

Aus dem  
Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. Dennis Nowak

**Adhärenz in der Einnahme von respiratorischen und nicht respiratorischen  
Medikamenten bei Patienten mit COPD:  
Ergebnisse der deutschen COSYCONET-Kohorte**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Norbert Königsdorfer

aus

Friedberg (Bayern)

Jahr  
2024

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. Rudolf A. Jörres
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Kathrin Kahnert Prof. Dr. Hanno Leuchte
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	02.05.2024

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	3
1.1	Definitionen.....	3
1.2	Epidemiologische und Gesundheitsökonomische Kennzahlen.....	3
1.3	Geschichte der COPD.....	4
1.4	Einteilungen der COPD.....	7
1.5	Medikamentöse Behandlung der COPD mit respiratorischen Medikamenten.....	8
1.6	Medikamentöse Behandlung der Komorbiditäten der COPD.....	10
1.7	Adhärenz.....	11
1.7.1	Möglichkeiten der Adhärenzerfassung.....	12
1.7.2	Bisherige Daten zur Adhärenz zur Medikation bei Patienten mit COPD.....	16
1.7.3	Überlegungen zur Adhärenzerfassung in COSYCONET.....	19
2	Ziel und Fragestellung der Arbeit.....	21
3	Material und Methoden.....	23
3.1	COPD-Kohorte COSYCONET.....	23
3.2	Studienpopulation.....	24
3.3	Charakterisierung der Patienten (Abhängigkeiten von anthropometrischen und anderen Kenngrößen, Begleiterkrankungen und Lebensqualität).....	25
3.3.1	Klassifikation der COPD in dieser Arbeit.....	25
3.3.2	Abhängigkeiten von anthropometrischen und anderen Kenngrößen.....	27
3.3.3	Begleiterkrankungen.....	28
3.3.4	Psychische Begleiterkrankungen und Lebensqualität.....	28
3.4	Klassifikation der Medikation (Auswahl respiratorischer Medikamente, Auswahl anderer relevanter Medikamentengruppen).....	29
3.5	Datenerhebung.....	30
3.5.1	Form des Fragebogens.....	30
3.5.2	Versendung der Fragebögen.....	33
3.5.3	Nachfassen.....	33
3.5.4	Auswertung der Fragebögen.....	34
4	Ergebnisse.....	39
4.1	Studienpopulation.....	39
4.2	Muster der Adhärenz.....	41
4.2.1	Meist verschriebene respiratorische Medikamente.....	41
4.2.2	Abhängigkeit von den spirometrischen GOLD-Graden.....	45
4.2.3	Abhängigkeit von den GOLD-Gruppen.....	46
4.2.4	Gründe für die nicht regelmäßige oder fehlende Einnahme von respiratorischen Medikamenten.....	49

4.2.5	Kommentare der Patienten zur nicht regelmäßigen Einnahme.....	51
4.2.6	Einzel- versus Kombinationspräparate bei respiratorischen Medikamenten.....	53
4.2.7	Abhängigkeit von Multimedikation.....	56
4.2.8	Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, BMI, Raucherstatus und Schulbildung.....	58
4.2.9	Zusammenhang mit Begleiterkrankungen.....	73
4.2.10	Zusammenhang mit Depressionssyndrom, Paniksyndrom und Lebensqualität.....	74
4.2.11	Gegenüberstellung der verbreitetsten/relevantesten sechs Medikamentengruppen.	81
4.2.12	Gründe für die nicht regelmäßige und fehlende Einnahme nicht-respiratorischer Medikamente.....	85
4.2.13	Vergleich mit MMAS-4 nach Morisky.....	90
4.3	Auswertung der Zusatzfragen.....	93
4.3.1	Zusatzfrage 1 („Umstellung überhaupt“).....	93
4.3.2	Zusatzfrage 2 („Umstellung Apotheker“).....	95
4.3.3	Zusatzfrage 3 („Anzahl Inhalationsgeräte“).....	96
4.3.4	Zusatzfrage 4 („Inhalationsgerät“).....	97
4.3.5	Antwortmöglichkeit „Bislang kein Inhalationsgerät verwendet“.....	98
5	Diskussion.....	100
5.1	Zusammensetzung und Größe des Patientenkollektivs.....	101
5.2	Vergleich mit anderen Adhärenzerfassungsmethoden.....	103
5.3	Vergleich mit anderen Adhärenzstudien.....	105
5.4	Adhärenz in Abhängigkeit von Indikation, Lebensqualität, Bildungsgrad, Ernährungsstatus und Raucherstatus.....	107
5.5	Abhängigkeit von Schweregrad der COPD, Medikation und Lebensalter.....	110
5.6	Limitationen der Arbeit.....	113
5.7	Schlussfolgerungen und Ausblick.....	115
6	Zusammenfassung.....	117
7	Literaturverzeichnis.....	121
8	Anhang.....	128
8.1	Abkürzungsverzeichnis.....	128
8.2	Tabellenverzeichnis.....	130
8.3	Abbildungsverzeichnis.....	131
8.4	Supplement.....	134
8.5	Fragebogen.....	137
8.6	Publikationsliste.....	140
9	Lebenslauf.....	141
10	Danksagung.....	142
11	Eidesstattliche Erklärung.....	143

## 1 Einleitung

In den folgenden Abschnitten wird die der Arbeit zugrundeliegende wissenschaftlich-klinische Ausgangslage dargestellt und schrittweise die in Kapitel 2. präzisierte Fragestellung entwickelt.

### 1.1 Definitionen

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist durch eine persistierende und in der Regel zunehmende Atemwegsobstruktion charakterisiert [Nationale-Versorgungsleitlinie-COPD 2021]. Sie ist eine unterdiagnostizierte, das Leben stark beeinträchtigende Lungenerkrankung und daher keineswegs als einfacher „Raucher-Husten“ zu bezeichnen [World Health Organisation 2017]. Die weit verbreiteten Termini „Chronisch-obstruktive Bronchitis“ und „Lungenemphysem“ bezeichnen nach aktueller Auffassung die wesentlichen Phänotypen der COPD. Hierbei wird das Lungenemphysem als Zerstörung der am Gasaustausch beteiligten Alveolen definiert. Von einer chronischen Bronchitis ist die Rede, wenn ein Patient innerhalb von zwei aufeinanderfolgenden Jahren während mindestens drei Monaten pro Jahr über Husten und Auswurf klagt [Vogelmeier 2021].

Die WHO definiert Adhärenz als den Umfang, zu dem das Verhalten einer Person mit den Empfehlungen, die mit einem Gesundheitsdienstleister vereinbart wurden, übereinstimmt. Dies kann sich auf die Einnahme von Medikamenten, das Befolgen einer Diät und/oder die Ausführung von Lebensstiländerungen beziehen [World Health Organisation 2003]. Hierbei ist zwischen Adhärenz und Compliance zu unterscheiden. Unter Adhärenz versteht man speziell im ärztlichen Bereich die „Einhaltung der gemeinsam von Patient und Behandlungsteam gesetzten Therapiemaßnahmen“, unter Compliance die „Einhaltung der Therapievorgaben (des Arztes) durch den Patienten“ [Laufs, Böhm et al. 2011].

### 1.2 Epidemiologische und Gesundheitsökonomische Kennzahlen

Die WHO ging für das Jahr 2015 von weltweit 3,17 Millionen durch die COPD verursachten Todesfällen aus. Im Jahr 2016 waren schätzungsweise 251 Millionen Menschen daran erkrankt [World Health Organisation 2017]. Die 12-Monats-Prävalenz der bekannten COPD-Erkrankungen liegt in Deutschland

bei 5,8% der Erwachsenen [Steppuhn 2017], wobei mit einer erheblichen Dunkelziffer gerechnet werden muss [Urban and Burghuber 2018].

Die hohe Zahl an Erkrankten geht mit hohen Ausgaben für das Gesundheitssystem und die Volkswirtschaft einher. So wird davon ausgegangen, dass die COPD für den größten Verlust an Arbeitstagen unter den respiratorischen Erkrankungen verantwortlich ist [Vogelmeier 2018]. Für das Jahr 2012 wurden, abhängig vom Schweregrad der COPD, indirekte Mehrkosten von 8621 bis 27658 Euro und direkte Mehrkosten von 2595 bis 8924 Euro pro Patient für Deutschland geschätzt [Wacker, Jörres et al. 2016]. Ferner führen die durch die COPD hervorgerufenen Einschränkungen zusammen mit den häufig bestehenden Begleiterkrankungen zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität [Wacker, Jörres et al. 2016]. Aus den genannten Gründen ist es von grundlegendem medizinischen und ökonomischen Interesse herauszufinden, inwiefern die Patienten therapieadhärent sind, welches die möglichen Gründe für eine Inadhärenz sein könnten, und umgekehrt, wie sich eine möglichst hohe Adhärenz erreichen lässt.

### 1.3 Geschichte der COPD

Zur besseren Einordnung des Gegenstandes dieser Arbeit, die Therapie der COPD, wird im Folgenden ein Überblick über die Geschichte der COPD und ihrer Behandlungsoptionen gegeben. Bei den als effizient geltenden Optionen wurden im zwanzigsten und einundzwanzigsten Jahrhundert erhebliche Fortschritte erzielt, wobei davon auszugehen ist, dass die Therapiemöglichkeiten zumindest teilweise die Adhärenz bedingen. Darüber hinaus ist Adhärenz überhaupt erst möglich, wenn eine Behandlungsstrategie entworfen ist. Diese kann nur sinnvoll erstellt werden, wenn erkannt wird, dass sich verschiedene Symptome und klinische Ausprägungen einer bestimmten Erkrankung zuordnen lassen.

Es verging einige Zeit, bis die COPD klar definiert war und ins Bewusstsein von Ärzten und Patienten rücken konnte. Obwohl Erkrankungen wie Asthma schon seit der Antike bekannt waren, beschäftigte sich die Lungenheilkunde seit dem Mittelalter vor Allem mit der als „Schwindsucht“ bezeichneten Tuberkulose [Gerabek 2007][l.c. S. 661]. Im Jahr 1679 vermutete der Schweizer Arzt Theophile Bonet einen Zusammenhang zwischen Atemnot und einem Zustand, den er als „voluminöse Lungen“ beschrieb. 1769 wurden vom italienischen Anatom Giovanni Morgagni 19 Fälle von „geschwollenen“ Lungen geschildert [Petty 2006]. Der französische Arzt René Laënnec konnte als Erster einen

Zusammenhang zwischen Lungenemphysem und chronischer Bronchitis herstellen, wobei er das von ihm erfundene Stethoskop als Hilfsmittel nutzte [Meissner 1832][l.c. S. 84, 161ff].

Obwohl der Begriff der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung zu dieser Zeit noch nicht geschaffen war, wurden beeindruckende Beobachtungen bezüglich Ätiologie, Symptomatik und Therapie von Erkrankungen, die vermutlich der COPD entsprachen, gemacht. Eine gute Übersicht über den damaligen Wissensstand dazu findet sich in Hermann Leberts Werk „Klinik der Brustkrankheiten“ aus dem Jahr 1874. Dieser berief sich sowohl auf klinische als auch auf histopathologische Beobachtungen. Er habe den chronischen Bronchialkatarrh „nicht selten emphysematös gefunden, so dass es sich alsdann nicht mehr um reinen, uncomplizierten chronischen Katarrh handelt“ [Lebert 1874][l.c. S. 95].

Als Problem in der Therapie der Bronchitis wurde die „nicht zu überwindende Schwierigkeit, dass, wenn nicht direkt Flüssigkeiten in die Trachea gebracht werden, was bei der grossen Reizbarkeit des Larynx nie eine allgemeine Methode werden wird, immer ein grosser Theil der Arzneistoffe erst durch die Verdauungsorgane geht, bevor Contact mit der Bronchialschleimhaut auf grossem Umwege stattfinden kann“ [Lebert 1874][l.c. S. 191] erkannt. Etabliert waren damals schon oral oder in Form von Zigarren angewandte Opiode bei Husten. In Fällen von Dyspnoe wurde Belladonna, welches durch das enthaltene Atropin eine anticholinerge Wirkung hat, empfohlen [Lebert 1874][l.c. S. 190] [Ziemssen 1874][l.c. S. 8]. Was schleimlösende Mittel betrifft, wurde bereits zwischen der „Verflüssigung der zähen Massen“ und der „Förderung der Ausstossung auf der freien Schleimhautoberfläche“ unterschieden [Lebert 1874][l.c. S. 189]. Dies entspricht der Vorstellung, dass Expektorantien in Form von Mukolytika oder Sekretolytika wirken. Unter den Therapieoptionen wurde für „Expectorantien“ vermerkt: „reichliches warmes Getränk und Inhalationen warmer Dämpfe bringen größere Flüssigkeitsmengen in die Bronchien und können mechanisch verflüssigen“, gegen trockenen Husten waren die gebräuchlichsten Mittel zur Steigerung des Auswurfs Salmiak und Ammonium hydrochloratum, welchem aber eine „durchaus nicht heroische“ Wirkung zugeschrieben wurde. Nur in Ausnahmefällen noch wurde der Aderlass zugelassen: „Die Erfahrung hat schon längst den sehr geringen Nutzen, ja ich möchte sagen: die Schädlichkeit der Blutentziehungen und aller schwächenden Methoden unter diesen Umständen nachgewiesen.“ [Lebert 1874][l.c. S. 189 ff]

Was die Frage nach der Adhärenz zu diesen Arzneimitteln angeht, führen verschiedene Überlegungen zu der Annahme einer hohen Therapieadhärenz zu dieser Zeit. Solange keine universelle Gesundheitsfürsorge etabliert war, waren Arztbesuch und Therapeutikum vom Patienten selbst zu zahlen. Dementsprechend lag es nahe, nur Medikamente, die man auch einnehmen wollte, zu erwerben. Des Weiteren stand nur eine geringere Auswahl an wirksamen Medikamenten zur Verfügung, weswegen die Patienten in der Hoffnung, ihre Beschwerden zu lindern, diese auch regelrecht einnehmen mussten. Sie konnten sich nicht auf die Wirkung moderner, hochpotenter

Wirkstoffe und einer hochgerüsteten krankenhäuslichen Notfallversorgung im Falle einer Verschlechterung verlassen.

Eine Errungenschaft in der Diagnostik pulmonologischer Erkrankungen waren spirometrische Messungen, die John Hutchinson (1811-1861) Mitte des 19. Jahrhunderts erstmals in herausragendem Umfang anwendete [Spriggs 1977]. 1947 veröffentlichten Tiffeneau und Pinelli als Erste das Konzept, das ausgeatmete Volumen in Beziehung zur Zeitachse zu setzen. In den 1960er Jahren wurde dann die Grundlage für die heutige Definition der COPD gelegt. So wurde die chronische Bronchitis aus klinischer Sicht als chronischer Husten, der mindestens drei Monate in mindestens zwei Jahren besteht, beschrieben. Das Lungenemphysem wurde als Vergrößerung der Alveolarräume und Schwund der Alveolarwände definiert [Petty 2006]. Außerdem setzte sich ab 1965 der Begriff der „chronic obstructive pulmonary disease“ (COPD) durch. Zu dieser Zeit wurden mit der „Dutch hypothesis“ und der „British Hypothesis“ auch mehrere Erklärungsansätze bezüglich der Ätiologie der Erkrankung präsentiert [Haruki 2016].

Ferner erkannten die schwedischen Wissenschaftler Laurell und Erickson 1963 einen Zusammenhang zwischen dem Mangel des Protease-Inhibitors Alpha-1-Antitrypsin und der Entwicklung eines Emphysems [Laurell and Eriksson 2013].

In den 1970er Jahren wurde die Beziehung zwischen Lungenemphysem und Einschränkung der FEV<sub>1</sub> (forcierte Einsekundenkapazität) nachgewiesen. Dass die Compliance und Resistance der Lunge durch das Inhalieren von Zigarettenrauch negativ beeinflusst werden, wurde in den 1980er Jahren bestätigt [Petty 2006].

Eine medikamentöse Therapie der COPD war über viele Jahre nur eingeschränkt möglich. Das in Teeblättern enthaltene Theophyllin kam aufgrund seiner bronchodilatatorischen Wirkung 1937 bei Patienten mit Status asthmaticus erstmals zur Anwendung [Kublik and von Wichert 1988]. Glukokortikoide wurden 1949 bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen erstmals angewandt. Obwohl diese Stoffgruppe in den folgenden Jahren wegen schwerer Nebenwirkungen wieder in Verruf geriet, ist sie aus der Behandlung obstruktiver Lungenerkrankungen nicht mehr wegzudenken. Seit den frühen 1960er Jahren wurde damit begonnen, Isoprenalin und später auch viele andere inhalative Sympathomimetika anzuwenden [Petty 2006]. Sowohl für Bronchodilatoren als auch für Kortikosteroide konnte dabei eine höhere Effektivität der inhalativen gegenüber der systemischen Anwendung nachgewiesen werden, da die gewünschten Effekte mit einer geringeren Dosis herbeigeführt werden können [Vogelmeier 2018]. Eine weitere Vereinfachung des therapeutischen Vorgehens gelang durch die Etablierung von Kombinationspräparaten [Soriano, Vestbo et al. 2002].

Es stellt sich nun die Frage, ob diese Medikamente, deren Wirksamkeit in Studien nachgewiesen wurde, von den Patienten so positiv bewertet werden, dass sie nicht nur verordnet, sondern auch wie verordnet eingenommen werden. Bei den großen Veränderungen, welche sich in der Therapie der COPD vollzogen haben, und den zusätzlichen großen Veränderungen, denen sich unsere Gesellschaft Jahr für Jahr ausgesetzt sieht, liegt die Vermutung nahe, dass sich auch die Einstellung der Patienten zu ihrer Medikation über die Zeit geändert hat.

#### 1.4 Einteilungen der COPD

Ärzte werden bei der Diagnostik und den Therapieentscheidungen durch Leitlinien, die von nationalen und internationalen Fachgesellschaften erstellt werden, unterstützt. Im Folgenden werden zwei Vorschläge zur Einteilung und Klassifikation der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung verglichen.

2001 wurde durch die WHO und das NHLBI (National Heart, Lung, and Blood Institute) die „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD) ins Leben gerufen und ein Klassifikationssystem, das internationale Reichweite genießt, etabliert [Petty 2006]. Im Jahr 2021 wurde die aktuelle Leitlinie zur Diagnose, Behandlung und Prävention der COPD herausgegeben. Zur Klassifikation der Atemwegsobstruktion wird eine Einteilung in die vier Gruppen GOLD 1/2/3/4 empfohlen. Die hierzu durchzuführende spirometrische Messung soll nach Inhalation eines kurzwirksamen Bronchodilatators erfolgen. Die Zuteilung zu einer der Gruppen 1/2/3/4 erfolgt nur bei Patienten mit einem  $FEV_1/FVC < 0,70$  (entspricht 70%). Eine leichte Atemwegsobstruktion (GOLD 1) haben Patienten mit  $FEV_1 \geq 80\%$  vom Soll. Einer mittelschweren Atemwegsobstruktion (GOLD 2) werden Patienten eines  $FEV_1$ -Wertes  $\geq 50\%$  und  $< 80\%$  vom Soll zugeteilt. GOLD 3, also eine schwere Atemwegsobstruktion, entspricht  $FEV_1$ -Werten von  $\geq 30\%$  und  $< 50\%$  vom Soll. Eine sehr schwere Atemwegsobstruktion (GOLD 4) besteht bei einer forcierten Einsekundenkapazität von kleiner 30% des Solls [Vogelmeier 2021].

Da sich gezeigt hat, dass der Schweregrad der Obstruktion nur schwach mit den Symptomen oder Exazerbationen, die durch die COPD hervorgerufen werden, korreliert, ist es sinnvoll, die Erkrankung ebenfalls unter Betrachtung der Symptomatik und des Exazerbationsrisikos zu klassifizieren. GOLD hat daher eine weitere Klassifikation, nämlich die Einteilung in die GOLD-Gruppen A-D, vorgenommen. In diese Bewertung gehen die Exazerbationen des letzten Jahres und die Symptomstärke, die anhand des mMRC oder des CAT, d.h. zweier standardisierter Fragebögen, gemessen wird, ein. Die Gruppen A und

B beinhalten Patienten mit geringem Exazerbationsrisiko, wobei die Patienten der Gruppe A geringe und die Patienten der Gruppe B starke Symptome im Alltag aufweisen. Die Gruppen C und D umfassen hingegen Patienten mit hohem Exazerbationsrisiko. Hier beklagen die Patienten der Gruppe C geringe und die Patienten der Gruppe D starke Symptome [Vogelmeier 2021] (Abbildung 2).

Ferner gibt es Empfehlungen seitens der deutschen Atemwegsliga e.V. in ihrer 2018 gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V. herausgegebenen Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der COPD. Sie lehnt sich an die Einteilung nach GOLD an. So ist die spirometrische Schweregradeinteilung der COPD identisch [Vogelmeier 2018].

Auch bezüglich der Einteilung anhand der Symptomatik und der Exazerbationen orientiert sich die Deutsche Atemwegsliga an GOLD. Es findet eine analoge Einteilung in Patienten der Gruppe A-D statt [Vogelmeier 2018].

## 1.5 Medikamentöse Behandlung der COPD mit respiratorischen Medikamenten

Zur Therapie der COPD stehen heute viel effektivere Medikamente zur Verfügung als in früheren Zeiten. Nichtsdestotrotz findet die Behandlung aufgrund eines nach wie vor unzureichenden Verständnisses der Pathophysiologie der COPD immer noch weitgehend auf symptomatischer Ebene statt. Allerdings können selbst symptomatisch wirkende Medikamente beispielsweise durch eine Reduktion der Atemwegsobstruktion, welche die Folgen von Exazerbationen mildert, indirekt auch einen kausalen Effekt auf den Verlauf der Erkrankung haben. Die Medikamente werden eingesetzt, um die Symptome zu lindern, die Häufigkeit und Schwere von Exazerbationen zu reduzieren sowie den Gesundheitsstatus und die Belastbarkeit der Patienten zu verbessern. Dabei kommen in erster Linie Bronchodilatoren zur Anwendung. Des Weiteren werden je nach Umständen auch antiinflammatorische Medikamente, Alpha-1-Protease-Inhibitoren, Mukolytika und Antitussiva dauerhaft verabreicht [Vogelmeier 2018].

Bei den Bronchodilatoren handelt es sich um die beiden Klassen der Anticholinergika und Beta-2-Sympathomimetika. Dabei gibt es kurzwirksame (RABA) und langwirksame Beta-2-Sympathomimetika (LABA). Auch die Anticholinergika, welche muskarinerge Rezeptoren blockieren, werden in kurzwirksame (RAMA) und langwirksame (LAMA) unterteilt. Was die anti-entzündlich wirkenden Substanzen angeht, sind inhalative Kortikosteroide (ICS), systemische Kortikosteroide sowie Phosphodiesterase-4-Inhibitoren zu nennen [Vogelmeier 2018]. Die orale Applikation von Kortikosteroiden wird heute wegen der massiven Nebenwirkungen nicht mehr als Dauertherapie

empfohlen, kommt gleichwohl noch überraschend häufig vor [Graf, Jörres et al. 2018]. Auch Theophyllin ist in Deutschland noch recht gebräuchlich [Graf, Jörres et al. 2018], obgleich es in internationalen Leitlinien [Vogelmeier 2021] u.a. wegen der engen therapeutischen Breite und Nebenwirkungen nur nachrangigen Stellenwert hat. Nationale und internationale Fachgesellschaften sprechen sich für eine vom Ausmaß der Symptome und Exazerbationen abhängige Stufentherapie aus [Vogelmeier 2018, Vogelmeier 2021]. Diese werden im Folgenden vorgestellt, um zu verdeutlichen, welche Art und welches Ausmaß einer inhalativen Therapie bei Patienten mit COPD zu erwarten ist.

#### Therapieempfehlungen nach GOLD

Bei Patienten, die der Gruppe A zuzuordnen sind, empfiehlt GOLD in ihrem aktuellen Leitfaden eine Therapie mit kurz- oder langwirksamen Bronchodilatoren. Diese soll bei positivem Effekt bezüglich der Atemnot fortgeführt werden. Patienten, die der Gruppe B angehören, sollten stets mit einem langwirksamen Bronchodilatator behandelt werden. Dabei ist es gleich, welcher Wirkstoffgruppe dieser angehört. Falls die Symptomatik von Luftnot geprägt ist und trotz Therapie weiter besteht, sollte auf eine Kombination aus LABA und LAMA eskaliert werden. Patienten der Gruppe C sollte ein LAMA verschrieben werden, da diese Vorteile bezüglich der Prävention von Exazerbationen aufweisen. Wenn zusätzlich zu häufigen oder schwerwiegend verlaufenden Exazerbationen eine erhebliche Symptomatik vorliegt, es sich also um einen Patienten der Gruppe D handelt, ist wiederum die Gabe eines LAMA oder bei einem CAT-Score  $\geq 20$  eine duale Bronchodilatation (LAMA + LABA) empfohlen. Liegt bei einem Gruppe D-Patienten zusätzlich ein Asthma bronchiale vor oder findet sich eine erhöhte Anzahl an eosinophilen Granulozyten ( $>300/\mu\text{l}$ ) im Blut, empfiehlt GOLD die Einnahme eines inhalativen Kortikosteroids zusammen mit einem langwirksamen Beta-2-Sympathomimetikum. Die letztgenannten Aspekte sind neu gegenüber früheren Empfehlungen von GOLD, die in Hinsicht auf LABA und LAMA keine fundamentalen Änderungen erfahren haben [Vogelmeier 2021].

#### Therapieempfehlungen der deutschen Atemwegsliga

Diese Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit COPD schlägt ebenfalls eine Stufentherapie in Abhängigkeit von Symptomatik und Exazerbationsanamnese vor. Gruppe A-Patienten sollten demnach einen kurz- oder langwirksamen Bronchodilatator erhalten oder, falls asymptomatisch, gegebenenfalls ohne medikamentöse Therapie bleiben. Patienten der Gruppe B sollten mit einem LABA oder LAMA behandelt werden. Falls schwere Symptome vorliegen oder eine Monotherapie keine Besserung brachte, kann zusätzlich ein zweiter Bronchodilatator aus der jeweils

anderen Klasse verschrieben werden. Patienten der Gruppe C und D sollen LAMA inhalieren. Ein LABA soll hinzugefügt werden, wenn bei Monotherapie mit einem LAMA erneute Exazerbationen aufgetreten sind. Die Leitlinie sieht ab einem CAT-Score  $\geq 10$  die Einteilung in die Gruppe D und damit die Behandlung mit LAMA + LABA vor. Bei Hinweisen auf eine zusätzliche Asthmakomponente oder bei erhöhter Eosinophilenzahl in Blut oder Sputum kann der Einsatz eines ICS (LABA + ICS oder LABA + LAMA + ICS) erwogen werden. Die Empfehlungen gehen im Wesentlichen mit denen von GOLD konform [Vogelmeier, Buhl et al. 2018].

## 1.6 Medikamentöse Behandlung der Komorbiditäten der COPD

Die COPD geht bekanntermaßen mit einer hohen Prävalenz von Komorbiditäten einher [Cavallès, Brinchault-Rabin et al. 2013]. Dies ist zum einen der Tatsache geschuldet, dass sie vornehmlich eine Erkrankung des höheren Lebensalters ist, welches per se mit einer erhöhten Anzahl an Erkrankungen assoziiert ist. Zum anderen spielen gemeinsame Risikofaktoren eine Rolle. Dabei ist vor allem das Zigarettenrauchen, welches sowohl pulmonale als auch kardiovaskuläre Effekte hat, zu nennen. Darüber hinaus wird seit langem die Frage diskutiert, ob die Lungenerkrankung Veränderungen im Sinne einer systemischen Entzündung hervorrufen kann, die ihrerseits das Auftreten von Erkrankungen anderer Organe begünstigt. Aufgrund der hohen Prävalenz von Komorbiditäten, vor allem kardiovaskulärer Art, weisen die Patienten in der Regel eine hohe Zahl verordneter Medikamente auf. Diese hohe Zahl wirft das Problem der Polypharmazie bzw. Multimedikation auf. In der Folge führt dies zu einer Zunahme möglicher Medikamenteninteraktionen, sowohl negativer als auch positiver Natur. Eine Analyse von Daten aus COSYCONET ergab, dass ca. 10% negative und ca. 10% positive Interaktionen zu erwarten waren, allerdings keine von gravierender Art [Graf, Lucke et al. 2018].

Ein weiteres Problem, das die Polypharmazie zur Folge hat, ist die Frage der Adhärenz, denn es ist gut vorstellbar, dass Patienten mit einer großen Zahl von Medikamenten zumindest teilweise geneigt sind, einige zu vergessen oder auch wegzulassen, weil sie diese für überflüssig halten. Die Tatsache, dass im Gegensatz zu früheren Zeiten die Kosten der Medikamente nicht oder nur zu einem geringen Teil selbst getragen werden müssen, begünstigt sicher eine Nichteinnahme verordneter und ausgehändigter Medikamente. Es ist denkbar, dass für systemische Erkrankungen wie beispielsweise Diabetes mellitus, bei denen eine Nichteinnahme dramatische Effekte haben kann, eine besonders hohe Adhärenz resultiert. Andererseits ist denkbar, dass es bei Demenz oder schweren psychiatrischen Erkrankungen zu einer niedrigeren Adhärenz kommt, da die Patienten möglicherweise gar nicht mehr in der Lage oder gewillt sind, die Medikation korrekt einzunehmen.

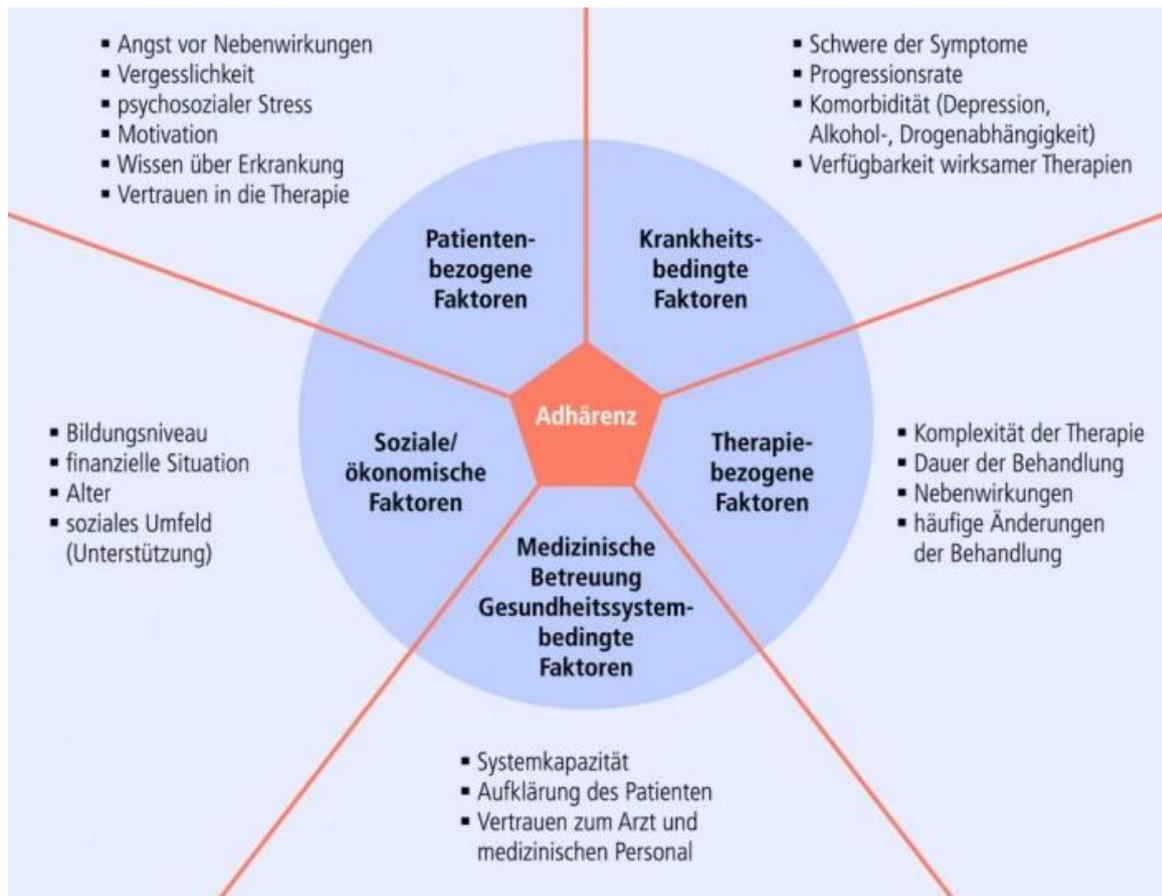
Ferner mag eine emotionale Besetzung eine Rolle spielen. So wurde in der Vergangenheit die von Herzerkrankungen ausgehende Gefahr sehr intensiv in der Öffentlichkeit dargestellt. Möglicherweise hat dies zur Folge, dass die Patienten derartige Medikamente besonders regelmäßig nehmen, obgleich sie zumeist keine unmittelbaren Effekte spüren. Bei inhalativen Bronchodilatoren verhält es sich anders. Hier lässt eine Nichteinnahme, zumindest ab einem gewissen Schweregrad der COPD, eine konsekutive Luftnot wahrscheinlich werden. Andererseits wird die Inhalation vermutlich als mühsamer als die Einnahme einer Tablette empfunden. Darüber hinaus stellt die große Zahl verschiedener Inhalatoren auf dem Markt eine Fehlerquelle dar, die beim Wechsel zwischen Inhalatoren oder dem gleichzeitigen Gebrauch verschiedener Typen nochmals potenziert wird. Zudem ist denkbar, dass Patienten, da sie gar nicht wissen, wie mit dem Inhalator korrekt umzugehen ist, diesen ganz weglassen.

Aus diesen Gründen ist es sinnvoll, die Adhärenz zur gesamten, und nicht nur zur respiratorischen, Medikation von Patienten mit COPD zu erfassen. So kann man die Adhärenz zur Therapie verschiedener Erkrankungen direkt miteinander vergleichen und möglicherweise Rückschlüsse auf Verbesserungsmöglichkeiten ziehen.

## 1.7 Adhärenz

Von der WHO wurden fünf Dimensionen identifiziert, die sich auf die Therapietreue der Patienten auswirken. Neben patientenbezogenen Faktoren werden auch krankheitsbedingte, therapiebezogene, sozialökonomische sowie gesundheitssystembezogene Faktoren betrachtet. Welche Aspekte sich dabei im Detail auf die Therapietreue auswirken können, zeigt Abbildung 1 [World Health Organisation 2003].

Die Komplexität der Faktoren legt den Schluss nahe, dass es wenig sinnvoll ist, die Adhärenz allgemein zu bewerten, vielmehr sollte sie konkret auf eine Erkrankung und ein Medikament bezogen und ausgewertet werden.



**Abbildung 1: Die fünf Dimensionen der Adhärenz.** Faktoren, welche die Therapietreue und Adhärenz zur medikamentösen Behandlung bei Patienten beeinflussen. Abbildung übernommen aus: Deutsche Apotheker Zeitung (DAZ) 2011, Nr. 40, S. 106

### 1.7.1 Möglichkeiten der Adhärenzerfassung

Bei der Frage nach der Adhärenz von Patienten zu deren Medikamenten stellt sich die grundlegende Frage, wie diese gemessen werden kann und wo man die Grenze zwischen „adhärent“ und „nicht adhärent“ zieht. In der Literatur wurde eine Vielzahl von verschiedenen Ansätzen zur Erfassung der Medikamentenadhärenz beschrieben.

#### Biochemische Analysen

Eine Möglichkeit stellt die Messung von Wirkstoffspiegeln und Abbauprodukten der Medikamente dar. Gängig ist hierbei die Untersuchung entweder des Urins oder des Bluts. Letzteres würde ein invasives

Vorgehen voraussetzen. Problematisch bei diesem Verfahren können die hohen Kosten und aufwendigen laborchemischen Analysen sein. Des Weiteren unterliegt die Verstoffwechslung der Wirkstoffe individuellen pharmakokinetischen Variationen, was bei unterschiedlichen Patienten zu unterschiedlichen Ergebnissen führen kann. Darüber hinaus besteht die Gefahr der Interaktion der Abbauwege einzelner Arzneimittel. Im Speziellen scheint diese Form der Messung für inhalativ verabreichte Medikamente, die gezielt lokal an den Atemwegen wirken sollen, besonders wenig geeignet, da bei diesen Präparaten, im Vergleich zu oral gegebenen Medikamenten, von einem geringen systemischen Wirkstoffspiegel ausgegangen werden muss. Ein Vorteil ist die Gewinnung von objektiven Patientendaten, die nur in geringem Maße vom Probanden oder Untersucher beeinflusst werden können [Bourbeau and Bartlett 2008].

### Zählvorrichtungen

Eine andere Möglichkeit sind elektronische Vorrichtungen, die an die Medikamentenbox oder das Inhalationsgerät gekoppelt sind und jede Anwendung mit Datum und Uhrzeit abspeichern. Gleichwohl kann ein derartiges Gerät nicht sicherstellen, dass das Präparat dann auch tatsächlich eingenommen wurde.

### Tablettenzählungen und Wiegen von Dosieraerosolen

Ähnliche Probleme treten auf, wenn über das Abzählen der verbleibenden Tabletten oder das Wiegen der Kartuschen eines Inhalators o.ä. auf die Anzahl der Einnahmen geschlossen werden soll. So kamen große multizentrische klinische Studien zu dem Ergebnis, dass bis zu 30% der Patienten ihre Medikamente zur Behandlung der COPD erst kurz vor dem Klinikbesuch anbrachen und dann verwarfen [Rand, Wise et al. 1992, Rand, Nides et al. 1995].

### Administrative Gesundheitsdatenbanken zur Arzneimittelverfügbarkeit

Ein anderes häufig angewandtes Verfahren ist die Berechnung verschiedener Maßzahlen, die eine Aussage über die Verfügbarkeit von Medikamenten treffen. Hier ist vor Allem die Medication Possession Ratio (MPR) und die Proportion of Days Covered (PDC) zu erwähnen, die sich in ihrer Aussagekraft weitestgehend überschneiden [Neugaard, Priest et al. 2011, Moretti, Balestracci et al. 2017, Bogart, Stanford et al. 2018, Nishi, Maslonka et al. 2018, Chen, Gao et al. 2020]. Der Grundgedanke ist, dass beispielsweise mithilfe der Daten der Krankenversicherer ermittelt werden

kann, wie viele Arzneimittelpackungen eines Medikaments von den Apotheken ausgegeben wurden. Daraus lässt sich berechnen, ob einem Patienten genügend Medikamentendosen für dessen vereinbartes Behandlungsregime zur Verfügung standen. Es kann also abgeschätzt werden, an wie vielen Tagen der Teilnehmer über das Medikament auch tatsächlich verfügte. Hier stellt sich die Frage, ab wie vielen Tagen, an denen der Patient kein Medikament hatte, von einem Mangel an Adhärenz zu sprechen ist. Außerdem ist es schwierig, einen Rückschluss darauf ziehen, zu welchem Zeitpunkt ein teilweise inadhärenter Patient die Medikation verweigerte, also ob die Einnahme anfangs korrekt war und mit der Zeit, beispielsweise wegen Nebenwirkungen, weniger gewissenhaft wurde, oder ob die Verschreibung erst missachtet und später bei zunehmenden Krankheitssymptomen, in der Hoffnung einer Besserung durch das Medikament, doch angewandt wurde.

Bei der MPR wird ermittelt, wie viele verfügbare Dosen eines Medikaments ein Patient in einem bestimmten Zeitraum besitzt. Die Anzahl der Dosen wird dann durch die Anzahl der Tage in dem vorher bestimmten Zeitraum geteilt. Wenn sich ein Patient nun aber schon immer 10 Tage, bevor ihm das Arzneimittel ausgeht, ein neues besorgt, liegt seine Besitzrate für das Medikament bei über 100%. Ebenso kann es sein, dass ein Therapeutikum teilweise schon lange im Voraus abgeholt wird, aber zu einem späteren Zeitpunkt über Wochen gar nicht zu Hause vorrätig ist. Dann ist eine MPR von 100% möglich, obwohl das Medikament über eine lange Zeit gar nicht eingenommen wurde [Humenberger, Horner et al. 2018].

Diese Problematik versucht die PDC zu umgehen, indem nur Tage in die Berechnung eingehen, an denen die Arznei auch tatsächlich im Besitz des Patienten war. Die Anzahl dieser Tage, an welchen der zu Behandelnde mit dem Medikament abgedeckt („covered“) ist, wird dann durch die Gesamtzahl des betrachteten Zeitintervalls geteilt [Bogart, Stanford et al. 2018].

