen Erfolg zu bewirken, muss diese orale antihormonelle Therapie regelmäßig (täglich) und für zumindest 5 Jahre eingenommen werden. Aus rezenteren Untersuchungen wissen wir jedoch, dass ähnlich wie bei anderen chronischen Erkrankungen die Compliance (Therapietreue) Probleme aufweist. Die Medikation wird von circa einem Viertel der Patientinnen im ersten Jahr nach der Operation und von 50 % nach 5 Jahren nicht wie vorgeschrieben eingenommen. Auch ist es ein Faktum, dass selbst innerhalb von klinischen Studien die Therapietreue nicht ausreichend vorhanden

ist. Um wie vieles wären die Therapieerfolge besser, würden die Compliance wie auch die Adhärenz (Festhalten am vereinbarten Therapieziel) höher liegen als derzeit in der täglichen Praxis und in klinischen Studien?

**Ursachen für diese Defizite** in der Medikamenteneinnahme können zum Großteil nur aus praktischen Erfahrungen sowie aus Erkenntnissen von anderen Erkrankungen abgeleitet werden, da die wissenschaftlich fundierte Datenlage speziell in der Situation der adjuvanten Mammakarzinom-Therapie sehr dürftig ausfällt. Ein geringer Teil ist wahrscheinlich durch körperliche sowie kognitive Defizite des Patienten bedingt. Es ist daher unsere Aufgabe als ÄrztInnen, auf diese Aspekte von Anfang an Rücksicht zu nehmen und bei Bedarf zu reagieren. Beispielsweise durch Miteinbeziehen von Angehörigen oder durch Überreichen von Merkbehalten wie Patienten-Therapieausweisen und dergleichen. Der weitaus größere Teil dürfte jedoch die Ursache auf der kommunikativen (Arzt-Patient) Ebene und in der psychischen Verfassung des Patienten haben. Dazu gehören beispielsweise Faktoren, die in der Person oder im Verhalten des Arztes begründet sind: Instruktionen im Fachjargon, emotionale oder kognitive Überforderung des Patienten, Motivationsversuch durch Angsterzeugung, Einschüchterung oder Drohung, Angriffe auf das Selbstwertgefühl des Patienten, Missachtung der Selbstständigkeit und Eigenverantwortlichkeit des Patienten, mangelhafte Motivation des Arztes oder autoritäre Grundhaltung des Arztes. Ebenso spielen Faktoren, die in der Person oder im Verhalten des Patienten liegen, eine Rolle: ausgeprägte Erwartung von Ne-

benwirkungen, niedrige Selbsteinschätzung der gesundheitlichen Risiken, negative allgemeine Gesundheitseinstellung, Furcht vor Medikamentenabhängigkeit, Verdrängungsmechanismen als Werkzeug der Krankheitsbewältigung oder ein hoher Pegel an Vorurteilen und Glaubenssätzen. Auch könnte die Non-Compliance mit Faktoren, die direkt oder indirekt auf die Therapie oder Verhaltensempfehlung zurückzuführen sind, zusammenhängen: abschreckende Wirkung des Beipackzettels, Einschränkungen der Lebensqualität, lästige oder umständliche Therapieformen, Art und Umfang der Nebenwirkungen. Weitere Aspekte stellen Faktoren, die in der Instruktion selbst begründet sind dar: unverständliche, überladene oder unpräzise Instruktionen, Mehrfachinstruktionen und Instruktionen mit „erhobenem Zeigefinger“. Natürlich können auch Einflüsse, welche in der Art der Erkrankung selbst begründet sind, entscheidend sein: „Image“ der Krankheit, Ausmaß des Leidensdrucks und objektiver Schweregrad der Erkrankung.

## Verbesserung des Status quo

Die Interventionsmöglichkeiten zur Verbesserung der Compliance und Adhärenz in der täglichen Praxis sowie innerhalb von klinischen Studien zur Verbesserung des Therapieerfolgs im Sinne einer Senkung des Rezidivrisikos und einer Verbesserung der Heilungschancen sowie der Lebensqualität basieren grundsätzlich auf drei Säulen. Erstens Optimierung der Kommunikation in fachlicher wie auf emotionaler/psychischer Ebene zwischen ÄrztInnen und PatientInnen einerseits sowie den KrankenhausärztInnen und den niedergelassenen ÄrztInnen anderer-

