

Compliance

Stig Ejdrup Andersen
Klinisk farmakologisk Enhed
H:S Bispebjerg Hospital

En patient, som behandles med et antipsykotikum, genindlægges med hallucinationer og tiltagende angst. Før behandlingen ændres, må det afklares, om det er lægemidlet, der ikke har virket, eller om det er patienten, som ikke har taget lægemidlet. Lignende problemstillinger er hyppige i klinikken. Ved manglende effekt af en behandling vil man ofte fristes til at øge dosis eller skifte præparat uden egentlig at vide, om patienten har taget medicinen eller ej. Derved kan man komme til at foretage ubegrundede ændringer i behandlingen, som i bedste fald er harmløse og som i værste fald øger morbiditeten og omkostningerne ved behandlingen.

Det engelske ord compliance betyder eftergivelighed eller føjelighed. I klinisk sprogbrug betegner compliance patientens evne eller vilje til at følge en given ordination, f.eks. medicin eller livstilsråd. Når det gælder lægemidler, er det ikke kun antallet af tabletter, men også tidspunkterne for tabletindtaget og behandlingsvarigheden, som skal følges.

Compliance kan måles ved tablettælling, patientinterviews, registrering af antal indløste recepter, måling af serum- eller urinkoncentrationer af lægemidler eller metabolitter, men disse metoder fejlvurderer alle compliance. MEMS, ”Micro Electric Monitoring System”, er en mikrocomputer indbygget i tabletglassets låg, som kan give detaljerede oplysninger om hvornår låget åbnes og lukkes. Selvom MEMS heller ikke er problemfri, anses metoden som den bedste på nuværende tidspunkt.

Non-compliance omfatter et helt spektrum af variabelt medicinindtag (tabel 1), og de færreste patienter vil være 100% compliant med en kronisk behandling.

1/6 af patienterne	Følger det ordinerede regime med sjældne undtagelser
1/3 af patienterne	Udelader af og til en dosis eller tager af og til en ekstra dosis. Dosisintervallerne varierer fra det ordinerede
1/3 af patienterne	Tager mellem 40 og 80% af de ordinerede doser, og tager af og til en ekstra dosis.
1/6 af patienterne	Tager mindre end 40% af de ordinerede doser med lange og variable pauser

Tabel 1. Oversigt over compliance under kronisk behandling med lægemidler. Bearbejdet efter Urquart et al (1).

Tidsafvigelser ses hyppigt, og ofte tager patienterne færre tabletter end foreskrevet, men også det modsatte forekommer. Ca. 20% af alle patienter vil holde pause i behandlingen hver måned, såkaldte ”drug holidays”, mens ca. halvdelen af patienterne

vil holde sjældnere drug holidays. Et andet karakteristisk compliance-mønster er ”white-coat compliance”, hvor compliance forbedres i dagene op til en planlagt lægekonsultation. God compliance er generelt vigtig, både ved behandlinger og kliniske afprøvninger. Men hvis behandlingen ikke er indiceret eller er decideret toksisk, kan non-compliance være direkte hensigtsmæssig, f.eks. når en patient ophører med et NSAID på grund af tiltagende halsbrand. Det samme gælder, hvis behandlingen ikke er effektiv. F.eks. viste et studie, at hvis patienter med mindst tre kardiovaskulære risikofaktorer behandles med atorvastatin i 3,3 år som primær profylakse, så nedsættes risikoen for ikke-fatal AMI og fatal koronarsygdom fra 3,0 til 1,9% (2). Dvs. at hvis 100 patienter behandles med atorvastatin i 3,3 år forhindres 1,1 ekstra tilfælde af ikke-fatal AMI og fatal koronarsygdom. Med så lille en effekt, har nedsat compliance næppe nogen betydning for behandlingsresultatet.

God compliance har størst betydning, når man befinder sig på det stejle stykke af dosis-respons kurven eller hvis det terapeutisk interval er smalt. Men for en del lægemidler er dosis-responskurven dårligt fastlagt, og vi kender måske kun to-tre punkter på kurven. Dermed ved vi strengt taget ikke, om man kan få samme effekt (og evt. færre bivirkninger) ved at halvere dosis eller tage samme dosis

men med fordoblede dosisintervaller. F.eks. var den anbefalede dosis af migrænemidlet sumatriptan 100 mg, da midlet blev markedsført. Efterfølgende viste det sig, at denne dosis befandt sig på det flade stykke af dosis-responskurven, og at 50 mg havde samme effekt, men færre bivirkninger end 100 mg (3).

Den kliniske betydning af variabel compliance rangerer fra det trivielle til det katastrofale, og afhænger af selve lægemidlet, arten af sygdom, sygdommens sværhedsgrad samt komorbiditet. F.eks. vil dårlig compliance med et diuretikum udskrevet for mild hypertension næppe give alvorlige problemer, mens en patient med svær hjerteinsufficiens kan udvikle livstruende lungeødem, hvis der holdes blot få dages pause i den diuretiske behandling. Hvis den samme patient derimod holdt pause med et laksantium ville konsekvenserne formentlig være til at overse.