In beiden Fällen wird allerdings nicht erfasst, ob die Medikamente tatsächlich genommen wurden. So ist denkbar, dass Patienten regelmäßig den Arzt aufsuchen und sich dabei Medikamente verordnen lassen, obgleich sie die aus der letzten Verschreibung unzureichend genommen haben. Aus der klinischen Erfahrung ist gut bekannt, dass Patienten sich scheuen, eine Nichteinnahme gegenüber dem medizinischen Personal zuzugeben.

### Patiententagebücher

Patiententagebücher können Medikamenten beigefügt werden und dazu auffordern, zu notieren, wann und wieviel von einem Medikament zu sich genommen wurde. Was kurzwirksame

respiratorische Medikamente angeht, könnten zudem die Indikation und deren Dringlichkeit angegeben werden.

### Fragebögen

Ein sehr einfacher Weg auf die Medikamentenadhärenz zu schließen ist es, die behandelten Personen direkt nach deren Einnahmegewohnheiten zu befragen. Hierbei können verschiedene Fragebögen Verwendung finden.

Die von Morisky et al. entwickelte Morisky Medication Adherence Scale (MMAS) gibt es als vierstufigen (MMAS-4) [Morisky, Green et al. 1986, Tan, Patel et al. 2014] oder als erweiterten achtstufigen Test (MMAS-8) [Morisky, Ang et al. 2008, Tan, Patel et al. 2014]. Bei ersterem werden vier Fragen gestellt, die nach ausgelassenen Medikamenteneinnahmen und den Gründen dafür fragen. Die Fragen müssen mit Ja oder Nein beantwortet werden (siehe Tabelle 1). Kann der Teilnehmer alle Fragen mit Nein beantworten, wird von einer tadellosen Medikamenteneinnahme ausgegangen, und er erhält die maximal erreichbaren 4 Punkte. Diese Tests wurden speziell zur Erfassung der Medikamentenadhärenz bei kardiovaskulären Erkrankungen entwickelt. Zwar ist eine Übertragung auf andere Patientenkollektive möglich [Fischer, Wimmer et al. 2013], jedoch sind die Fragen allgemein gehalten, weswegen keine Zuordnung zu einem einzelnen Medikament beabsichtigt und möglich ist.

1.	Do you ever forget to take your medicine?
2.	Are you careless at times about taking your medicine?
3.	When you feel better do you sometimes stop taking your medicine?
4.	Sometimes if you feel worse when you take your medicine, do you stop taking it?

**Tabelle 1: MMAS-4.** Vier Fragen, die nach der Therapietreue eines Patienten fragen

Ein Test, der von den von Morisky et al. etablierten Fragebögen abgeleitet wurde, ist der MTA (Measure of Treatment Adherence). Er besteht aus 7 Fragen, welchen jeweils zwischen 1 und 6 Punkte zugeordnet werden. Höhere Punktzahlen stehen für eine höhere selbstberichtete Adhärenz [Duarte-de-Araújo, Teixeira et al. 2018].

In der Medication Adherence Report Scale (MARS) werden den Patienten 10 Fragen zur Einnahme seiner Medikation gestellt. Jede dieser Fragen wird mit einer Skala von 1 bis 5 bewertet, wobei höhere Nummern mit höherer Adhärenz einhergehen. In verschiedenen Studien zur Untersuchung der

Medikamentenadhärenz wurden unterschiedliche Verfahren zur Auswertung der Fragen und Einteilung der Adhärenz angewandt [Krauskopf, Federman et al. 2015, Sriram and Percival 2016, Brandstetter, Finger et al. 2017]. Eine von der MARS abgeleitete Version für Patienten mit Asthma (MARS-A) geht gezielt auf die Symptome von Atemwegserkrankungen ein („I only use the medicine when I feel breathless“) und wäre daher vermutlich auch für Patienten mit COPD geeignet. Außerdem wurde die MARS-A auch schon in gezielterer Form, nämlich beispielsweise nur in Bezug auf ICS, angewandt [Cohen, Mann et al. 2009].

Ein Fragebogen, der speziell zur Adhärenzermittlung von inhalativen Medikamenten entwickelt wurde, ist der „Test of Adherence to Inhalers“ (TAI). Dieser besteht aus 10 Fragen, die der Patient selbst beantworten soll, wobei jeweils 1 (schlechteste Adhärenz) bis 5 Punkte (beste Adhärenz) vergeben werden. Neben Fragen, die sich auf die Häufigkeit der Einnahme eines Inhalators beziehen, wird unter anderem auch nach finanziellen Problemen als Ursache für Inadhärenz gefragt. Der Test kann um zwei zusätzliche Fragen zur Beantwortung durch den behandelnden Arzt erweitert werden, worin dieser den Kenntnisstand der Patienten zur Therapie von Inhalatoren angeben soll. Der TAI ist speziell für die Erfassung der Adhärenz von inhalativen Medikamenten bestimmt [Plaza, Fernández-Rodríguez et al. 2016, Montes de Oca, Menezes et al. 2017]. Eine Unterscheidung von langwirksamen und kurzwirksamen Medikamenten oder eine gezielte Untersuchung einzelner Präparate ist dabei nicht vorgesehen. Außerdem kann mit einem solchen Test nur die Therapieadhärenz respiratorischer Erkrankungen und nicht die zu wesentlichen Komorbiditäten erfasst werden.

### 1.7.2 Bisherige Daten zur Adhärenz zur Medikation bei Patienten mit COPD

Die Adhärenz zur Medikation wurde bei Patienten, die an COPD erkrankt sind, in einer Reihe von Studien untersucht. Hierbei wurde zumeist die Einnahme der respiratorischen Medikation analysiert, in wenigen Studien auch die der nicht-respiratorischen.

Häufig bediente man sich dabei der Informationen administrativer Gesundheitsdatenbanken, mit deren Hilfe Aussagen über die individuelle Verfügbarkeit von Medikamenten getroffen wurden. Hiermit werden dann beispielsweise die Medication Possession Ratio (MPR) und die Proportion of Days Covered (PDC) ermittelt.

In einer 2020 erschienen Veröffentlichung wurden die Daten von 11708 Patienten aus China herangezogen, und es wurde der Anteil der Tage betrachtet, an denen die Patienten die verschriebenen und zur Dauermedikation der COPD gedachten Medikamente auch tatsächlich gemäß

den Verschreibungsdaten zur Verfügung hatten. Bei einer PDC  $\geq 80\%$  wurde hohe Adhärenz angenommen. Dies traf jedoch auf lediglich 10,8% der Patienten zu [Chen, Gao et al. 2020]. In ähnlicher Weise untersuchte eine Arbeit aus den USA die Daten von 14635 Patienten mit COPD. Die Messung der Adhärenz erfolgte mittels der PDC-Daten eines Jahres speziell für Patienten mit COPD und der gleichzeitigen Verschreibung von drei inhalativen Medikamenten, nämlich LAMA, LABA und ICS. Der Anteil der Patienten mit Dreifach-Therapie, die eine PDC  $\geq 80\%$  hatten, lag bei 14% [Bogart, Stanford et al. 2018]. Diese beiden Studien zeigten somit erschreckend niedrige Werte der Adhärenz. In einer anderen amerikanischen Studie wurde über sechs Jahre hinweg mittels PDC ermittelt, inwiefern krankenversicherungsbegünstigte (medicare beneficiaries) COPD-Patienten Adhärenz bezüglich ihrer respiratorischen Dauertherapie aufwiesen. Abhängig vom Untersuchungsjahr variierte die Zahl der Untersuchten zwischen 13957 (2008) und 18044 (2013). Je nach Alter, Geschlecht, Bildung und anderen Faktoren ergab sich eine PDC  $\geq 80\%$  für 28,4% bis 37,9% der Patienten. Ein relevanter Trend über die Jahre war nicht zu erkennen [Nishi, Maslonka et al. 2018].

Analoge Daten gibt es aus europäischen Ländern. In einer österreichischen Studie wurde die Adhärenz von 357 Patienten mit COPD zu deren inhalativer Therapie untersucht. Hierbei wurde Adhärenz zur inhalativen Therapie als vollständig, teilweise oder niedrig definiert, wenn die vom Patienten tatsächlich empfangenen Inhalatoren zu  $>80\%$ , 50-80% oder  $<30\%$  den Verschreibungen entsprachen. Komplette Adhärenz fand sich in 33,6% der Fälle und stieg mit einem steigenden spirometrischen Schweregrad GOLD 1-4 in ihrer Wahrscheinlichkeit an. Zusätzlich wurde die Adhärenz über die Medication Possession Ratio (MPR) quantifiziert, wobei sich eine mittlere MPR von 0,57 ergab [Humenberger, Horner et al. 2018]. In ähnlicher Weise sammelte eine italienische Arbeitsgruppe die MPR-Daten von 127 Patienten mit COPD zur langwirksamen inhalativen Medikation. Für den Beobachtungszeitraum von 4 Jahren wurde eine mittlere MPR von 0,79 ermittelt [Moretti, Balestracci et al. 2017]. In einer anderen Studie, die auf Daten des dänischen COPD-Registers zurückgriff, wurden 13369 Patienten eingeschlossen. Es wurde die Adhärenz zu LAMA, LABA, ICS und ICS/LABA mittels PDC untersucht. Eine PDC  $\geq 80\%$  wurde als hohe Adhärenz gewertet, was auf 63% der Patienten zutraf. 32% hatten eine PDC  $<80\%$  und 5% gar eine PDC = 0% [Tøttenborg, Lange et al. 2016].

Die genannten Untersuchungen beschränkten sich auf die respiratorische Medikation der COPD. Aufgrund der hohen Zahl an behandlungsbedürftigen Komorbiditäten haben diese Patienten jedoch häufig deutlich mehr verschriebene Medikamente als nur die respiratorischen. Auch stellt sich die Frage, inwiefern die Adhärenz von der Erkrankung abhängt bzw. ob eine mangelnde Einnahmetreue möglicherweise sogar spezifisch für die Lungenerkrankung COPD ist.

In einer US-amerikanischen Studie wurde die PDC von Medikamenten zur Behandlung der COPD sowie weiterer 12 Erkrankungen ermittelt. Die mittlere PDC der 14117 Patienten, denen COPD-Therapeutika

verschrieben wurden, lag bei 0,47. 20,8% der Patienten waren adhären im Sinne einer PDC  $\geq 80\%$ . Die Adhärenzwerte lagen dabei für Blutdrucksenker (n=8821) am höchsten. Es wurde eine mittlere PDC von 0,71 ermittelt. Für Insuline (n=1313) lag die mittlere PDC bei 0,53 und für angstlindernde Psychopharmaka (n=3466) bei 0,39 [Dhamane, Schwab et al. 2016]. In einer anderen amerikanischen Veröffentlichung wurden die Daten von 139620 Veteranen analysiert. Die Einnahmetreue war als PDC und/oder MPR  $\geq 80\%$  definiert und lag für COPD-Medikamente bei etwa 30% (PDC) bzw. 50% (MPR). Dabei wurden sämtliche Medikamente zur Behandlung der COPD, einschließlich der kurzwirksamen, berücksichtigt. Analog wurde die Einnahmetreue zur Therapie von Asthma, kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes Mellitus, Herzinsuffizienz und Hyperlipidämie untersucht. Hierbei fand sich für die Medikation von kardiovaskulären Erkrankungen und Diabetes Mellitus eine höhere Therapietreue [Neugaard, Priest et al. 2011]. Weitere Arbeiten gehen mit diesem Bild grundsätzlich konform [Toy, Beaulieu et al. 2011, Ingebrigtsen, Marott et al. 2015].

Eine italienische Studie, die zur Ermittlung der Adhärenz zur inhalativen COPD-Therapie von 136 Patienten die MMAS-4 verwendete, unterschied optimale von suboptimaler Adhärenz. Optimale Adhärenz war definiert als negative Antwort auf alle Fragen der MMAS-4 und traf auf 53,7% der Patienten zu. Eine suboptimale Adhärenz, also eine positive Antwort auf mindestens eine der Fragen, wurde in 46,3% der Fälle festgestellt [Aredano, de Blasio et al. 2020]. In einer Studie aus dem Jahr 2018, in der 405 in der Türkei und Saudi-Arabien lebende Patienten mit COPD befragt wurden, kam die MMAS-8, ein achtstufiger Test mit Fragen zur Inadhärenz, zur Anwendung. Die Fragen der MMAS-8 beziehen sich auf die Medikation generell und nicht beispielsweise speziell auf langwirksame respiratorische Medikamente. Über die beiden Länder gemittelt antworteten 20% der Patienten mit komplett regelrechter Adhärenz (MMAS-8=8) [Kokturk, Polatli et al. 2018]. Eine ungarische Studie veränderte die MMAS-4, indem statt nach der Medikation im Allgemeinen nach der respiratorischen Medikation im speziellen gefragt wurde. Eine Unterscheidung zwischen Bedarfs- und Dauermedikation wurde nicht vorgenommen. Adhärenz wurde für Patienten, die 3 oder 4 von maximal 4 erreichbaren Punkten hatten, angenommen. Dies fand sich bei 58,2% der 170 eingeschlossenen Patienten mit COPD [Ágh, Inotai et al. 2011].

Andere Studien erweiterten das Repertoire der Methoden über die MMAS hinaus. So erfolgte in sieben lateinamerikanischen Ländern eine Analyse zur Therapieadhärenz von 795 COPD-Patienten mithilfe der MMAS-8 und des TAI. Der TAI besteht aus zehn Fragen zur Einnahme von Inhalern, welche mit einer fünfstufigen Likert-Skala beantwortet werden können. Die Fragen sind dabei allerdings allgemein gehalten und beziehen sich nicht auf jedes inhalative Medikament gesondert. Die MMAS-8 wies bei 51% (8 von 8 zu erreichenden Punkten) und der TAI bei 54% (50 von 50 zu erreichenden Punkten) der Patienten auf vorbildliche Adhärenz hin [Montes de Oca, Menezes et al. 2017]. In einer portugiesischen

Untersuchung wurde der MTA (Measure of Treatment Adherence), ein von der MMAS abgeleiteter und für die portugiesische Bevölkerung validierter Fragebogen, von 300 Patienten mit COPD beantwortet. Die Fragen waren auf die Einnahme inhalativer Medikamente hin ausgerichtet. 31,3% der Patienten wiesen eine geringe und 16,7% der Patienten gar keine Adhärenz auf [Duarte-de-Araújo, Teixeira et al. 2018].

Ein weiteres verbreitetes Instrument ist die MARS (Medication Adherence Report Scale). Eine im Jahr 2017 veröffentlichte deutsche Studie griff auf diesen Fragebogen zurück, welchen 206 Patienten mit der Diagnose COPD und 196 Asthma-Patienten beantworteten. Dabei wurden 10 Fragen zur Therapieadhärenz zu Medikamenten im Allgemeinen gestellt, was bei 34% der COPD-Patienten zur vollen Punktzahl und damit zur Annahme kompletter Adhärenz führte [Brandstetter, Finger et al. 2017]. Eine Studie, die mit 150 australischen COPD-Patienten erfolgte, verwendete ebenfalls die MARS. Optimale Adhärenz entsprach der Höchstpunktzahl und wurde von 42% der Patienten erreicht. Mit suboptimaler Adhärenz antworteten 58% der Patienten [Sriram and Percival 2016]. In ähnlicher Weise wurde bei einer amerikanischen Studie vorgegangen, die zur Ermittlung der Adhärenz zur COPD-Medikation ebenso auf die MARS zurückgriff. Hierbei wurde ab einem Durchschnittswert von  $\geq 4,5$  Punkten für jede der insgesamt 10 Fragen eine gute Adhärenz definiert. Diese lag bei 42% der 188 befragten Patienten mit COPD vor [Krauskopf, Federman et al. 2015].

### 1.7.3 Überlegungen zur Adhärenzerfassung in COSYCONET

Den genannten Arbeiten zufolge liegt eine Vielzahl an Daten bezüglich der Adhärenz von Patienten mit COPD vor. Allerdings weisen diese Ergebnisse große Unterschiede auf, und es stellt sich die Frage, inwieweit die Daten verschiedener Regionen der Erde miteinander vergleichbar sind. Unterschiede bestehen z.B. in der Krankheitsprävalenz, der Demographie, dem Gesundheitssystem und dem Zugang zu Medikamenten. Ferner sind in den letzten Jahren viele neue Medikamente hinzugekommen, darunter viele Kombipräparate, welche speziell darauf abzielen, die Adhärenz zu verbessern. Dabei lässt sich Adhärenz nicht als Variable beschreiben, die entweder erfüllt oder nicht erfüllt wird. So ist es denkbar, dass ein Patient seine inhalativen Corticosteroide unregelmäßig, beispielsweise mit einer Adhärenz von 70 % einnimmt, und andererseits seine Medikation mit kurzwirksamen Bronchodilatoren mehrmals täglich und möglicherweise gar öfter als empfohlen inhaliert, was in einer Adhärenz von beispielsweise 130 % resultieren könnte. Die Einnahmetreue sollte also für jedes Medikament einzeln geprüft werden. Darüber hinaus gibt es kaum Untersuchungen, die sowohl für die

respiratorische als auch die nicht-respiratorische Medikation die gleichen Methoden in großem Detail anwenden.

Die genannten Überlegungen und die vorliegenden Daten lassen es somit wünschenswert erscheinen, mit einem detaillierten, differenzierte Antworten zulassenden Fragebogen die Adhärenz zur Medikation von Patienten mit COPD zu untersuchen und hierbei für respiratorische und nicht-respiratorische Medikamente den exakt gleichen Ansatz zu verfolgen. Es müssen also auch Nebenerkrankungen wie Herz-Kreislaufkrankungen, Hyperlipidämie und Diabetes Mellitus im Vergleich zur COPD betrachtet werden. Hierfür bieten sich Patienten an, die bereits funktionell und klinisch hervorragend in standardisierter Weise charakterisiert sind und bei denen auch die Komorbiditäten bekannt sind. Wenn die Medikamente einzeln betrachtet werden, sollten bei jedem Patienten Informationen über die eingenommenen Medikamente im Detail verfügbar sein, so dass gegebenenfalls seitens der Patienten nur wenige Medikamente auf dem Fragebogen hinzugefügt werden müssen. Das senkt einerseits die Fehlerrate, andererseits schafft es Vertrauen, wenn die Patienten eine jeweils individuell angepasste Vorlage erhalten. Auch sollte die Zahl der Patienten so groß sein, dass sinnvolle statistische Analysen angesichts der zu erwartenden Vielfalt der Verschreibungen und ihrer Kombinationen möglich sind. Diese Bedingungen waren in der COSYCONET-Kohorte [Karch, Vogelmeier et al. 2016] erfüllt. Somit wurde in enger Zusammenarbeit mit der Studienzentrale in Marburg und den einzelnen Studienzentren eine Substudie aufgesetzt, in deren Rahmen die Patienten, die zum Zeitpunkt der Visite 4 (dritte Folgevisite) noch in COSYCONET verfügbar waren, kontaktiert und um ihre Teilnahme gebeten wurden. Diese Substudie wurde in der Hoffnung durchgeführt, zu erkennen, welche Bedingungen Patienten mit COPD dazu veranlassen, ihre Medikamente regelmäßig einzunehmen, und so zum besseren Verständnis der COPD als behandelbarer Krankheit beizutragen.

## 2 Ziel und Fragestellung der Arbeit

Aufbauend auf den genannten Erwägungen war es das Ziel dieser Arbeit, die Einnahme aller respiratorischen und nicht-respiratorischen Medikamente bei klinisch und funktionell gut charakterisierten Patienten mit COPD verschiedener Schweregrade möglichst präzise und verlässlich zu erfassen. Hierzu wurde ein anonymisierter Fragebogen entworfen, auf dem die Patienten ihre Adhärenz zur Einnahme ihrer individuellen Medikamente in Form von vorgegebenen Antwortmöglichkeiten angeben konnten. Den Patienten wurde zugesichert, dass die von ihnen gegebenen Informationen nur den Auswertern mitgeteilt wurden, nicht aber den Studienzentren, aus denen sie rekrutiert wurden. So sollte ein möglicher Einfluss auf die Antworten in Form von Verzerrungen aufgrund der Annahme erwünschten Verhaltens möglichst klein gehalten werden. Den Auswertern war es über das Pseudonym der Patienten möglich, eine Zuordnung zu den bereits gesammelten Daten der Patienten zu erhalten, nicht aber zu deren Namen, Geburtsdaten oder Adressen.

Die Auswertung der Daten hatte spezifische Fragestellungen zum Gegenstand, die im Folgenden in gestufter Form aufgelistet sind:

- Welche generellen Charakteristika weist die Einnahmeadhärenz auf?
  - Einnahmeadhärenz zu respiratorischen Medikamenten
  - Einnahmeadhärenz zu kardiovaskulären, blutfettsenkenden, antidiabetischen und psychoaktiven Medikamenten
  - Vergleich der Einnahmeadhärenz von respiratorischen, kardiovaskulären, blutfettsenkenden, antidiabetischen und psychoaktiven Medikamenten
  
- Von welchen Faktoren hängt die Einnahmeadhärenz ab?
  - Abhängigkeit der Adhärenz respiratorischer Medikamente zur Behandlung einer COPD von GOLD-Schweregraden, GOLD-Gruppen, mMRC-Einteilung
  - Abhängigkeit der Adhärenz respiratorischer Medikamente von der Gabe von Kombinationspräparaten versus Einzelpräparaten
  - Abhängigkeit der Adhärenz zu respiratorischen und nicht-respiratorischen Medikamenten von Multimedikation, Geschlecht, Alter, BMI, Raucherstatus, Schulbildung, Lebensqualität und Begleiterkrankungen
  - Gründe für eine nicht regelmäßige Einnahme von respiratorischen, kardiovaskulären, blutfettsenkenden, antidiabetischen und psychoaktiven Medikamenten

- Welche Charakteristika und Präferenzen sind für die Patienten relevant, was die Therapie mittels inhalativer Medikamente angeht?
  - Benutzerfreundlichkeit und Handhabung der Inhalationsgeräte
  - Gründe für das Ansetzen oder die Umstellung einer Inhalationstherapie
  - Häufigkeit der Umstellung der Inhalationsgeräte und Erfassung der veranlassenden Instanz

### 3 Material und Methoden

#### 3.1 COPD-Kohorte COSYCONET

Das deutsche „COPD and Systemic Consequences–Comorbidities Network“ (COSYCONET) wurde 2009 als Teil des deutschen „Asthma und COPD Netzwerks“ (ASCONET) gegründet. Dabei hat COSYCONET zum Ziel, die extrapulmonalen Auswirkungen von COPD zu ergründen und zu klären, ob extrapulmonale Organmanifestationen mit dem Schweregrad der COPD zusammenhängen. Außerdem sollte untersucht werden, inwiefern systemische Entzündungsreaktionen zu pathologischen Veränderungen führen [Karch, Vogelmeier et al. 2016]. COSYCONET ist eine prospektive, multizentrische Kohortenstudie, in welche zwischen September 2010 und Dezember 2013 insgesamt 2741 Patienten in 31 Studienzentren rekrutiert wurden. Die Kohorte trägt den Status einer „nationalen COPD-Kohorte“ und bildet die erste ausreichend große Datengrundlage in Deutschland, um den Verlauf der COPD im Detail zu untersuchen [Jörres, Welte et al. 2010]. In der zweiten Förderphase ließen sich sieben Teilprojekte unterscheiden. Teilprojekt 1 baute die nationale COPD-Kohorte auf und dient mit regelmäßigen, langfristigen Folgevisiten als Basis für vielfältige Substudien. Die Teilprojekte 2 und 3 beinhalteten bevölkerungsbezogene Kontrollkohorten, wovon sich eine im Süden und eine im Norden Deutschlands befindet. In den Projekten 4, 5 und 6 waren neben einer Biobank und einer Bilddatenbank auch die gesundheitsökonomischen Analysen organisiert. Das Teilprojekt 7 stellte eine prospektive Substudie dar, in der die MRT- und CT-Bilder von ca. 600 Patienten miteinander verglichen werden; ihre Daten gingen nicht in die gegenwärtige Analyse ein. Die gegenwärtige Studie fußte primär auf den Daten der Teilnehmer aus Teilprojekt 1. Eine Auflistung der Studienzentren, die an dieser Substudie teilnahmen, enthält Tabelle 2.

Studienzentren	Anzahl unter den insgesamt 707 Teilnehmern (GOLD 1-4)
Kiel	36
Borstel	11
Greifswald	22
Hamburg HIT	35
Großhansdorf	64
Berlin ELK	44
Hannover MH	6
Leipzig Uni	18
Immenhausen	9
Solingen	23
Marburg	49
Gießen	55
Homburg/Saar	10
Heidelberg Thoraxklinik	77
Ulm Uni	28
Würzburg Missio Klinik	26
Nürnberg	26
Donaustauf	16
München LMU	64
München Asklepios	63
Schön Klinik	23
Lindenbrunn	2
Gesamt	=707

**Tabelle 2: Liste der Studienzentren.** Auflistung der beteiligten Kliniken und der Anzahl an Patienten, die an der Studie zur Medikamentenadhärenz teilnahmen

### 3.2 Studienpopulation

Die Rekrutierung von Patienten für COSYCONET wurde Ende 2013 abgeschlossen [Karch, Vogelmeier et al. 2016]. 2017 wurde mit der Rekrutierung für die gegenwärtige Studie, in der die Adhärenz zu respiratorischen und nicht-respiratorischen Medikamenten bei Patienten mit COPD untersucht wurde, begonnen. Sämtliche Patienten, die in der zweiten Jahreshälfte 2017 noch Teilnehmer von COSYCONET waren, wurden per E-Mail kontaktiert und eingeladen, an der gegenwärtigen Studie teilzunehmen. Die Teilnehmer befanden sich 2017 zwischen der dritten und sechsten Follow-up-Visite. Es gab zwei Hauptgründe dafür, dass sich nicht alle Patienten in derselben Visite befanden. Zunächst waren

Nachfolgevisiten 6, 18, 36 und 54 Monate nach Rekrutierung geplant [Karch, Vogelmeier et al. 2016], jedoch war dies nicht für jeden Teilnehmer auf den Monat genau durchzuführen. Außerdem fand die Teilnahme an Visite 1 von COSYCONET nicht für alle Patienten zum selben Zeitpunkt statt, sondern über den Zeitraum von Ende 2010 bis Ende 2013 gestreckt.

Insgesamt wurden von den Studienzentren Fragebögen an 1063 verschiedene Patienten verschickt; diese Aufgabe musste aus Datenschutzgründen den Zentren übertragen werden. 898 Fragebögen kamen an die Studienzentrale in Marburg zurück. Da 34 Patienten durch administrative Versehen den Fragebogen doppelt erhielten oder zumindest zweimal zurücksendeten, konnte im Endeffekt auf die Antworten von 864 verschiedenen Patienten zurückgegriffen werden.

### 3.3 Charakterisierung der Patienten (Abhängigkeiten von anthropometrischen und anderen Kenngrößen, Begleiterkrankungen und Lebensqualität)

Für die vorliegende Analyse wurde eine Vielzahl an Patientendaten verwendet. Die wichtigste Rolle spielte dabei die verschriebene Medikation, die in den Studienzentren bei jeder Visite für jeden Patienten genau erfasst wurde. Auf die Details der Erfassung und Klassifikation gehen die folgenden Kapitel näher ein. Weiterhin war die Einteilung der Patienten in verschiedene COPD-Gruppen und -Schweregrade grundlegend.

#### 3.3.1 Klassifikation der COPD in dieser Arbeit

Ogleich alle Patienten unabhängig von ihrem Schweregrad kontaktiert wurden, gingen primär die n=707 Fragebögen derjenigen Patienten in die vorliegende Analyse ein, welche die Schweregrade GOLD 1-4 aufwiesen. Die Zuordnung zu den Schweregraden GOLD 1-4 richtete sich nach der spirometrisch erhobenen forcierten Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) [Quanjer, Stanojevic et al. 2012]. Entsprechend den Empfehlungen der „Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease“ (GOLD) aus dem Jahr 2020 wurden für die Basisberechnungen nur Patienten mit einem Quotienten von FEV<sub>1</sub> und forciertes Vitalkapazität (FVC) von <0,7 eingeschlossen. Nur für diese wurde die Einteilung in GOLD 1-4 gemäß ihrer forcierten Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) vorgenommen [Vogelmeier 2021]. Diese

Beschränkung hatte ihren Grund darin, dass nur die Definition der Schweregrade 1-4 international akzeptiert ist.

Für ausgewählte Fragestellungen wurde jedoch die Analyse um Patienten des vormaligen Grades GOLD 0 erweitert. Das ist eine Patientengruppe, die zwar einen Quotienten  $FEV_1/FVC \geq 0,7$  aufweist, jedoch unter COPD-typischen Symptomen wie chronischem Husten oder Schleimproduktion leidet und nach üblicher Auffassung dem Risiko des Übergangs in einen höheren GOLD-Grad ausgesetzt ist [Pauwels, Buist et al. 2001]. Diese Patienten werden häufig ebenso wie COPD-Patienten der Grade 1-4 therapiert [Graf, Jörres et al. 2018] und sind daher ebenfalls von Interesse.

Zum anderen wurde eine Zuordnung zu den GOLD-Gruppen A-D getroffen, welche auf Symptomstärke und Exazerbationshäufigkeit zurückgeht und der GOLD-Empfehlung 2020 [Vogelmeier 2021] entspricht. Das Risiko für eine Exazerbation bemisst sich anhand der Exazerbationen des letzten Jahres beziehungsweise deren Schweregrad, d.h. an den Krankenhausaufenthalten, die dadurch nötig wurden [Vogelmeier, Criner et al. 2017]. Die Symptomstärke wird auf Basis des Fragebogens des modified British Medical Research Council (mMRC) [Bestall, Paul et al. 1999] oder der Ergebnisse des COPD Assessment Test (CAT) [Jones, Tabberer et al. 2011] bestimmt. In der vorliegenden Arbeit wurde primär der CAT mit dem von GOLD vorgeschlagenen Abschnittspunkt 10 [Vogelmeier 2021] und zusätzlich der mMRC verwendet, da dieser zu anderen Ergebnissen führen kann. Auf diese Weise konnten die Patienten in die vier Gruppen A, B, C und D eingeteilt werden. Die Gruppen A und B beinhalten Patienten mit geringem Exazerbationsrisiko, wobei die Patienten der Gruppe A geringe und die Patienten der Gruppe B starke Symptome im Alltag aufweisen. Die Gruppen C und D umfassen hingegen Patienten mit hohem Exazerbationsrisiko. Hier beklagen die Patienten der Gruppe C geringe und die Patienten der Gruppe D starke Symptome gemäß CAT oder mMRC [Vogelmeier, Criner et al. 2017] (siehe Abbildung 2).

Exazerbationen		
≥ 2 oder 1 mit Krankenhausbehandlung	C	D
≤ 1 ambulant behandelt	A	B
	mMRC ≤ 1  CAT < 10	mMRC ≥ 2  CAT ≥ 10
	Symptome	

**Abbildung 2: Einteilung in GOLD-Gruppen A-D.** Einteilung einerseits anhand der Exazerbationsrate und Schwere der Exazerbationen, andererseits anhand des mMRC- und CAT-Scores

### 3.3.2 Abhängigkeiten von anthropometrischen und anderen Kenngrößen

Des Weiteren wurde betrachtet, ob sich Abhängigkeiten zu Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI), Raucherstatus oder Schulbildung ergaben. Entsprechende Daten wurden bei den Visiten in den Studienzentren erhoben. Geschlecht und Alter ließ sich auf die Angaben der Teilnehmer zurückführen, wobei das Alter als Lebensalter in Jahren zum Zeitpunkt einer Visite bestimmt wurde. Der BMI wurde bei jeder Visite neu berechnet, sodass ein Verlauf beurteilt werden konnte. Der Raucherstatus wurde in die vier Gruppen „regelmäßiger Raucher, Gelegenheitsraucher, ehemaliger Raucher, Nie-Raucher“ eingeteilt. Die Schulbildung wurde entsprechend dem dreigliedrigen deutschen Bildungssystem in Grundbildung (Hauptschule/Mittelschule), mittlere Bildung (Realschule) und höhere Bildung (Gymnasium) eingeteilt.

### 3.3.3 Begleiterkrankungen

Zudem wurden Begleiterkrankungen der Patienten für die Analysen herangezogen. Diese wurden bei jeder Visite anhand eines strukturierten Fragebogens abgefragt. In den Bereich der kardiovaskulären Begleiterkrankungen fielen Bluthochdruck, koronare Herzerkrankung und Herzinsuffizienz. Die Zuordnung erfolgte durch die Angaben der Patienten. Zudem wurden die von den Patienten eingenommenen Medikamente betrachtet. Falls diese für bestimmte Krankheitsbilder spezifisch waren, konnten Patienten auch über diesen Weg einer entsprechenden Erkrankung zugeteilt werden. Die Details der Zuordnung und die Listen der Medikamente wurden in einer früheren Arbeit für COSYCONET beschrieben [Lucke, Herrera et al. 2016]. Wenn einem Patienten beispielsweise ein ACE-Hemmer verschrieben wurde, wurde davon ausgegangen, dass er an einer kardiovaskulären Erkrankung litt, und zwar auch dann, wenn er dies nicht als von einem Arzt diagnostizierte Erkrankung angab. Dieses Vorgehen war für Erkrankungen wie Hyperlipidämie oder Diabetes Mellitus leicht möglich. Die entsprechende erweiterte Diagnose (extended) wurde in der vorliegenden Arbeit durchgehend verwendet. Nicht möglich war dies für einzelne Erkrankungen wie Schlafapnoe, für die es keine spezifische Medikation gibt; hier wurden die Angaben des Patienten übernommen [Lucke, Herrera et al. 2016].

### 3.3.4 Psychische Begleiterkrankungen und Lebensqualität

Auch psychische Erkrankungen, wie Depression oder Panikstörung, wurden im Hinblick auf die Einnahmehäufigkeit von Medikamenten genauer betrachtet. Dazu wurden stets die aktuellsten Daten, also die während der letzten Visite des Patienten erhobenen, herangezogen. Hierzu wurde auf verschiedene Weise vorgegangen. Einerseits konnten die Teilnehmer angeben, an einer psychischen Krankheit zu leiden. Andererseits konnten Patienten, die dies nicht angaben, über ihre Medikamente dennoch teilweise dem Kreis der psychischen Erkrankungen zugeordnet werden.

Zudem beantworteten die Teilnehmer bei den Visiten verschiedene Fragebögen. Unter anderem waren die Patienten dazu angehalten, auf einer 10 cm langen Visuellen Analog Skala (VAS) ihre Lebensqualität einzutragen. Ein Kreuz bei 0 cm entsprach dabei der schlechtesten denkbaren und ein Kreuz bei 10 cm der bestmöglichen subjektiv empfundenen Lebensqualität. Außerdem wurde zur Teilnahme an der Kurzform des PHQ-D-Gesundheitsfragebogens (Patient Health Questionnaire in deutscher Version), welcher ein Screening-Verfahren für depressive Störungen und Angststörungen darstellt, aufgefordert. Dabei findet zwar lediglich eine Diagnostik auf Syndrom-Ebene statt, da mit

dem PHQ-D nicht alle Informationen, die eine vollständige Psychodiagnostik erfordert, abgedeckt sind und er so keine Diagnosen auf Störungsebene leisten kann. Dennoch gibt er als Screening-Test wichtige Hinweise [Löwe 2003, Gräfe, Zipfel et al. 2004]. Auf diese Weise wurden Antworten erhalten, die entsprechend dem Manual für die Kurzform des PHQ-D-Tests eine Zuordnung zu den Bereichen „Major Depressive Syndrome“, „andere depressive Syndrome“ und „Paniksyndrom“ ermöglichten. Die so gewonnenen Ergebnisse konnten zu der durch die VAS ermittelten Lebensqualität und der Einnahmehäufigkeit für respiratorische und nicht-respiratorische Medikamente in Bezug gesetzt werden.

### 3.4 Klassifikation der Medikation (Auswahl respiratorischer Medikamente, Auswahl anderer relevanter Medikamentengruppen)

Im Zentrum dieser Arbeit steht die Frage nach der Einnahme respiratorischer Medikamente bei Patienten mit COPD. Zu diesem Zweck wurden alle Medikamente erfasst, die den Teilnehmern der COSYCONET-Kohorte verschrieben wurden, aber teilweise auch solche, die rezeptfrei erhältlich sind und freiwillig von den Patienten eingenommen wurden. Bei den respiratorischen Medikamenten musste man die inhalativ einzunehmenden, welche die überwiegende Mehrheit ausmachten, von den oral in Tablettenform einzunehmenden unterscheiden. Bei den statistischen Analysen wurden rezeptfrei erhältliche Präparate (vor allem frei erhältliche Supplemente) ausgeschlossen, auch wenn die Patienten diese bei den Visiten oft als Dauermedikation angaben oder diese auf dem Fragebogen hinzufügten. Diese Präparate wurden ausgeschlossen, da für sie meist keine eindeutige Wirkung nachgewiesen ist und die Analyse zudem unnötig erschwert worden wäre. Außerdem wurden die frei erhältlichen Präparate vermutlich nicht von allen Patienten im Fragebogen ergänzt, was eine realistische Betrachtung der Einnahmegewohnheiten dieser Substanzen weiter beeinträchtigt.

#### Auswahl respiratorischer Medikamente

Des Weiteren sollten nur langwirksame Medikamente zur Überprüfung der Medikamentenadhärenz herangezogen werden. So wurde vermieden, dass kurzwirksame Bronchodilatoren wie Salbutamol, die als Bedarfsmedikation gedacht sind und deshalb unregelmäßig oder gar nicht eingenommen werden, eine Verfälschung der Daten zur Dauermedikation verursachen. Um über die Bundesrepublik Deutschland hinaus die Vergleichbarkeit mit anderen Gesundheitssystemen zu gewährleisten, wurden nur Präparate in die Analysen eingeschlossen, die in Industrienationen weltweit verschrieben werden. Auf diese Weise wurde eine Gruppe von 23 Medikamenten, die stellvertretend für alle respiratorischen Medikamente stand, gebildet. Sie umfasste die drei Wirkstoffgruppen der langwirksamen

Betarezeptoragonisten (LABA), langwirksamen Muskarinantagonisten (LAMA) und inhalativen Kortikosteroide (ICS), beziehungsweise Kombinationen dieser drei Wirkstoffgruppen (siehe Tabelle S1 im Supplement). In den Abbildungen zur Häufigkeit der Medikation und Multimedikation wurde allerdings die Gesamtheit aller respiratorischen Medikamente dargestellt. An geeigneter Stelle wird darauf später erneut hingewiesen.

#### Auswahl anderer relevanter Medikamentengruppen

Eine weitere zentrale Fragestellung der Arbeit war die Gegenüberstellung der Einnahmehäufigkeit zwischen Medikamenten für Lungenerkrankungen und Medikamenten für Komorbiditäten der COPD. Daher wurden auch die nicht-respiratorischen Medikamente ausgewertet, was zu insgesamt sechs Gruppen führte. Erstens die Gruppe der respiratorischen Medikamente. Zweitens eine Gruppe kardiovaskulärer Medikamente, die aus insgesamt 41 Präparaten bestand. Diese große Zahl entstand aufgrund des Angebots von Wirkstoffklassen und dem Vorhandensein etlicher Kombinationspräparate. So wurden 21 Medikamente eingeschlossen, die in irgendeiner Kombination entweder ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Rezeptor-Blocker enthielten, um keines dieser in der Patientenversorgung kardiovaskulärer Erkrankungen elementaren Medikamente auszuschließen. Zudem waren unter anderen Betarezeptorblocker und häufig verschriebene Diuretika enthalten. Drittens wurde eine Gruppe mit 14 Blutfettsenkern, wie Statinen, Fibraten oder deren Kombinationen gebildet, viertens eine Gruppe von 24 psychoaktiven Medikamenten, die sich aus Psycholeptika und Antidepressiva zusammensetzte. Bei den Psychopharmaka sieht man sich mit einer sehr großen Vielzahl an Arzneimitteln, welche zur Patientenversorgung zur Verfügung stehen, konfrontiert. Ganz weggelassen wurden wiederum Medikamente, die nicht zur Dauertherapie gedacht sind, wie beispielsweise Hypnotika, Sedativa und Benzodiazepine. In einer fünften Gruppe wurden insgesamt 9 Insuline und deren Analoga, welche nicht oral verabreicht werden können, zusammengefasst. In der sechsten Gruppe waren 11 Medikamente zur Behandlung des Diabetes Mellitus, die nicht den Insulinartigen angehören, vertreten. Nicht verschreibungspflichtige Medikamente wurden generell ausgeschlossen. Eine Auflistung aller eingeschlossenen Präparate gibt Tabelle S1.