## FACT-BOX

seits. Hilfsmittel wie Patienteninformationsbroschüren können neben Patientenveranstaltungen und Fortbildungsveranstaltungen für ÄrztInnen dienlich sein. Die zweite Säule besteht aus Hilfsmitteln, welche regelmäßig an die Medikamenteneinnahme erinnern sollen, beispielsweise Patiententagebücher, Erinnerungsrufe oder SMS durch Ärzte. Nicht zuletzt sollten drittens große klinische Studien zur Compliance/Adhärenzforschung (Ursachen, Interventionsmöglichkeiten etc.) durchgeführt werden, um zukünftig noch gezielter an diese Problematik herangehen zu können. Beispiele für derzeit noch laufende Untersuchungen sind das PACT-Programm (Patients Anastrozol Compliance to Therapy), in welchem seit dem Jahr 2006 ca. 4.600 postmenopausale Patientinnen

- Die orale endokrine Medikation wird von 25 % der Patientinnen im ersten Jahr nach der Operation eines Mammakarzinoms und von 50 % der Patientinnen nach 5 Jahren nicht wie vorgeschrieben eingenommen.
- Diese Problematik besteht auch innerhalb von klinischen Studien.
- Ursachen dafür
  - sind körperliche wie kognitive Defizite des Patienten
  - liegen in der Person oder im Verhalten des Arztes und/oder des Patienten
  - sind direkt oder indirekt in der Therapie- oder Verhaltensempfehlung
  - bzw. in der Instruktion selbst begründet
- Interventionsmöglichkeiten:
  - Verbesserung der Kommunikation (fachlich, emotional)
  - Erinnerungshilfen
  - klinische Studien wie PACT od. CARIATIDE

mit adjuvanter endokriner Therapie in Bezug auf Ausmaß und Ursache der Non-Compliance untersucht werden, sowie die seit 2008 in 18 Ländern durchgeführte CARIATIDE-Studie (Compliance of

Aromatase Inhibitors Assessment in daily practice through Educational approach), die klären sollte, welche Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance geeignet sind. n

## Compliance bei der Einnahme antihormoneller Therapien



**Univ.-Prof. Dr. Michael Seifert**  
Abteilung für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Universitäts-Frauenklinik Wien

Unter Compliance versteht man die Bereitschaft der Patienten, ärztlichen Vorschriften zu folgen. Im Englischen werden auch die Begriffe „Adherence“ und „Concordance“ verwendet, während im Deutschen ein entsprechender Begriff fehlt. Wissenschaftlich wird bei oral zu applizierenden Medikamenten die tatsächliche Einnahme von mindestens 80 % der verschriebenen Tabletten bei Compliance gefordert. Erfahrungsgemäß werden in der Behandlung der Hypertonie 50 bis 70 % der verordneten Medikamente nicht regelmäßig eingenommen. Auch Digitalis-Präparate werden schätzungsweise in nur 40 % konsequent eingenommen, ebenso nehmen Patientinnen mit Kinderwunsch die vorgeschriebene Therapie nur in 75 % der Fälle nach ärztlicher Empfehlung ein. Auch or-

gantransplantierte Patienten zeigen sich in 20 bis 50 % bezüglich ihrer immun-supprimierenden Medikamente als nicht compliant.

### Bedeutung der endokrinen adjuvanten Therapie

Die adjuvante antihormonelle Therapie des Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms stellt eine wirkungsvolle Therapieoption zur Verminderung von Lokalrezidiven und Metastasen dar. So zeigen Daten der EBCTCG nach 5 Jahren Tamoxifen im Vergleich zu keiner antihormonellen Therapie eine signifikante und relevante absolute Verminderung der Rezidive von 1,4 % nach 15 Jahren Nachbeobachtungszeit. Relativ vermindert sich das Rückfallsrisiko um rund 50 %

unter einer antihormonellen Therapie mittels Tamoxifen. Ebenso wurde eine signifikante Verminderung der Brustkrebsbedingten Todesfälle nach 15 Jahren von absolut 9,3 % verzeichnet. Darüber hinaus konnte der Einsatz von Aromatasehemmern in der adjuvanten Therapie des postmenopausalen Mammakarzinoms gegenüber Tamoxifen in zahlreichen Studien zusätzliche Vorteile für das krankheitsfreie Intervall zeigen. So vermindert sich das Risiko eines Rückfalls unter einem Aromatasehemmer relativ um ca. 20 % gegenüber Tamoxifen. Das relative Risiko eines Rezidivs korreliert zusätzlich mit dem vorhandenen Östradiol-Spiegel der Patientinnen, sodass der wirkungsvollen Supprimierung dieses Hormons eine besondere Bedeutung zukommt. Wenngleich die optimale Thera-