Mere end 200 risikofaktorer er gennem tiden blevet forbundet med dårlig compliance (4), men de fleste associationer er svage, men komplekse dosisregimer, fysisk, mental eller social skrøbelighed samt problematisk læge-patientkommunikation er konsistent blevet forbundet med dårlig compliance. Til gengæld er alder, køn, ægteskabelig status og socialklasse ikke selvstændige risikofaktorer for dårlig compliance.

Der er stadig ikke nogen universel effektiv metode til forbedring af compliance.

Hidtidige studier har givet nedslående resultater (5). Simple interventioner har ingen effekt, og selvom komplekse kombinationer af f.eks. information, rådgivning, påmindelser, selv-monitorering, patientdagbøger, familierapi og andre former for supervision og støtte, kan forbedre compliance under kronisk behandling, så er effekten uforudsigelig og ofte ikke ret stor.

En af forklaringerne på den manglende succes er måske, at de hidtidige opfattelser af compliance har være utilstrækkelige. På den baggrund har Nicholas Barber udviklet en model for non-compliance (fig. 1), som bygger på teorierne om medicinske fejl (6). Modellen skelner mellem bevidst og ubevidst non-compliance (i praksis er grænsen ikke helt knivskarp).

Bevidst non-compliance omfatter overtrædelser og misforståelser, mens ubevidst non-compliance omfatter forglemmelser og fejl på grund af uopmærksomhed. Overtrædelser er bevidste afvigelser fra det ordinerede, f.eks. når patienten bevidst ikke indløser en recept, fordi hun ikke synes, at lægen gav sig tid til at lytte og derfor ikke kan have forstået patientens problem. Misforståelser er bevidste forkerte

handlinger, som udføres med intentionen om at gøre det rigtige. Det kan være patienten med osteoartrose, som er bekymret for afhængighed, og derfor holder pause med paracetamol, eller astmapatienten, som har læst om skader ved steroidmisbrug i motionscentre og derfor ikke tager sit inhalationssteroid så hyppigt som foreskrevet.

Ubevidst non-compliance ses, når patienters forsøg på at gøre det rigtige mislykkes. Det handler ofte om rutinehandlinger, som udføres per automatik, f.eks. når patienten er uopmærksom og ubevidst tager den forkerte tablet. Forglemmelser skyldes svigtende hukommelse, f.eks. når patienten ikke får taget en enkelt dosis.

En af styrkerne ved medicinsk fejlteori er, at fejl ikke analyseres isoleret fra den kontekst, de opstod i. Ifølge medicinsk fejlteori sker fejl ikke i et vakuum som følge af karakterbrist hos det enkelt individ. Fejl er en konsekvens af organisatoriske processer og administrative beslutninger (latente faktorer), som øger risikoen for fejl. Overført til non-compliance kan de latente faktorer f.eks. være lægens kommunikationsstil, ufuldstændige medicinoptegnelser, patientens måde at opbevare lægemidler på og en praksis, hvor receptfornyelser foretages per automatik af den praktiserende læges sekretær.

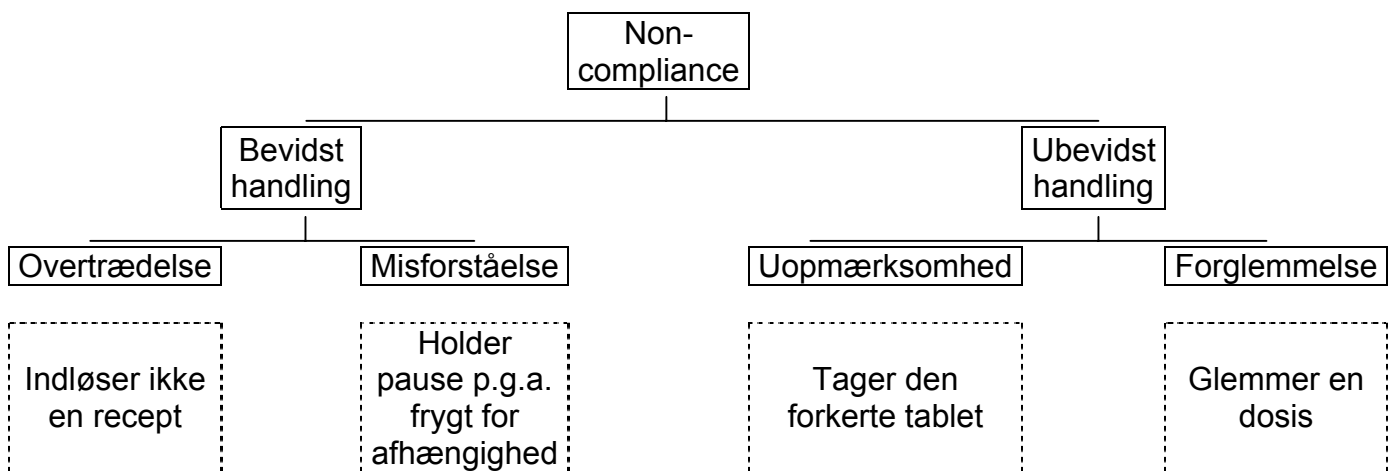


Fig 1. Model for non-compliance udarbejdet på baggrund af teorier om årsager til menneskelige fejl. Bearbejdet efter Dean (6).