### 3.5 Datenerhebung

#### 3.5.1 Form des Fragebogens

Nach Abwägung der Vor- und Nachteile der vorliegenden und bereits etablierten Ansätze zur Feststellung der Medikamentenadhärenz wurde die Entscheidung getroffen, diese mithilfe eines neu entworfenen, auf die Fragestellung der Studie ausgerichteten Fragebogens zu erfassen. Eines der Hauptanliegen war nämlich, nicht nur die Arzneimittel zur Behandlung der COPD, sondern auch die für ihre vielfältigen Komorbiditäten zu erfassen. Die Fragen sollten so allgemein gehalten sein, dass sie zur Anwendung aller Medikamente unabhängig von Einnahmeintervall, Einnahmeindikation oder Applikationsform passten. Besonders wichtig war es, Daten zur Einnahme jedes einzelnen Medikamentes gesondert zu erfassen, um gezielt herauszufinden, welche Präparate, beispielsweise wegen Nebenwirkungen, von den Patienten verweigert wurden, und nicht nur Aussagen über generelle Einnahmegewohnheiten treffen zu können. Ferner konnte so die Gesamtzahl der Medikamentenverschreibungen eines Teilnehmers berücksichtigt werden, was Aussagen zur Multimedikation und deren Auswirkungen auf die Adhärenz zuließ.

Zur Erstellung eines individuellen Fragebogens wurden die aktuellsten individuellen Informationen zur Medikation, nämlich die des letzten Besuchs im Rahmen der Folgevisiten von COSYCONET, herangezogen. Die Patienten der COSYCONET-Studie sind angehalten, zu jeder Visite sämtliche Medikamente, die von ihnen aktuell eingenommen werden, mitzubringen. Diese Medikamente werden von den Studienzentren notiert. Auf diese Weise konnte ein mehrseitiger, auf die spezielle Medikation des individuellen Patienten zugeschnittener Fragebogen erstellt werden (siehe Fragebogen, Kapitel 8.3). In den Hauptfragen wurde die Einnahmeadhärenz der aktuellen Medikation geprüft (siehe 3.5.4). Neumedikamente, die seit der letzten Visite zusätzlich genommen wurden, konnten vom Patienten hinzugefügt werden. Am Ende wurden noch vier Zusatzfragen gestellt, in denen Auskünfte über bisher verwendete Inhalations-Devices und deren Handhabung gegeben werden sollten. Die Patienten waren angehalten, aus den Antwortmöglichkeiten genau eine auszuwählen. Dem Fragebogen wurde ein Begleitschreiben beigefügt, in welchem unter anderem erklärt wurde, wie der Fragebogen auszufüllen war.

#### 3.5.1.1 Form der Hauptfragen

Ganz oben im Fragebogen sollte die Patientenidentifikationsnummer und daneben das aktuelle Datum eingetragen werden. Darunter wurden die Medikamente, von denen bereits bekannt war, dass sie dem Patienten verschrieben wurden, aufgeführt. Bei jedem Medikament hatte der Teilnehmer die Möglichkeit, seine Einnahmegewohnheiten bezüglich der einzelnen Präparate in Form von Multiple Choice-Antworten darzulegen. Unter „1“ konnte der Patient eine „regelmäßige“ Einnahme angeben.

Unter „2“ konnte der Patient eine „nicht regelmäßige“ Einnahme angeben. Zusätzlich konnten Gründe für die nicht regelmäßige Einnahme gewählt werden. So bestand die Möglichkeit, „vergesse die Einnahme“, „nehme das Medikament nur bei Bedarf“ oder „anderer Grund“ anzukreuzen, wobei Platz zum Verfassen eines Freitexts bei der Antwort „anderer Grund“ gegeben war. Unter „3“ konnte der Patient die Einnahmeform „gar nicht“ angeben. Auch hier konnten Gründe für dieses Verhalten gewählt werden. So gab es die Möglichkeit, zwischen „Medikament nicht mehr verschrieben“, „fürchte Nebenwirkungen“, „Medikament wirkt nicht“ und „halte Einnahme für unnötig“ zu wählen. Diese drei Haupt- und insgesamt sieben Unterantworten konnten für jedes Medikament frei gewählt werden (siehe 8.3).

#### 3.5.1.2 Erfassung der Neumedikamente

Nach dem letzten aufgelisteten Präparat bestand für die Teilnehmer Platz zum Eintragen von neuen Medikamenten, die seit der letzten Visite hinzugekommen waren und über die bei Erstellung der individualisierten Fragebögen noch keine Kenntnis bestand. Hierfür waren je nach Medikamentenanzahl des Patienten freie Felder für mindestens drei neue Präparate vorgesehen. Für diese konnten die gleichen Haupt- und Nebenantworten gewählt werden.

#### 3.5.1.3 Form der Zusatzfragen

Daran schlossen sich vier Zusatzfragen an, die speziell auf Inhalator-Devices und deren Handhabung abzielten. In der ersten Zusatzfrage ging es darum, ob („wurde bei Ihnen seit der letzten Visite die Inhalationstherapie umgestellt?“), von wem („Krankenhaus“, „Hausarzt“ oder „Facharzt“) und warum („ein neues Medikament war verfügbar“, „das bisherige wirkte nicht“, „aufgrund von Nebenwirkungen“, „andere Gründe/nicht bekannt“) die Inhalationstherapie seit der letzten Visite umgestellt wurde. In der zweiten Zusatzfrage wurde gefragt, ob „der Apotheker jemals ein anderes Inhalations-Medikament ausgehändigt hat, als vom Arzt verschrieben wurde“ und ob der Patient, falls zutreffend, „in die Bedienung dieses (anderen) Geräts eingewiesen wurde“. Die dritte Zusatzfrage sollte ergründen, „wie viele verschiedene Inhalationsgeräte“ von den Teilnehmern im Laufe ihrer Erkrankung schon verwendet wurden. Es gab die Wahl zwischen: „ich habe bisher immer dasselbe Gerät verwendet“, „ich habe zwei verschiedene Geräte verwendet“, „ich habe mehr als zwei verschiedene Geräte verwendet“ und „ich habe bisher kein Inhalationsgerät verwendet“. In der vierten

Zusatzfrage sollten die Patienten angeben, „was (diese) bei einem Inhalationsgerät am wichtigsten finden“. Es konnte zwischen: „einfache Handhabung“, „Anzeige der noch verfügbaren Dosen“, „gut handhabbare Größe“, „Anwendung auch bei Atemproblemen möglich“, „langsames Einatmen möglich“, „Erkennen ob Inhalation korrekt“ und „Ich habe bisher kein Inhalationsgerät verwendet“ ausgewählt werden.

### 3.5.2 Versendung der Fragebögen

Dem Fragebogen wurde ein Anschreiben beigelegt, in dem die Patienten darauf hingewiesen wurden, dass sowohl für das betreuende Pflegepersonal als auch für die behandelnden Ärzte keine Möglichkeit bestünde, die Antworten einzusehen. Dies wurde dadurch ermöglicht, dass die einzelnen Studienzentren nur in die Adressierung und Versendung, nicht jedoch in die Entgegennahme und Auswertung der Fragebögen involviert waren. Vorbereitet wurden die Fragebögen in der Studienzentrale Marburg unter dem Pseudonym des jeweiligen Patienten. In den Studienzentren wurde den Pseudonymen die Adresse des Patienten zugeordnet, sodann wurden die Fragebögen von dort an die Patienten versendet. Hierbei wurde ein bereits adressiertes Kuvert beigelegt, in welchem der ausgefüllte Fragebogen zurückgesendet werden konnte. Die Rücksendung erfolgte an die Studienzentrale in Marburg. Auf diese Weise war gesichert, dass die Studienzentren nicht auf die Information einzelner Patienten zurückgreifen konnten. Auf der Basis der klinischen Erfahrung erschien dies ratsam, da sonst möglicherweise falsch hohe Angaben zur Adhärenz, im Sinne eines vorgetäuschten „erwünschten Verhaltens“, generiert worden wären.

### 3.5.3 Nachfassen

Wie zu erwarten, wurde nicht von allen Patienten, denen in der initialen Aussendung ein Fragebogen zugesandt worden war, ein ausgefüllter Fragebogen zurückgeschickt. Gründe dafür konnten beispielsweise sein, dass ein Teilnehmer zwischenzeitlich auf eigenen Wunsch aus der Kohorte ausgeschieden war oder an dieser Substudie nicht teilnehmen wollte. Für die Teilnehmer, von denen keine derartigen Gründe bekannt waren, wurde Ende 2017 eine Nachfassaktion begonnen. So wurden diese in einem Anschreiben erneut gebeten, den beiliegenden Fragebogen zu beantworten. Auf diese Weise konnten bis zum 03.07.2018 insgesamt 898 Fragebögen digitalisiert werden. Da es wegen des Nachfassens zu versehentlichen Doppelversendungen und somit teilweise auch doppelt ausgefüllten

und doppelt zurückgesendeten Fragebögen kam, entsprach das einer tatsächlichen Teilnehmerzahl von 864 Patienten.

### 3.5.4 Auswertung der Fragebögen

Die Auswertung der Fragebögen erfolgte unter Zuhilfenahme des Tabellenkalkulationsprogramms Excel (365 Apps for Enterprise) sowie der Statistiksoftware SPSS (Statistics 27), SAS (9.4M7) und Origin (2020 Version 9.7). Zur Digitalisierung und für grundlegende Berechnungen wurde mit einer Excel-Tabelle gearbeitet. Die vorliegende Arbeit ist primär als deskriptive Bestandsaufnahme zu verstehen, daher wurden statistische Tests nur zurückhaltend eingesetzt. Ihre Aussagekraft war ohnedies, wie sich herausstellte, durch die geringen Unterschiede zwischen den Gruppen limitiert. Wenn Tests erfolgten, dann im Sinne von Kontingenztafeln. Zur Ermittlung der Signifikanzniveaus wurden  $\chi^2$ -Tests mithilfe von Excel und SAS (Proc Freq) eingesetzt. Statistische Signifikanz wurde für ein alpha ( $p$ )  $<0,05$  angenommen.

#### 3.5.4.1 Auswertung der Hauptfragen

In einem ersten Schritt erfolgte die Digitalisierung der Bögen in einer Excel-Tabelle. In Spalte A wurden untereinander die neunstelligen Patientenidentifikationsnummern (Pseudonyme) eingetragen. In Zeile 1 wurden nebeneinander die ATC-Codes sämtlicher in Deutschland im Jahr 2018 verfügbaren Medikamente notiert. Diese stammten aus der Analyse einer vorhergehenden Studie [Graf, Jörres et al. 2018]. Der Standardwert eines Teilnehmers für ein Medikament war „0“, d.h., das Präparat war dem Patienten aktuell nicht verschrieben und war ihm zum Zeitpunkt der letzten Visite auch noch nicht verschrieben gewesen.

Rechts neben den Kästchen, in die die Kreuze von den Patienten gemacht werden sollten, befanden sich kleine Nummern (siehe Fragebogen, Kapitel 8.3). Je nach ausgefülltem Kästchen wurde anhand dieser Nummern ein Code gebildet.

Die „0“ wurde durch eine „1“ ersetzt, wenn der Patient eine regelmäßige Einnahme für ein Medikament angab. Eine „20“ wurde eingetragen, wenn der Patient eine nicht regelmäßige Einnahme ankreuzte, diese aber nicht näher begründete. Im Falle von „ich vergesse die Einnahme“ wurde eine „21“, bei „ich nehme das Medikament nur bei Bedarf“ eine „22“, bei „anderer Grund“ eine „23“

eingetragen. Falls dieser Grund vom Patienten näher ausgeführt wurde, wurde dieser direkt neben der Identifikationsnummer in Spalte B eingetragen und zusätzlich notiert, auf welches Medikament sich der Kommentar jeweils bezog.

Die Angabe „gar nicht“ wurde mit einer „30“ versehen, und falls diese Einnahme weiter erklärt wurde, stand eine „31“ für „das Medikament wurde mir nicht mehr verschrieben“, eine „32“ für „ich fürchte die Nebenwirkungen“, eine „33“ für „das Medikament wirkt nicht“, eine „34“ für „ich halte die Einnahme für unnötig“. Antwortfelder mit der initialen Ziffer „3“ enthielten also Gründe für fehlende Einnahmen, wobei im Falle von „32, 33, 34“ auf fehlende Adhärenz von Seiten des Patienten geschlossen werden musste. Dagegen konnte bei „31“, d.h. „das Medikament wurde mir nicht mehr verschrieben“, von einer Medikamenteneinnahme ausgegangen werden, die der von Patient und Arzt erarbeiteten Behandlungsstrategie entsprach. Bei der Analyse der Daten wurde folglich die Antwortmöglichkeit „31“ nicht dem Bereich „keine Einnahme“ zugerechnet. Entsprechend fand auch keine Zuordnung zu „regelmäßige Einnahme“ oder „unregelmäßige Einnahme“ statt. Da das Präparat, den Angaben des Patienten entsprechend, zu diesem Zeitpunkt nicht mehr zur Therapie gehörte, fiel es aus der weiteren Analyse heraus. Diese Antwortmöglichkeit musste der Vollständigkeit halber im Fragebogen gelistet werden und wurde mitgeführt, um den Fragebogen für den Patienten möglichst logisch aufzubauen und eine einfache Beantwortung zu gewährleisten.

Beispiel:

Nahm ein Patient eines seiner Medikamente regelmäßig, wurde in die Zelle dieses Präparates eine „1“ eingetragen. Nahm er ein zweites gar nicht, da er die Einnahme für unnötig hält, wurde beim zweiten Medikament eine 34 codiert. Nahm er ein drittes Medikament aus einem bestimmten Grund (z.B. „Akkumulation der Nebenwirkungen“) nur gelegentlich, wurde dies als „23“ kodiert und der Grund („Akkumulation der Nebenwirkungen“) in der dafür vorgesehenen Spalte eingetragen.

Bei fehlenden oder nicht eindeutigen Antworten wurde wie folgt verfahren. Bei einer gar nicht beantworteten Frage wurde eine „4“ notiert. Konnte eine Antwort nicht bewertet werden, da vom Patienten mehrere Antworten angekreuzt wurden, wurde eine „5“ eingepflegt. In allen anderen Fällen blieb die „0“ in der Zelle stehen.

Es gab zwei Möglichkeiten, aus den so kodierten Daten die Adhärenz zu ermitteln. Zum einen konnte man die Adhärenz zu den einzelnen Medikamenten betrachten und so erkennen, ob bestimmte Medikamentengruppen regelmäßiger als andere eingenommen wurden. Zum anderen konnte man die

Adhärenz eines einzelnen Patienten erfassen und so untersuchen, ob gewisse Patienten bzw. Patientengruppen eine bessere oder schlechtere Einnahmehärenz zu ihrer Medikation aufwiesen als andere.

#### Auswertung der Neumedikamente

Die meisten Medikamente, die einem Patienten verschrieben wurden, waren den Studienzentren bekannt. Jedoch gab es auch Neuverschreibungen, beispielsweise durch den Diabetologen des Patienten, die seit der letzten Visite hinzugekommen waren. Diese waren dann sowohl dem Studienzentrum des Patienten als auch der Studienkoordination unbekannt. Dafür standen hinter den bereits bekannten Medikamenten freie Felder für Medikamente, die neu hinzugekommen waren, zur Verfügung. Für diese standen dieselben Antwortmöglichkeiten zur Auswahl wie für die vorher bekannten Medikamente. Sie wurden in gleicher Weise kodiert, jedoch mit dem Unterschied, dass vor die zugeordnete Zahl ein Minus notiert wurde.

#### Beispiel:

Ein Medikament wurde neu verschrieben, und dessen Einnahme war unregelmäßig, da sie teilweise vergessen wurde. Diese Konstellation wäre dementsprechend mit einer „-21“ kodiert worden. Das Minus vor dem Code bedeutete also, dass das Medikament neu verschrieben wurde.

#### Auswertung nach Medikamenten

Zuerst wurde, wie unter „Klassifikation der Medikation“ beschrieben, eine Auswahl an Medikamenten, die in die jeweilige Fragestellung eingehen sollten, getroffen. Dann wurde gezählt, in wie vielen Fällen eine regelmäßige Einnahme stattfand. Anschließend wurde der prozentuale Anteil an den Einnahmen dieser Medikamentenauswahl insgesamt gebildet. Das Ergebnis war der Prozentsatz, zu welchem eine definierte Gruppe an Medikamenten regelmäßig eingenommen wurde. Diese Berechnung konnte dann entweder mit allen Patienten, die ein derartiges Medikament einnahmen, oder auch nur einer kleinen Subgruppe, auf die ein bestimmtes Merkmal zutraf, durchgeführt werden. Analog wurde mit der nicht regelmäßigen und fehlenden Einnahme verfahren.

#### Auswertung nach Patienten

Eine andere Möglichkeit bestand darin, jeden Patienten einzeln zu betrachten. Auch hier war es meist sinnvoll, eine Auswahl an Medikamenten, wie unter „Klassifikation der Medikation“ beschrieben, zu treffen. Wurde ein Medikament regelmäßig eingenommen, wurde 1 Punkt vergeben. Bei nicht regelmäßiger Einnahme wurde ein halber Punkt, bei gar keiner Einnahme wurden 0 Punkte vergeben.

Danach wurden die Punkte addiert. Um zu vermeiden, dass ein Patient mit vielen verschriebenen Medikamenten dadurch eine höhere Chance hatte, eine hohe Punktzahl zu erreichen, wurde die Summe der Punkte anschließend durch die Anzahl der Medikamente, die zu dieser Punktzahl führten, dividiert. So erhielt man einen Wert zwischen 0 (keines der verschriebenen Medikamente wurde eingenommen) und 1 (alle Medikamente wurden regelrecht eingenommen).

#### 3.5.4.2 Auswertung der Zusatzfragen

Die Zusatzfragen am Ende des Fragebogens (siehe Kapitel 8.3) wurden bei der Digitalisierung in den Spalten C-F in der Zeile des Patienten eingetragen. Die Antwort auf die erste Zusatzfrage wurde in Spalte C notiert, die Antwort auf die zweite Zusatzfrage in Spalte D, die Antworten auf die Zusatzfragen 3 und 4 in die Spalten E und F. Es wurden genau wie bei den Hauptfragen Codes eingetragen. Diese wurden durch die Kombination der Ziffern, die sich rechts neben den von den Patienten auszufüllenden Kästchen befanden, gebildet. Bei Zusatzfrage 1 entstand so ein dreistelliger Code, bei Zusatzfrage 2 ein zweistelliger Code und bei den Zusatzfragen 3 und 4 ein einstelliger Code.

##### Beispiel Zusatzfrage 1:

Wenn die Inhalationstherapie durch den Facharzt aus Gründen, die dem Patienten nicht bekannt waren, umgestellt wurde, erhielt diese Antwort den Code „234“.

##### Beispiel Zusatzfrage 2:

Wurde dem Patienten vom Apotheker schon einmal ein anderes Inhalations-Medikament ausgehändigt, als ihm vom Arzt verschrieben wurde, und der Patient dabei in die Bedienung des Gerätes eingewiesen, wurde diese Antwort mit dem Code „21“ versehen.

##### Beispiel Zusatzfrage 3:

War unter den Patienten jemand, der noch nie ein Inhalationsgerät (=Inhaler) verwendet hatte, wurde eine „4“ in die entsprechende Zelle eingefügt.

##### Beispiel Zusatzfrage 4:

Falls einem Patienten bei der Frage nach den wichtigsten Eigenschaften eines Inhalationsgeräts (=Inhaler) die einfache Handhabung am wichtigsten war, wurde in die Zelle zu dieser Frage eine „4“ notiert.

Mit fehlenden oder nicht eindeutigen Antworten wurde bei den Zusatzfragen ähnlich wie bei den Hauptfragen verfahren. Da die Codes „4“ und „5“ bei den Zusatzfragen 3 und 4 jedoch schon für die regelrechten Antworten belegt waren, wurden sie durch „40“ und „50“ ersetzt. So wurde bei allen vier Zusatzfragen vorgegangen. Wurde eine Frage gar nicht beantwortet, wurde eine „40“ notiert. Konnte eine Antwort nicht bewertet werden, da vom Patienten mehrere Antworten angekreuzt wurden, wurde eine „50“ eingepflegt. In allen anderen Fällen blieb die „0“ in der Zelle stehen. Auf diese Weise wurde eine eindeutige, möglichst gut nachvollziehbare Codierung aller Antworten erreicht. Dies erwies sich in der statistischen Auswertung als vorteilhaft, da so Fehler vermieden werden konnten.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 1103 Patienten angeschrieben. Zur Auswertung zurück kamen 898 Patientenbögen aus 22 Studienzentren (siehe Tabelle 2). Dabei wurden 34 Fragebögen doppelt versendet. Dies könnte zum einen auf einen Fehler bei Ausdruck und Versand zurückzuführen sein. Zum anderen bestand die Möglichkeit, dass sich die Bögen von Teilnehmern, die diese verspätet ausgefüllt hatten, gerade auf dem Postweg befanden, als ihnen im Rahmen des Nachfassens ein zweiter Bogen zugeschickt wurde, welcher dann erneut ausgefüllt wurde. Um keinen Patienten doppelt zu zählen, wurden jeweils die Ergebnisse des zweiten Fragebogens entfernt, sodass nur die Antworten des Fragebogens, der vom Patienten als erster beantwortet wurde, in die weitere Auswertung eingingen. Somit blieben 864 einmalige Patientenantworten übrig. Drei Fragebögen trugen Identifikationsnummern, die im Nachhinein keinem Patienten zuzuordnen waren, weswegen es sich womöglich um Schreibfehler handelte. Sie wurden von allen weiteren Berechnungen ausgeschlossen.

Die verbliebenen 861 Patientenbögen ergaben eine Antwortrate von 78,1%. Von diesen 861 Patienten waren 52 weder einem spirometrischen GOLD-Grad 1-4 zuzuordnen noch dem früheren Grad-GOLD 0. Aufgrund der fraglichen klinischen Relevanz wurden diese Patienten von allen weiteren Berechnungen ausgeschlossen, auch wenn sie in COSYCONET aufgrund der ärztlich gestellten Diagnose einer COPD mitgeführt wurden.

Dementsprechend ergab sich eine Anzahl von 809 Patientenbögen, mit deren Hilfe die Adhärenz zu respiratorischen und nicht respiratorischen Medikamenten bei Patienten mit COPD der Grade 0-4 untersucht werden konnte, sowie 707 Patienten der Grade 1-4.

Fragebögen	Anzahl
Versandt	1103
Zurückerhalten	898
Doppelt zurückerhalten	34
Identifikationsnummer nicht zuzuordnen	3
Keine GOLD-Klassifizierung	52
GOLD-Grad 0-4	809
GOLD 1-4	707

**Tabelle 3: Erhebungsdaten und Charakteristika der Studienpopulation.** Anzahl der insgesamt versendeten, zurückerhaltenen, doppelt zurückerhaltenen und nicht zuzuordnenden Fragebögen, sowie Anzahl der Patienten, die in die GOLD-Grade 0-4, 1-4 oder nicht in GOLD-Grade einzuteilen waren

Unter den 809 Patienten befanden sich 488 Männer und 321 Frauen. Davon ließen sich 65/327/243/72 in die spirometrischen GOLD-Grade 1/2/3/4 [Vogelmeier 2021] und 102 Patienten dem ehemaligen GOLD-Stadium 0 [Pauwels, Buist et al. 2001] zuordnen. Bei Einschluss der GOLD 0-Patienten ließ sich die Kohorte zu 104/457/12/236 in die auf Symptomen und Exazerbationen beruhenden GOLD-Gruppen A/B/C/D [Vogelmeier 2021] einteilen. Wurden die GOLD 0-Patienten hingegen ausgeschlossen, teilen sie sich in 91/396/11/209 Patienten der Gruppen A/B/C/D auf. Da im klinischen Alltag mittlerweile formell nur noch die GOLD-Grade 1-4 Anwendung finden, wurden in den folgenden Analysen, wenn nicht anders erwähnt, nur die 707 Patienten der GOLD-Grade 1-4, d.h. exklusive der GOLD 0-Patienten, herangezogen. Nur bei speziellen Fragestellungen wurde zwecks Sensitivitätsanalyse die Betrachtung um den ehemaligen GOLD-Grad 0 erweitert.

Unter den 707 Patienten mit GOLD-Grad 1-4 befanden sich 435 Männer und 272 Frauen, mit einem Durchschnittsalter von 69 Jahren und einem mittleren Body-Mass-Index (BMI) von 26,7 kg/m<sup>2</sup>. Was den Tabakkonsum betraf, gaben 147 Patienten an, regelmäßig zu rauchen, 16 Patienten, gelegentlich zu rauchen, und 45, nie geraucht zu haben. 499 Patienten gaben an, ehemalige Raucher zu sein.

Die forcierte Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>%Soll (GLI)) betrug über die 707 Patienten hinweg im Mittel 53,7%. Die durchschnittliche Vitalkapazität lag bei 79,8% des Sollwertes (GLI), der mittlere Quotient aus FEV<sub>1</sub> und FVC lag bei 0,51 (siehe Tabelle 4). Was die Nebenerkrankungen der Patienten betraf, litten 60% der Teilnehmer an einer kardiovaskulären Erkrankung; dies war die häufigste Begleiterkrankung. Hyperlipidämie trat bei 43,1%, Diabetes bei 11,0% und Asthma bronchiale bei 20,7% der Patienten auf. Mithilfe der Angaben der Patienten, krankheitsspezifischer Medikamente oder der Kurzform des PHQ-D-Fragebogens [Löwe 2003], einem klinisch erprobten Screening-

Verfahren für depressive Störungen und Angststörungen, wurde bei 25,0% der Patienten eine psychische Störung erkannt oder zumindest festgestellt, dass eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Depressions- beziehungsweise Paniksyndroms bestand. Die Charakteristika der Patienten und die Verteilung der wesentlichen Begleiterkrankungen sind in den Tabellen 4 und 5 im Detail dargestellt.

## 4.2 Muster der Adhärenz

### 4.2.1 Meist verschriebene respiratorische Medikamente

Abbildung 3 gibt einen Überblick über die 25 meist verschriebenen respiratorischen Medikamente, einschließlich kurzwirksamer Bronchodilatoren, in Bezug auf regelmäßige, unregelmäßige und fehlende Einnahme. Bei der Identifikation dieser 25 Medikamente wurden ACC, Cineol, Ambroxol, Langzeit-Sauerstofftherapie (LTOT) und regelmäßige Inhalation von NaCl ausgeschlossen, welche von insgesamt 31/23/12/12/9 Patienten eingenommen wurden. Der Grund dafür war, dass es sich dabei nicht um medikamentöse Therapien im engeren Sinne handelt. Alle in Abbildung 3 angegebenen Prozentsätze beziehen sich auf die Anzahl der Patienten, die die entsprechende Medikation zum Zeitpunkt der Erhebung immer noch verschrieben hatten.

Parameter	Alle <i>n=707</i>	GOLD A <i>n=91</i>	GOLD B <i>n=396</i>	GOLD C <i>n=11</i>	GOLD D <i>n=209</i>	GOLD 1 <i>n=65</i>	GOLD 2 <i>n=327</i>	GOLD 3 <i>n=243</i>	GOLD 4 <i>n=72</i>
Geschlecht m/w Anzahl und %	435/272 61,5/38,5	56/35 61,5/38,5	251/145 63,4/36,6	5/6 45,5/54,5	123/86 58,9/41,1	37/28 56,9/43,0	206/121 63,0/37,0	154/89 63,4/36,6	38/34 52,8/47,2
Alter (J)	69,0 (±8,0)	68,6 (±9,0)	69,4 (±7,7)	67,6 (±9,5)	67,6 (±7,8)	70,2 (±8,5)	69,6 (±8,1)	68,5 (±7,4)	64,8 (±7,7)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,7 (±5,2)	26,6 (±6,1)	26,8 (±4,9)	24,0 (±3,1)	26,5 (±5,3)	26,6 (±4,8)	27,9 (±5,4)	25,8 (±4,6)	24,0 (±4,6)
Raucher	147	17	85	3	42	20	77	43	7
Gelegenheits- raucher	16	2	9	0	5	0	5	9	2
Ex-Raucher	499	64	280	7	148	41	221	178	59
Nie-Raucher	45	8	22	1	14	4	24	13	4
FEV <sub>1</sub> %Soll	53,7 (±18,7)	60,2 (±17,7)	55,2 (±18,4)	65,6 (±17,8)	47,5 (±17,8)	89,1 (±7,3)	63,0 (±8,4)	40,3 (±5,5)	25,2 (±4,1)
FEV <sub>1</sub> /FVC	0,51 (±0,11)	0,54 (±0,11)	0,52 (±0,11)	0,56 (±0,07)	0,49 (±0,11)	0,63 (±0,05)	0,57 (±0,08)	0,45 (±0,09)	0,38 (±0,08)
FVC %Soll	79,8 (±19,2)	85,6 (±15,8)	80,7 (±19,1)	90,6 (±18,8)	74,9 (±19,7)	108,4 (±10,9)	86,4 (±13,2)	71,2 (±14,2)	53,1 (±12,5)

**Tabelle 4: Pneumologische Charakteristika der Studienpopulation.** Basischarakteristika der Studienkohorte (n=707) in Abhängigkeit von den GOLD-Gruppen A-D (basierend auf CAT-Score mit Schwellenwert 10) und GOLD-Graden 1-4 (basierend auf forcierter FEV<sub>1</sub>%Soll). Angegeben sind Zahlen oder Prozent oder Mittelwert und Standardabweichung

Komorbiditäten	Alle	Männer	Frauen
Kardiovaskuläre Erkrankungen (%)	60,0	64,8	52,2
Hyperlipidämie (%)	43,1	45,3	39,7
Diabetes mellitus (%)	11,0	13,8	6,6
Psychische Erkrankungen (%)	25,0	20,7	32,0
Asthma bronchiale (%)	20,7	15,9	28,3

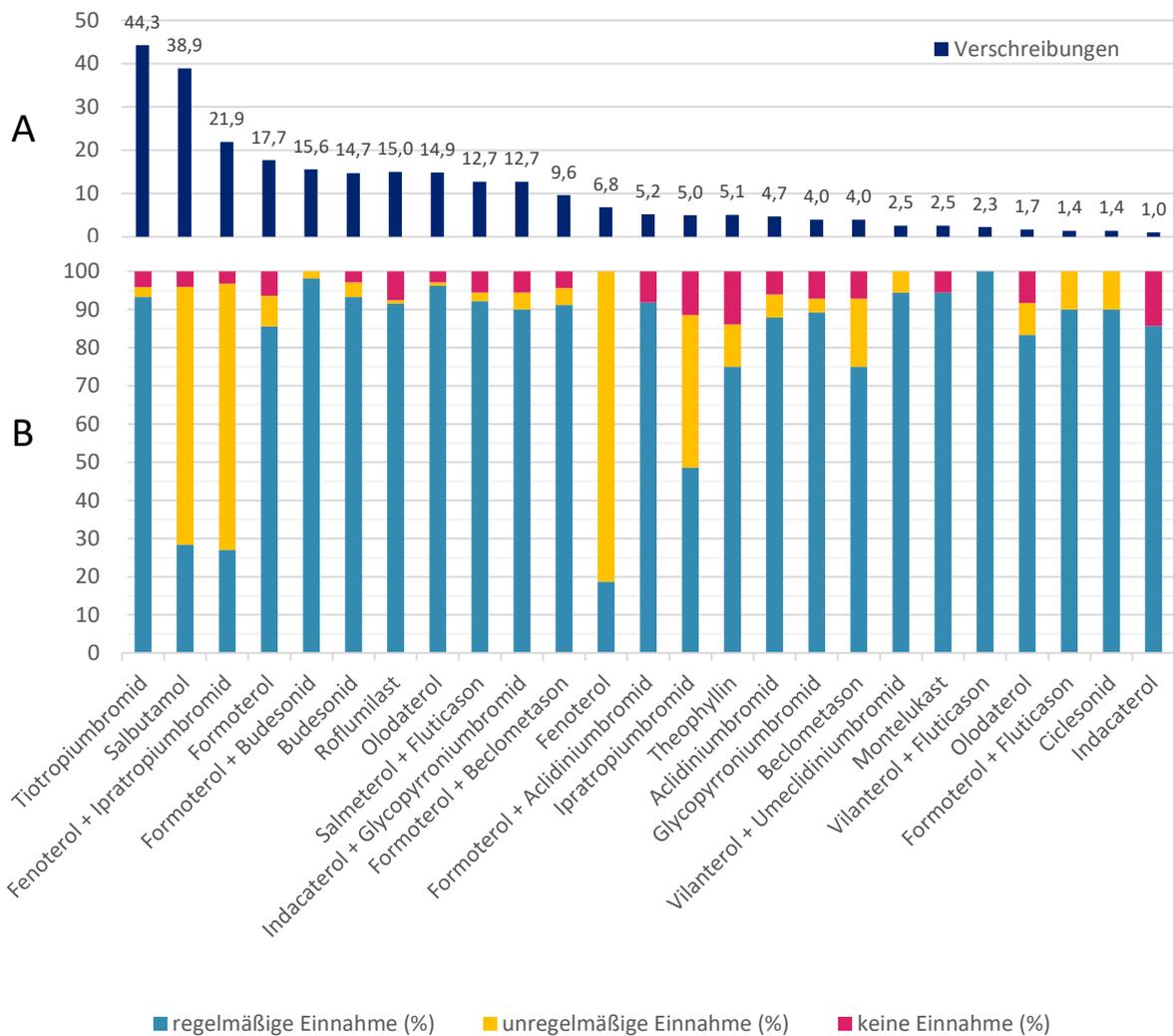
**Tabelle 5: Verteilung häufiger Nebenerkrankungen in Abhängigkeit vom Geschlecht.** Spalte 2 zeigt den Anteil von kardiovaskulären Nebenerkrankungen, Fettstoffwechselstörungen, Diabetes mellitus, Psychischen Erkrankungen und Asthma bronchiale an der Gesamtkohorte (n=707). Spalte 3 zeigt den Anteil der Männer, die an den jeweiligen Komorbiditäten litten im Verhältnis zu allen Männern. Gleiches gilt für Spalte 4, hier auf den Anteil der Frauen an allen eingeschlossenen Frauen bezogen

Entsprechend den bisherigen Daten bei Patienten mit COPD [Graf, Jörres et al. 2018] waren Tiotropiumbromid, ein langwirksamer Muskarinrezeptor-Agonist (LAMA), und Salbutamol, ein kurzwirksamer Betarezeptor-Agonist (SABA), die meistverschriebenen Medikamente (44,3% und 38,9% aller Patienten). Über die verschiedenen Wirkstoffe der Hauptmedikationsklassen summiert, wurden 89,5% aller Patienten LABA, 86,0% LAMA und 60,8% ICS verschrieben. Gemäß Abbildung 3 wurden kurzwirksame Präparate vorwiegend unregelmäßig angewandt, wohingegen Medikamente mit langwirksamen Wirkstoffen eher regelmäßig eingenommen wurden.

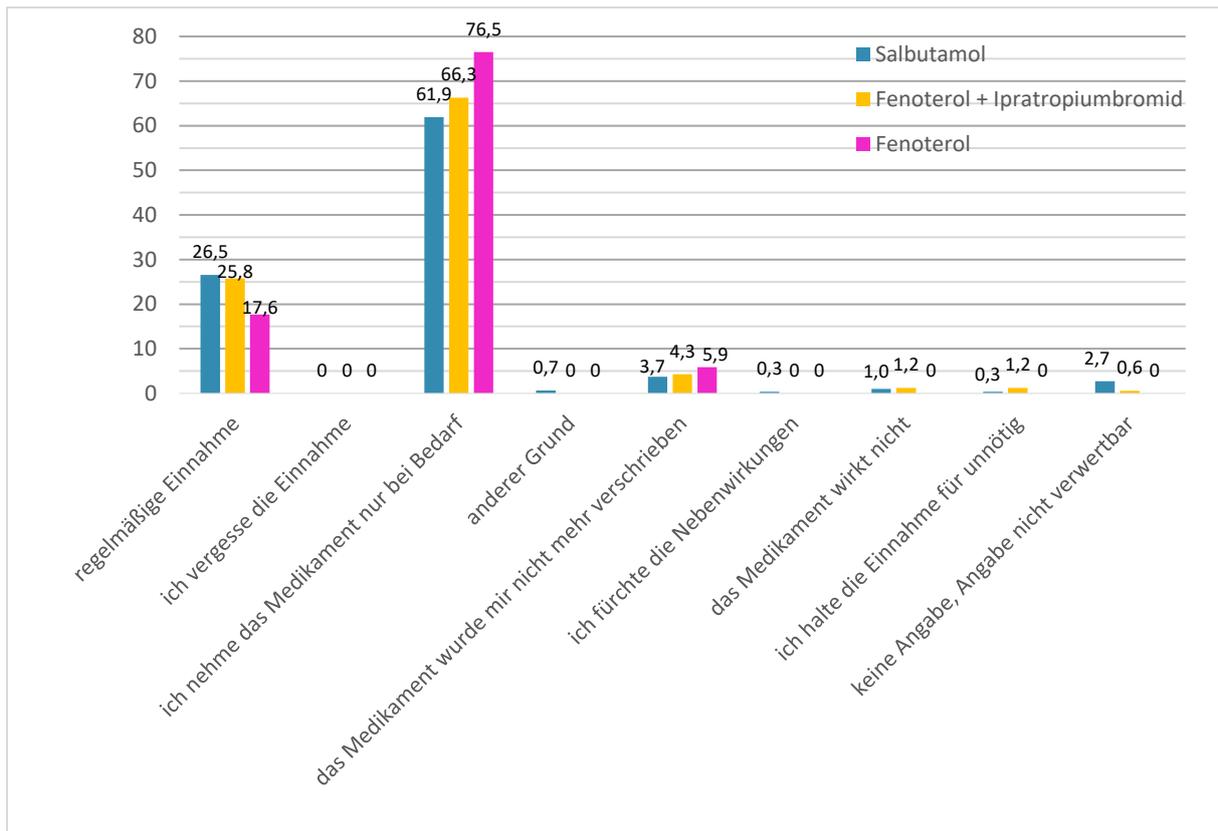
Insgesamt war der Anteil der Medikamente, die gar nicht eingenommen wurden, niedrig, wobei Theophyllin mit einer Nichteinnahme von 13,9% und Indacaterol mit einer Nichteinnahme von 14,3% am schlechtesten abschnitten. Umgekehrt wurden die Kombinationen aus Vilanterol und Fluticasonfuroat (100%), Formoterol und Budesonid (98,2%), sowie Olodaterol und Tiotropiumbromid (96,2%) besonders regelmäßig eingenommen.

Die Verteilung der respiratorischen Medikation spiegelte die Verfügbarkeit sowohl lang eingeführter als auch neu auf dem Markt befindlicher Medikamente zur Zeit der Studie wider. So wurde das zu diesem Zeitpunkt neueste Tripel-Präparat, eine Kombination aus LAMA, LABA und ICS (Trimbow™), nur zwei Patienten verschrieben. Hier gaben beide an, das Medikament regelmäßig einzunehmen.

Was die irreguläre Einnahme betraf, hoben sich Fenoterol (81,3%) und Salbutamol als Einzelpräparate (67,6%), sowie die Kombination aus Fenoterol und Ipratropiumbromid (69,7%) ab. Hier interessierten die Gründe für die irreguläre Einnahme. Abbildung 4 veranschaulicht diese Gründe. Es zeigte sich, dass die kurzwirksamen Bronchodilatoren von den Patienten, wie in den Empfehlungen vorgesehen [Vogelmeier 2018, Vogelmeier 2021], vorwiegend als Bedarfsmedikation eingenommen wurden, was die unregelmäßige Einnahme rechtfertigte.