plandauer sowohl für Tamoxifen als auch für Aromatasehemmer nach wie vor Gegenstand laufender Studien ist, so gelten derzeit 5 Jahre als Mindestdauer einer effektiven antihormoneller Therapie. Entgegen früheren Studien zur optimalen Dauer der Tamoxifen-Therapie zeigen neuere Untersuchungen Vorteile für den prolongierten Einsatz von Tamoxifen über 5 Jahre hinaus.

## Compliance in der adjuvanten endokrinen Therapie

Die Compliance in der antihormonellen Therapie des Mammakarzinoms wurde von Partridge 2003 publiziert. Von 2.378 Patientinnen, denen Tamoxifen verschrieben wurde, nahmen ein Jahr nach Therapiebeginn lediglich 87 % ihre Medikation ein. Vier Jahre nach Therapiebeginn sank die Einnahme auf lediglich 50 %. In einer rezenten Analyse zeigte Partridge – anhand der Diskrepanz zwischen Verschreibungen und den mit den Versicherungen tatsächlich abgerechneten Medikamenten – erneut eine vergleichbar niedrige Compliance auf. Drei Jahre nach Therapiebeginn nahmen zwischen 50 und 68 % der Patientinnen ihre vorgeschriebene Medikation ein. Als Faktoren, die eine niedrige Compliance anzeigen, wurden ein Alter unter 45 Jahren und über 85 Jahre, ein niedriger sozialer Status und Patientinnen nach Mastektomie im Vergleich zu Frauen nach brusterhaltender Therapie evaluiert. Frauen, die von Onkologen betreut wurden, zeigten hingegen eine gute Compliance. Zusätzlich korrelierten hohe Medikamentenkosten in dieser in den USA durchgeführten Studie mit einer niedrigen Compliance. Untersuchungen von Hadji zeigten vergleichbare Ergebnisse für die Compliance bezüglich antihormoneller oraler Therapie in Deutschland. Bereits 3 Monate nach Therapiebeginn nahmen 30 bis 38 % der Patientinnen ihre vorgeschriebene Medikation nicht mehr ein. Dies betraf sowohl Tamoxifen als auch die Aromatasehemmer Anastrozol, Letrozol und Exemestan. Nach 18 Monaten sank die Com-

pliance weiter; 42 bis 50 % der Frauen nahmen ihre Medikamente nicht ein.

## Non-Compliance in der endokrinen Therapie

Die Bedeutung der Non-Compliance wurde in einer schottischen Studie von McCowan et al. 2008 publiziert. Anhand von 2.080 Frauen konnte gezeigt werden, dass 50 % der Patientinnen 5 Jahre nach Therapiebeginn ihre Rezepte nicht mehr einlösten. Frauen, die weniger als 80 % ihrer antihormonellen Therapie einnahmen, zeigten ein um 10 % höheres Risiko zu sterben. Somit zeigt die konsequente antihormonelle Therapie einen signifikanten Überlebensvorteil. Aus gesundheitsökonomischer Sicht kommt der Compliance eine besondere Bedeutung zu. Schätzungsweise 10 Mrd. Euro pro Jahr an direkten und indirekten Kosten entstehen durch Non-Compliance, für Österreich bedeutet dies eine finanzielle Belastung von ungefähr 1 Mrd. Euro. Als Gründe für die mangelnde Compliance sind in erster Linie die Nebenwirkungen der antihormonellen Therapie und somit die Beeinträchtigung der Lebensqualität zu sehen. Hier sind in erster Linie Gewichtszunahme, Muskelschmerzen, Gelenksbeschwerden, Schlafstörungen, Stimmungsschwankungen und Ängste zu nennen. Dazu kommt aber auch der Glaube, dass der Tumor und somit die Erkrankung wegoperiert wurde, und darüber hinaus eine mangelnde Kommunikation mit dem behandelnden Arzt. Aus ärztlicher Sicht kommt dem vertrauensvollen und zeitlich ausreichenden Gespräch mit der Patientin eine entscheidende Bedeutung zu. Wiederholte Information zur aktuellen Datenlage und die personelle Kontinuität sollen das Vertrauen der Patientinnen fördern. Bei der Besprechung der Nebenwirkungen soll von ärztlicher Seite bewusst darauf hingewiesen werden, dass ein nicht zu unterschätzender Teil der Beschwerden nicht ausschließlich therapiebedingt, sondern auch altersbedingt ohne Medikation auftritt.