For klinikerer er det meningsfuldt at forholde sig til compliance, fordi non-compliance er en væsentlig differentialdiagnose til manglende farmakologisk respons eller forværring af sygdom. Læger må være opmærksomme på non-compliance i alle situationer, hvor en behandling tilsyneladende ikke virker efter hensigten. Hvis blodtrykket ikke falder som forventet trods behandling med 5 mg bendroflumethiazid dagligt, bør behandlingen ikke ændres, før man har undersøgt, i hvilken grad patienten har efterlevet den terapeutiske kontrakt. Selvom Barbers model for non-compliance endnu ikke er underbygget af empirisk forskning, er den interessant, også ud fra en klinisk synsvinkel. Patienter, som ikke indløser sin recept i trods, og patienter, som holder drug holidays på grund af en

fejltagtig opfattelse af risikoen for bivirkninger skal mødes med forskellige strategier.

Læger vil ofte have en fordømmende holdning til den non-compliance patient (7). Med modellen i tankerne kan lægen møde den non-compliance patient med en nuanceret, fordomsfri holdning og sammen med patienten tilrettelægge en hensigtsmæssig medicinsk behandling, som passer til patientens liv. Her er det vigtigt, at lægen ved eksakt, hvad patienten tager. Udsagn som: *"Jeg ved, at mange patienter ikke ta'r al deres medicin, er det et problem for Dem?"* og *"Jeg skal blot sikre mig, at vi er enige om, hvilke lægemidler, De tager regelmæssigt"*, kan være med til at skabe det gode læge-patient samarbejde (konkordans), som er en forudsætning for en rationel farmakoterapi. Derved fås et optimalt grundlag for

rådgivning og opfølgning. Den terapeutiske udfordring består i at involvere patienten, tage hensyn til dennes præferencer, afveje effekt,

sikkerhed og pris, og dernæst tilrettelægge et behandlingsforløb, som patienten har både vilje og evne til at følge (tabel 2).

Hvem har ansvaret for patientens medicin?
Er der overblik over, hvilke lægemidler, håndkøbsmidler, naturpræparater og kosttilskud patienten får?
Er lægemidlerne indiceret?
Er behandlingen effektiv?
Hvor hyppigt tager patienten lægemidlet?
Er patienten indforstået med behandlingen?
Ved patienten, hvad man gør, hvis man glemmer en tablet?
Er patienten orienteret om mulige bivirkninger, og hvordan man skal håndtere dem?
Ved patienten, hvor længe der går, inden man kan forvente effekt af behandlingen?
Kan doseringen forenkles?
Kan behandlingsregimet forenkles? – Er der f.eks. unødvendig polyfarmaci?
Er der behov for at involvere en tredjepart i behandlingen?
Er patientens egen medicinliste fyldestgørende?
Er der behov for doseringsæske eller andre hjælpemidler?
Er der behov for kontrol, f.eks. kliniks opfølgning eller serum-koncentrationsmåling?

Tabel 2. Spørgsmål, som kan stilles ved planlægning af et hensigtsmæssigt behandlingsforløb.

Referencer

- (1) Urquhart J. Role of compliance in clinical pharmacokinetics. A review of recent research. *Clin Pharmacokinet* 1994;27(3):202-15.
- (2) Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003 Apr 5;361(9364):1149-58.
- (3) Pfaffenrath V, Cunin G, Sjonell G, Prendergast S. Efficacy and safety of sumatriptan tablets (25 mg, 50 mg, and 100 mg) in the acute treatment of migraine: defining the optimum doses of oral sumatriptan. *Headache* 1998 Mar;38(3):184-90.
- (4) Vermeire E, Hearnshaw H, Van Royen P, Denekens J. Patient adherence to treatment: three decades of research. A comprehensive review. *J Clin Pharm Ther* 2001 Oct;26(5):331-42.
- (5) McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA* 2002 Dec 11;288(22):2868-79.
- (6) Barber N. Should we consider non-compliance a medical error? *Qual Saf Health Care* 2002 Mar;11(1):81-4.
- (7) Wright EC. Non-compliance--or how many aunts has Matilda? *Lancet* 1993 Oct 9;342(8876):909-13.