**Abbildung 3: 25 meistverschriebene respiratorische Medikamente.** Auf der horizontalen Achse sind die 25 respiratorischen Medikamente, die in der Kohorte am meist verschriebenen wurden, gezeigt. Der Großteil waren inhalative Medikamente. Teilbild (A) zeigt den prozentualen Anteil an allen Patienten, die dieses Medikament verschrieben hatten. Teilbild (B) gibt Auskunft über den prozentualen Anteil an regelmäßigen (blau), unregelmäßigen (gelb) und fehlenden Einnahmen (rot) der einzelnen Medikamente. Alle Prozentangaben sind bezogen auf die Patienten, denen das Präparat zum Zeitpunkt der Befragung verordnet war



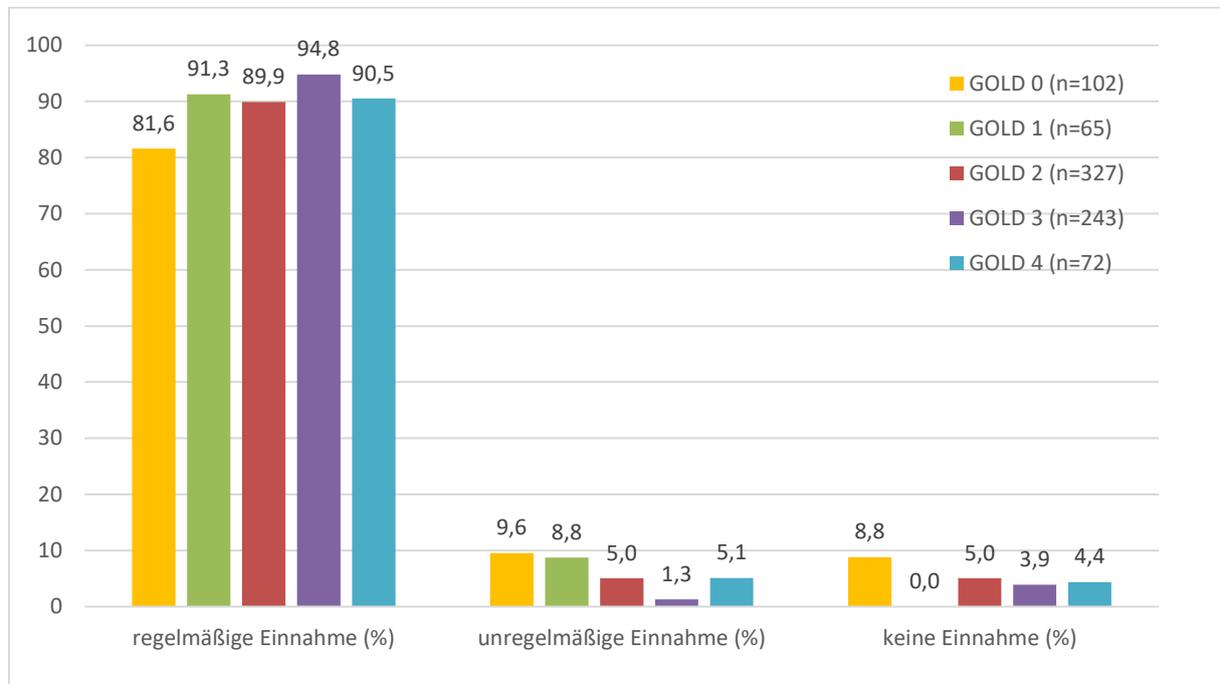
**Abbildung 4: Verteilung der Antworten bei den drei Medikamenten mit den höchsten Raten an unregelmäßiger Einnahme.** Auf der horizontalen Achse werden die 9 Antwortmöglichkeiten des Fragebogens (siehe Kapitel 8.3) aufgezählt, auf der vertikalen Achse die Häufigkeit der einzelnen Antworten in Prozent. Die drei Farben Blau, Gelb und Rot stehen für die drei Medikamente mit den höchsten Raten an unregelmäßiger Einnahme, in der Reihenfolge abnehmender Häufigkeit regelmäßiger Einnahme: Salbutamol, Fenoterol + Ipratropiumbromid, Fenoterol

#### 4.2.2 Abhängigkeit von den spirometrischen GOLD-Graden

Man könnte erwarten, dass die GOLD-Grade mit einer unterschiedlichen Adhärenz zur respiratorischen Medikation assoziiert waren, beispielweise Patienten eines höheren Schweregrads aufgrund des Leidensdrucks die Medikamente regelmäßiger nehmen. Diese Frage wurde daher als nächste untersucht. Die kurzwirksame Bedarfsmedikation wurde ausgeschlossen. Somit wurden lediglich LAMA, LABA, ICS und Kombinationen aus diesen (siehe Tabelle S1) betrachtet.

In der Tat gab es eine Tendenz derart, dass Patienten höherer GOLD-Grade eine größere Adhärenz aufwiesen, wie in Abbildung 5 gezeigt. Hier schien die zusätzliche Betrachtung der Patienten, welche noch keine spirometrischen Einschränkungen aufweisen (= GOLD 0) interessant, da bei diesen eine geringere Adhärenz vermutet werden könnte; dies war auch der Fall. Gleichwohl waren die Unterschiede zwischen den Gruppen angesichts der insgesamt hohen Adhärenz gering. Die Zunahme

der Adhärenz der 707 Patienten der Grade 1-4 mit Abnahme der forcierten Einsekundenkapazität erwies sich als signifikant ( $p=0,003$ ), der Unterschied zwischen den 809 Patienten der Stadien 0-4 ebenso ( $p<0,001$ ; Chi-Quadrat-Tests von Kontingenztafeln).

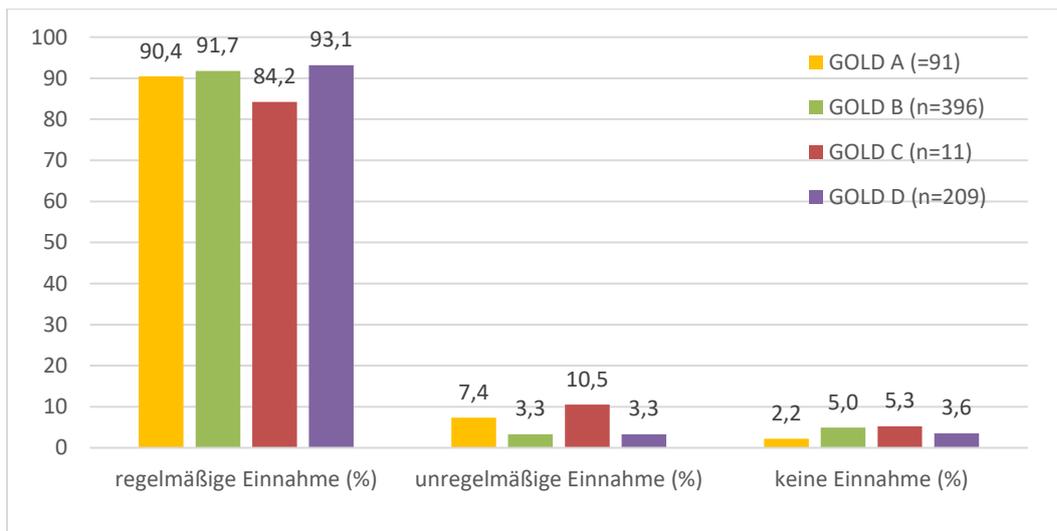


**Abbildung 5: Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit von den GOLD-Graden 0-4.** Die respiratorische Medikation bezieht sich auf die in Tabelle S1 beschriebenen Wirkstoffe (LABA, LAMA und ICS). Die Verteilung über die GOLD-Grade 0/1/2/3/4 betrug  $n=102/65/327/243/72$ . In diesem Diagramm sind die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen entlang der horizontalen und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angegeben

#### 4.2.3 Abhängigkeit von den GOLD-Gruppen

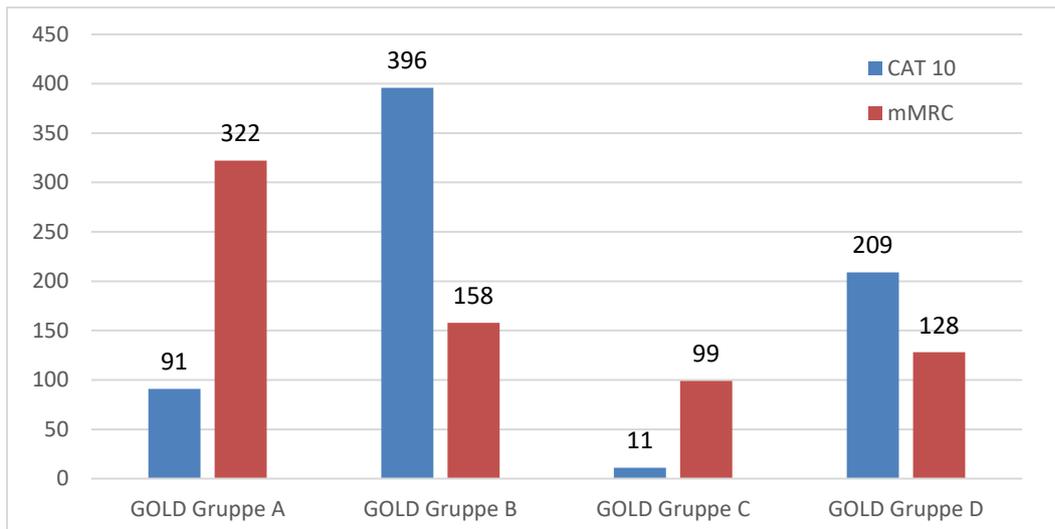
Analog zu den spirometrischen Schweregraden könnte man auch für die GOLD-Gruppen vermuten, dass mit zunehmender Last von Symptomen und Exazerbationshäufigkeiten die Adhärenz steigt. Jedoch zeigte sich bezüglich der GOLD-Gruppen A-D keine signifikante Beziehung zur regulären Einnahme ( $p=0,117$ ). Dennoch ließ sich, wie in Abbildung 6A zu sehen ist, eine tendenzielle Zunahme der regelmäßigen Medikamenteneinnahmen, der Gruppen A (90,4%), B (91,7%) und D (93,1%), erkennen. Die Patienten der Gruppe C wichen mit 84,2% regelmäßiger Einnahme deutlich von diesem Trend ab. Jedoch ist anzumerken, dass die Anzahl der Patienten in Gruppe C niedrig war ( $n=11$ ), ein bei Einteilung mittels CAT bekanntes Phänomen (siehe unten). Umgekehrt zeigten die Gruppen A und C

die höchsten Raten an unregelmäßiger Einnahme (7,4% für A, 10,5% für C). Ein Erklärungsansatz dafür wäre, dass es sich dabei nach Definition der GOLD-Klassifikation um relativ wenig symptomatische Patienten handelt [Vogelmeier, Criner et al. 2017]. Vergleich man die wenig symptomatischen Gruppen A und C mit den hoch symptomatischen Gruppen B und D, zeigten sich mit zunehmenden Symptomen auch höhere Werte regulärer Einnahme. Eine entsprechende Kontingenztafel über die nach dem eben erwähnten Muster zusammengefassten GOLD-Gruppen ergab einen p-Wert von 0,018.



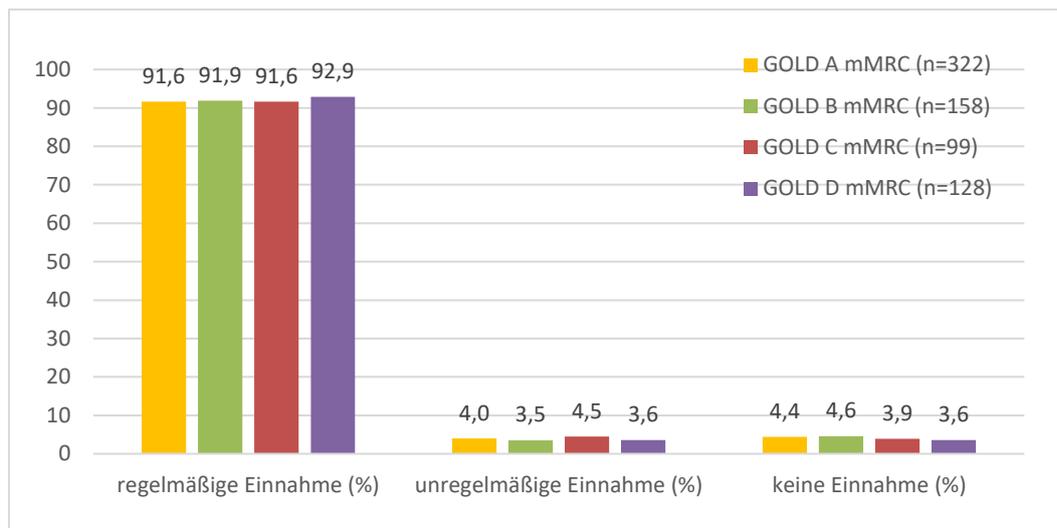
**Abbildung 6A: Adhärenz zu respiratorischen Medikamenten in Abhängigkeit von den GOLD-Gruppen A-D.** Die Abbildung zeigt die Muster der Medikamenteneinnahme in Abhängigkeit von den GOLD-Gruppen A-D (basierend auf CAT). Die respiratorische Medikation bezieht sich auf die Wirkstoffe, die in Tabelle S1 dargestellt sind (LABA, LAMA, ICS). Die Verteilung über die GOLD-Gruppen A/B/C/D betrug n=91/396/11/209. In diesem Diagramm sind die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet

Die Einteilung in die Gruppen GOLD A-D wurde mithilfe der Werte des CAT und einem Cut-off-Wert von 10 gebildet. Dass dabei eine sehr geringe Größe der Gruppe C (n=11) resultierte, wurde oben bereits erwähnt. Darum erschien es sinnvoll, die Berechnung mit einem anderen Messinstrument der Symptome zu wiederholen. Hierfür wurde die nach GOLD ebenfalls mögliche Einteilung in die Gruppen A/B/C/D mithilfe der Skala des modified British Medical Research Council (mMRC) [Bestall, Paul et al. 1999] wiederholt, die in deutlich ausgewogeneren Gruppenstärken von 322/158/99/128 resultierte. Die Zuordnung in die einzelnen Gruppen war, wie in Abbildung 6B zu sehen, sehr verschieden von derjenigen mittels CAT.



**Abbildung 6B: Verteilung der Studienpopulation auf die GOLD-Gruppen A-D.** Die horizontale Achse zeigt die GOLD-Gruppen A-D. Die blauen Balken spiegeln die GOLD-Einteilung nach CAT 10 (Cut-off 10), die roten Balken die GOLD-Einteilung nach mMRC (Cut-off 2) wider. Die vertikale Achse entspricht der Anzahl an Patienten

Die Ergebnisse für die Einteilung der GOLD-Gruppen mittels mMRC waren wie folgt. Mit 91,6% (Gruppe A) und ebenfalls 91,6% (Gruppe C) an regelmäßigen Einnahmen, ferner 4,0% (Gruppe A) und 4,5% (Gruppe C) an unregelmäßigen Einnahmen, ferner 4,4% (Gruppe A) und 3,9% (Gruppe C) bei den fehlenden Einnahmen, wiesen diese beiden Gruppen mit geringer Symptomlast einen gewissen Grad an Inadhärenz auf, jedoch waren die Unterschiede zu den Gruppen mit höherer Symptomlast (B und D) sehr gering. Dies war ersichtlich für eine regelmäßige Einnahme in 91,9% (Gruppe B) und 92,9% (Gruppe D), eine unregelmäßige Einnahme in 3,5% (Gruppe B) und 3,6% (Gruppe D), eine fehlende Einnahme in 4,6% (Gruppe B) und 3,6% (Gruppe D); die Daten sind in Abbildung 6C veranschaulicht. Die Unterschiede waren weder beim Vergleich der einzelnen Gruppen ( $p=0,993$ ) noch beim Vergleich zusammengefasster Gruppen (A+C versus B+D) zwischen den Einnahmemodalitäten ( $p=0,862$ ) statistisch signifikant verschieden (Chi-Quadrat-Tests von Kontingenztafeln).

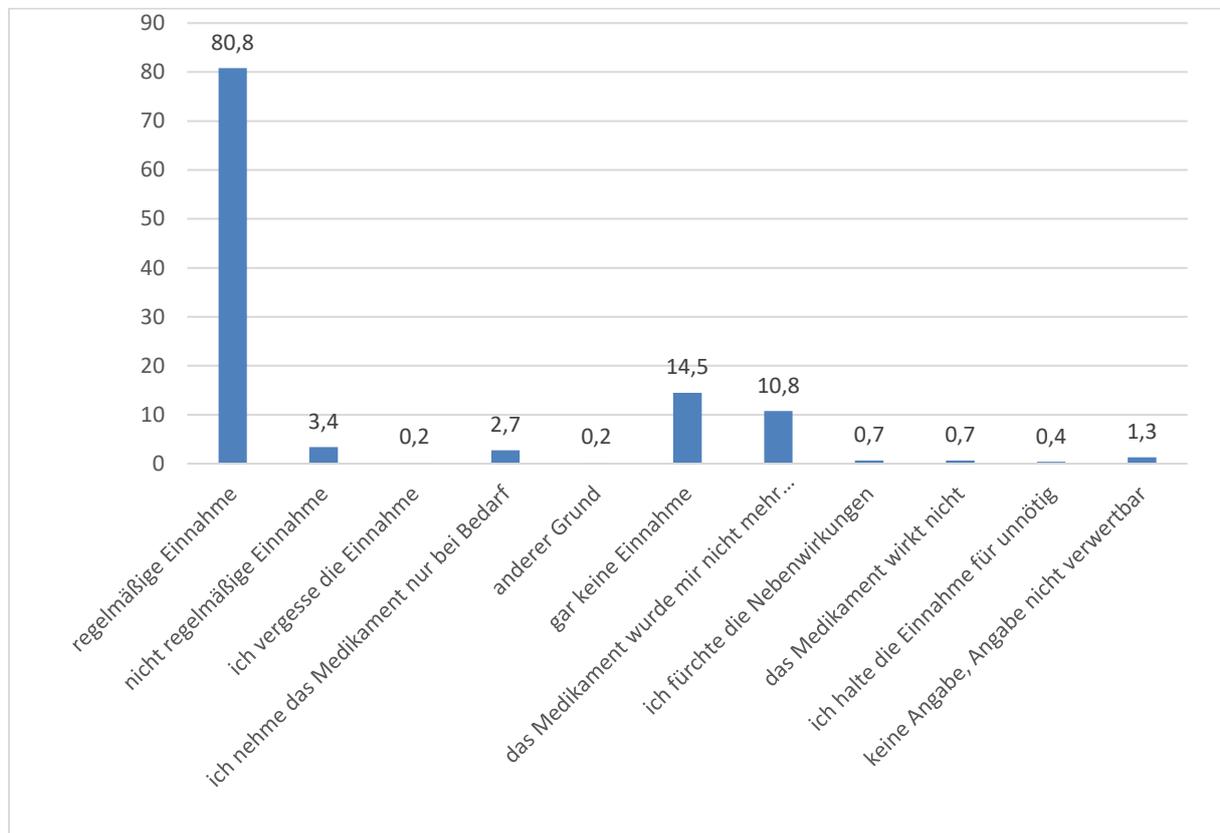


**Abbildung 6C: Adhärenz zu respiratorischen Medikamenten in Abhängigkeit zu den GOLD-Gruppen A-D basierend auf mMRC.** Die Abbildung zeigt die Muster der Medikamenteneinnahme in Abhängigkeit von den GOLD-Gruppen A-D. Die Medikation bezieht sich auf die respiratorischen Wirkstoffe, die in Tabelle S1 dargestellt sind (LABA, LAMA, ICS). Die Verteilung über die GOLD-Gruppen A/B/C/D betrug n=322/158/99/128. In diesem Diagramm sind die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet

#### 4.2.4 Gründe für die nicht regelmäßige oder fehlende Einnahme von respiratorischen Medikamenten

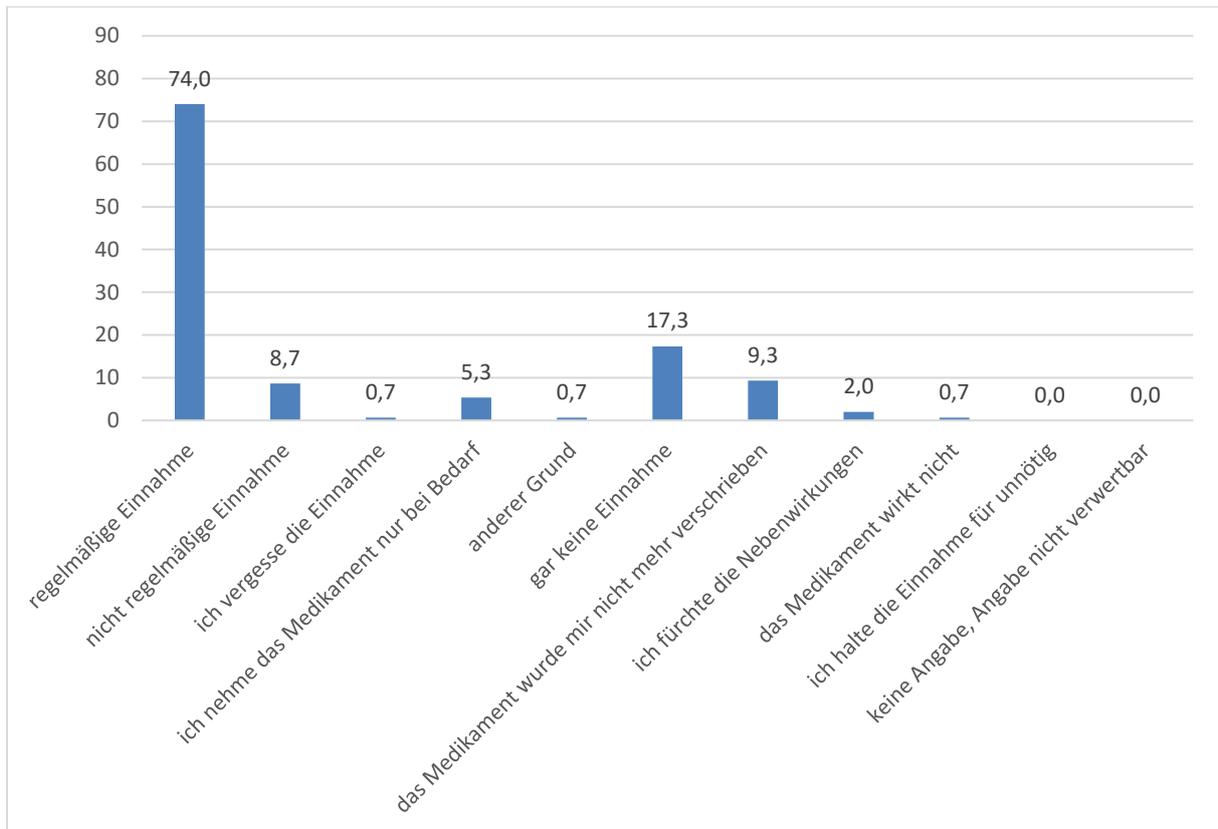
Anschließend wurden die Gründe für die regelmäßigen, nicht regelmäßigen und fehlenden Einnahmen aller in Tabelle S1 aufgelisteten respiratorischen Medikamente analysiert. 80,8 % der Teilnehmer gaben an, die Medikation regelmäßig einzunehmen. Eine „nicht regelmäßige Einnahme“ wurde von 3,4% der Patienten angegeben, wobei 2,7% „ich nehme das Medikament nur bei Bedarf“ und jeweils 0,2% „ich vergesse die Einnahme“ oder „anderer Grund“ ankreuzten. Es stand freier Raum zur Erläuterung dieses Grundes zur Verfügung; im untenstehenden Kapitel 4.2.5: „Kommentare der Patienten zur nicht regelmäßigen Einnahme“ werden die Ergänzungen näher betrachtet. „Gar keine Einnahme“ gaben 14,5% der Patienten an. 10,8% der Patienten berichteten, das Medikament sei ihnen „nicht länger verschrieben“ worden, 0,7%, sie „fürchteten die Nebenwirkungen“, 0,7%, „das Medikament wirke nicht“, 0,4% hielten „die Einnahme für unnötig“; die verbleibenden Patienten, die „gar keine Einnahme“ angaben, begründeten dies nicht weiter. Hier sei nochmals darauf hingewiesen, dass die Antwortmöglichkeit „das Medikament wurde mir nicht mehr länger verschrieben“ aus Gründen der Vollständigkeit mit aufgelistet wurde, aber bei allen anderen Analysen ausgeschlossen wurde, da es sich hierbei nicht um Inadhärenz handelt. In 2,2% der Fälle wurde zwar angegeben, die Medikamente würden unregelmäßig oder gar nicht eingenommen, dies dann aber nicht näher begründet. 1,3% der

Patienten machten entweder gar kein Kreuz oder gaben eine Antwort, die sich selbst widersprach. Bei dieser Auswertung, welche in Abbildung 7A dargestellt wird, wurden die Antworten der Patienten der spirometrischen GOLD-Grade 1-4 herangezogen (Näheres siehe 3.3.3. Methoden; Auswertung der Fragebögen).



**Abbildung 7A: Adhärenz zu respiratorischen Medikamenten bei Patienten der Schweregrade GOLD 1-4.** Die Medikation bezieht sich auf die respiratorischen Wirkstoffe, die in Tabelle S1 dargestellt sind (LABA, LAMA, ICS). Auf der horizontalen Achse sind sämtliche Antworten, die den Patienten bei den Hauptfragen zu Verfügung standen, aufgelistet. Die vertikale Achse zeigt die Prozentsätze, zu welchen diese Antworten ausgewählt wurden. Zur Analyse der Prozentsätze siehe den Text

Wurde dagegen, wie in Abbildung 7B gezeigt, der spirometrische GOLD-Grad 0 betrachtet, stellte sich heraus, dass die Medikamente öfter vergessen (0,7%) und bei Bedarf genommen (5,3%) wurden. Was die fehlende Einnahme angeht, fiel bei diesen Patienten die Furcht vor Nebenwirkungen stärker ins Gewicht (2,0%). Die regelmäßige Einnahme fiel dagegen deutlich niedriger aus (74,0%). Die Prozentsätze der regelmäßigen, nicht regelmäßigen und fehlenden Einnahmen lagen signifikant ( $p=0,004$ ) niedriger als bei den Patienten der Schweregrade 1-4.



**Abbildung 7B: Adhärenz zu respiratorischen Medikamenten bei GOLD-Grad 0-Patienten.** Die Medikation bezieht sich auf die respiratorischen Wirkstoffe, die in Tabelle S1 dargestellt sind (LABA, LAMA, ICS). Auf der horizontalen Achse sind sämtliche Antworten, die den Patienten bei den Hauptfragen zu Verfügung standen, aufgelistet. Die vertikale Achse zeigt die Prozentsätze, zu welchen diese Antworten ausgewählt wurden. Zur Analyse der Prozentsätze siehe den Text

#### 4.2.5 Kommentare der Patienten zur nicht regelmäßigen Einnahme

Betrachtet wurden im Folgenden die 707 Patienten, die sich in die GOLD-Grade 1-4 einteilen ließen. Insgesamt, wenn alle erfassten Medikamente eingeschlossen wurden, wurde die Antwort „23“ („nicht regelmäßige Einnahme“ aus „anderen Gründen“) nur 21-mal ausgewählt. Erfreulich ist, dass dann fast immer, nämlich 20-mal, auch wirklich ein Grund für die nicht regelmäßige Einnahme in die Zeile darunter eingetragen wurde. Das Medikament, das hierbei am häufigsten, nämlich insgesamt 4-mal erwähnt wurde, war Prednisolon. In die bewusst kurz gehaltene Zeile für Erklärungen, wurden folgende Gründe eingetragen: „kurz Behandlung“, „bei Infektionen“, „20 Tabletten bei Bedarf“ und „nur zeitweise Verschreibung“. Bei Vitamin D wurden drei Angaben gemacht. Die zwei Begründungen, für die nicht regelmäßige Einnahme von Salbutamol waren „trage seit zwei Wochen eine Schlafmaske mit Befeuchter“ und „fange nach Einnahme an zu zittern“.

Drei dieser Medikamente (Formoterol, Indacaterol + Glycopyrroniumbromid, Glycopyrroniumbromid) lassen sich den langwirksamen respiratorischen Medikamenten, die in Tabelle S1 definiert wurden, zuordnen. Berechnet man den Anteil dieser drei Einnahmen an allen 1382 Einnahmen dieser Medikamentengruppe der 709 Patienten, erhält man wie in Abbildung 7 A angegeben 0,2 %. Dass diese Antwortmöglichkeit so selten gewählt wurde, kann als Indiz für die Güte des Fragebogens gewertet werden. So stellte dieser im klinischen Alltag scheinbar fast immer alle Antwortmöglichkeiten, die nötig waren, um das Einnahmeverhalten abzubilden, dar. Weiter stellt man fest, dass selbst in den seltenen Fällen, in denen die Antwort „anderer Grund“ gewählt wurde, gleichwohl oft eine der vorgefertigten Antwortmöglichkeiten gepasst hätte.

Eine Auflistung der Medikamente, welche unregelmäßig eingenommen wurden und für die ein Grund für die nicht regelmäßige Einnahme von den Patienten angegeben wurde, bietet Tabelle 6.

Medikament	Anzahl der Kommentare
Prednisolon	4
Vitamin D	3
Salbutamol	2
Acetylsalicylsäure	2
Torasemid	1
Formoterol	1
Fenoterol + Ipratropiumbromid	1
Valproat	1
Indacaterol + Glycopyrroniumbromid	1
Simvastatin	1
Nebivolol	1
Glycopyrroniumbromid	1
Ginko	1

**Tabelle 6: Liste der kommentierten Medikamente.** Liste der Medikamente, für die ein Grund für die unregelmäßige Einnahme von den Patienten als Text verfasst wurde. In der rechten Spalte ist die Anzahl der Kommentare pro Medikament angegeben

#### 4.2.6 Einzel- versus Kombinationspräparate bei respiratorischen Medikamenten

Eine Frage, die oft diskutiert wird, ist die Adhärenz zu Einfach- im Vergleich zu Mehrfachpräparaten. Zur Therapie der COPD stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung. Für diese Untersuchung boten sich LABA und LAMA an, da diese in der vorliegenden Studienpopulation zum einen sowohl als Einfach- wie auch als Kombinationspräparate vorkamen und zum anderen sehr häufig verschrieben wurden. Außerdem wird bei diesen Medikamenten eine regelmäßige Inhalation, welche sich durch den hier verwendeten Fragebogen gut abfragen lässt, empfohlen. Es handelt sich bei den hier betrachteten Medikamenten nicht um die in Tabelle S1 gelisteten Präparate, da die inhalativen Kortikosteroide (ICS) als Einzelpräparate ausgeschlossen wurden und lediglich als Kombinationspräparate mit LABA in die folgenden Berechnungen miteinbezogen wurden. Somit wurde die Adhärenz für LABA und LAMA unabhängig von der gleichzeitigen Verschreibung von ICS analysiert.

676 der 707 Patienten, die sich in GOLD 1-4 einteilen ließen, hatten entweder ein LABA oder ein LAMA oder beides verschrieben. Um ergründen zu können, ob Einzelpräparate möglicherweise einer schlechteren Adhärenz als Mehrfachpräparate unterlagen, wurden unter den folgenden Absätzen (a) und (b) nur Patienten, die sowohl LABA als auch LAMA als Medikation hatten, zusammengefasst. Dies waren 565 der insgesamt 707 Patienten, also ein Anteil von 79,9%. Sodann wurde die Adhärenz in Bezug auf die folgenden Bedingungen verglichen.

(a) Einnahme von LABA als Einzelpräparat oder in Kombination mit ICS plus Einnahme von LAMA als Einzelpräparat oder in Kombination mit ICS. Ausgeschlossen wurden nur Kombinationspräparate, die sowohl LABA als auch LAMA in einem Medikament vereinten, mit oder ohne ICS.

(b) LABA und LAMA als Kombinationspräparat, entweder als Zweifachkombination (ohne ICS) oder als Dreifachkombination mit ICS als drittem Inhaltsstoff.

Die Patienten, die LABA und LAMA sowohl als Einzelpräparate als auch als Kombinationspräparat mit LABA und LAMA verschrieben hatten, unterlagen einer Übermedikation. Da es für die Therapie unerheblich ist, ob das Kombinationspräparat oder die Einzelpräparate eingenommen werden, kann nicht auf eine Inadhärenz geschlossen werden, wenn eines dieser Medikamente weggelassen wird. Folglich wurden Patienten, auf die dies zutraf, von den Berechnungen ausgeschlossen.

Im Fall (b) konnten die Antworten für regelmäßige, unregelmäßige und fehlende Einnahme direkt aus dem Fragebogen abgelesen werden und so in die Analysen eingehen. Um die Angaben von (b) allerdings mit denen aus (a) vergleichen zu können, mussten die Antworten aus (a) angepasst werden.

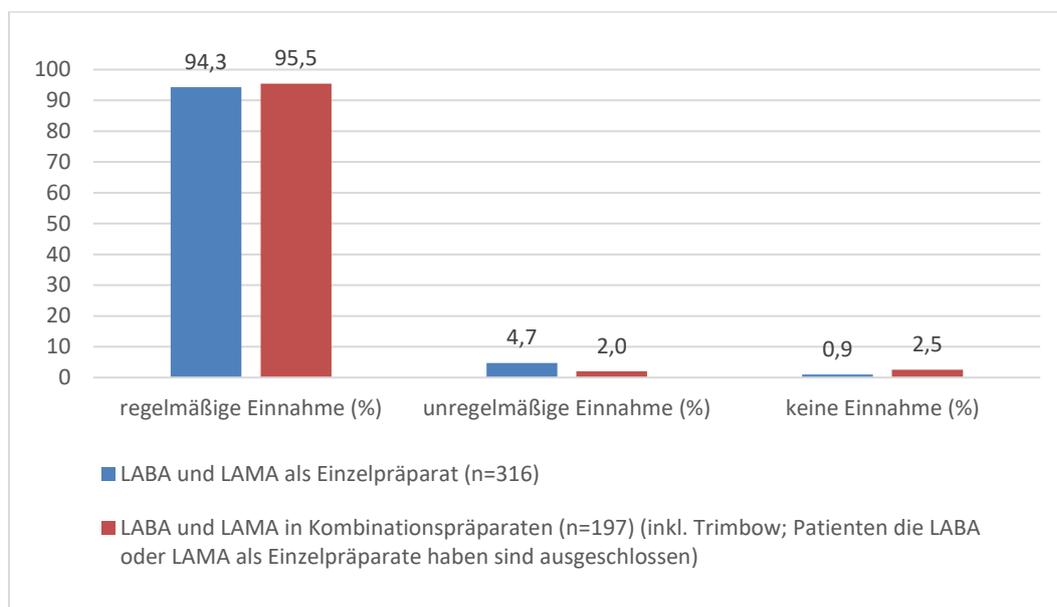
### Beispiel:

Patient A wurden zwei Einzelpräparate verschrieben. Das LABA wurde regelmäßig eingenommen, das LAMA wurde nicht regelmäßig eingenommen. Die Einnahme war also nur zum Teil adhärent. Diese Konstellation ist bei Patient B gar nicht möglich. Patient B nimmt nämlich ein Kombinationspräparat aus LABA und LAMA und kann dieses eine Präparat nur entweder ganz oder gar nicht einnehmen.

Um nun Patient A (entspricht (a)) mit Patient B (entspricht (b)) vergleichen zu können, wurde bei der Auswertung von (a) wie folgt vorgegangen: nur wenn sowohl LAMA als auch LABA regelmäßig eingenommen wurden, wurde dies als insgesamt regelmäßige Einnahme erachtet. Wurde weder LAMA noch LABA in irgendeiner Weise eingenommen, entsprach dies einer insgesamt fehlenden Einnahme. Jede andere mögliche Konstellation wurde als insgesamt unregelmäßige Einnahme gewertet.

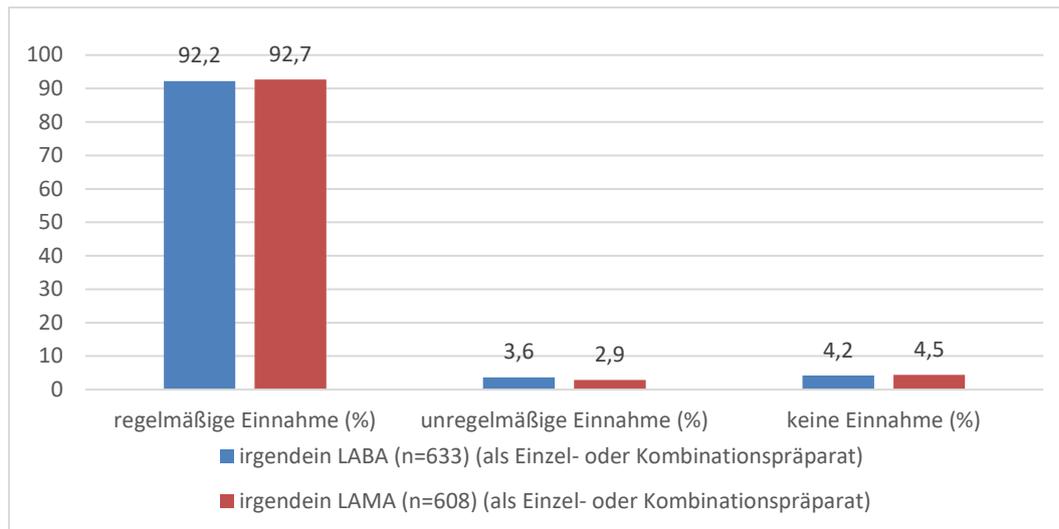
Die Ergebnisse zeigt Abbildung 8. LABA und LAMA als Einfachpräparate waren mit 316 Verschreibungen häufiger als LABA und LAMA als Kombinationspräparate mit 197 Verschreibungen. Eine regelrechte Einnahme wurde bei den Einzelpräparaten von LABA und LAMA (a) geringfügig seltener beobachtet (94,3%) als bei der entsprechenden Verschreibung der Kombinationspräparate (b) (95,5%). Bei Einzelpräparaten zeigte sich jedoch ein sehr geringer Anteil fehlender Einnahmen von nur 0,9% im Gegensatz zu 2,5% bei den Kombinationspräparaten. Dies ist vermutlich durch die Auswertung mitbedingt. Hier musste der Fall zutreffen, dass beide Medikamente nicht eingenommen wurden, um zur Kategorie der fehlenden Einnahme zu gehören. In Anbetracht der hohen Einnahmeraten war der Unterschied zwischen der Einnahme zweier Einzelpräparate und den Kombipräparaten im Vergleich der drei verschiedenen Einnahmemodi nicht statistisch signifikant ( $p=0,110$ ).

Ferner wurde analysiert, ob irgendein LABA oder irgendein LAMA genommen wurde. Zu diesem Zweck wurde die Einnahme von LABA und LAMA unabhängig voneinander untersucht. Speziell wurde die regelmäßige, unregelmäßige und fehlende Einnahme von allen Medikamenten analysiert, die ein LABA als Einzelpräparat enthielten oder ein LABA in irgendeiner Kombination mit einem anderen Wirkstoff enthielten, auch wenn es sich dabei z.B. um ein LAMA handelte. Analog wurde die Einnahme von allen Medikamenten, die ein LAMA beinhalten, betrachtet, entweder als Einzelpräparat oder in irgendeiner Kombination mit einem anderen Wirkstoff, auch wenn es sich dabei z.B. um ein LABA handelte. Kombinationspräparate wie Ultibro®, die mit Indacaterol und Glycopyrronium sowohl ein LABA als auch ein LAMA, enthalten, wurden demzufolge in beiden Gruppen erfasst. Die Ergebnisse sind in Abbildung 9 visualisiert.



**Abbildung 8: Adhärenz zu LABA und LAMA: Einzel- versus Kombinationspräparate.** Die Abbildung zeigt das Muster der Adhärenz in Form von regelmäßiger, unregelmäßiger und fehlender Einnahme auf der horizontalen Achse. Der erste Balken (blau) bezieht sich nur auf Patienten, die genau ein LABA und ein LAMA in separaten Präparaten, ohne irgendwelche zusätzlichen LABA und LAMA, verschrieben hatten. Der zweite Balken (rot) bezieht sich auf Patienten, die nur ein Kombinationspräparat aus LABA und LAMA hatten, ohne irgendwelche zusätzlichen LABA und LAMA als Einzelpräparate

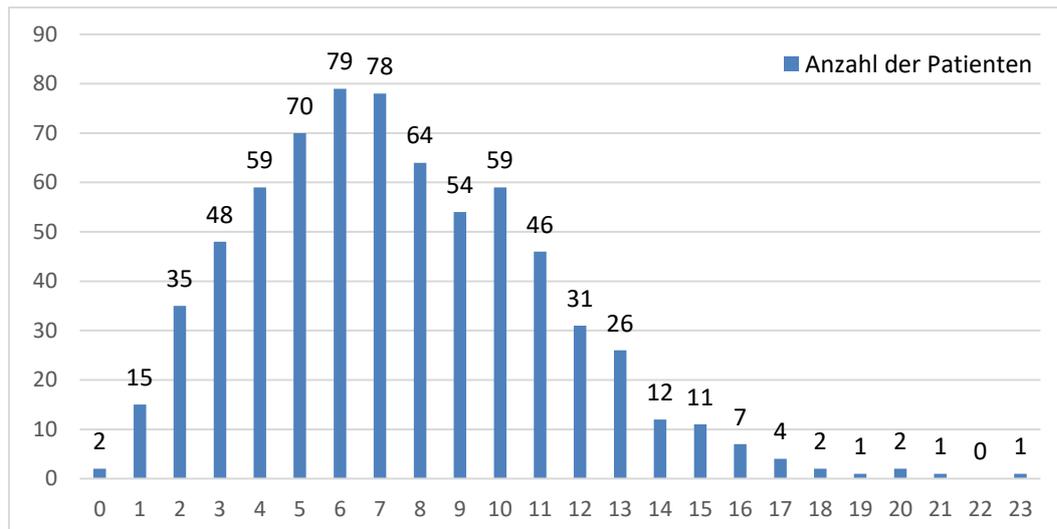
633 der Patienten hatten irgendein LABA, gleich ob als Einzel- oder Mehrfachpräparat und gleich ob zusätzlich noch ein weiteres LABA oder LAMA verschrieben war. Bei der Kategorie irgendeines LAMA handelte es sich um 608 Patienten, was für eine geringfügig häufigere Verschreibungsrate von LABA spricht. Dies ist verwunderlich, da es den Vorgaben aktueller Leitlinien entsprechend [Vogelmeier 2021] teilweise Vorteile in der Verschreibung von LAMA gibt. LAMA mit 92,7% wurden in der vorliegenden Studienkohorte in etwa so regelmäßig eingenommen wie LABA mit 92,2%. Andererseits wurden LABA geringfügig öfter unregelmäßig (3,6%) eingenommen als LAMA (2,9%), wohingegen beide Präparate ungefähr gleich häufig gar nicht eingenommen wurden (LAMA 4,5%; LABA 4,2%). Beim Vergleich der drei Einnahmemodi zwischen den Kategorien irgendeines LABA versus irgendeines LAMA fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p=0,729$ ).