## Ausgewertete Studien

**CARIATIDE:** „Compliance of AI Assessment in Daily Practice through Educational Approach“ (CARIATIDE) ist eine internationale Studie, die 2008 in 18 Ländern, unter anderem auch in Österreich, initiiert wurde. 2758 Patientinnen wurden in die Studie eingeschlossen, von denen 1378 die Standardtherapie (Arm A) und 1379 die Standardtherapie und zusätzlich regelmäßige Hilfsmittel wie Informationsmaterial (Arm B) und die Compliance prospektiv erhoben.

45 % der randomisierten Patientinnen begannen die Aromatasehemmer-Therapie bis zu 6 Wochen vor der Randomisierung, 24 % 6–13 Wochen vor der Randomisierung und 31 % nach der Randomisierung.

66,5 % erhielten Anastrozol, 25,5 % Letrozol und 8 % einen anderen Aromatasehemmer.

In einer Interimsanalyse zeigte sich bezüglich der Compliance kein Unterschied, 81 % der Patientinnen der Gruppe A und 82 % der Gruppe B nahmen nach 1 Jahr die vorgeschriebene Medikation ein. Auch nach zwei Jahren waren die Ergebnisse für die Compliance nicht unterschiedlich; 82 % der Patientinnen in beiden Gruppen nahmen die vorgeschriebene Medikation ein.

## Weitere Studien

Eine weitere Studie zur Persistenz endokriner Therapien nach Brustkrebs wurde in der Schweiz durchgeführt und 2012 publiziert. Es wurde eine unselektierte Kohorte des Universitäts-Krankenhauses Basel in den Jahren zwischen 1997 und 2008 analysiert. 685 Patientinnen, denen eine endokrine Therapie empfohlen worden war, wurden bezüglich ihrer Compliance untersucht. 42 Frauen (6,1 %) nahmen die empfohlene Therapie niemals ein. 12,9 % der Patientinnen nahmen nach initialer Therapie die Medikamente zu einem späteren Zeitpunkt nicht mehr ein. Patientinnen, die vom praktischen Arzt behandelt wurden setzten die Medikamente eher ab als solche,

die von einem Onkologen therapiert wurden (17,7 % vs. 11,3 %;  $p = 0,07$ ).

## Laufende Studien

Derzeit laufen mehrere Studien, die Informationen zur Compliance bzw. zur Verbesserung der Einnahme-Disziplin von oralen endokrinen Therapien liefern sollen.

**PACT:** Die prospektiv-randomisierte PACT-Studie rekrutierte in Deutschland 4.397 postmenopausale Hormonrezeptor-positive Patientinnen in 1.500 Studienzentren. Zu untersuchen galt, ob eine gezielte Aufklärung in einem so genannten „Edukations-Arm“ im Vergleich zu lediglich routinemäßiger Aufklärung Vorteile bezüglich der Compliance bringt. Alle Patientinnen nahmen über 5 Jahre Anastrozol. Patientinnen im „Edukations-Arm“ erhielten regelmäßig 1-mal jährlich Fragebögen und innerhalb des ersten Jahres der Therapie 9 Zusendungen mit jeweils einem Motivationsbrief und Informationen zu relevanten Themen wie Nutzen und Nebenwirkungen, Ernährung, Sport und Sexualität. Als primäre

Endpunkte galten Compliance und Persistenz-Rate in der „Edukations-Gruppe“ 12 Monate nach Therapiebeginn im Vergleich zum Standardarm. Diese Studie soll voraussichtlich Mitte 2010 auswertbar sein.