**Abbildung 9: Adhärenz zu LABA und LAMA.** Die Abbildung zeigt das Muster der Adhärenz in Form von regelmäßiger, unregelmäßiger und fehlender Einnahme auf der horizontalen Achse. Die Balken (blau und rot) beziehen sich auf Patienten mit LABA oder LAMA in jeder erdenklichen Kombination (irgendein LABA = blau, irgendein LAMA = rot). Die vertikale Achse gibt den prozentuellen Anteil der Einnahmen an den Einnahmen insgesamt an

#### 4.2.7 Abhängigkeit von Multimedikation

Ein weiterer wichtiger Aspekt bezüglich der Einnahmehäufigkeit ist deren Abhängigkeit von der Anzahl der verschriebenen Arzneimittel eines Patienten. Abbildung 10 zeigt die Verteilung der Medikamentenanzahl über die Patienten. Hier wurden sämtliche den Patienten verschriebenen und von den Patienten erwähnten Medikamente berücksichtigt. Die Anzahl variierte zwischen 0 und 23 Präparaten pro Patient. Der Mittelwert lag bei 7,5, der Median bei 7 Medikamenten pro Patient. Die gängige Definition für Multimedikation liegt bei 5 oder mehr verordneten Medikamenten [Gnjidic, Hilmer et al. 2012, Thürmann 2019]. Nach dieser Definition lag bei 548 der 707 eingeschlossenen Patienten der Schweregrade GOLD 1-4 eine Multimedikation vor. Auffällig war, dass die Anzahl der eingenommenen Medikamente mit steigendem Alter der Patienten zunahm. Bei einem Durchschnittsalter in dieser Kohorte von 69,8 Lebensjahren hatten die bis 70-jährigen im Mittel (Median) 6,9 (6) Arzneimittel und die über 70-jährigen durchschnittlich (Median) 8,1 (8) Arzneimittel auf ihrer Einnahmeliste. Dieser Unterschied war signifikant ( $p=0,037$ ), wenn man in einer Vierfeldertafel die Anzahl der beiden Gruppen (358 versus 349) mit der Anzahl der genommenen Medikamente (2459 versus 2832) verglich. Die 158 Patienten im Alter zwischen 77 und 91 Jahren wiesen sogar eine mittlere Medikamentenzahl (Median) von 8,6 (9) pro Patient auf.

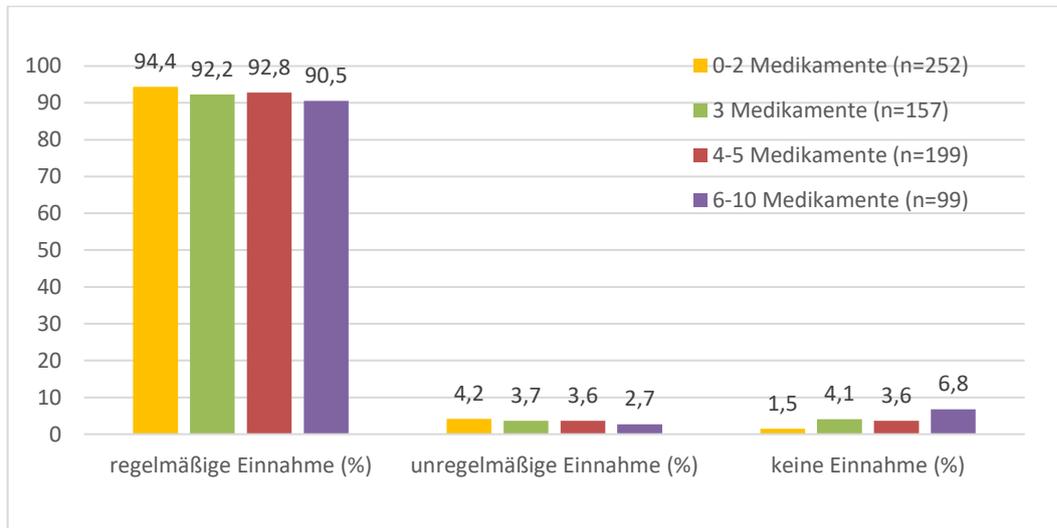


**Abbildung 10: Medikamentenzahl mit der jeweiligen Zahl der Patienten der GOLD-Grade 1-4.** Die horizontale Achse entspricht der Medikamentenzahl. Die vertikale Achse gibt die Anzahl an Patienten an, die die entsprechende Anzahl an Medikamenten verschrieben hatten

Allerdings ist zu beachten, dass viele Stoffe einer Bedarfsmedikation entsprachen und deshalb nicht gemeinsam mit den Arzneimitteln zur Dauermedikation ausgewertet werden konnten. Ferner gehörten andere, oft pflanzliche Wirkstoffe, nicht zur gemeinsam von Patient und Arzt erarbeiteten Behandlungsstrategie, sondern wurden vom Patienten auf eigenen Entschluss hin zusätzlich eingenommen. Da eine Nicht-Einnahme dieser Präparate nicht als Inadhärenz zum Therapieregime gewertet werden konnte, eigneten sie sich nicht für die folgende Auswertung. Andererseits schienen die insgesamt 122 in Tabelle S1 aufgelisteten Medikamente, deren Auswahl in Kapitel 3.4. „Klassifikation der Medikation“ näher erklärt wird, medizinisch angemessen und für die Auswertung passend. Die Liste, die bezüglich der Multimedikation analysiert wurde, enthielt nur verschreibungspflichtige Medikamente; gleichwohl war deren Anzahl immer noch groß, da sonst schwerlich Patienten mit einer, wie im Folgenden beschrieben, größeren Zahl an Medikamenten hätten beobachtet werden können.

Die 707 eingeschlossenen Teilnehmer hatten zwischen 0 und 10 dieser Medikamente verschrieben. Es wurden vier Gruppen gebildet. „Gruppe 1“ enthielt 252 Patienten, die zwischen 0 und 2 Medikamente verschrieben hatten. „Gruppe 2“ enthielt 157 Patienten, die 3 Medikamente verschrieben hatten. „Gruppe 3“ enthielt 199 Patienten, die zwischen 4 und 5 Medikamente verschrieben hatten. „Gruppe 4“ enthielt 99 Patienten, die zwischen 6 und 10 Medikamente verschrieben hatten. Mit Zunahme der Medikamentenanzahl zeigte sich eine tendenziell verminderte Quote an regelmäßigen (Gruppe 1/2/3/4: 94,4%/92,2%/92,8%/90,5%) sowie nicht regelmäßigen Einnahmen (Gruppe 1/2/3/4: 4,2%/3,7%/3,6%/2,7%). Entsprechend stieg der prozentuale Anteil an fehlenden Einnahmen mit der

Anzahl an verschriebenen Medikamenten (Gruppe 1/2/3/4: 1,5%/4,1%/3,6%/6,8%). Abbildung 11 veranschaulicht dieses Ergebnis. Die Analyse erfolgte hierbei auf Medikamentenebene. Das bedeutet, dass die Einnahme jedes einzelnen eingeschlossenen Medikaments eines jeden Patienten aufgetragen wurde. Daher stellt die Prozentangabe einen Durchschnittswert der vier Patientengruppen dar. Die Verteilung über die Einnahmemodi unterschied sich signifikant zwischen den vier Gruppen ( $p=0,002$ ).

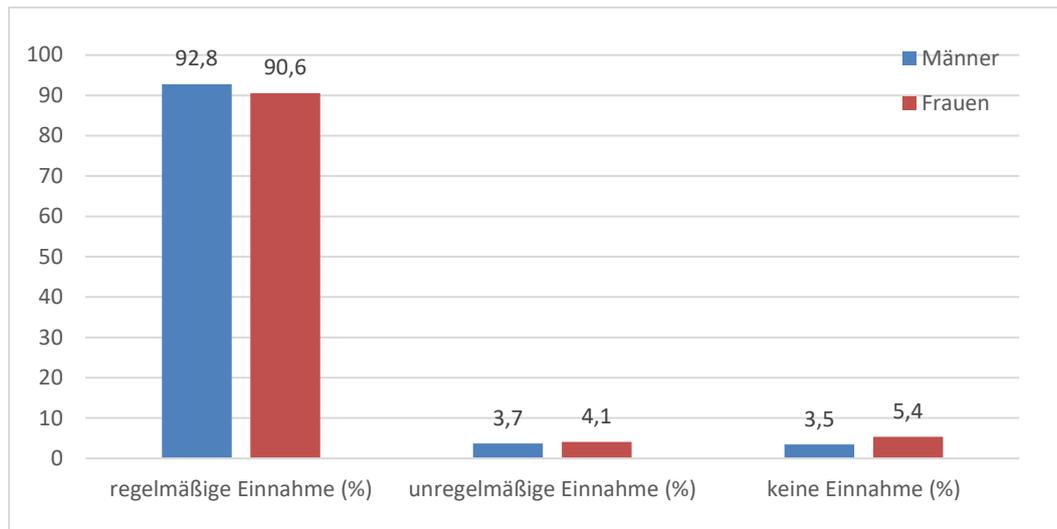


**Abbildung 11: Adhärenz in Abhängigkeit von der Medikamentenanzahl, die den Patienten verordnet war.** Die Daten beruhen auf einer Auswahl der zur Dauermedikation gedachten und verschriebenen Medikamente (siehe Tabelle S1). Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind hier entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken unterteilen die Patienten nach der Anzahl ihrer Medikamente (gelb: 0-2 Medikamente, grün: 3 Medikamente, rot: 4-5 Medikamente, lila: 6-10 Medikamente)

#### 4.2.8 Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, BMI, Raucherstatus und Schulbildung

##### 4.2.8.1 Abhängigkeit vom Geschlecht

Die Adhärenz zu den respiratorischen Medikamenten der Gruppen LABA, LAMA und ICS (siehe Tabelle S1) zeigte geringe Unterschiede zwischen Männern und Frauen; so nahmen Frauen diese Medikamente in 90,6% und Männer in 92,8% der Fälle regelmäßig ein. Die nicht regelmäßige Einnahme lag bei Frauen bei 4,1% und bei Männern bei 3,7%. 5,4% der Frauen und 3,5% der Männer nahmen die Medikamente gar nicht ein. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 12 veranschaulicht. In einer Kontingenztafel (2x3, Geschlecht x Einnahme) waren die Verteilungen über die Geschlechter homogen ( $p=0,260$ ).



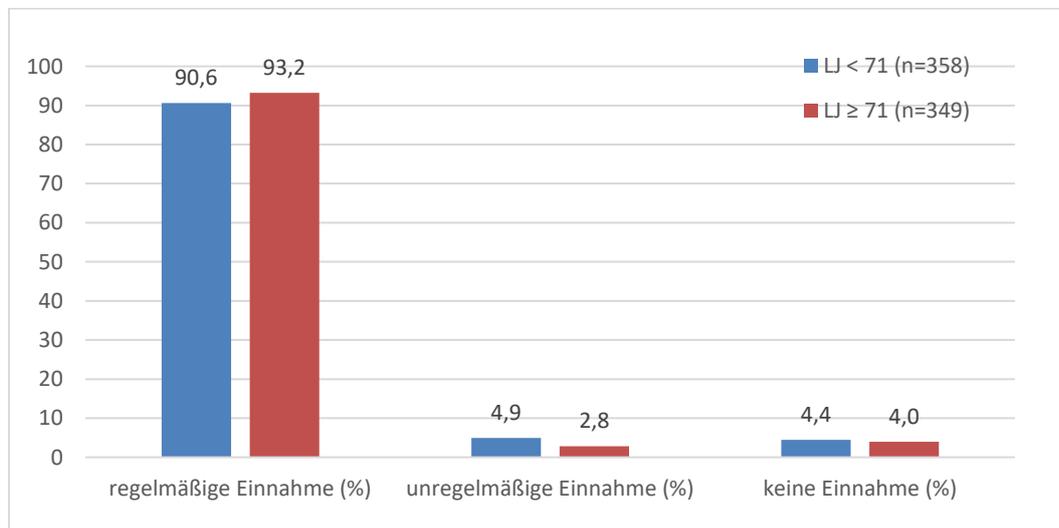
**Abbildung 12: Adhärenz in Abhängigkeit vom Geschlecht.** Die Auswertung bezieht sich auf die langwirksamen respiratorischen Medikamente (siehe Tabelle S1). Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken unterteilen die Patienten in Männer (blau) und Frauen (rot)

Größere Unterschiede zwischen den Einnahmegewohnheiten von Männern und Frauen konnten dagegen bei der Einnahme von Psychopharmaka festgestellt werden. Für diese Analyse wurde die in Tabelle S1 definierte Auswahl an 24 Psychopharmaka herangezogen. Diese wurden von insgesamt 84 Patienten eingenommen, wovon 41 Männer und 43 Frauen waren. Das ergibt einen Anteil an Psychopharmaka-Verschreibungen von 11,9% aller Patienten, beziehungsweise 9,4% aller Männer und 15,8% aller Frauen. Die regelmäßige Einnahme lag bei 85,7% für Männer und bei 84,6% für Frauen. Diese Werte waren im Vergleich zu anderen Medikamentengruppen niedrig und wiesen nur einen geringen geschlechtsspezifischen Unterschied auf. Jedoch nahmen Frauen diese Medikamente weitaus häufiger unregelmäßig (13,5%) ein als Männer (2,0%). Bei den fehlenden Einnahmen drehte sich dieses Bild um, und die Männer verweigerten die Einnahme in 12,2% der Fälle komplett, wohingegen die weiblichen Patienten diese Medikamente nur zu 1,9% gar nicht nahmen. Diese Zahlen werden in Tabelle 8 nochmals gelistet; in der entsprechenden Kontingenztafel (2x3) fand sich ein Unterschied in der Verteilung der Einnahmegewohnheiten ( $p=0,018$ ). Als Gründe für die fehlenden Einnahmen gaben die Männer meist an, dass sie die Nebenwirkungen fürchteten (6,0%) oder dass sie die Einnahme für unnötig hielten (2,0%). Die Mehrheit der Frauen begründete die unregelmäßigen Einnahmen damit, dass sie die Medikamente nur bei Bedarf nahmen.

#### 4.2.8.2 Abhängigkeit vom Alter

Auch das Alter der Patienten wurde als möglicher Einflussfaktor für die Adhärenz untersucht. Um die Anonymität der Patienten zu gewährleisten, war das genaue Geburtsdatum der Teilnehmer den Auswertern nicht bekannt. Dies war wichtig, um die Verblindung der Substudie zu wahren und den Patienten glaubhaft versichern zu können, dass ihre Einnahmegewohnheiten vertraulich behandelt wurden. Allerdings war das Lebensalter in Jahren bezüglich der nächstgelegenen Visite bekannt, wobei teilweise eine Abweichung von bis zu einem Jahr toleriert werden musste. Das Alter der Studienkohorte lag zwischen 45 und 91 Jahren, das mittlere Alter bei 69,8 Jahren.

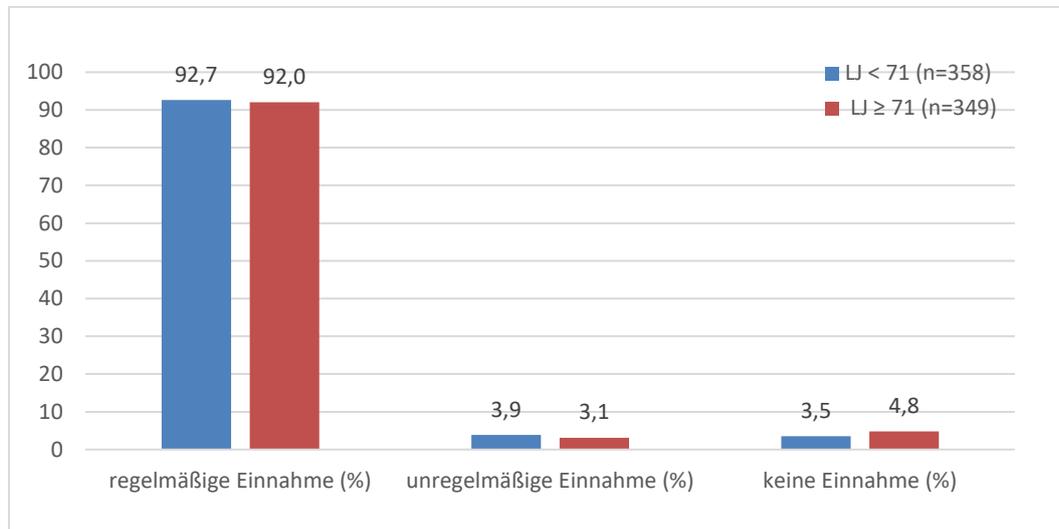
Zuerst wurde die Einnahmeadhärenz für die langwirksamen inhalativen respiratorischen Medikamente (vgl. Tabelle S1) analysiert. Hierzu wurden die 349 Teilnehmer, die über 70 Jahre alt waren, mit den 358 Patienten, die bis zu 70 Jahre alt waren, verglichen. Wie in Abbildung 13A zu sehen, wurden diese Medikamente von den über 70-jährigen Patienten (93,2%) öfter regelmäßig eingenommen als vom jüngeren Patientenkontingent (90,6%). Ein ähnliches Bild spiegelten auch die nicht regelmäßige (LJ<71/LJ≥71: 4,9%/2,8%) und fehlende Einnahme (LJ<71/LJ≥71: 4,4%/4,0%) wider. Die Unterschiede waren nicht signifikant ( $p=0,141$ ).



**Abbildung 13A: Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit vom Alter.** Dargestellt ist die Auswahl der langwirksamen respiratorischen Medikamente aus Tabelle S1. Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken teilen die Patienten in LJ < 71 (blau) und LJ ≥ 71 (rot) ein

Sodann wurde die Einnahmeadhärenz von allen in Tabelle S1 gelisteten Medikamenten analysiert. Hier konnten geringfügig höhere Werte der regelmäßigen Einnahme bei jüngeren Patienten (92,7%) im

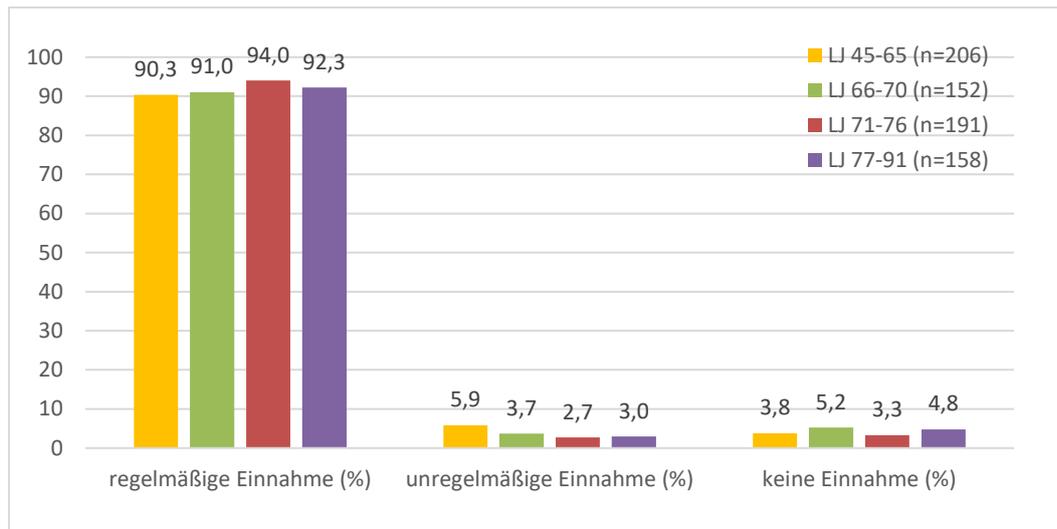
Vergleich zu älteren (92,0%) beobachtet werden. Auch die nicht regelmäßigen (LJ<71/LJ≥71: 3,9%/3,1%) und fehlenden Einnahmen (LJ<71/LJ≥71: 3,5%/4,8%) unterschieden sich, wie Abbildung 13B darstellt, kaum und nicht signifikant ( $p=0,174$ ).



**Abbildung 13B: Adhärenz zur Gesamtmedikation in Abhängigkeit vom Alter.** Die Daten beruhen auf den zur Dauermedikation gedachten verschriebenen Medikamenten (siehe Tabelle S1). Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken teilen die Patienten in LJ < 71 (blau) und LJ ≥ 71 (rot) ein

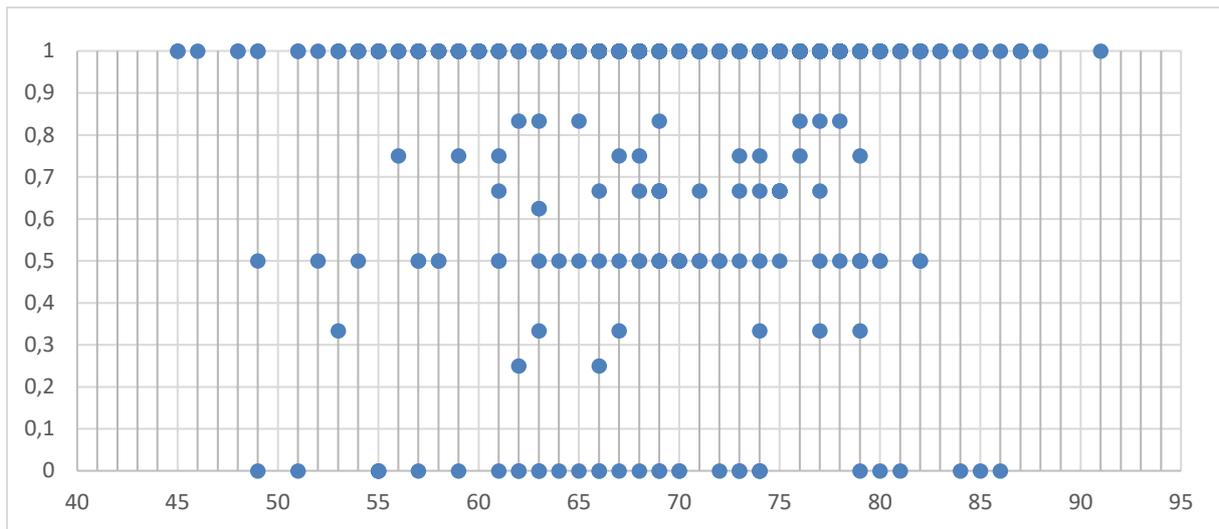
Wenn man die Altersverteilung in weitere Stufen unterteilte, zeigte sich ein differenzierteres Bild. Zu diesem Zweck wurden vier Altersgruppen mit einer möglichst ähnlichen Anzahl an Teilnehmern gebildet (näherungsweise Quartile). Die erste Gruppe war mit 206 Patienten im Alter von 45 bis 65 Jahren die größte. Die zweite Gruppe hatte eine Stärke von 152 Patienten und ein Alter zwischen 66 und 70 Jahren. Die dritte Gruppe umfasste 191 Patienten im Alter von 71 bis 76 Jahren. Die vierte Gruppe wurde von den 77 bis 91-Jährigen gebildet und beinhaltete 158 Teilnehmer.

Die Verteilung der Adhärenz zu den langwirksamen respiratorischen Medikamenten stellt Abbildung 13C dar. Es zeigte sich, dass die Patienten im Alter zwischen 71 und 76 Jahren die Medikamente mit 94,0% am ehesten regelmäßig einnahmen. Auch die nichtregelmäßige (2,7%) und fehlende Einnahme (3,3%) waren in keiner anderen Altersgruppe niedriger. Die geringste regelmäßige (90,3%) und höchste nicht regelmäßige Einnahme (5,9%) wies dagegen die jüngste Altersgruppe auf. 5,2% der 66 bis 70-Jährigen nahmen ihre respiratorische Medikation gar nicht ein, was dem schlechtesten Wert aller Altersgruppen entsprach. Gleichwohl waren die Unterschiede nicht signifikant ( $p=0,294$ ), da die Werte alle auf hohem Niveau lagen.



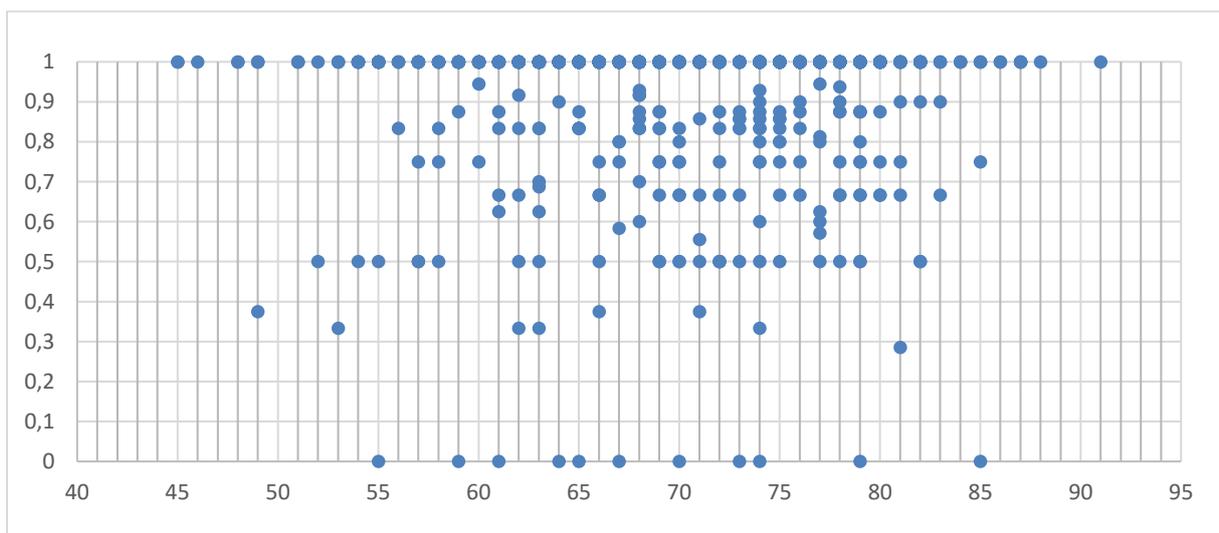
**Abbildung 13C: Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit vom Alter.** Dargestellt ist die Auswahl der langwirksamen respiratorischen Medikamente aus Tabelle S1. Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken teilen die Patienten einer Altersgruppe bzw. Lebensjahren zu (gelb: LJ 45-65, grün: LJ 66-70, rot: LJ 71-76, lila: LJ 77-91)

Eine weitere Möglichkeit war, wie in 3.5.4.1. unter „Auswertung nach Patienten“ beschrieben, Punkte für die Einnahme von Medikamenten zu vergeben. Dabei wurden bei regelmäßiger Einnahme 1 Punkt, unregelmäßiger Einnahme 0,5 Punkte und bei fehlender Einnahme 0 Punkte vergeben. Die Punkte wurden summiert und anschließend durch die Anzahl der Medikamente dividiert. Die für jeden Patienten gewonnene Punktzahl, die zwischen 0 und 1 lag, konnte nun gegen das Alter aufgetragen werden, wie in Abbildung 13D gezeigt. Diese Darstellung ist auf, die in Tabelle S1 definierten, langwirksamen respiratorischen Medikamente bezogen. 589 Patienten erhielten die maximale Punktzahl (1 Punkt), wohingegen 34 Patienten keines der ihnen verschriebenen langwirksamen respiratorischen Medikamente einnahmen und daher die minimale Punktzahl von 0 erhielten.



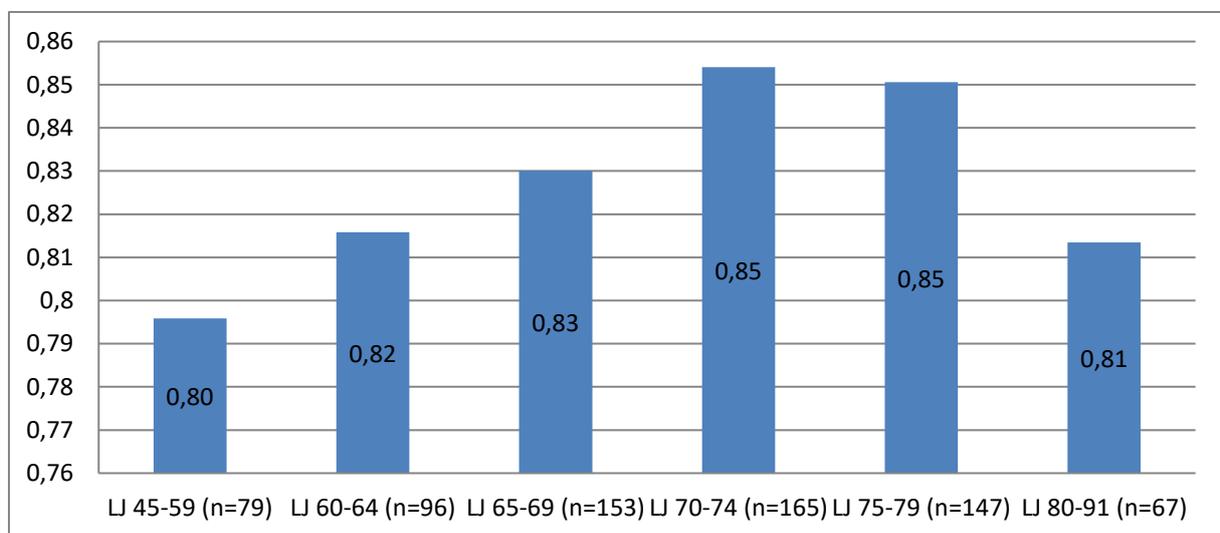
**Abbildung 13D: Punktwerte der Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit vom Alter.** Die Abbildung bezieht sich auf die respiratorischen Medikamente aus Tabelle S1. Das Alter ist entlang der horizontalen Achse aufgetragen, die für jeden Patienten ermittelte Punktzahl (zur Berechnung siehe Text) entlang der vertikalen Achse. Zu beachten ist, dass die Werte verschiedener Patienten übereinander liegen können, vor allem für die Werte 0 und 1. Die Abbildung illustriert in jedem Fall, dass die Adhärenz über die respiratorischen Medikamente aus Tabelle S1 nicht wesentlich vom Alter abhing

Eine zu Abbildung 13D analoge Darstellung für sämtliche Medikamente aus Tabelle S1 ist in Abbildung 13E gezeigt. 541 Patienten erhielten die maximale Punktzahl und zeigten damit den Wert 1. 11 Patienten nahmen keines der verschriebenen Medikamente ein und erhielten die minimale Punktzahl von 0. Erneut ist zu erkennen, dass keine nennenswerte Abhängigkeit der Adhärenz vom Alter vorlag. Eine weitere Visualisierung zu dieser Fragestellung findet sich in Abbildung 15 im Kapitel 4.2.8.4.



**Abbildung 13E: Punktwerte der Adhärenz zur Gesamtmedikation in Abhängigkeit vom Alter.** Die Abbildung bezieht sich auf sämtliche Medikamente aus Tabelle S1. Das Alter ist entlang der horizontalen Achse aufgetragen, die für jeden Patienten ermittelte Punktzahl (zur Berechnung siehe Text) entlang der vertikalen Achse. Zu beachten ist, dass insbesondere für die Punktzahl 1 die Werte verschiedener Patienten übereinander liegen können. Gleichwohl illustriert die Abbildung, dass die Adhärenz über alle verordneten Medikamente aus Tabelle S1 nicht erkennbar vom Alter abhing

In Abbildung 13F wurden die Patienten entsprechend ihres Lebensalters in 6 Gruppen zusammengefasst. Dann wurden je Gruppe die Mittelwerte der Punktezahlen gebildet. Es zeigte sich, dass die Gruppen im Alter von 70-74 Lebensjahren mit durchschnittlich 0,85 Punkten die verschriebenen respiratorischen Medikamente am regelmäßigsten einnahmen, gefolgt von den Patienten im Alter von 75-79 Lebensjahren. Dies ist bemerkenswert, da die vorherigen Berechnungen unter Anwendung einer anderen Analyseverfahren zur Adhärenzerfassung auf ähnliche Ergebnisse kamen. Die 79 Patienten, die zur jüngsten Untergruppe gehörten, wiesen erneut die schlechtesten Werte in der Einnahmehäufigkeit auf (vgl. Abbildung 13C). Trotz dieser Unterschiede waren die Altersgruppen bezüglich des mittleren Adhärenzscore nicht signifikant verschieden voneinander (ANOVA,  $p=0,635$ ).



**Abbildung 13F: Punktwerte der Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit vom Alter.** Die Abbildung bezieht sich auf die respiratorischen Medikamente aus Tabelle S1. Es wurden Patienten verschiedenen Alters in Gruppen zusammengefasst, die entlang der horizontalen Achse aufgelistet sind. Hinter dem Alter steht die Anzahl der zugehörigen Patienten in Klammern, die für jede Gruppe ermittelte, durchschnittliche Punktzahl (zur Berechnung siehe Text) entlang der vertikalen Achse

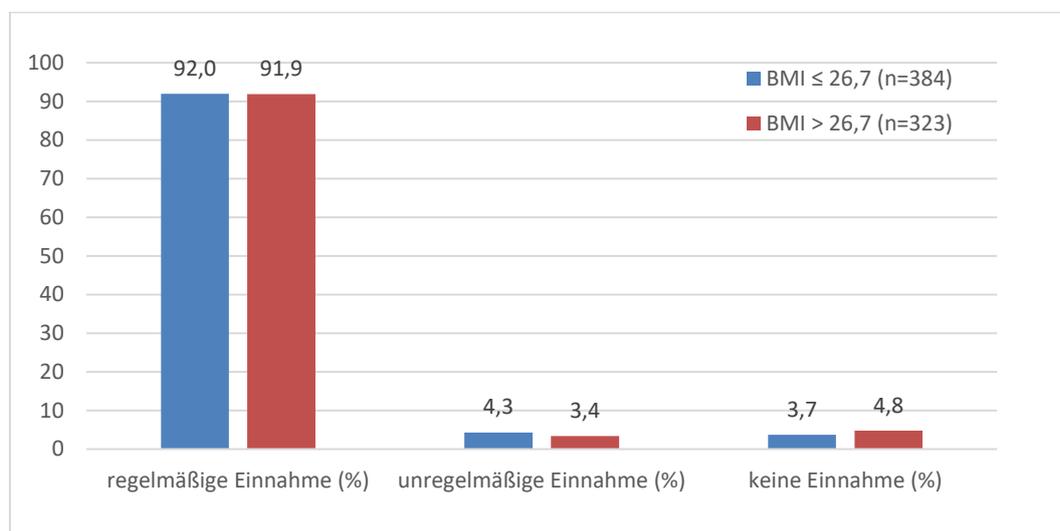
#### 4.2.8.3 Abhängigkeit vom Body-Mass-Index

Des Weiteren wurde analysiert, ob ein Zusammenhang zwischen Ernährungsstatus in Form des Body-Mass-Index (BMI) und Medikamentenadhärenz besteht. Der BMI wurde mit der üblichen Formel

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht in kg}}{\text{Körpergröße in (m}^2\text{)}}$$

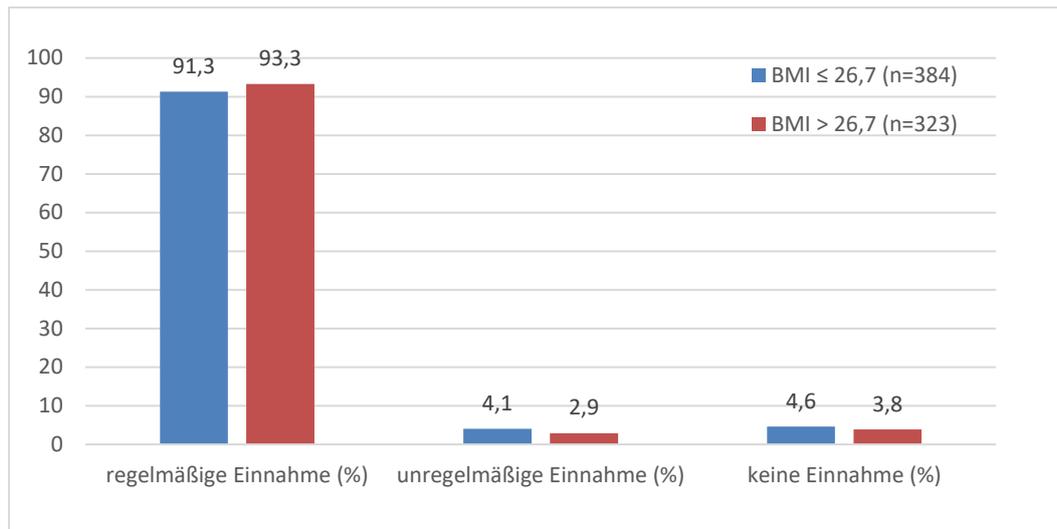
berechnet [World Health Organisation 2000]. Aus diesen Daten konnte bei den 707 Patienten dieser Substudie ein durchschnittlicher BMI von 26,7 kg/m<sup>2</sup> abgeleitet werden.

In einem ersten Schritt wurde die Adhärenz zu den langwirksamen respiratorischen Medikamenten, wie sie in Tabelle S1 definiert sind, untersucht. Dazu wurden die 384 Patienten mit einem BMI, der unter dem durchschnittlichen BMI von 26,7 kg/m<sup>2</sup> lag oder diesem entsprach, mit den 323 Patienten mit einem BMI über 26,7 kg/m<sup>2</sup> verglichen. In Abbildung 14A sind die Ergebnisse grafisch dargestellt. Der Anteil der regelmäßigen Einnahme war bei beiden Gruppen praktisch identisch (BMI ≤26,7 kg/m<sup>2</sup>: 92,0%; BMI >26,7 kg/m<sup>2</sup>: 91,9%). Auch die unregelmäßige (BMI ≤26,7 kg/m<sup>2</sup>: 4,3%; BMI >26,7 kg/m<sup>2</sup>: 3,4%) und fehlende Einnahme (BMI ≤26,7 kg/m<sup>2</sup>: 3,7%; BMI >26,7 kg/m<sup>2</sup>: 4,8%) unterschieden sich kaum. Die Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen (3x2-Kontingenztafel) waren nicht statistisch signifikant (p=0,462).



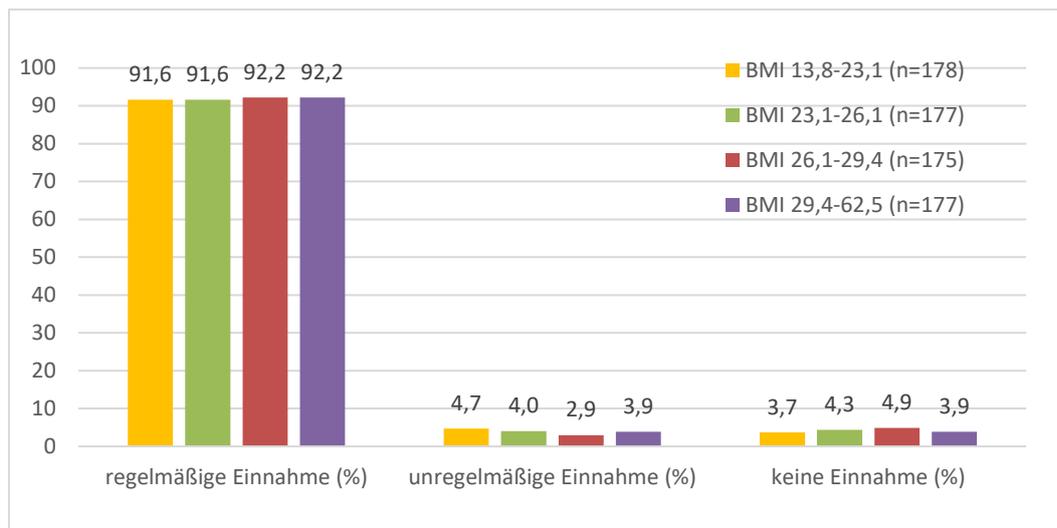
**Abbildung 14A: Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit vom BMI.** Die Auswahl der langwirksamen respiratorischen Medikamente erfolgte gemäß Tabelle S1. Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken teilen die Patienten in BMI ≤26,7 kg/m<sup>2</sup> (blau) und BMI >26,7 kg/m<sup>2</sup> (rot) ein

In einem zweiten Schritt wurde die Berechnung auf die gesamten in Tabelle S1 aufgeführten Medikamente erweitert. Ansonsten wurde dieselbe Analyse wie in Abbildung 14A durchgeführt. Das Ergebnis zeigt Abbildung 14B. Es zeigte sich eine Tendenz in Richtung einer geringfügig besseren Adhärenz in der Patientengruppe mit höherem Körpergewicht. Diese nahmen die Medikamente nicht nur öfter regelmäßig (BMI ≤26,7 kg/m<sup>2</sup>: 91,3%; BMI >26,7 kg/m<sup>2</sup>: 93,3%), sondern auch seltener unregelmäßig (BMI ≤26,7 kg/m<sup>2</sup>: 4,1%; BMI >26,7 kg/m<sup>2</sup>: 2,9%) oder gar nicht (BMI ≤26,7 kg/m<sup>2</sup>: 4,6%; BMI >26,7 kg/m<sup>2</sup>: 3,8%) zu sich. Die Unterschiede zwischen den BMI-Gruppen waren jedoch nicht signifikant (p=0,163).



**Abbildung 14B: Adhärenz zur Gesamtmedikation in Abhängigkeit vom BMI.** Auswahl der zur Dauermedikation gedachten Medikamente aus Tabelle S1. Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken teilen die Patienten in BMI  $\leq 26,7$  kg/m<sup>2</sup> (blau) und BMI  $> 26,7$  kg/m<sup>2</sup> (rot) ein

Da die Einteilung in BMI über und unter 26,7 kg/m<sup>2</sup> jedoch relativ grob ist, schien es sinnvoll, genauere Einteilungen vorzunehmen. Eine Möglichkeit war, die Studienpopulation in vier Patientengruppen, die eine möglichst gleich große Patientenzahl aufweisen sollten, zu gliedern (Quartile). In der ersten Patientengruppe mit 178 Teilnehmern wurden Patienten mit BMI zwischen 13,8 und 23,1 kg/m<sup>2</sup>, zusammengefasst. Die zweite Gruppe enthielt 177 Patienten mit einem BMI von 23,1 bis 26,1 kg/m<sup>2</sup>. In Gruppe drei befanden sich 175 übergewichtige Patienten mit BMI-Werten zwischen 26,2 und 29,4 kg/m<sup>2</sup>. In der vierten Gruppe befanden sich 177 Teilnehmer mit einem BMI von 29,4 bis 62,5 kg/m<sup>2</sup>. Wie Abbildung 14C zeigt, ließ sich eine geringe Tendenz hin zu einer regelmäßigeren Einnahme der langwirksamen respiratorischen Medikamente (siehe Tabelle S1) mit Zunahme des Ernährungsstatus ableiten. Die Patienten der vier Quartilsgruppen gemäß BMI nahmen die Medikamente in 91,6%/91,6%/92,2%/92,2% der Fälle regelmäßig, in 4,7%/4,0%/2,9%/3,9% unregelmäßig und in 3,7%/4,3%/4,9%/3,9% gar nicht ein. Beim Vergleich der drei Einnahmemodi zwischen den vier BMI-Gruppen zeigte sich keine statistische Signifikanz ( $p=0,932$ ).



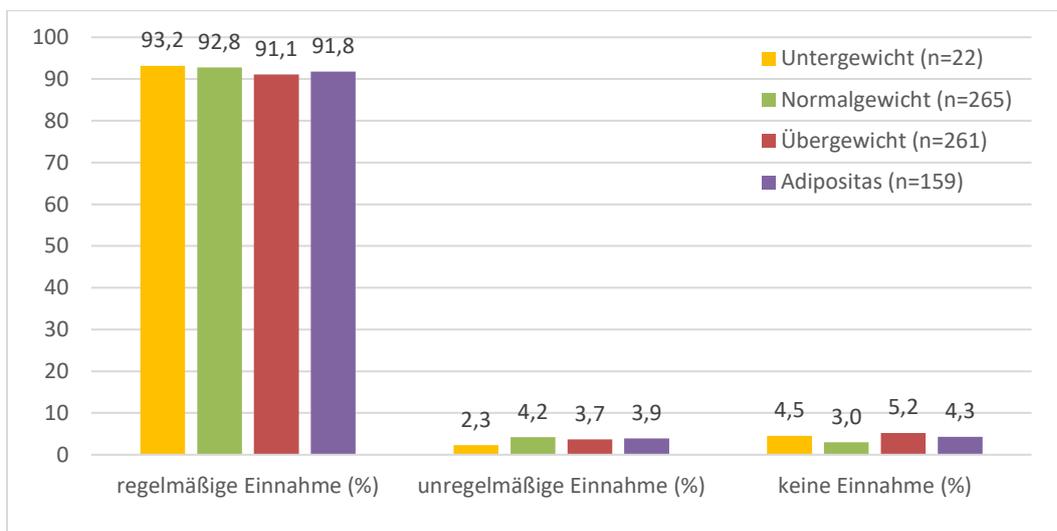
**Abbildung 14C: Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit vom BMI.** Auswahl der langwirksamen respiratorischen Medikamente aus Tabelle S1. Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken teilen die Patienten einer Gruppe zu (gelb: BMI 13,8-23,1 kg/m<sup>2</sup>, grün: BMI 23,1-26,1 kg/m<sup>2</sup>, rot: BMI 26,2-29,4 kg/m<sup>2</sup>, lila: BMI 29,4-62,5 kg/m<sup>2</sup>)

Die bei der Berechnung des BMI resultierenden Nachkommastellen führten zu einer großen Vielzahl an unterschiedlichen Werten, weswegen es bei der Einteilung möglich war, vier sehr ähnliche Gruppen (Quartile) zu bilden. Eine Alternative zu der dadurch vorgegebenen Gliederung wäre die Einteilung gemäß Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas gemäß WHO [World Health Organisation 2000]. Deshalb wurde die Adhärenz ebenfalls in Hinblick auf die von der WHO vorgeschlagene Gewichtseinteilung (siehe Tabelle 7) analysiert. Um in etwa gleich große Fallzahlen zu generieren, wurden die Adipositas-Grade I, II und III zu einer 159 Teilnehmer starken Gruppe vereint. 261 Patienten wurden der Gruppe mit Präadipositas zugeordnet. Die mit 265 Teilnehmern stärkste Gruppe waren die Normalgewichtigen; lediglich 22 Patienten bildeten die Gruppe der Untergewichtigen.

Ernährungsstatus	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
Untergewicht	<18,5
Normalgewicht	18,5-24,9
Übergewicht/Präadipositas	25-29,9
Adipositas Grad I (mäßig)	30-34,9
Adipositas Grad II (deutlich)	35-39,9
Adipositas Grad III (extrem)	über 40

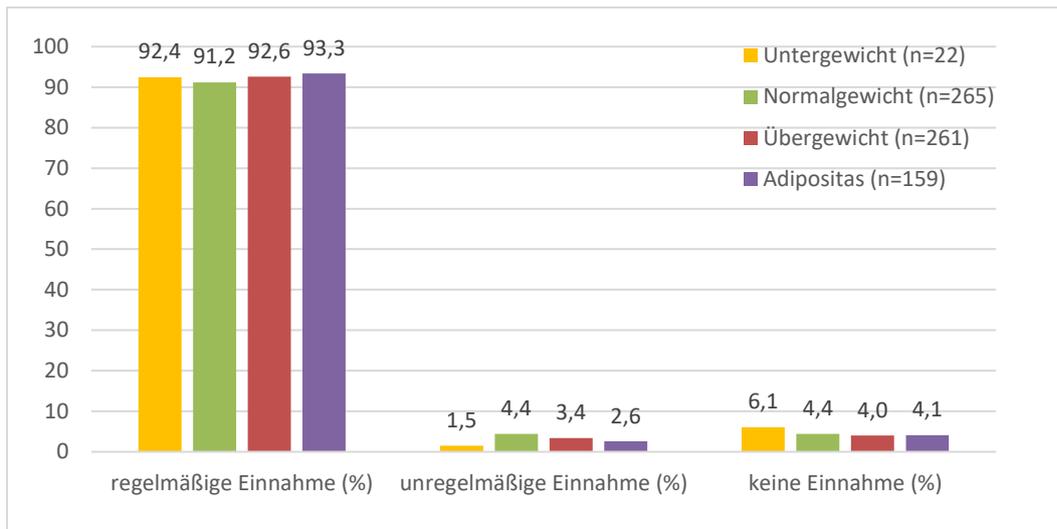
**Tabelle 7: Ernährungsstatus nach BMI.** Von der WHO vorgeschlagene Einteilung des Ernährungsstatus anhand des BMI in sechs Gruppen

Als erstes wurde die Einnahme der respiratorischen Medikamente (siehe Tabelle S1) untersucht. Dies ist in Abbildung 14D visualisiert. Hier stellte sich die Gruppe der Untergewichtigen als die mit dem höchsten Anteil an regelmäßigen Einnahmen (93,2 %) heraus, wobei deren geringe Patientenzahl (n=22) bedacht werden muss. Im Gegensatz dazu wiesen die Normalgewichtigen /Übergewichtigen/Fettleibigen Prozentsätze von 92,8%/91,1%/91,8% an regelmäßigen Einnahmen auf. Die unregelmäßige Einnahme lag bei 2,3%/4,2%/3,7%/3,9% und die fehlende Einnahme bei 4,5%/3,0%/5,2%/4,3%. In einer Kontingenztabelle mit 3x4 Feldern konnte keine statistische Signifikanz beim Vergleich der drei Einnahmemodi zwischen den Untergewichtigen, Normalgewichtigen, Adipösen und Fettleibigen nachgewiesen werden (p=0,793).



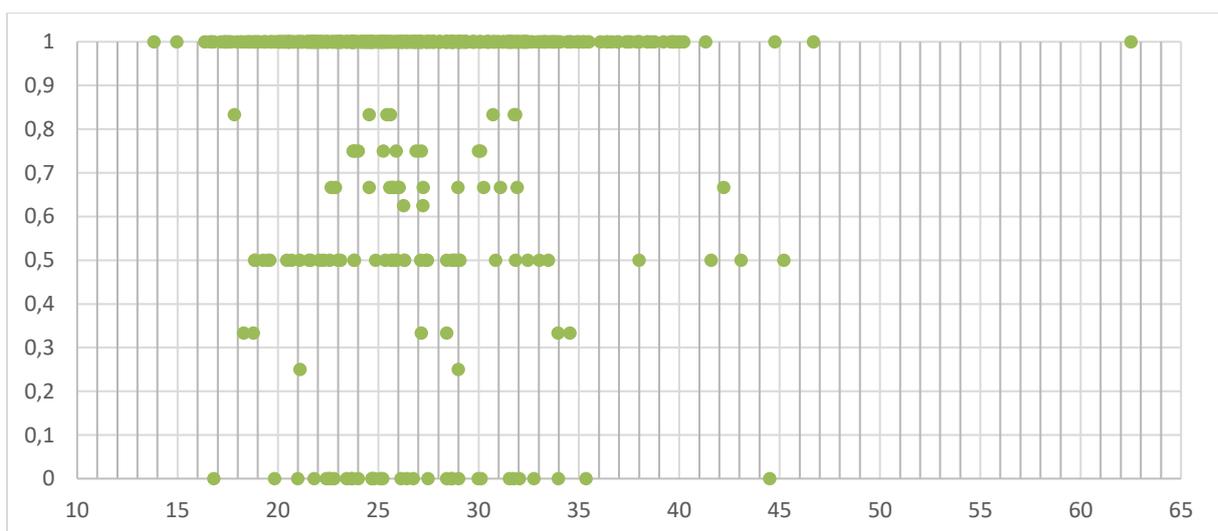
**Abbildung 14D: Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit vom BMI.** Auswahl der langwirksamen respiratorischen Medikamente aus Tabelle S1. Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken teilen die Patienten einem Ernährungsstatus zu (gelb: BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup>, grün: BMI 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>, rot: BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>, lila: BMI über 29,9 kg/m<sup>2</sup>)

Im Anschluss wurde die Abhängigkeit der Einnahme sämtlicher in Tabelle S1 enthaltenen Medikamente vom Ernährungsstatus im Sinne des BMI mittels WHO-Klassifikation untersucht. Untergewichtige/Normalgewichtige/Übergewichtige/Fettleibige nahmen diese Medikamente zu 92,4%/91,2%/92,6%/93,3% regelmäßig, zu 1,5%/4,4%/3,4%/2,6% unregelmäßig und zu 6,1%/4,4%/4,0%/4,1% gar nicht ein (siehe Abbildung 14E). Auch diese Ergebnisse erwiesen sich nicht als statistisch signifikant (p=0,523).



**Abbildung 14E: Adhärenz zur Gesamtmedikation in Abhängigkeit vom BMI.** Auswahl der zur Dauermedikation gedachten Medikamente aus Tabelle S1. Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken teilen die Patienten einem Ernährungsstatus zu (gelb: BMI <18,5 kg/m<sup>2</sup>, grün: BMI 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>, rot: BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>, lila: BMI über 29,9 kg/m<sup>2</sup>)

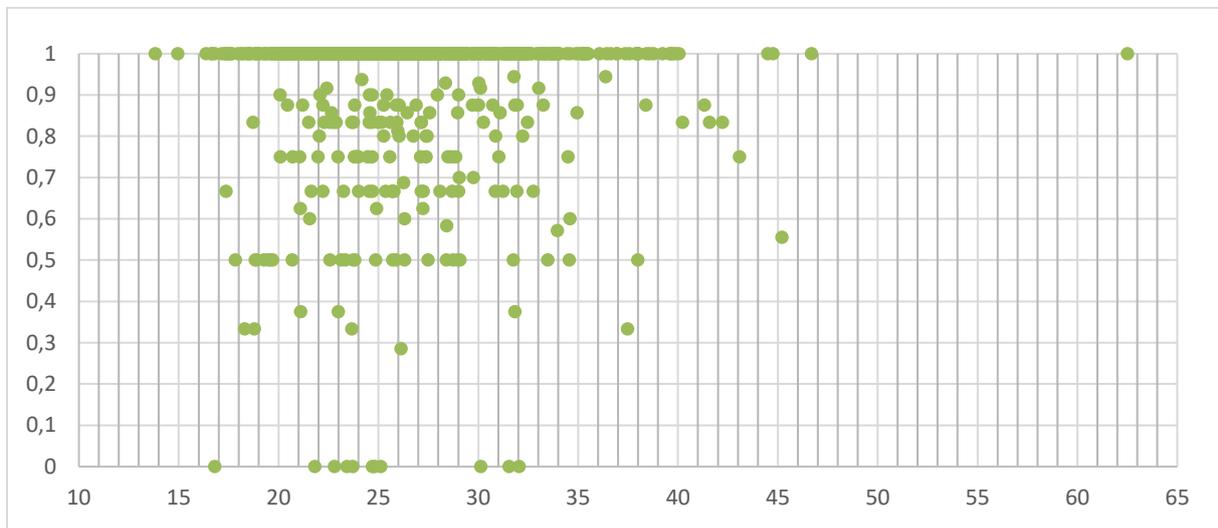
Eine andere Möglichkeit war die Adhärenz erfassung mit Hilfe eines Punktesystems, wie sie bei der Analyse der Abhängigkeit der Medikamentenadhärenz vom Alter der Patienten bereits erläutert wurde. Die für jeden Patienten gewonnene Punktzahl, die zwischen 0 und 1 lag, konnte nun gegen den BMI aufgetragen werden, wie in Abbildung 14F gezeigt. Diese Analyse bezog sich auf die in Tabelle S1 getroffene Auswahl an langwirksamen respiratorischen Medikamenten.



**Abbildung 14F: Punktwerte der Adhärenz der respiratorischen Medikation in Abhängigkeit vom BMI.** Die Abbildung bezieht sich auf die respiratorischen Medikamente aus Tabelle S1. Der BMI ist entlang der horizontalen Achse aufgetragen, die für jeden Patienten ermittelte Punktzahl (zur Berechnung siehe Text) entlang der vertikalen Achse. Zu beachten ist, dass die Werte verschiedener Patienten übereinander liegen können, vor allem für die Werte 0 und 1. Die Abbildung illustriert, dass die Adhärenz zu den respiratorischen Medikamenten aus Tabelle S1 nicht wesentlich vom BMI abhing

Eine Berechnung mithilfe des Punktesystems fand auch schon bei der Analyse der Abhängigkeit der Adhärenz vom Alter der Patienten statt. Da diese Analyse auf Patientenebene stattfindet und es sich bei beiden Fragestellungen um dieselben 707 Patienten handelt, ergibt sich die gleiche Anzahl an Patienten, die die maximale Punktzahl (1 Punkt) erhielten (n=589). Gleiches gilt für alle weiteren Punktwerte. Der Unterschied liegt dagegen in der Verteilung entlang der horizontalen Achse der Abbildungen.

Eine zu Abbildung 14F analoge Darstellung für sämtliche Medikamente aus Tabelle S1 ist in Abbildung 14G gezeigt. Erneut ist zu erkennen, dass keine nennenswerte Abhängigkeit der Adhärenz vom BMI vorlag.

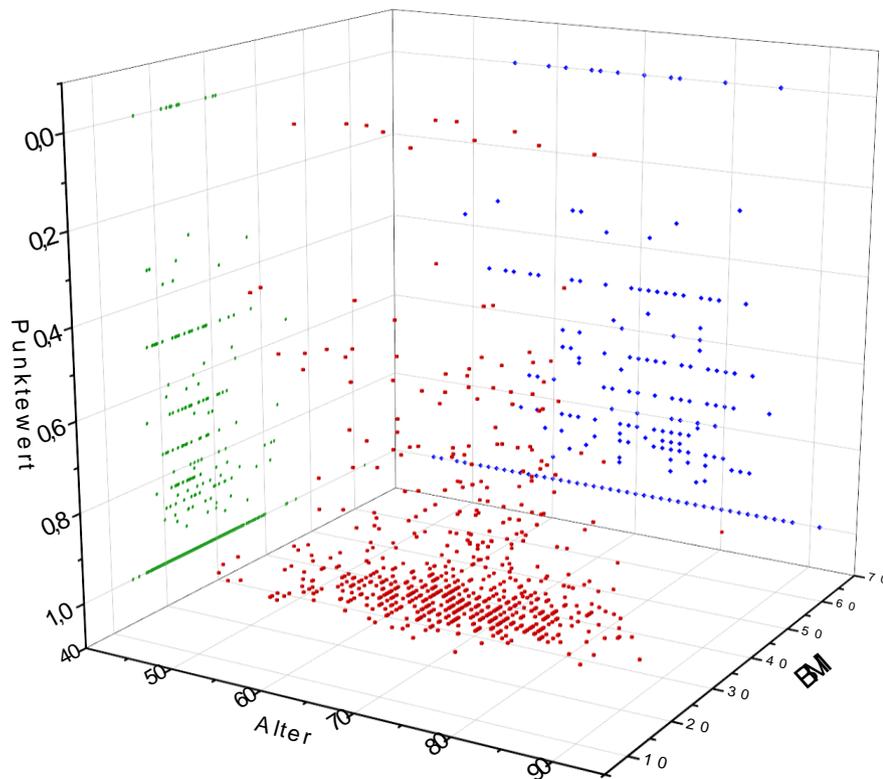


**Abbildung 14G: Punktwerte der Adhärenz zur Gesamtmedikation in Abhängigkeit vom BMI.** Die Abbildung bezieht sich auf alle Medikamente aus Tabelle S1. Der BMI ist entlang der horizontalen Achse aufgetragen, die für jeden Patienten ermittelte Punktzahl (zur Berechnung siehe Text) entlang der vertikalen Achse. Zu beachten ist, dass die Werte verschiedener Patienten übereinander liegen können, vor allem für den Wert 1. Die Abbildung illustriert, dass die Adhärenz zu den respiratorischen Medikamenten aus Tabelle S1 nicht vom BMI abhing

#### 4.2.8.4 Kombinierte Abhängigkeit vom Body-Mass-Index und Alter

Da die Abbildungen 13D, 13E, 14E und 14F mit der Problematik zu kämpfen haben, dass die Mehrheit der Patienten einen Punktescore von 1 erhielten und somit viele Datenpunkte übereinander liegen, wurde nach einer Möglichkeit gesucht, dies detaillierter darzustellen. Hierzu wurden die Variablen Body-Mass-Index, Alter und Punktescore in einer einzigen Abbildung zusammengefasst. Es wurde dabei die Adhärenz zu den relevanten Medikamentengruppen, wie sie in Tabelle S1 gelistet sind

(Abbildung 15), analysiert. Hierbei kann man die Häufung der Datenpunkte bei einem Punktescore von 1 gut erkennen. Relevante Tendenzen bezüglich Alter oder BMI fallen hingegen nicht auf.

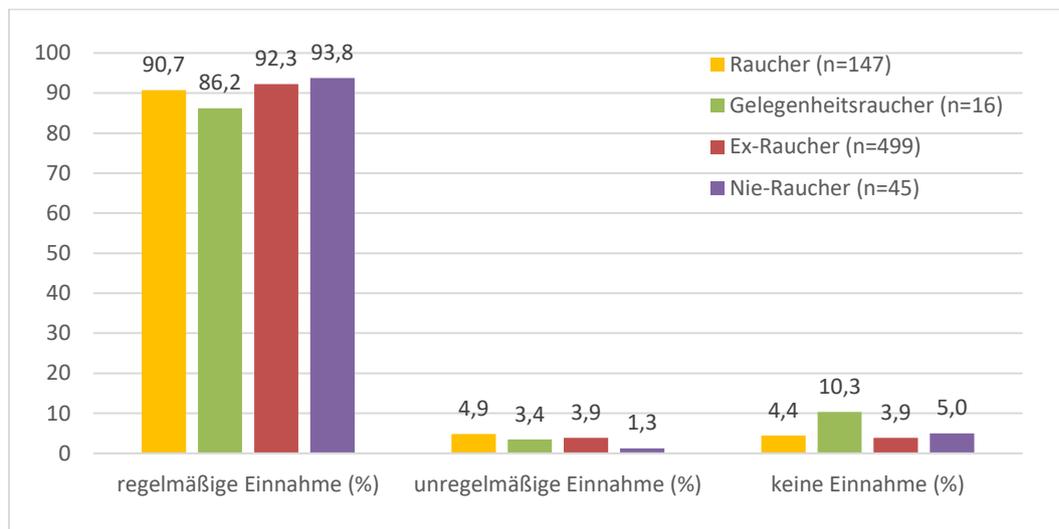


**Abbildung 15: Adhärenz in Abhängigkeit von BMI und Alter.** Die Abbildung bezieht sich auf alle Medikamente aus Tabelle S1. Der BMI ist entlang der Z-Achse aufgetragen, die für jeden Patienten ermittelte Punktzahl entlang der vertikalen Achse (Y-Achse). Das Alter ist entlang der X-Achse aufgetragen. Zu beachten ist, dass die Werte verschiedener Patienten weiterhin übereinander liegen können

#### 4.2.8.5 Abhängigkeit vom Raucherstatus

Von den 707 eingeschlossenen Patienten waren 499 (70,6%) ehemalige Raucher. Die zweitgrößte Gruppe stellten die 147 (20,8%) Personen, die trotz der Erkrankung weiterhin rauchten, dar. Vervollständigt wird die Kohorte durch 45 (3,4%) Patienten, die angaben, noch nie geraucht zu haben, und 16 (2,3%) Gelegenheitsraucher. Der Raucherstatus der Teilnehmer schien in Bezug auf die Einnahmeadhärenz nur eine marginale Rolle zu spielen. So war die regelmäßige Einnahme der in Tabelle S1 gelisteten respiratorischen Medikamente unter den 45 Teilnehmern, die nie geraucht hatten, mit 93,8% am höchsten, gefolgt von den 499 Patienten, die mit Rauchen aufgehört hatten

(92,3%). Im Gegensatz dazu nahmen die 147 Teilnehmer, die regelmäßig rauchten, mit 90,7%, und die 16 Teilnehmer, die gelegentlich rauchen, mit 86,2% ihre Medikation seltener regelmäßig zu sich. Abbildung 16 veranschaulicht diesen Befund. Die Unterschiede waren, verglich man die Einnahmemodi zwischen den vier genannten Gruppen in einer Kontingenztafel mit 3x4 Feldern, nicht statistisch signifikant ( $p=0,520$ ).



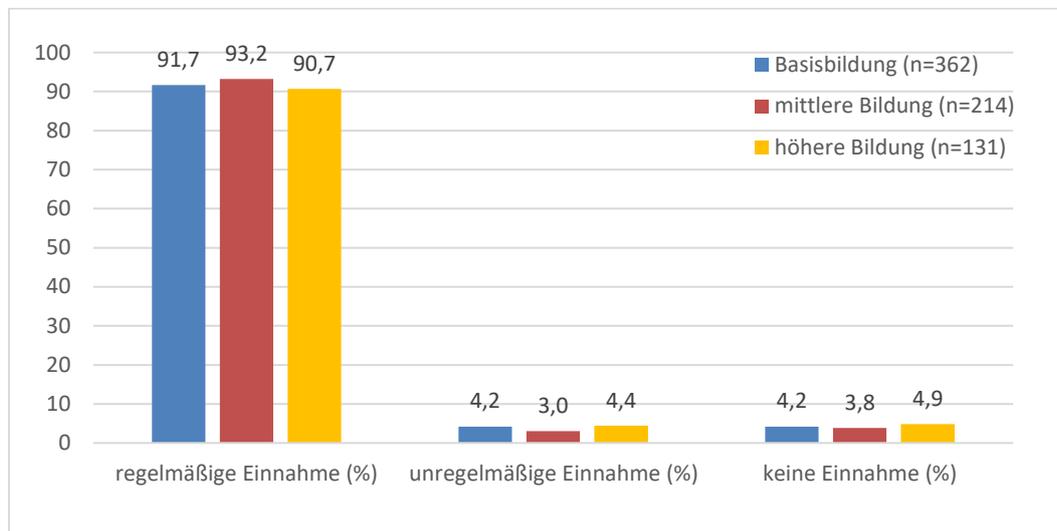
**Abbildung 16: Adhärenz in Abhängigkeit vom Raucherstatus.** Auswahl der langwirksamen respiratorischen Medikamente aus Tabelle S1. Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken teilen die Patienten einem Raucherstatus zu (gelb: Raucher, grün: Gelegenheitsraucher, rot: Ex-Raucher, lila: Nie-Raucher)

Auch wenn die Personen, die aktuell rauchten (Raucher + Gelegenheitsraucher), und die Personen, die aktuell nicht rauchen (Ex-Raucher + Nie-Raucher), zusammengefasst und miteinander verglichen wurden, zeigte sich keine statistische Signifikanz bezüglich der Unterschiede in der Einnahmetreue ( $p=0,252$ ). Die Ergebnisse werden nicht numerisch gezeigt.

#### 4.2.8.6 Abhängigkeit von der Schulbildung

Die Schulbildung wurde in die drei Gruppen „Basisbildung, mittlere und höhere Bildung“, gegliedert entsprechend dem in Deutschland üblichen System von Hauptschule/Mittelschule, Realschule und Gymnasium. Betrachtet wurde die aus Tabelle S1 bekannte Auswahl an langwirksamen respiratorischen Medikamenten. In der Kohorte nahmen die 214 Teilnehmer der mittleren Bildung die Medikamente sowohl am häufigsten regelmäßig (93,2%) als auch am seltensten nur unregelmäßig (3,0%) oder gar nicht (3,8%) ein. Die Patienten mit Basisbildung bzw. höherer Bildung nahmen die

Medikamente zu 91,7% bzw. 90,7% regelmäßig, zu 4,2% bzw. 4,4% unregelmäßig, und zu 4,2% bzw. 4,9% gar nicht zu sich. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 17 veranschaulicht. Eine statistische Signifikanz ergab sich beim Vergleich der Einnahmemodi zwischen den einzelnen Bildungsstufen nicht ( $p=0,827$ ).

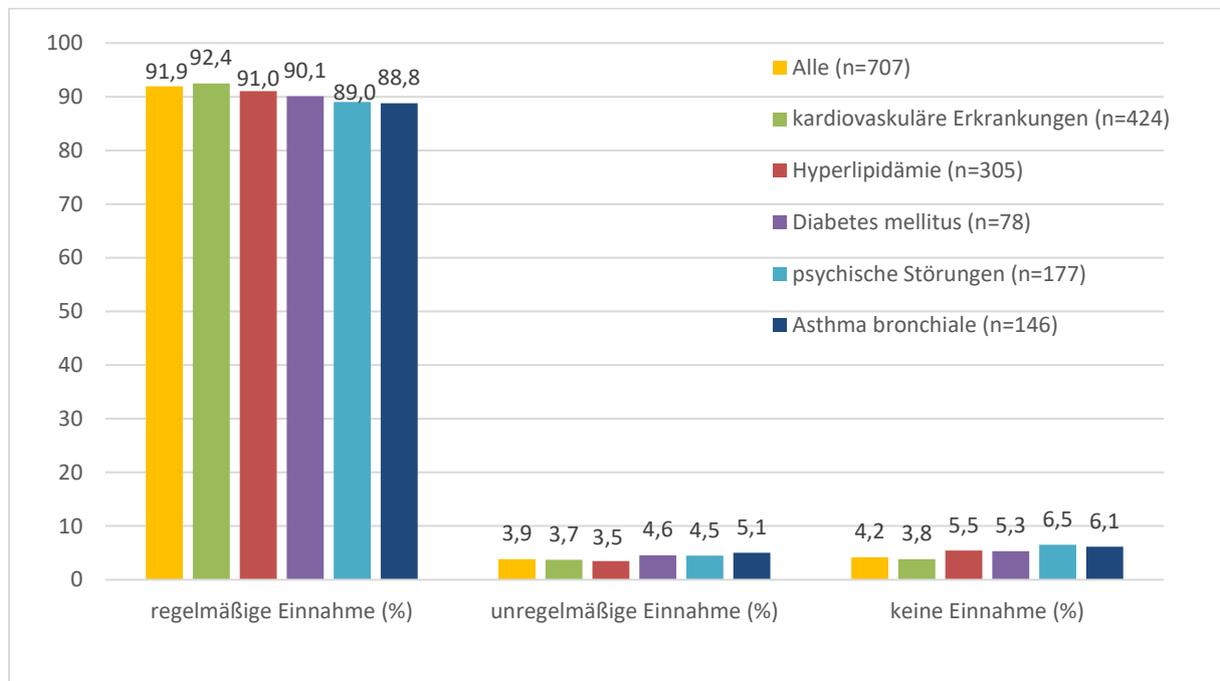


**Abbildung 17: Adhärenz in Abhängigkeit von der Schulbildung.** Auswahl der langwirksamen respiratorischen Medikamente aus Tabelle S1. Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken unterteilen die Patienten entsprechend ihrer Schulbildung (blau: Basisschulbildung, rot: mittlere Schulbildung, gelb: höhere Schulbildung)

#### 4.2.9 Zusammenhang mit Begleiterkrankungen

Im nächsten Schritt wurde die Beziehung zwischen der Einnahme der respiratorischen Medikation und dem Vorhandensein von Nebenerkrankungen beurteilt. Die untersuchten Komorbiditäten waren kardiovaskuläre Erkrankungen, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, psychische Störungen und Asthma bronchiale. Das Vorliegen dieser Erkrankungen wurde durch die Aussage der Patienten sowie zusätzlich durch krankheitsspezifische Medikamente festgestellt [Lucke, Herrera et al. 2016]. Abbildung 18 zeigt die Einnahme der in Tabelle S1 aufgezählten respiratorischen Medikamente für die genannten Komorbiditäten. Es fällt eine tendenziell bessere Adhärenz bei Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen (regelmäßige-/unregelmäßige-/gar keine Einnahme: 92,4%/3,7%/3,8%) auf, während die Adhärenz bei Patienten mit Asthma (regelmäßige-/unregelmäßige-/gar keine Einnahme: 88,8%/5,1%/6,1%) oder psychischen Erkrankungen (regelmäßige-/unregelmäßige-/gar keine Einnahme: 89,0%/4,5%/6,5%) niedriger ausfiel. Zu beachten ist, dass alle eingeschlossenen Patienten ( $n=707$ ) die Erkrankung COPD eines spirometrischen

Schweregrads 1-4 hatten. 424 der Patienten waren zusätzlich an einer kardiovaskulären Erkrankung, 305 an Hyperlipidämie, 177 an Psychischen Erkrankungen, 146 an Asthma Bronchiale und 78 an Diabetes Mellitus erkrankt. Die Ergebnisse erwiesen sich beim Test mittels Kontingenztafel (5x3, Komorbiditäten x Einnahmemodi), als nicht statistisch signifikant verschieden ( $p=0,638$ ).

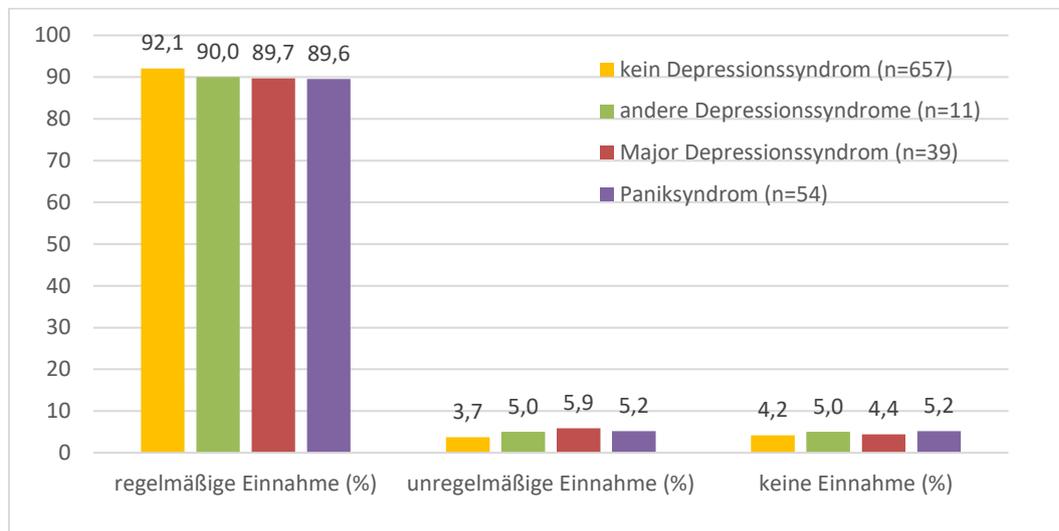


**Abbildung 18: Adhärenz in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen.** Auswahl der langwirksamen respiratorischen Medikamente aus Tabelle S1. Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken unterteilen die Patienten entsprechend ihrer Begleiterkrankungen (gelb: Gesamtkohorte, grün: kardiovaskuläre Erkrankung, rot: Hyperlipidämie, lila: Diabetes, hellblau: psychische Störung, dunkelblau: Asthma)

#### 4.2.10 Zusammenhang mit Depressionssyndrom, Paniksyndrom und Lebensqualität

Bei allen Studienvisiten von COSYCONET wurde die Kurzform des PhQ-D-Tests für Depression durchgeführt [Karch, Vogelmeier et al. 2016]. Wenn man die Einnahmegewohnheiten mit den Testergebnissen gemäß Standardkriterien [Spitzer 1999] verglich, konnten geringfügige Veränderungen hin zu geringerer regelmäßiger Einnahme bei Patienten mit Symptomen einer Major Depression im Gegensatz zu Patienten ohne Anzeichen einer Depression (Abbildung 19A) festgestellt werden. Für diese Berechnung wurden nur langwirksame respiratorische Medikamente (siehe Tabelle S1) herangezogen. Das PhQ-D-Tool enthält außerdem Fragen, die als hinweisend auf ein Paniksyndrom gelten. Bei den 54 Patienten dieser Kohorte, auf welche die Kriterien eines Paniksyndroms zutrafen, zeigte sich der schlechteste Wert der regelmäßigen Medikamenteneinnahme (89,6%) und der höchste

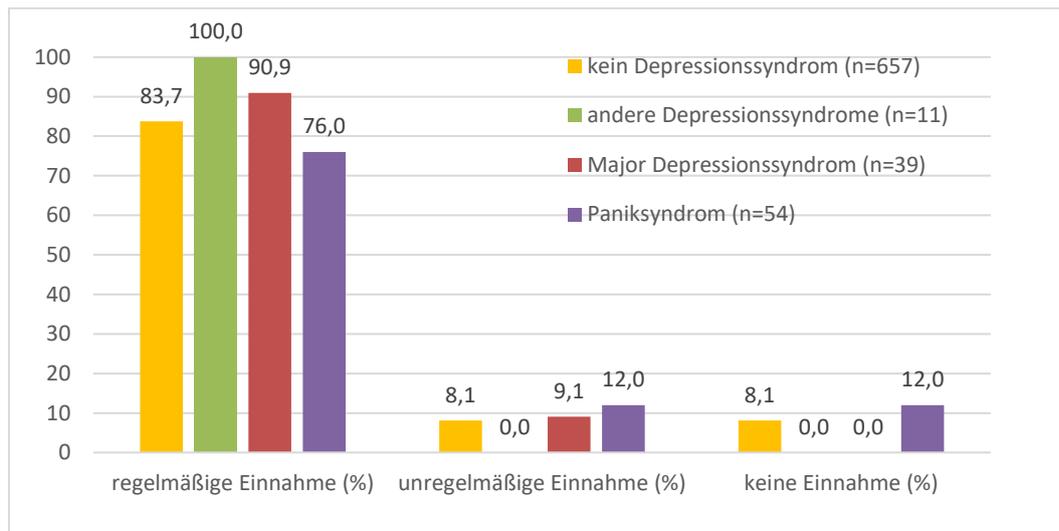
Wert einer gänzlich fehlenden Medikamenteneinnahme (5,2%), was langwirksame respiratorische Medikamente anbelangte. Der Vergleich der vier Gruppen „kein Depressionssyndrom“, „andere Depressionssyndrome“, „major Depressionssyndrom“ und „Paniksyndrom“ erwies sich statistisch als nicht signifikant ( $p=0,954$ ).