**COMPACT:** In der COMPACT-Studie erhalten 3.212 Patientinnen in Deutschland nach erfolgter Operation und einer allfälligen Chemo- und Strahlentherapie Anastrozol „upfront“ oder als Switch-Therapie. Diese Studie wird als prospektive einarmige Studie an 700 Zentren durchgeführt. Ziel dieser Studie ist, zu eruieren, ob die Rate an Gelenksbeschwerden durch Aufklärung, Änderung der Lebensgewohnheiten und begleitende medikamentöse Maßnahmen zu vermindern ist und somit die Compliance für die endokrine Therapie verbessert werden kann. So werden bereits bestehende Gelenksbeschwerden vor Therapiebeginn erfasst und dokumentiert, übergewichtige Patientinnen werden motiviert, Gewicht zu reduzieren und sportliche Aktivitäten zu intensivieren, um die physiologische Funktion des Bewegungsapparats zu verbessern. Als begleitende medikamentöse

Therapie sind NSAR, Coxibe und Opioide zugelassen. Innerhalb der ersten 20 Monate erhalten die Patientinnen 7 Zusendungen mit Motivationsbriefen und Informationsbroschüren. Die Laufzeit der Studie beträgt 9 Monate, in denen 4 Arztbesuche vorgesehen sind. Die Nebenwirkungen der laufenden Therapie werden anhand von Fragebögen erfasst, im Speziellen das Auftreten und das Ausmaß der Gelenksbeschwerden. Patientinnen sollen direkte Angaben zur Compliance anhand eines Fragebogens abgeben, und falls das Einverständnis der Patientinnen vorliegt, wird ein Vergleich mit Krankenkassendaten angestrebt. Als primäre Endpunkte gelten die Inzidenz und Ausprägung der Gelenksbeschwerden und die Compliance, als sekundäre Endpunkte gelten weitere Faktoren im Zusammenhang mit Arthralgien und Komorbiditäten.

**EvAluate:** In der EvAluate-Studie, die 2008 von der Universität Erlangen initiiert wurde, wird anhand von 5.000 Patientinnen, die adjuvant Letrozol erhalten, unter anderem auch die Compliance evaluiert. n

## Compliance bei Brustkrebspatientinnen aus psychologischer Sicht



**Dr. Gabriele Traun-Vogt**  
Psychoonkologin, Klinische Psychologin und Psychotherapeutin SF in freier Praxis  
[www.dr-traun-vogt.at](http://www.dr-traun-vogt.at)

Bei vielen neuentwickelten Medikamenten ist die orale Verabreichungsmöglichkeit eines der wichtigsten Ziele in der Entwicklung, entspricht sie doch sowohl dem Wunsch vieler PatientInnen als auch dem Gebot der Gesundheitsökonomie. Das Problem, dass PatientInnen in der Folge die vereinbarte Einnahme eines Medikamentes nicht einhalten, bekommt daher in der Onkologie größte Be-

deutung. Die Gründe für Non-Compliance sind komplex, multifaktoriell und beeinflussen sich gegenseitig.

Die dauerhafte Erhöhung der Compliance/Adherence/Concordance bei Brustkrebspatientinnen ist ein Problem, das leider keine einfache Lösung hat.

Nach Fallowfield (2009) sind positive Effekte der Medikamenteneinnahme (d. h. Verlängerung des krankheitsfreien Inter-

valls, Verminderung der krankheitsbedingten Todesfälle) nicht unmittelbar, sondern nur langfristig beobachtbar. Nebenwirkungen, wie Hitzewallungen, Gelenkschmerzen, Schlafstörungen, vermindertes sexuelles Interesse, Haarausdünnung, werden jedoch unmittelbar nach Einnahmebeginn erlebt. Darüber hinaus nehmen sich Frauen lange über die onkologische Akutbehandlung hinaus

noch als behandlungsbedürftige Patientin wahr, obwohl sie diesen Aspekt lieber verdrängen würden.

Patientinnen erleben daher „negative Vergütungen“ für die Medikamenteneinnahme, aber keine unmittelbaren offensichtlichen positiven Benefits. Psychosoziale Belastungskrisen, Anpassungsstörungen, Depressionen und das Wiederaufleben früherer psychischer Traumata sind zusätzliche Faktoren, die Compliance erschweren oder verhindern können.

Bei PatientInnen mit chronischen Gesundheitsproblemen sind die zentralen Überzeugungen, die einer hohen Compliance zugrunde liegen, einerseits die erkannte Notwendigkeit der Behandlung und andererseits die Sorge um Schäden/Nachteile: hohe Notwendigkeitsüberzeugung ist mit hoher Compliance assoziiert und große Sorge vor Schäden ist mit geringer Compliance assoziiert (Horne, Weinman, 1999).