**Abbildung 19A: Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit von Depressions- und Paniksyndrom.** Auswahl der langwirksamen respiratorischen Medikamente aus Tabelle S1. Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken unterteilen die Patienten anhand des PhQ-D-Tests in „kein Depressionssyndrom“ (gelb), „andere Depressionssyndrome“ (grün), „Major Depressionssyndrom“ (rot) und „Paniksyndrom“ (lila)

In dem von dieser Substudie herangezogenen Fragebogen wurden nicht nur respiratorische Medikamente, sondern sämtliche von den Patienten eingenommene Präparate erfasst. Da der PhQ-D-Test Patienten mit psychischen Syndromen erkennt, schien die Frage von Interesse, wie deren Therapietreue bezüglich der psychiatrischen Medikamente ausfiel. Um die Medikation der einzelnen Patienten vergleichen zu können, wurden nur die in Tabelle S1 aufgezählten Psychopharmaka eingeschlossen. Abbildung 19B zeigt die Verteilung der Adhärenz zu Psychopharmaka von Patienten mit Major Depressionssyndrom, anderen Depressionssyndromen, keiner Depression und Paniksyndrom. In die Gruppe mit Paniksyndrom fielen 54 Patienten, bei denen insgesamt 25 entsprechende Medikamentenverschreibungen vorlagen. Die regelmäßige Einnahme lag unter den Patienten mit Paniksyndrom mit 76% am niedrigsten, analog zu den Werten für die respiratorischen Medikamente (Abbildung 19A). Eine ebenfalls niedrige regelmäßige Einnahme ergab die Berechnung für diejenigen Patienten, bei denen der PhQ-D-Test keine Depression erkennen ließ; diesen 657 Patienten wurden 86 derartige Medikamente verschrieben, die in 83,7% der Fälle regelmäßig eingenommen wurden. Von den 39 Patienten mit Major Depressionssyndrom wurden insgesamt 11 Medikamente eingenommen, und zwar zu 90,9% regelmäßig. Die 11 Patienten mit anderen

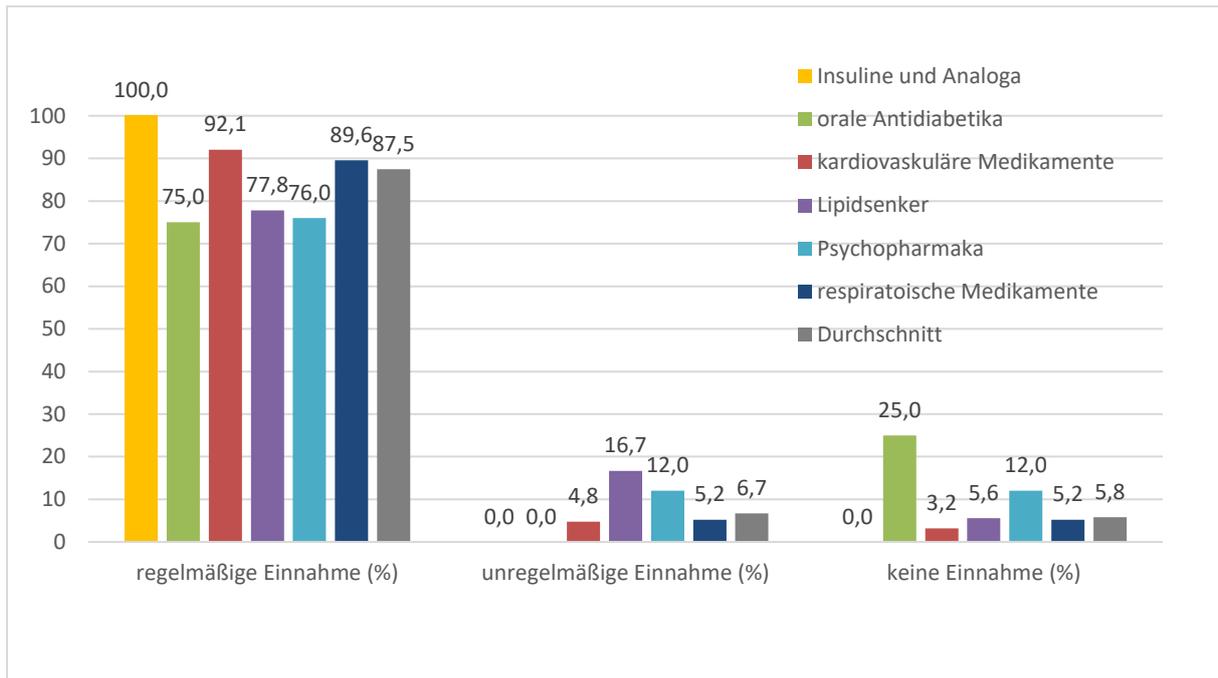
Depressionssyndromen führten die Einnahme von 4 Psychopharmaka stets regelmäßig durch (100%). 9,1% der Patienten mit Major Depressionssyndrom nahmen die ihnen verschriebenen Psychopharmaka unregelmäßig ein. Die Gruppe ohne Depressionssyndrom nahm die psychoaktiven Präparate in 8,1% der Fälle unregelmäßig und in ebenfalls 8,1% der Fälle gar nicht ein. Bei den Teilnehmern mit Paniksyndrom standen dem sowohl für die unregelmäßige als auch für die fehlende Einnahme jeweils Prozentsätze von 12% gegenüber. Ein Chi-Quadrat-Test für eine Kontingenztafel über alle beobachteten Kombinationen ergab einen p-Wert von 0,836.



**Abbildung 19B: Adhärenz zu Psychopharmaka in Abhängigkeit von Depressions- und Paniksyndrom.** Auswahl der Psychopharmaka (siehe Tabelle S1). Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken unterteilen die Patienten anhand des PhQ-D-Tests in „kein Depressionssyndrom“ (gelb), „andere Depressionssyndrome“ (grün), „Major Depressionssyndrom“ (rot) und „Paniksyndrom“ (lila)

Aufgrund der - im Verhältnis zur restlichen Kohorte - niedrigen Medikamentenadhärenz der Patienten mit Paniksyndrom wurde in Abbildung 19C die Adhärenz dieser Patienten zu allen in Tabelle S1 gelisteten Medikamenten für verschiedene Komorbiditäten untersucht. Zu beachten ist, dass dabei nur die Einnahmen der 54 Patienten mit Paniksyndrom herangezogen wurden, weswegen im Falle der Insuline nur zwei Medikamenteneinnahmen für die Berechnungen herangezogen wurden. Bei den anderen Antidiabetika waren es vier verschiedene Einnahmen, bei den kardiovaskulären Medikamenten 63, bei den Lipidsenkern 18, bei den Psychopharmaka 25, bei den respiratorischen Medikamenten 96, insgesamt somit 208 Medikamenteneinnahmen, auf denen die Berechnungen fußten. Es fiel ein hoher Anteil regelmäßiger Einnahmen bei den Insulinen (100%), kardiovaskulären Medikamenten (92,1%) und respiratorischen Medikamenten (89,6%) auf. Demgegenüber fiel der Anteil regelmäßiger Einnahmen bei den Lipidsenkern (77,8%), Psychopharmaka (76,0%) und anderen Antidiabetika (75%) geringer aus. Während bei den Insulinen und anderen Antidiabetika keine

unregelmäßige Einnahme stattfand, lag diese bei der kardiovaskulären Medikation bei 4,8%, bei der respiratorischen Medikation bei 5,2%, bei den Psychopharmaka bei 12,0% und bei den Lipidsenkern sogar bei 16,7%. Die Insuline wiesen mit 0% den geringsten Anteil an fehlender Einnahme auf. Dem folgten die kardiovaskulären (3,2%), respiratorischen (5,2%), Blutfett-senkenden (5,6%), psychoaktiven (12%) und oralen antidiabetischen Medikamente (25%). Eine entsprechende Kontingenztafel über die verschiedenen Medikamentenklassen ergab einen p-Wert von 0,374.

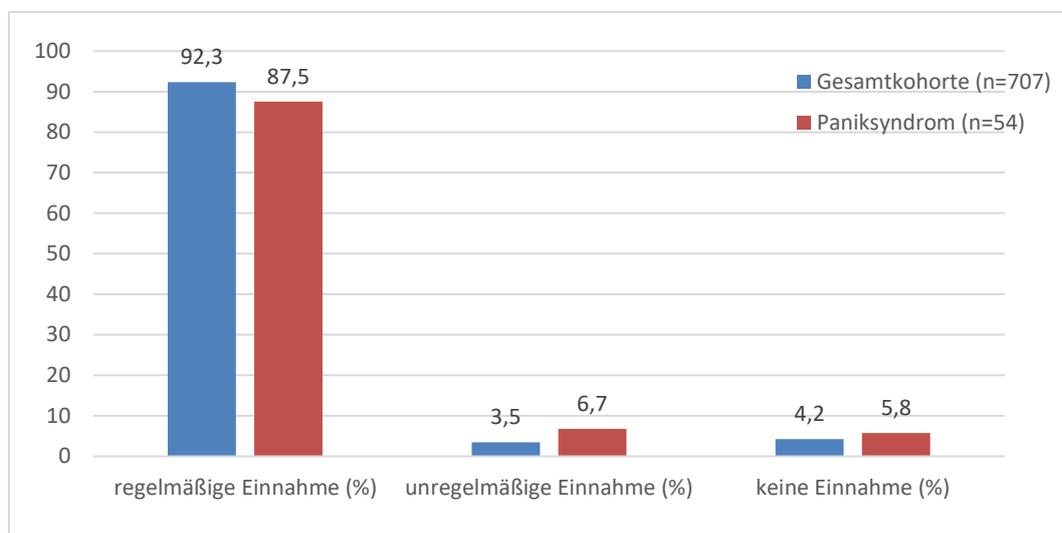


**Abbildung 19C: Adhärenz von Patienten mit Paniksyndrom.** Auswahl der 54 Patienten mit Paniksyndrom. Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken unterteilen die Patienten entsprechend ihrer Medikation in die in Tabelle S1 definierten Gruppen (gelb: Insuline, grün: orale Antidiabetika, rot: kardiovaskuläre Medikamente, lila: Lipidsenker, hellblau: Psychopharmaka, dunkelblau: respiratorische Medikamente, grau: Durchschnitt dieser Medikamentengruppen)

### Vergleich mit der Gesamtkohorte

Interessant erschien der Vergleich der Subgruppe mit Paniksyndrom mit der Gesamtkohorte, deren Adhärenz zu den verschiedenen Medikamentengruppen weiter unten (Tabelle 8) dargestellt wird. Da sich bei der Einnahme der Insuline schon bei der Gesamtkohorte eine regelmäßige Einnahme von 100% zeigte, musste folglich auch die Einnahme in der Gruppe mit Paniksyndrom 100% betragen. Dasselbe galt für die nicht regelmäßige Einnahme der Insuline und oralen Antidiabetika sowie die fehlende Einnahme der Insuline, die in all diesen Fällen 0% betrug. Ansonsten fiel die regelmäßige Einnahme bei den Patienten mit Paniksyndrom für alle Medikamentengruppen niedriger aus als in der

Gesamtkohorte. Ebenso hatte die Gruppe mit Paniksyndrom bei allen Medikamentengruppen einen höheren Anteil an unregelmäßigen Einnahmen. Was die fehlende Einnahme angeht, zeigte die Gesamtkohorte nur bei den Lipidsenkern einen höheren Prozentwert, und umgekehrt die Patienten mit Paniksyndrom bei allen anderen Medikamentengruppen ein weniger adhärentes Einnahmeverhalten. Um diese Ergebnisse zusammenzufassen, wurden die Einnahmen aller Medikamente der sechs Medikamentengruppen aus Tabelle S1 addiert. Verglich man die Einnahmen der Patienten mit Paniksyndrom (regelmäßige/unregelmäßige/fehlende Einnahme: 87,5%/6,7%/5,8%) mit den Einnahmen der gesamten Kohorte (92,3%/3,5%/4,2%), ergaben sich erwartungsgemäß bessere Adhärenzwerte für die Gesamtkohorte. Abbildung 19D stellt dies grafisch dar. Der Unterschied in den Verteilungen war statistisch signifikant ( $p=0,029$ ).



**Abbildung 19D: Vergleich der Adhärenz von Patienten mit Paniksyndrom und der Gesamtkohorte.** Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken unterscheiden zwischen den 707 Patienten der Gesamtkohorte (blau) und den 54 Patienten mit Paniksyndrom (rot). Die Adhärenz wurde anhand der Einnahme aller in Tabelle S1 definierten Gruppen und Medikamente ermittelt

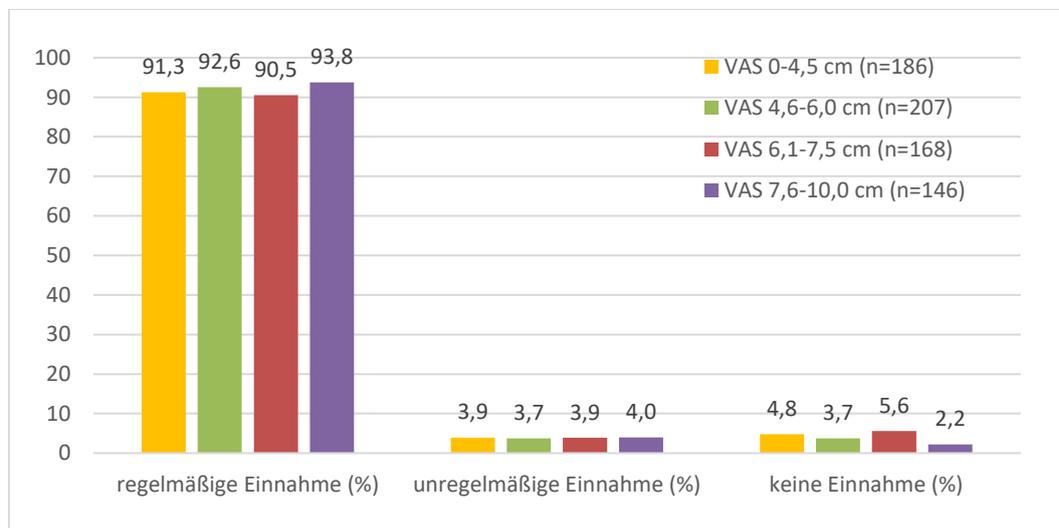
### Abhängigkeit von der Lebensqualität

Neben dem PhQ-D-Test wurde der EQ-5D-Test durchgeführt. In der vorliegenden Arbeit wurde die Visuelle Analog Skala (VAS) ausgewertet, die Teil dieses Tests ist und auf welcher die Teilnehmer ihre Lebensqualität eintragen konnten. Eine Markierung bei 0 cm entsprach der schlechtesten denkbaren und ein Kreuz bei 10 cm (100 mm) der bestmöglichen Lebensqualität. Der Durchschnittswert der 707 Patienten lag bei 5,8 cm.

Im Folgenden wurde die Einnahmehäufigkeit zu den langwirksamen respiratorischen Medikamenten, wie sie in Tabelle S1 beschrieben sind, betrachtet. Einerseits konnte man vier Gruppen mit möglichst

gleicher Teilnehmeranzahl bilden, wobei die Skala in vier unterschiedlich lange Abschnitte unterteilt wurde (Quartile). Bei dieser Vorgehensweise wurden u.U. Patienten weit auseinanderliegender Lebensqualität zusammengefasst. Andererseits konnte die Skala in vier Teilstücke von je 2,5 cm unterteilt werden, wobei angenommen werden konnte, dass die verschiedenen Gruppen nur Patienten mit ähnlicher Lebensqualität beinhalteten. In diesem Fall jedoch wich die Gruppenstärke der vier Gruppen erheblich voneinander ab.

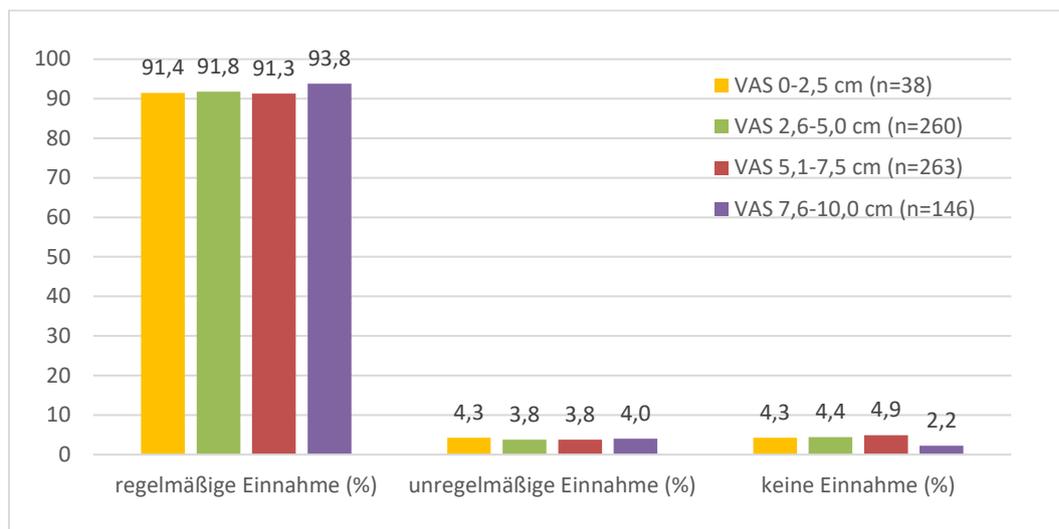
Zuerst wurde die Kohorte in vier Gruppen möglichst ähnlicher Teilnehmerzahl gegliedert. So entstand eine Gruppe mit 186 Teilnehmern, die ihr Kreuz zwischen 0 cm und 4,5 cm machten und dementsprechend eine schlechte Lebensqualität berichteten, gefolgt von 207 Patienten mit Werten zwischen 4,6 cm und 6,0 cm. Die dritte Gruppe gab ihre Lebensqualität zwischen 6,1 cm und 7,5 cm an und enthielt 168 Teilnehmer. Die letzte Gruppe, mit Werten von 7,6 cm bis 10 cm, bestand aus 146 Patienten, die ihren eigenen Angaben zufolge die beste Lebensqualität aufwiesen. Bezüglich der respiratorischen Medikamente zeigte sich keine statistisch signifikante ( $p=0,652$ ) Abhängigkeit der Einnahmemodi von der Lebensqualität (Abbildung 19E). Hierbei nahmen die Teilnehmer mit der höchsten Lebensqualität die Medikamente mit 93,8% am regelmäßigsten ein und verweigerten sie mit 2,2% am seltensten, wohingegen die unregelmäßige Einnahme bei 4,0% lag.



**Abbildung 19E: Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit von der Lebensqualität in Quartilen.** Auswahl der langwirksamen respiratorischen Medikamente (siehe Tabelle S1). Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken unterteilen die Patienten anhand der Angabe in Zentimeter auf einer VAS für die Lebensqualität. Der gelbe/grüne/rote/lila Balken entspricht einer Angabe in den Bereichen von 0-4,5cm/4,6-6,0cm/6,1-7,5cm/7,6-10cm. Es wurden vier Gruppen mit möglichst identischer Teilnehmerzahl gebildet (Quartile)

Alternativ wurde die Kohorte in vier gleich große Bereiche entsprechend den Angaben in Zentimeter unterteilt. 38 Teilnehmer machten ihre Markierung im Bereich von 0 cm bis 2,5 cm, 260 Teilnehmer

im Bereich von 2,6 cm bis 5,0 cm, 263 Teilnehmer im Bereich von 5,1 cm bis 7,5 cm, und 146 Teilnehmer im Bereich von 7,6 cm bis 10 cm. Es fiel die größere Gruppenstärke der beiden mittleren Felder von 2,6 cm bis 5,0 cm sowie 5,1 cm bis 7,5 cm im Vergleich mit den beiden anderen Bereichen auf; für diese sah eine höhere Teilnehmerzahl ihre Lebensqualität im Gebiet von 7,6 cm bis 10 cm als im Gebiet von 0 cm bis 2,5 cm. Dies spiegelte auch der Durchschnittswert von 5,8 cm wider, der leicht oberhalb der Mitte lag. Wiederum war in der vorliegenden Kohorte zu beobachten, dass die 146 Patienten mit der höchsten Lebensqualität die Medikation am häufigsten regelmäßig (93,8%) und am seltensten überhaupt nicht (2,2%) einnahmen. Die unregelmäßige Einnahme lag bei 4,0%. Die übrigen drei Gruppen verhielten sich ähnlich. Die Patienten der Lebensqualität von 0-2,5cm/2,6-5cm/5,1-7,5cm nahmen die respiratorischen Medikamente zu 91,4%/91,8%/91,3% regelmäßig, zu 4,3%/3,8%/3,8% unregelmäßig und zu 4,3%/4,4%/4,9% gar nicht ein (Abbildung 19F) ( $p=0,824$ ).

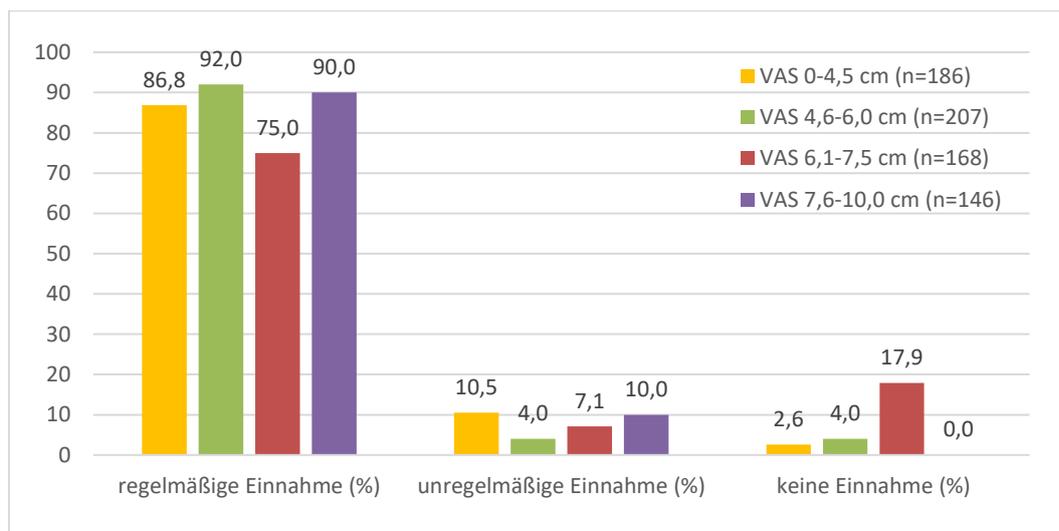


**Abbildung 19F: Adhärenz in Abhängigkeit zur respiratorischen Medikation von der Lebensqualität.** Auswahl der langwirksamen respiratorischen Medikamente (siehe Tabelle S1). Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken unterteilen die Patienten anhand der Angabe in Zentimeter auf einer VAS für die Lebensqualität. Der gelbe/grüne/rote/lila Balken entspricht einer Angabe in den Bereichen von 0-2,5cm/2,5-5,0cm/5,1-7,5cm/7,6-10cm. Es wurden vier Gruppen mit identischer Breite der Angabe auf der VAS gebildet

Die nächste Analyse behandelte die Frage, ob bei Patienten, denen Psychopharmaka verschrieben wurden, die Einnahmehäufigkeit dieser Medikamente von ihrer Lebensqualität abhing. Die Hypothese war, dass Patienten, die ihre Psychopharmaka regelmäßig einnahmen, eine höhere Lebensqualität aufwiesen, und dass umgekehrt Patienten, die eine hohe Lebensqualität aufwiesen, ihre Medikamente besonders regelmäßig nahmen.

Hierzu wurden wiederum die in Tabelle S1 gelisteten psychoaktiven Präparate herangezogen. Diese machten insgesamt 101 Verschreibungen aus. Zur Analyse der Lebensqualität wurde die VAS, wie

schon zuvor geschehen, so aufgeteilt, dass eine möglichst identische Zahl an Patienten entstand (Quartile). So bildeten sich vier Gruppen mit 186/207/168/146 Patienten entsprechend den Angaben in den Bereichen von 0-4,5cm/4,6-6,0cm/6,1-7,5cm/7,6-10cm. Es zeigte sich (Abbildung 19G), dass in der Gesamtkohorte (n=707) Patienten, die eine Lebensqualität im unteren Mittel (4,6-6,0cm) angaben, die Medikamente am öftesten regelmäßig einnahmen (92,0%). Sie wiesen einen Anteil von je 4,0% bei den unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen auf. Die Teilnehmer im oberen Mittel (6,1-7,5cm) nahmen Psychopharmaka zu 75,0% regelmäßig, zu 7,1% unregelmäßig und zu 17,9% gar nicht ein. Die Patienten, die ihre Lebensqualität im Bereich von 7,6 cm bis 10 cm angaben, nahmen die verschriebenen Psychopharmaka zu 90,0% regelmäßig und zu 10,0% unregelmäßig ein. Die Patienten dagegen, die ihre Lebensqualität im Bereich von 0 cm bis 4,5 cm angaben, nahmen die Medikamente zu 86,8% regelmäßig, zu 10,5% unregelmäßig und in 2,6% der Fälle gar nicht. Die Verteilung der Medikamenteneinnahme unterschied sich zwischen den vier Quartilsgruppen der Lebensqualität (p=0,0351). Ein systematischer Zusammenhang ließ sich nicht erkennen.



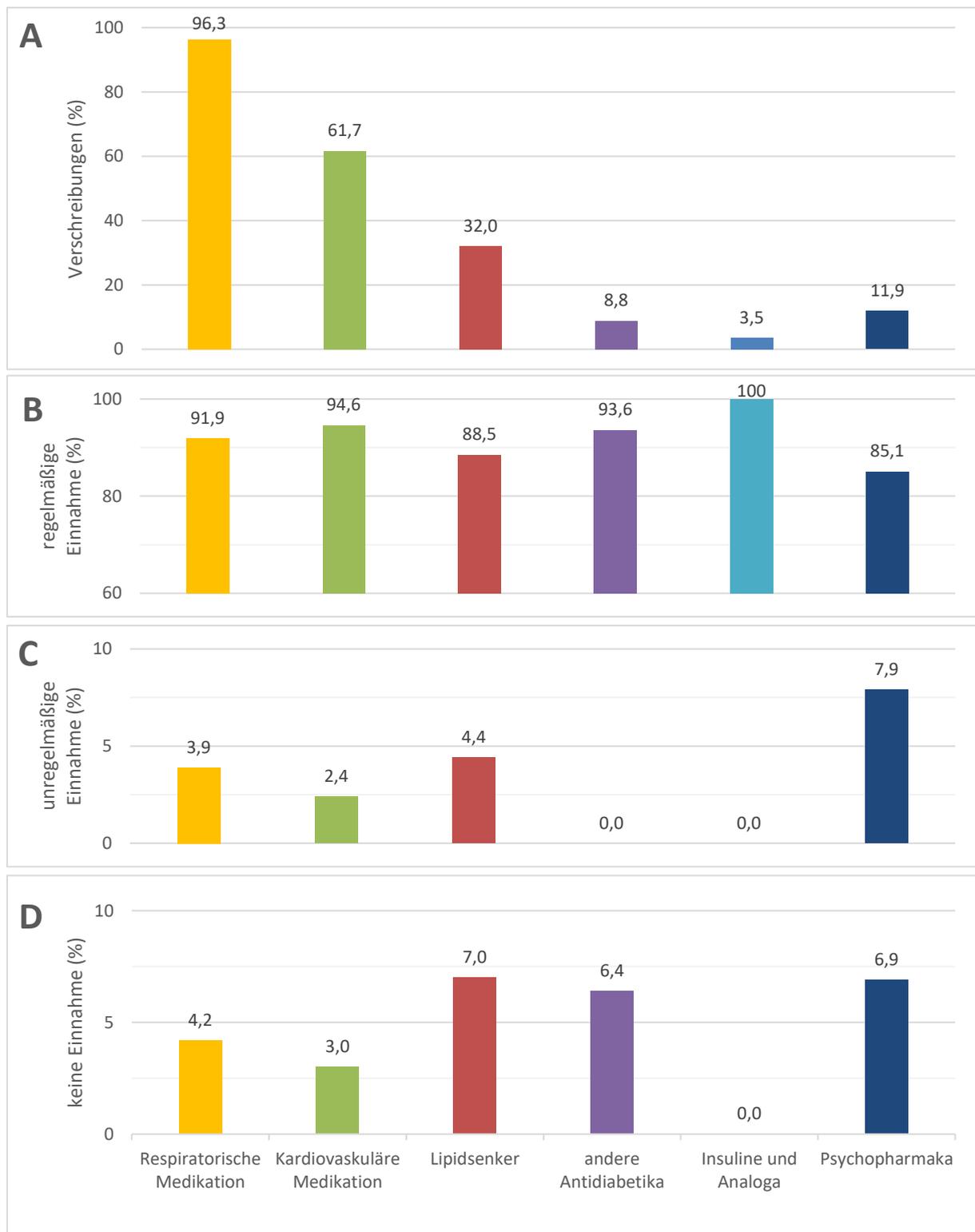
**Abbildung 19G: Adhärenz zu Psychopharmaka in Abhängigkeit von der Lebensqualität in Quartilen.** Die Auswahl der Psychopharmaka erfolgte gemäß Tabelle S1. Die regelmäßigen, unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen sind entlang der horizontalen Achse und die Prozentsätze entlang der vertikalen Achse angeordnet. Die verschiedenfarbigen Balken unterteilen die Patienten anhand der Angabe in Zentimeter auf einer VAS für die Lebensqualität. Der gelbe/grüne/rote/lila Balken entspricht einer Angabe im Bereich von 0-4,5cm/4,6-6,0cm/6,1-7,5cm/7,6-10cm. Es wurden vier Gruppen mit möglichst ähnlicher Teilnehmerzahl gebildet

#### 4.2.11 Gegenüberstellung der verbreitetsten/relevantesten sechs Medikamentengruppen

Tabelle 8 und Abbildung 20 informieren über die Einnahmegewohnheiten der 6 verschiedenen in Tabelle S1 aufgeführten Medikamentengruppen. Abbildung 20A zeigt, wie viele der Patienten Medikamente gegen bestimmte Erkrankungen erhielten. Zu diesen Krankheitsbildern gehören neben respiratorischen und kardiovaskulären Erkrankungen auch die Fettstoffwechselstörungen, Blutzuckererkrankungen und psychiatrischen Erkrankungen. Da es sich um eine COPD-Kohorte handelte, war der Anteil der Patienten, die respiratorische Medikamente verschrieben hatten, am höchsten (96,3%). 61,7% der Patienten nahmen kardiovaskuläre Medikamente, 32,0% Lipidsenker, 3,5% Insuline oder deren Analoga, 8,8% andere Antidiabetika und 11,9% Psychopharmaka ein. Abbildung 20B illustriert die regelmäßige, 20C die unregelmäßige und 20D die fehlende Einnahme dieser Medikamentengruppen, Tabelle 8 beinhaltet die entsprechenden Zahlenwerte. Welche Präparate den sechs verschiedenen Medikamentengruppen (Tabelle S1) zugeordnet wurden, wird im Kapitel „5.4. Klassifikation der Medikation“ erklärt.

	Respiratorische Medikation	Kardiovaskuläre Medikation	Lipidsenker	Andere Antidiabetika	Insuline und Analoge	Psychopharmaka
	<i>n=681</i>	<i>n=436</i>	<i>n=226</i>	<i>n=62</i>	<i>n=25</i>	<i>n=84</i>
davon Männer/Frauen	n=417/264	n=284/152	n=163/63	n=50/12	n=22/3	n=41/43
Verschreibungen (%)	96,3	61,7	32	8,8	3,5	11,9
davon Männer/Frauen	59,0/37,3	40,2/21,5	23,1/8,9	7,1/1,7	3,1/0,4	5,8/6,1
regelmäßige Einnahme (%)	91,9	94,6	88,5	93,6	100	85,1
davon Männer/Frauen	92,8/90,6	94,0/95,8	89,1/87,1	95,2/86,7	100/100	85,7/84,6
unregelmäßige Einnahme (%)	3,9	2,4	4,4	0	0	7,9
davon Männer/Frauen	3,7/4,1	2,6/2,1	3,6/6,5	0/0	0/0	2,0/13,5
keine Einnahme (%)	4,2	3	7	6,4	0	6,9
davon Männer/Frauen	3,5/5,4	3,4/2,1	7,3/6,5	4,8/13,3	0/0	12,2/1,9

**Tabelle 8: Prozentsätze der Medikamenteneinnahme gegen COPD und andere Erkrankungen.** Die Tabelle zeigt in der ersten Zeile die verschiedenen Medikamentenklassen und darunter die Anzahl an Patienten, die derartige Medikamente verschrieben hatten (siehe Tabelle S1). In den folgenden Zeilen sieht man die Verschreibungen insgesamt, die regelmäßigen Einnahmen, unregelmäßigen Einnahmen und fehlenden Einnahmen in Prozent. Alle Angaben sind mit dem Anteil an Männern und Frauen, der jeweils darunter steht, versehen



**Abbildung 20: Adhärenz zu den verschiedenen Medikamentengruppen.** Abbildung 20 ist in vier Teilbereiche gegliedert. Teilbild A zeigt die Prozentsätze an Verschreibungen insgesamt. Teilbild B beschreibt die regelmäßigen, Teilbild C die unregelmäßigen und Teilbild D die fehlenden Einnahmen. Die verschiedenfarbigen Balken entlang der horizontalen Achse geben Auskunft über die jeweils betrachtete Medikamentengruppe. Entsprechend der Einteilung in Tabelle S1 stehen die gelben Balken für respiratorische Medikamente, die grünen Balken für kardiovaskuläre Medikamente, die roten Balken für Lipidsenker, die lila Balken für orale Antidiabetika, die hellblauen Balken für Insuline und deren Analoga, und die dunkelblauen Balken für Psychopharmaka. Die vertikalen Achsen geben die Prozentsätze der Einnahmen an. Man beachte, dass auf der vertikalen Achse unterschiedliche Skalen angewandt wurden

Zusammenfassend ließ sich eine hohe Adhärenz in Form von regelmäßiger Einnahme besonders bei den kardiovaskulären Medikamenten (94,6%), Insulinen (100%) und anderen Antidiabetika (93,6%) beobachten. Psychopharmaka (85,1%) und Lipidsenker (88,5%) wurden dagegen weniger oft regelmäßig eingenommen und zeigten auch höhere Häufigkeiten komplett fehlender Einnahme. Die respiratorische Medikation (91,9%) befand sich im Mittelfeld. Berechnete man, ob diese Werte signifikante Unterschiede zeigten, indem man eine Kontingenztafel (6x3) anwendete, bei der die Einnahmemodi der einzelnen Erkrankungen gegeneinander aufgetragen wurden, ergab sich ein p-Wert von 0,004. Somit bestanden Unterschiede zwischen den Medikamenten für verschiedene Komorbiditäten, die auch Abbildung 20 visuell zu entnehmen sind. Unterschiede zwischen den Geschlechtern wurden dabei nicht berücksichtigt, da sie in einer zweidimensionalen Tabelle nicht darstellbar waren und die Anzahlen einzelner Medikamente für eine Analyse zu klein geworden wären.

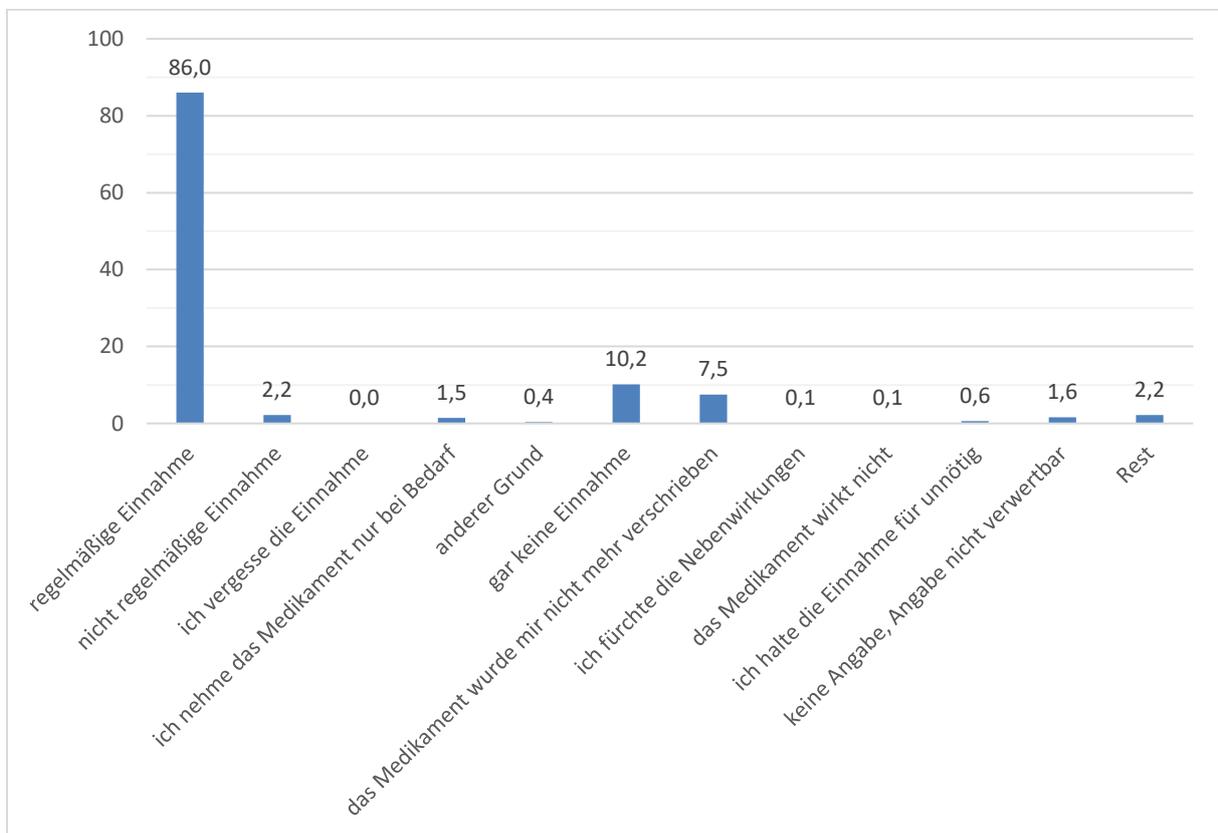
#### 4.2.12 Gründe für die nicht regelmäßige und fehlende Einnahme nicht-respiratorischer Medikamente

Mithilfe des in dieser Studie angewandten Fragebogens konnte die Auswertung der Medikamentenadhärenz über sämtliche dem Patienten verschriebenen Medikamente noch detaillierter erfolgen. So konnten die Einnahmegewohnheiten nicht nur auf den Ebenen von regelmäßiger, unregelmäßiger und fehlender Einnahme analysiert werden, sondern auch Gründe für Abweichungen einbezogen werden. Diese Form der Auswertung wurde für die langwirksamen respiratorischen Medikamente im Kapitel „4.2.4. Gründe für die nicht regelmäßige und fehlende Einnahme von respiratorischen Medikamenten“ bereits durchgeführt. Zum Vergleich wurde sie ebenfalls für die kardiovaskuläre Medikation, Lipidsenker, Antidiabetika, Insuline und Insulinanaloge sowie Psychopharmaka durchgeführt.

##### 4.2.12.1 Kardiovaskuläre Medikation

Die näheren Gründe für das Einnahmeverhalten bei allen in Tabelle S1 aufgelisteten kardiovaskulären Medikamenten sind in Abbildung 21 visualisiert. 86,0% der Patienten notierten eine „regelmäßige Einnahme“. Eine „nicht regelmäßige Einnahme“ wurde von 2,2% der Patienten angegeben, wobei 0% „ich vergesse die Einnahme“, 1,5% „ich nehme das Medikament nur bei Bedarf“ und 0,4% „anderer Grund“ ankreuzten, hierbei stand freier Raum zur Erläuterung dieses Grunds zur Verfügung. Diese

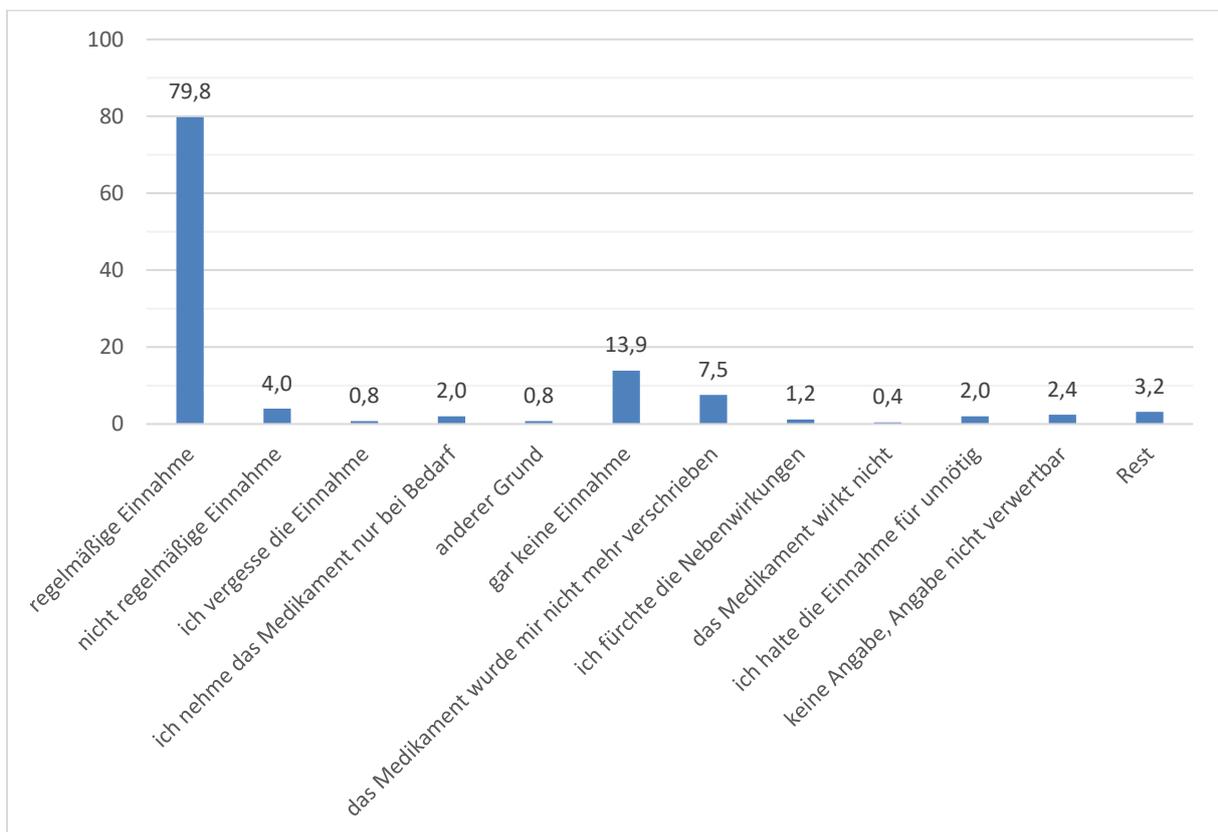
Gründe wurden im Kapitel „4.2.5. Kommentare der Patienten zur nicht regelmäßigen Einnahme“ näher analysiert. „Gar keine Einnahme“ gaben 10,2% der Patienten an. 7,5% der Patienten berichteten, das Medikament sei ihnen „nicht länger verschrieben“ worden, 0,1%, sie „fürchteten die Nebenwirkungen“, 0,1%, „das Medikament wirke nicht“, 0,6% hielten „die Einnahme für unnötig“ und die verbleibenden Patienten, die „gar keine Einnahme“ angaben, begründeten dies nicht weiter. Es sei nochmals darauf hingewiesen, dass die Antwortmöglichkeit „das Medikament wurde mir nicht mehr länger verschrieben“ aus Gründen der Vollständigkeit mit aufgelistet, aber bei allen anderen Analysen ausgeschlossen wurde, da es sich hierbei nicht um Inadhärenz handelte. 2,2% der Teilnehmer gaben zwar an, die Medikamente „nicht regelmäßig“ oder „gar nicht“ einzunehmen, erläuterten dies aber nicht weiter. Dies wird in Abbildung 21 unter „Rest“ aufgeführt. In 1,6% der Fälle wurde entweder gar keine oder eine sich selbst widersprechende Aussage getroffen (siehe 3.5.4.).