Im metastasierten Setting würde man eine höhere PatientInnencompliance erwarten – Studienergebnisse bestätigen diese Annahmen jedoch nicht (Atkins, Fallowfield 2006). Auch hier wurde von 50 % der PatientInnen berichtet, die sich dafür entscheiden hatten, Medikamente nicht einzunehmen oder die über regelmäßiges Vergessen berichteten; als Grund wurden unangenehme Nebenwirkungen angegeben. In der Gruppe der metastasierten Brustkrebspatientinnen gaben rund ein Viertel der Patientinnen an, die intramuskuläre Verabreichungsform von Fulve-

strant der oralen vorzuziehen, da dadurch die Sicherheit der Adhärenz gegeben war (Fallowfield, Atkins, Catt et al., 2006). Diese Daten spiegeln wider, wie sehr Patientinnen selbst die Divergenz des Notwendigen und Sinnvollen (der Kampf um eine längere Überlebenszeit durch die Einnahme eines nachweislich wirkungsvollen Medikaments) gegenüber der Sehnsucht nach einer „Normalität wie vor der Erkrankung“ und einer höheren Lebensqualität (wesentlich geringere Nebenwirkungen, stärkere Verdrängbarkeit der fortgeschrittenen Erkrankung durch Nichteinnahme) wahrnehmen.

Relevant könnten dafür auch die unterschiedlich langen Halbwertszeiten oral verabreichter Medikamente sein (z. B. Exemestan 24 h vs. Tamoxifen 14 Tage) – auch diese Daten sollten Eingang in die (psycho-)onkologischen Strategieentwicklungen zur Erhöhung der Compliance finden.

Von besonderer Relevanz sind die Daten der Studie von Hershman et al. (2010), in welcher Frauen unter 40 Jahren das höchste Risiko der Unterbrechung bzw. Einstellung der oralen antihormonellen Therapie hatten.

Fellowes et al. berichten, dass ÄrztInnen bei antihormoneller Therapie eher über gravierende, lebensbedrohliche Nebenwirkungen aufklären als über von Patientinnen berichtete Nebenwirkungen, die die Quality of Life beeinträchtigen (Fellowes et al., 2001). Auch da kann aus

psychoonkologischer Sicht nicht oft genug auf die Gruppe der jungen Frauen mit Brustkrebs hingewiesen werden, die wegen der massiven Auswirkungen anti-hormoneller Therapie (frühzeitiges, möglicherweise endgültiges Ende der Fruchtbarkeit, Änderung der gesamten Lebensperspektive, Änderungen in der Sexualität) auch den größten Bedarf an ausführlicher, evidenzbasierter, aber auch dem Lebensalter und dem Lebensstil angepasster sensibler ÄrztIn-PatientIn-Kommunikation haben. Eine Thematisierung und ausreichende Behandlung der möglichen Nebenwirkungen bei jungen Brustkrebspatientinnen sind von größter Bedeutung.

**Für das ärztlich-onkologische Gespräch haben diese Erkenntnisse nun folgende Implikationen:**

- **Kommunikation über Vor- und Nachteile** einer Therapie können die Einhaltung der Medikation klar verbessern, besonders wenn **Frauen ermutigt** werden, subjektiv relevante **Nebenwirkungen zu berichten** und entsprechende **verbessernde Behandlungen** verschrieben bekommen (Atkins, Fallowfield, 2006)
- **Bei Kontrollterminen sollten besonders Nebenwirkungen nachgefragt werden** – Veränderung ist nicht durch ein einziges Informationsgespräch zu bewirken, sondern durch die Begleitung eines Prozesses, der Erfolge und Misserfolge beinhalten kann.
- Die **Notwendigkeit der Behandlung** sollte immer wieder Inhalt des onkologischen Gesprächs sein und bei jeder Kontrolluntersuchung thematisiert und mit **neuer Evidenz** gestützt werden.
- Nicht nur Compliance/Adherence/Concordance ist wichtig, sondern auch **Persistenz im Sinne großer Beharrlichkeit und Ausdauer** – und zwar sowohl von PatientInnen als auch ihren BehandlerInnen.
- Die Beachtung der **Kriterien für gesundheitsfördernde Entscheidungen** führt zu optimaler Verbesserung der Gesundheit und zur Zufriedenheit mit

„Während positive Effekte der Medikamenteneinnahme (krankheitsfreies Überleben) nur langfristig beobachtbar sind, werden Nebenwirkungen, welche die Lebensqualität beeinträchtigen, unmittelbar nach Einnahmebeginn erlebt.“

dem Entscheidungsprozess und dem Resultat (Angell 1999; Kuperman and Nease 1999; Ruland 2002).

Dazu gehören:

- **Adäquate Information** (Wirkungen und Nebenwirkungen)
- unterstützt durch die **bestmögliche Evidenz**
- vereinbar mit dem **Wertesystem der Patientin**
- **praxisnahe – leicht verständlich – wertschätzend!**

- beachtet die **Präferenzen** der Patientin
- wägt **Pro und Kontra** ab

Kommunikation über gesundheitsfördernde Verhaltensänderungen ist schwierig – oft bedarf es dazu **multidisziplinärer Kooperation** (Medizin-Psychoonkologie), **verstärkter Schulung** und des Einsatzes **unterstützender Instrumente** (z. B. Ottawa Personal Decision Guide).

#### Literatur:

- Atkins L et al., Intentional and non-intentional non-adherence to medication amongst breast cancer patients. Eur J Cancer 2006; 42:2271–2276.
- Fallowfield L, The clinical importance of patient adherence to therapy. Advances in Breast Cancer, Report Juni 1, 2009.
- Fallowfield L et al., Patients' preference for administration of endocrine treatments by injection or tablets: results from a study of women with breast cancer. Ann Oncol 2006; 17:205–210.
- Fellowes D et al., Tolerability of hormone therapies for breast cancer: How informative are documented symptom profiles in medical notes for 'well-tolerated' treatments? Breast Cancer Res Treat 2001; 66:73–81.
- Hershman D et al., Early Discontinuation and Nonadherence to Adjuvant Hormonal Therapy in a Cohort of 8769 Early-Stage Breast Cancer Patients. J Clin Oncol 2010; 28:4120–4128.
- Horne R et al., Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. J Psychosom Res 1999; 47:555–67.
- O'Connor et al., Ottawa Personal Decision Guide, University of Ottawa, Ottawa Hospital Research Institute, Canada (2011), [www.ohri.ca](http://www.ohri.ca).

## Compliance aus der Sicht einer Study Nurse



**DGKS Natalija Frank, MPH**  
Head Study Nurse AKH  
Wien, Chirurgie und  
Executive Manager  
for Clinical Research  
Comprehensive Cancer  
Center, Medizinische  
Universität Wien

Warum reden wir überhaupt über Compliance (Therapietreue, Einhaltung der empfohlenen Medikationseinnahme) bei den PatientInnen? Es geht hier doch vor allem um erwachsene, selbstverantwortliche Menschen. Wenn sie nicht das tun, was ihnen die Ärztin/der Arzt empfiehlt, ist das allein ihr persönliches Problem – könnte man meinen.

Versuchen wir aber eine gesamtgesellschaftliche Sichtweise. Vergessen wir nicht, dass theoretisch jeder von uns die/der Betroffene sein könnte. Spätestens dann hätten wir alle gerne ein funktionierendes Gesundheitssystem samt einer optimalen evidenzbasierten Therapie und diese hängt nun einmal maßgeblich mit der Compliance jeder einzelnen PatientIn zusammen. Wie soll man zu aussagekräftigen wissenschaftlichen Daten kommen, wenn die Hälfte der Medikamente in der Toilette landet? (Auf den nicht zu vernachlässigenden Schaden für die Umwelt, der dabei entsteht, möchte ich hier gar nicht erst eingehen.)

Die zweite Frage, die sich möglicherweise stellt, ist: Warum ist das Thema Compliance aus der Sicht einer Study Nurse ein besonderes? Was sind denn deren Aufgaben? Im Vordergrund steht die Aufgabe der Betreuung der PatientInnen, die an klinischen Studien teilnehmen.

Und was ist wiederum so bedeutsam an klinischen Studien? Schon Hippokrates hat gesagt, dass die Erfahrung alleine eine gefährliche Lehrmeisterin ist. Wir alle wissen, wie oft es zu einem Paradigmenwechsel in der Wissenschaft kommt, so auch in der Medizin. Vor noch nicht all zu langer Zeit galt der Aderlass als **die** Allheilmethode. Heute kommt uns das absurd vor.

### Vorurteil bei StudienpatientInnen: „Was nichts kostet, ist nichts wert!“

Was ist aus meiner Sicht notwendig, um die Compliance zu verbessern? Bei einer Study Nurse laufen all die (Behandlungs)fäden zusammen und es ist eine ihrer Aufgaben, diese für PatientInnen so aufzubereiten, dass es zu keiner Verunsicherung kommt und der/die PatientIn sich gut aufgehoben fühlt.

Es ist notwendig

1. sich bewusst zu sein, dass man nicht NICHT kommunizieren kann. Auch wenn man nicht redet, vermittelt man den PatientInnen sehr viel. Ein Beispiel: Wenn ich ihr/ihm eine wichtige Mitteilung machen muss und gleichzeitig daneben telefoniere, wird die/der PatientIn das merken und sich innerlich entfernen – die Compliance sinkt.
2. authentisch zu sein in den Worten, den Taten, der Erscheinung und der Ausstrahlung;
3. den Patienten als Ganzes zu sehen, nicht nur als ein „krankes Organ“. Dazu fällt mir immer die Geschichte vom Indianer ein, der zum ersten Mal mit dem Auto fährt. Nach nur einem Kilometer bittet er den Fahrer stehen zu bleiben. Als ihn dieser fragt warum, antwortet der Indianer: „Meine Seele ist noch nicht nachgekommen.“



4. vorurteilsfrei zu sein und das Gleiche beim Patienten zu fördern. Bei den klinischen Studien/Prüfungen haben wir oft das Problem, dass die Medikamente dafür bereitgestellt werden müssen und die PatientInnen glauben, wenn die Behandlung nichts kostet, nicht mal die Rezeptgebühr, dann kann sie nicht gut sein – nach dem Motto „Was nichts kostet, ist nichts wert“. Nur die Aufklärung, warum das so ist, kann einer solchen Einstellung vorbeugen.
5. viel zu wissen. Denn ohne gute Kenntnisse der Materie wird man nicht authentisch sein können.
6. dass alle Mitglieder eines Behandlungsteams zusammenarbeiten. Und dann ist es wichtig, die anfangs erreichte Vertrauensbasis laufend zu stärken, den PatientInnen das Gefühl zu geben, dass sie/er wichtig und in ihrer/seiner Gesamtheit und Besonderheit berücksichtigt wird.

Es gibt noch viele andere Gründe, warum es an Compliance mangelt und sie sind nicht alle beim Arzt oder bei der Study Nurse zu suchen. Da spielen viele andere Faktoren eine Rolle, wie das soziale Umfeld, die Persönlichkeitsstruktur und noch einige andere, je nach Individuum.

Ein Schnellrezept zur Compliance-Steigerung gibt es nicht. Die Lösung wäre mei-

„Mehr miteinander arbeiten: Ein Delegieren der Verantwortung auf nur einen Teil des Systems würde letztlich auch nur Teilerfolge verzeichnen.“

ner Meinung nach in einem viel größeren Kontext zu suchen:

- sektorenübergreifender Informationsaustausch: Industrie, stationärer und ambulanter Bereich, niedergelassener Bereich, Medien, Politik;
- Schnittstellen- und Case-Management, Etablierung der Kompetenzzentren;
- Konfliktlösungsstrategien suchen, miteinander reden.

Ein Vorschlag wäre z. B. die Soziologie zu Hilfe zu holen und anhand der verschiedenen Modelle des Gesundheitsverhaltens Modelle zur Compliance-Steigerung zu erarbeiten.

Am Ende möchte ich dennoch in Erinnerung rufen, dass letztendlich alle sowohl für sich selbst als auch im weiteren Sinne für die Familie und die Gesellschaft Eigenverantwortung tragen. Letztlich verdanken wir es unserer Vielfalt, dass wir schließlich so eine schnelle und beein-

druckende Entwicklung gemacht haben, denn irgendjemand weiß es schließlich immer noch besser.

Linus Geisler schreibt in seinem Buch „Arzt und Patient – Begegnung im Gespräch“: „Compliance ist ganz wesentlich das Resultat einer erfolgreichen Kommunikation zwischen Arzt/Ärztin und PatientIn. Das Erzielen einer guten Compliance ist daher eine der Kernaufgaben des ärztlichen Gesprächs.“ Und ich möchte ergänzen: Diese Strategie kann noch verbessert werden, wenn die ÄrztInnen die Unterstützung eines guten Teams haben.

Eine weitere Compliance-Steigerung wäre möglich, würde die ganze Gesellschaft, würden die verschiedenen Player des Gesundheitssystems **miteinander** arbeiten. Ein Delegieren der Verantwortung nur auf einen Teil des Systems würde letztlich auch nur Teilerfolge verzeichnen können. n