**Abbildung 21: Adhärenz zu kardiovaskulären Medikamenten.** Die Medikation bezieht sich auf die kardiovaskulären Wirkstoffe, die in Tabelle S1 dargestellt sind. Auf der horizontalen Achse sind sämtliche Antworten, die den Patienten bei den Hauptfragen zu Verfügung standen, aufgelistet. Die vertikale Achse zeigt die Prozentsätze, zu welchen diese Antworten ausgewählt wurden

#### 4.2.12.2 Lipidsenker

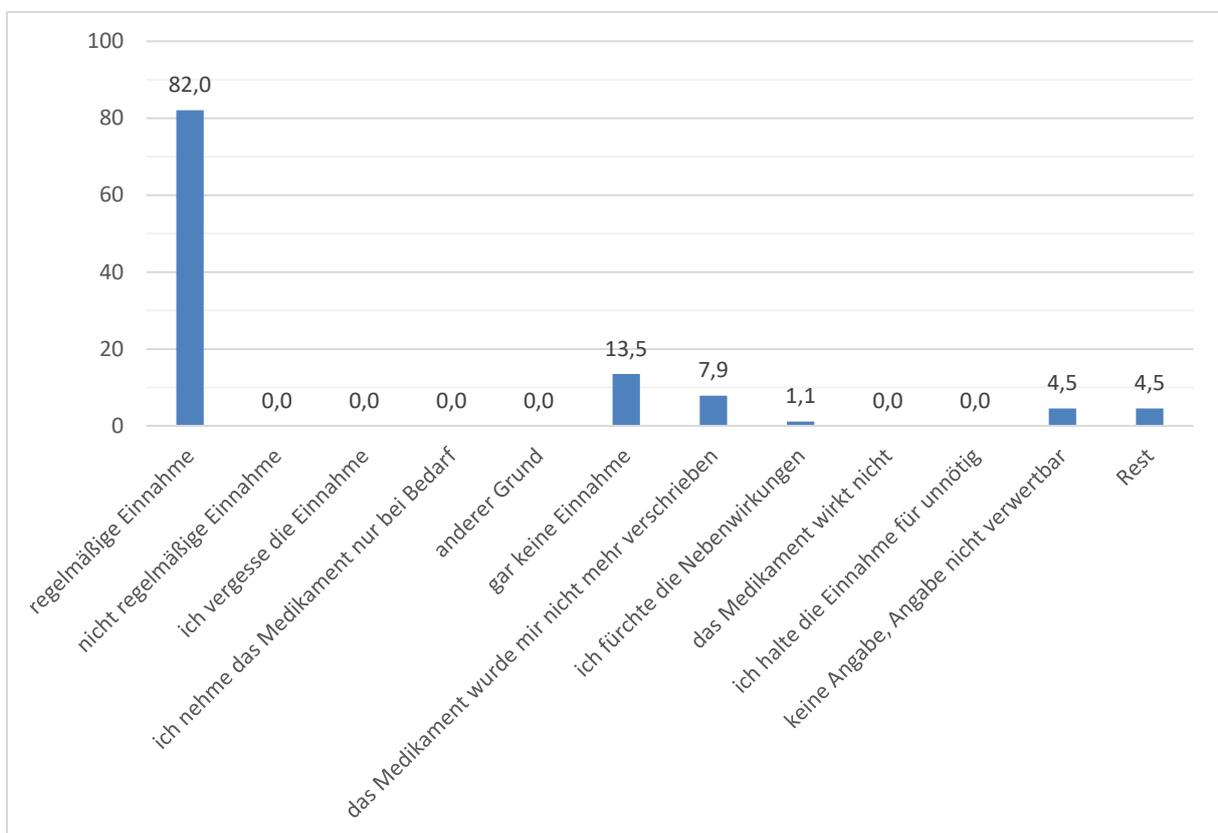
In Abbildung 22 sind die Gründe für die regelmäßige, nicht regelmäßige oder fehlende Einnahme bei allen in Tabelle S1 aufgelisteten Lipidsenkern dargestellt. 79,8% der Teilnehmer gaben an, die ihnen verschriebenen Lipidsenker regelmäßig zu sich zu nehmen. Eine „nicht regelmäßige Einnahme“ wurde von 4,0% der Patienten angegeben, wobei 0,8% „ich vergesse die Einnahme“, 2,0% „ich nehme das Medikament nur bei Bedarf“ und 0,8% „anderer Grund“ ankreuzten; hierbei stand freier Raum zur Erläuterung dieses Grunds zur Verfügung (siehe 4.2.5.). „Gar keine Einnahme“ gaben 13,9% der Patienten an. 7,5% der Patienten berichteten, das Medikament sei ihnen „nicht länger verschrieben“ worden, 1,2% sie „fürchteten die Nebenwirkungen“, 0,4% „das Medikament wirke nicht“, und 2,0% hielten „die Einnahme für unnötig“. 3,2% der Antworten betrafen entweder eine unregelmäßige oder eine fehlende Einnahme, die nicht weiter erklärt wurde und in Abbildung 22 unter „Rest“ vermerkt wurde. In 2,4% der Fälle wurde gar kein Kreuz oder eine Angabe gemacht, die sich selbst widersprach (siehe 3.5.4.).



**Abbildung 22: Adhärenz zu Lipidsenkern.** Die Medikation bezieht sich auf die blutfettsenkenden Medikamente, die in Tabelle S1 dargestellt sind. Auf der horizontalen Achse sind sämtliche Antworten, die den Patienten bei den Hauptfragen zu Verfügung standen, aufgelistet. Die vertikale Achse zeigt die Prozentsätze, zu welchen diese Antworten ausgewählt wurden

#### 4.2.12.3 Andere Antidiabetika

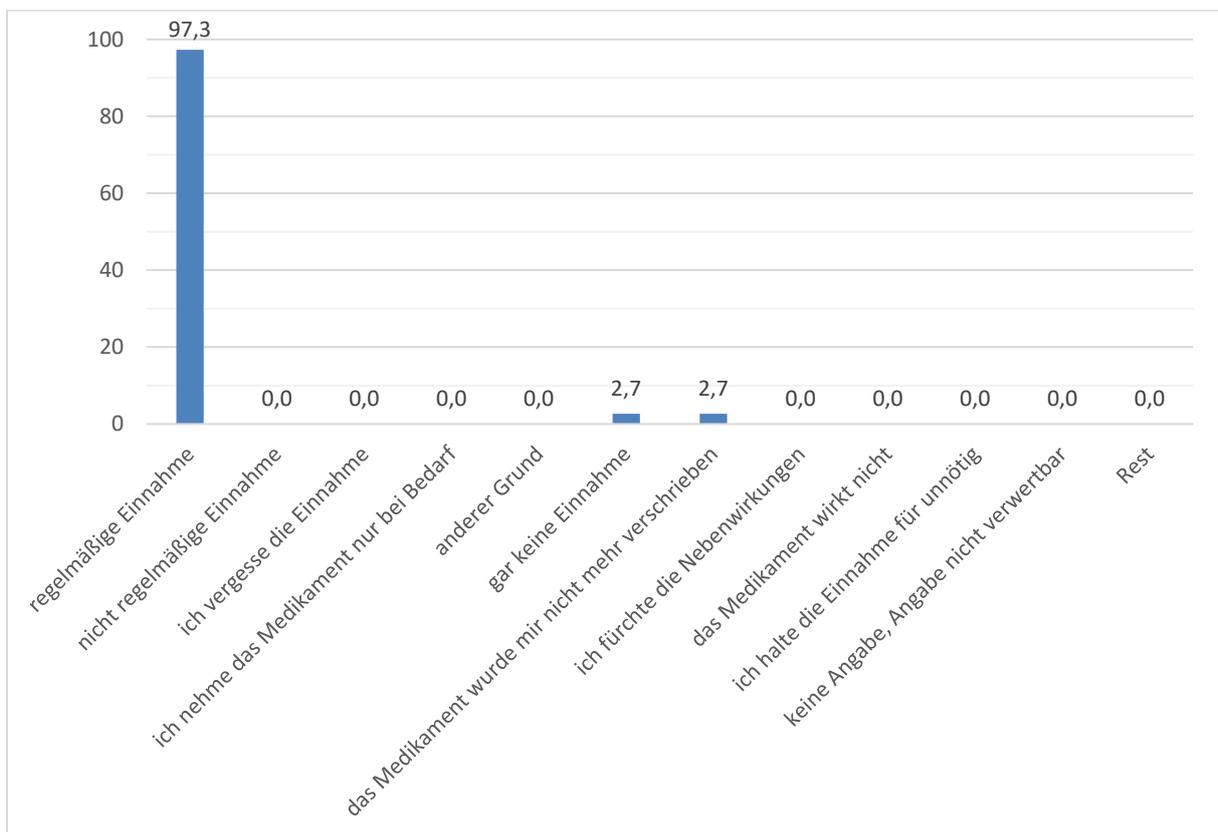
In Abbildung 23 wurden die Gründe für die regelmäßigen, nicht regelmäßigen und fehlenden Einnahmen bei allen in Tabelle S1 aufgelisteten oralen Antidiabetika dargestellt. 82,0% der Patienten nahmen die oralen Antidiabetika regelmäßig. Eine „nicht regelmäßige Einnahme“ wurde von keinem der Patienten angegeben, weswegen auch die Angaben „ich vergesse die Einnahme“, „ich nehme das Medikament nur bei Bedarf“ und „anderer Grund“ entfallen. „Gar keine Einnahme“ gaben 13,5% der Patienten an. 7,9% der Patienten berichteten, das Medikament sei ihnen „nicht länger verschrieben“ worden, 1,1%, sie „fürchteten die Nebenwirkungen“, 0%, „das Medikament wirke nicht“, und ebenfalls 0% hielten „die Einnahme für unnötig“. Weitere 4,5% gaben lediglich eine fehlende Einnahme an, ohne diese weiter zu erklären. Dies fand unter „Rest“ Eingang in Abbildung 23. In 4,5% der Fälle wurde entweder gar keine Antwort oder aber eine nicht verwertbare Antwort gegeben.



**Abbildung 23: Adhärenz zu anderen Antidiabetika.** Die Medikation bezieht sich auf die Antidiabetika, die nicht zu den Insulinen oder Insulinanaloga gehören und in Tabelle S1 dargestellt sind. Auf der horizontalen Achse sind sämtliche Antworten, die den Patienten bei den Hauptfragen zu Verfügung standen, aufgelistet. Die vertikale Achse zeigt die Prozentsätze, zu welchen diese Antworten ausgewählt wurden

#### 4.2.12.4 Insuline und Insulinanaloga

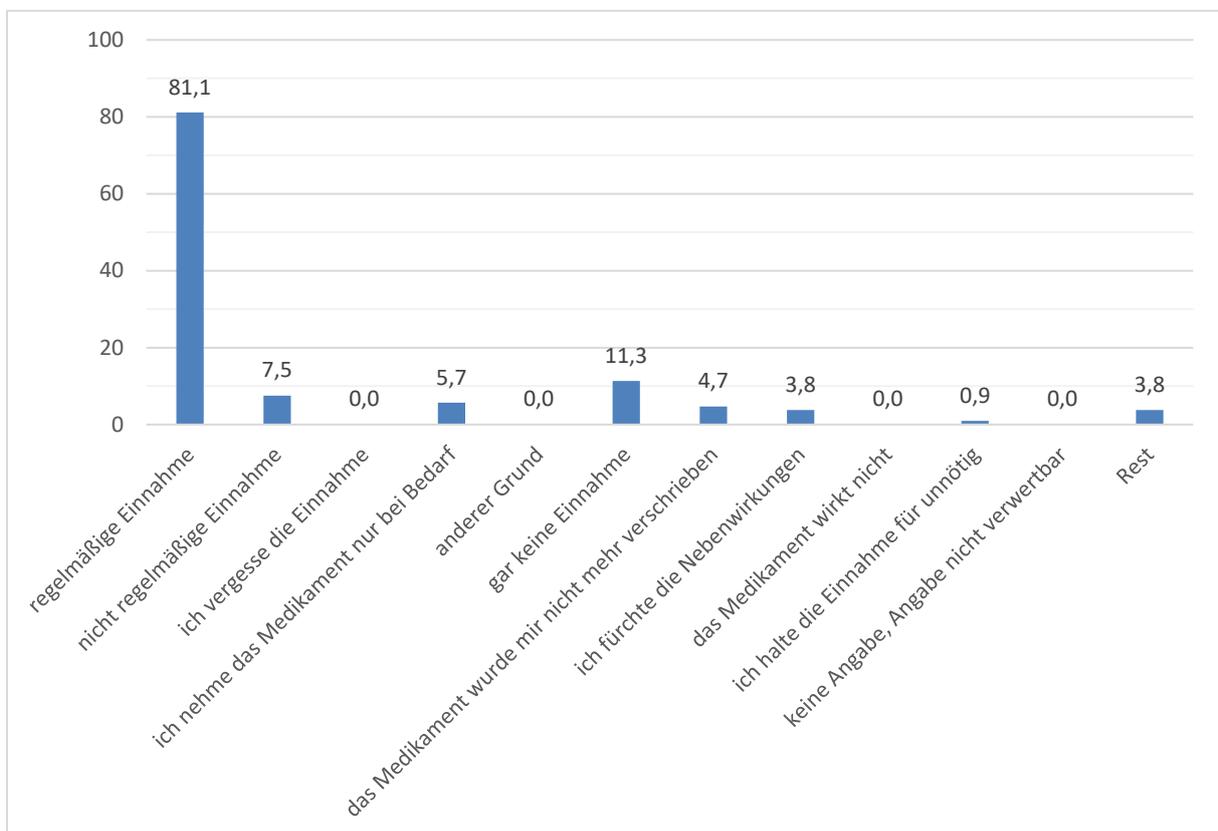
In Abbildung 24 wurden die Gründe für die regelmäßigen, nicht regelmäßigen und fehlenden Einnahmen bei allen in Tabelle S1 aufgelisteten Insulinen und Insulinanaloga dargestellt. Eine „regelmäßige Einnahme“ wurde in 97,3% der Fälle angegeben. Eine „nicht regelmäßige Einnahme“ wurde von keinem der Patienten angegeben. „Gar keine Einnahme“ gaben 2,7% der Patienten an. Eben diese 2,7% der Patienten berichteten, das Medikament sei ihnen „nicht länger verschrieben“ worden. Hier sei nochmals darauf hingewiesen, dass die Antwortmöglichkeit „das Medikament wurde mir nicht mehr länger verschrieben“ aus Gründen der Vollständigkeit mit aufgelistet, aber bei allen anderen Analysen ausgeschlossen wurde, da es sich hierbei nicht um Inadhärenz handelt. So erklärt sich, dass bei den übrigen Berechnungen zur Adhärenz zu den Insulinen eine regelrechte Adhärenz von 100% berichtet wurde, welche von der hier angegebenen Adhärenz abweicht. Die Antworten „fürchte die Nebenwirkungen“, „das Medikament wirke nicht“ und „die Einnahme sei unnötig“ hielt keiner der Teilnehmer für zutreffend.



**Abbildung 24: Adhärenz zu Insulinen und Insulinanaloga.** Die Medikation bezieht sich auf die Insuline und Insulinanaloga, die in Tabelle S1 dargestellt sind. Auf der horizontalen Achse sind sämtliche Antworten, die den Patienten bei den Hauptfragen zu Verfügung standen, aufgelistet. Die vertikale Achse zeigt die Prozentsätze, zu welchen diese Antworten ausgewählt wurden

#### 4.2.12.5 Psychopharmaka

In Abbildung 25 sind die Gründe für regelmäßige, nicht regelmäßige und fehlende Einnahme bei allen in Tabelle S1 aufgelisteten Psychopharmaka dargestellt. Eine „regelmäßige Einnahme“ wurde in 81,1% der Fälle angegeben. Eine „nicht regelmäßige Einnahme“ wurde von 7,5% der Patienten angegeben, wobei 0% „ich vergesse die Einnahme“, 5,7% „ich nehme das Medikament nur bei Bedarf“ und ebenfalls 0% „anderer Grund“ ankreuzten. „Gar keine Einnahme“ gaben 11,3% der Patienten an. 4,7% der Patienten berichteten, das Medikament sei ihnen „nicht länger verschrieben“ worden, 3,8%, sie „fürchteten die Nebenwirkungen“, 0%, „das Medikament wirke nicht“, 0,9%, sie hielten „die Einnahme für unnötig“, und die verbleibenden Patienten, die „gar keine Einnahme“ angaben, begründeten dies nicht weiter. In 3,8% der Fälle wurde zwar eine unregelmäßige oder fehlende Einnahme angegeben, diese aber nicht näher erläutert. Diese Angaben gingen in Abbildung 25 unter „Rest“ ein.



**Abbildung 25: Adhärenz zu Psychopharmaka.** Die Medikation bezieht sich auf die Psychopharmaka, die in Tabelle S1 dargestellt sind. Auf der horizontalen Achse sind sämtliche Antworten, die den Patienten bei den Hauptfragen zu Verfügung standen, aufgelistet. Die vertikale Achse zeigt die Prozentsätze, zu welchen diese Antworten ausgewählt wurden

#### 4.2.13 Vergleich mit MMAS-4 nach Morisky

Wenn man die Medikamentenadhärenz, die in der vorliegenden Arbeit gefunden wurde, mit den Adhärenzdaten anderer Veröffentlichungen vergleichen will, muss man herausfinden, inwieweit die jeweils angewendeten Fragebögen als Messinstrumente der Adhärenz vergleichbar sind. Mögliche Unterschiede sind das Spektrum und die Details der eingeschlossenen Medikamente sowie der Antwortmöglichkeiten der Fragebögen. Um wenigstens orientierungsweise eine Beziehung zu Literaturdaten herzustellen, wurde versucht, den hier verwendeten Fragebogen so auszuwerten, dass er sich mit anderen geläufigen Tools zur Abschätzung von Medikamentenadhärenz vergleichen ließ. Als Vergleichsinstrument wurde die 4-item Morisky Medication Adherence Scale gewählt, da bei ihr am ehesten eine Übertragung möglich war [Morisky, Green et al. 1986]. Die Morisky-Skala wurde ursprünglich für Patienten mit essenzieller Hypertonie entwickelt und in der Folge modifiziert [Morisky, Ang et al. 2008] und auf andere Krankheiten übertragen [Ágh, Inotai et al. 2011, Fischer, Wimmer et al. 2013], sowie in verschiedenen Sprachen validiert [Arnet, Metaxas et al. 2015]. Tabelle 9 zeigt, welche Fragen des in der vorliegenden Studie angewandten Fragebogens am ehesten den Fragen der MMAS-4 entsprechen. Wichtig ist, dass sich im Morisky-Fragebogen die 4 angegebenen Antwortmöglichkeiten nicht ausschließen, während in der gegenwärtigen Studie die Patienten aufgefordert waren, zwischen den Alternativen zu wählen.

Morisky MMAS-4	COSYCONET
Do you ever forget to take your medicine?	21: „ich vergesse die Einnahme“
Are you careless at times about taking your medicine?	
When you feel better do you sometimes stop taking your medicine?	34: „ich halte die Einnahme für unnötig“
Sometimes if you feel worse when you take the medicine do you stop taking it?	32: „ich fürchte die Nebenwirkungen“

**Tabelle 9: Übertragbarkeit der Antwortmöglichkeiten.** Die linke Spalte zeigt die vier Fragen der MMAS-4. In der rechten Spalte sind die Fragen des in der vorliegenden Untersuchung angewandten Fragebogens aufgelistet, die denen der MMAS-4 am nächsten kamen

Die Daten der vorliegenden Studie wurden zum Zweck des Vergleichs in folgender Weise ausgewertet. Für jeden Patienten wurden entweder die respiratorischen Medikamente oder alle Medikamente aus Tabelle S1 oder alle Medikamente überhaupt, die vom einzelnen Patienten angegeben wurden, ausgewertet. Für jedes der Medikamente wurde auf vollständige Adhärenz geprüft, das heißt nur die Antwortmöglichkeit „regelmäßige Einnahme“ wurde zugelassen. Wenn man für alle respiratorischen Medikamente der Tabelle S1 vollständige Adhärenz forderte, ergab dies, dass 83,3% der Patienten dem

gerecht wurden. 76,5% aller Patienten gaben an, die Medikamente, die in Tabelle S1 enthalten sind und ihnen gleichzeitig verschrieben wurden, immer korrekt einzunehmen. Wurde nach der immer regelmäßigen Einnahme aller Medikamente einer Person gefragt, konnten dies nur 18,2% der Patienten bestätigen. Wenn man für die drei Medikamentensätze jeweils mindestens 80% Angaben regelmäßiger Einnahme forderte, ergaben sich Prozentsätze von 84,3%, 86,3% und 56,3% (respiratorische Medikamente/alle Medikamente aus Tabelle S2/alle Medikamente). Forderte man nur 60 % vollständige Adhärenz, ergaben sich Prozentsätze von 88,0%, 93,2% und 88,3%. Forderte man nur 40 % vollständige Adhärenz, ergaben sich Prozentsätze von 94,1%, 97,3% und 97,9%. Forderte man schließlich nur noch 20 % vollständige Adhärenz, ergaben sich Prozentsätze von 95,2%, 98,4% und 99,6%. In diesen Auswertungen wurden die Modifikationen der Einnahme („nicht regelmäßig“ u.ä.) nicht berücksichtigt, da nicht klar war, wie sie einzubringen waren.

Die Prozentsätze sind der Übersicht halber in Tabelle 10 dargestellt. 100% Adhärenz entsprach zweifellos einem Wert 4 (vollständige Adhärenz) auf der Morisky-Skala. Die anderen Bereiche, die durch die Abschnittspunkte 80, 60, 40, 20 % gegeben sind, können versuchsweise den Werten 0-3 auf der Morisky-Skala zugeordnet werden. Hierfür könnte die Arbeit von Agh et al. relevant sein, die mittels des MMAS-4 nach respiratorischer Medikation fragten. Hierbei zeigten 58,2% der Patienten mit 4 oder 3 Punkten eine hohe Adhärenz, und 41,8% mit 2, 1 oder 0 Punkten eine geringe oder gar keine Adhärenz [Ágh, Inotai et al. 2011].

In der vorliegenden Arbeit, die nach jedem einzelnen Medikament eines Patienten fragte, entspräche das einer Adhärenz zu über 80 % der vom Patienten angegebenen respiratorischen Medikamente. Die Adhärenzwerte in der vorliegenden Studie bleiben auch bei dieser alternativen Auswertung hoch. Umgekehrt wird klar, dass ein unspezifisches Fragen, welches dem Patienten Interpretationsspielraum lässt, in Kombination mit einer Auswertung, bei der bereits die Inadhärenz zu einem einzigen Medikament unter mehreren Medikamenten als Inadhärenz insgesamt gewertet wird, zu niedrigen Adhärenzwerten führt. Diese niedrigen Werte müssen nicht zwingend klinisch relevant sein, vor allem nicht, wenn es Überlappungen in den Wirkmechanismen zwischen den Medikamenten gibt.

Adhärenz in %	Respiratorische Medikamente aus Tabelle S1	Alle Medikamente aus Tabelle S1	Alle Medikamente
100%	83,3	76,5	18,2
100-80%	84,3	86,3	56,3
100-60%	88,0	93,2	88,3
100-40%	94,1	97,3	97,9
100-20%	95,2	98,4	99,6

**Tabelle 10: Adhärenz in Abhängigkeit von der Anzahl der eingeschlossenen Medikamente.** Dargestellt wurde der prozentuale Anteil der Patienten, die eine bestimmte Auswahl an Medikamenten zu einem gewissen Anteil regelmäßig einnahmen. Die Werte wurden für die in Tabelle S1 aufgeführten respiratorischen Medikamente, für alle in Tabelle S1 aufgeführten Medikamente, sowie für alle überhaupt von den Patienten angegebenen Medikamenten aufgelistet. In den Zeilen wurden untereinander die Adhärenzwerte für 100%/100-80%/100-60%/100-40%/100-20% angegeben

#### 4.3 Auswertung der Zusatzfragen

Im Anhang (Kapitel 8.3) können die Zusatzfragen und deren Antwortmöglichkeiten eingesehen werden. Im Folgenden wird ihre Auswertung erläutert. Analog zur Analyse der Hauptfragen konnte auch hier der prozentuale Anteil einer Antwort an allen Antworten einer Fragengruppe berechnet werden. Bei den Hauptfragen hatte ein Patient oft mehr als ein Medikament verschrieben, was bedeutete, dass ein Patient auch mehr als eine Antwort geben konnte. Dies war bei den Zusatzfragen anders. Jedem Teilnehmer wurde jede der vier Zusatzfragen nur einmal gestellt. Allerdings wurde verhältnismäßig oft beobachtet, dass die Patienten bei einer Frage mehrere Kreuze machten und somit keine Auswertung möglich war. Zudem kam es vor, dass gar nichts angekreuzt wurde. Diese nicht verwertbaren oder fehlenden Angaben werden im Folgenden unter „keine / uneindeutige Antwort“ gelistet.

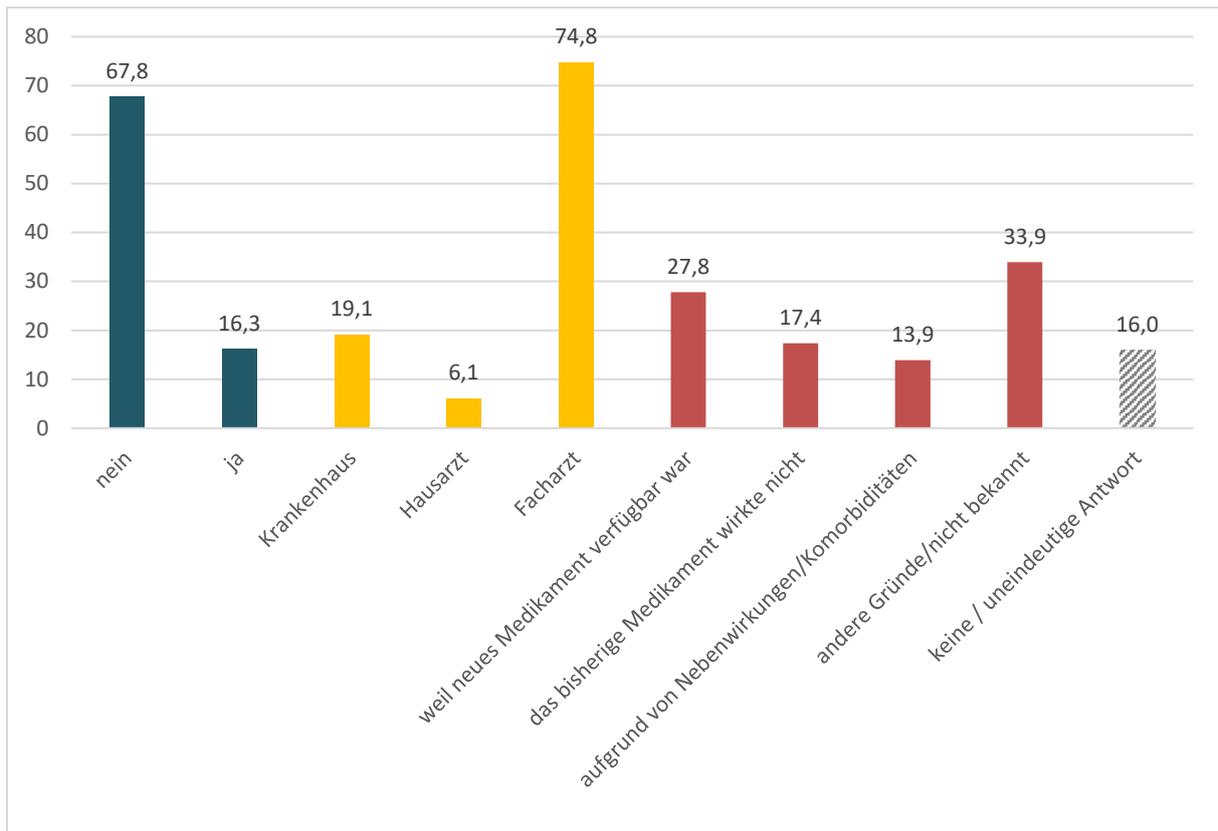
##### 4.3.1 Zusatzfrage 1 („Umstellung überhaupt“)

Hier wurden die Patienten gefragt, ob „die Inhalationstherapie seit der letzten Visite umgestellt wurde“. In Abbildung 26 sind die Ergebnisse veranschaulicht. 479 der 707 Teilnehmer verneinten dies,

was einem Anteil von 67,8% entspricht. 16,3% der Patienten hingegen stimmten der Frage zu. Die restlichen 16,0% antworteten entweder gar nicht auf die Frage oder gaben eine Falschantwort, indem mehrere nicht miteinander vereinbare Kästchen angekreuzt wurden. Die Patienten, die die Frage bejahten, wurden als nächstes gefragt, „wer die (Inhalationstherapie) umgestellt“ habe? Eine überwiegende Mehrheit von 74,8% gab an, dass die Umstellung von „einem Facharzt“ vorgenommen wurde. Vom „Hausarzt“ wurde die Therapie in 6,1% der Fälle umgestellt. 19,1% der Patienten wählten die Antwort „bei meinem letzten Krankenhausaufenthalt wurde ich auf ein anderes Medikament eingestellt“. Auf die Frage, „aus welchen Gründen die Therapie umgestellt wurde“, wählten 27,8% die Antwort, dass „ein neues Medikament verfügbar war“. Von 17,4% wurde „das bisherige Medikament wirkte nicht“ notiert, die Antwort „aufgrund von Nebenwirkungen/Komorbiditäten“ kreuzten 13,9% an, „andere Gründe/nicht bekannt“ wählten 33,9%.

Es lässt sich zusammenfassen, dass die Mehrheit der Patienten stets die gleiche inhalative Medikation verschrieben hatte. Falls eine Umstellung vorgenommen wurde, geschah diese meist durch einen Facharzt. Dies ist ein positives Ergebnis, da es für eine gute fachärztliche Anbindung spricht. Außerdem wäre es unvorteilhaft, wenn Patienten, die vom Lungenfacharzt mitbetreut werden, eine Therapieumstellung beispielsweise seitens des Hausarztes, welcher in diesem Fall vermutlich über eine geringere fachliche Expertise verfügt, erführen. Dies ist vor dem Hintergrund, dass die Verschreibungsgewohnheiten allgemein starr erschienen und hohe Raten nicht leitlinientreuer Verordnungen anzutreffen waren, zu sehen [Graf, Jörres et al. 2018]. Andererseits ist es nicht verwunderlich, dass ein gewisser Anteil an Umstellungen auch durch Hausärzte und Kliniken vorgenommen wird, da diese mit Sicherheit auch oft mit der Indikation zur Umstellung oder Intensivierung der Therapie konfrontiert werden.

Ein weiterer häufiger Grund für eine Medikamentenumstellung war die Verfügbarkeit neuer Medikamente, was bei diversen Neuerscheinungen plausibel scheint. Insgesamt erfreulich ist die hohe Anzahl an Antworten. Auch kannte die überwiegende Mehrheit der Patienten offensichtlich den Grund der Änderung der Medikation, da ansonsten häufiger die Möglichkeit „andere Gründe / nicht bekannt“ hätte gewählt werden müssen. Dies spricht für eine gute Aufklärungsarbeit von Seiten der Mediziner. Bei der hohen Anzahl an multimorbiden Patienten und der damit einhergehenden hohen Anzahl an Medikamentenverschreibungen ist dies keineswegs als selbstverständlich anzunehmen.



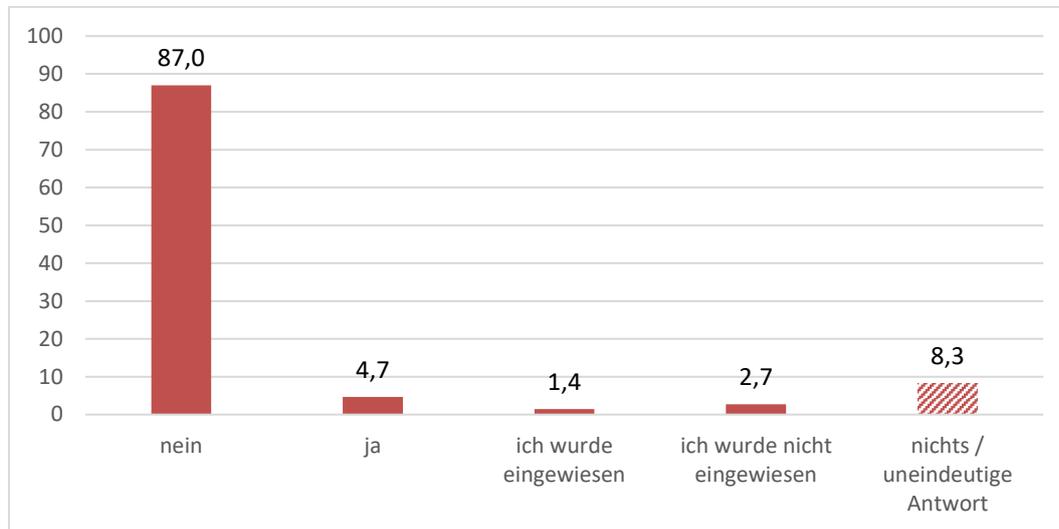
**Abbildung 26: Auswertung von Zusatzfrage 1.** Auf die Frage, ob, von wem und aus welchem Grund die Inhalationstherapie umgestellt wurde, konnten die Patienten aus mehreren Antwortmöglichkeiten wählen (siehe Fragebogen im Anhang in Kapitel 8.3.). Die horizontale Achse listet die Antwortmöglichkeiten auf, die vertikale Achse gibt Auskunft über die Häufigkeiten der einzelnen Antworten in Prozent. Die Antworten auf die Fragen wurden in verschiedenen Farben visualisiert (ob (blau), von wem (gelb) und aus welchem Grund (rot) wurde die Inhalationstherapie umgestellt?)

#### 4.3.2 Zusatzfrage 2 („Umstellung Apotheker“)

Anschließend wurden die Patienten gebeten, folgende Frage zu beantworten: „Hat Ihnen der Apotheker jemals ein anderes Inhalations-Medikament ausgehändigt, als Ihnen vom Arzt verschrieben wurde?“. Diese Frage zielte darauf ab, einen möglichen Fallstrick in der regelrechten Medikation zu ergründen.

Wie Abbildung 27 zeigt, verneinten 87,0% der Befragten diese Frage. Mit „ja“ antworteten 4,7% der Patienten. Ob sie „in die Bedienung des (neuen) Gerätes eingewiesen wurden“ beantworteten 4,1% aller Patienten und zwar 1,4% mit „ich wurde eingewiesen“ und 2,7% mit „ich wurde nicht eingewiesen“. Von denen, die bereits ein anderes Inhalations-Medikament erhielten als ihnen verschrieben wurde, wurden also nur mindestens 30,3% in die Bedienung eingewiesen, hingegen ein Großteil von mindestens 57,6% nicht. Etwa 12% derjenigen, die schon einmal einen anderen Inhaler

ausgehändigt bekommen haben als ihnen verschrieben wurde, gaben nicht an, ob sie in diesen auch eingeführt wurden. In 8,3% der Fälle wurde Zusatzfrage 2 entweder überhaupt nicht oder auf nicht eindeutige Art und Weise beantwortet.



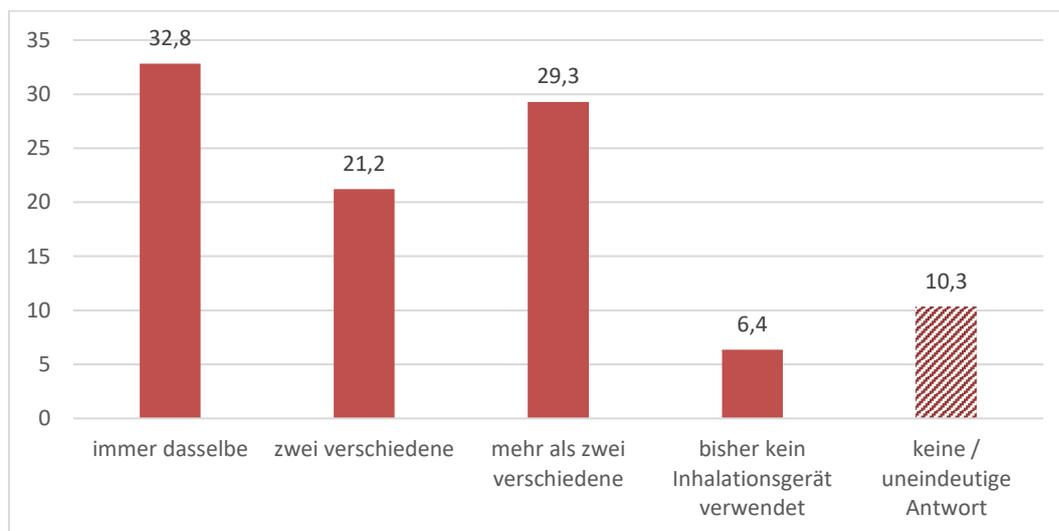
**Abbildung 27: Auswertung von Zusatzfrage 2.** Hier sollte auf die Frage, ob den Patienten vom Apotheker jemals ein anderes Inhalations-Medikament ausgehändigt wurde, als vom Arzt verschrieben wurde, und ob sie gegebenenfalls in die Bedienung dieses Gerätes eingewiesen wurden, geantwortet werden (siehe Fragebogen im Anhang in Kapitel 8.3.). Die horizontale Achse gibt die Antwortmöglichkeiten wieder, die vertikale Achse gibt Auskunft über die einzelnen Antwortmöglichkeiten in Prozent

#### 4.3.3 Zusatzfrage 3 („Anzahl Inhalationsgeräte“)

Die Ergebnisse von Zusatzfrage 3 sind in Abbildung 28 visualisiert. Es wurde die Frage gestellt, „wie viele verschiedene Inhalationsgeräte Sie schon verwendet haben“. Die Patienten hatten die Möglichkeit, aus vier Antworten zu wählen. 32,8% der Teilnehmer antworteten, sie hätten „bisher immer dasselbe Gerät verwendet“. „Ich habe zwei verschiedene Geräte verwendet“ wurde von 21,2% gewählt, und ein Anteil von 29,3% gab an, schon „mehr als zwei verschiedene Geräte verwendet“ zu haben. Auf die Antwortmöglichkeit „ich habe bisher kein Inhalationsgerät verwendet“ entfielen 6,4% der Angaben. 10,3% der Teilnehmer gaben keine oder eine ungültige Antwort.

Hierbei muss bedacht werden, dass die Patienten zum Zeitpunkt dieser Substudie bereits mindestens 4 Jahre Teil der Studie waren. Wenn in dieser Zeit keine Änderung der inhalativen Therapie stattfand (32,8%), spricht das für einen geringen Grad der Verschärfung der Erkrankung und ihrer Symptomatik. Andererseits war ein hoher Anteil an Patienten mit einer hohen Anzahl verschiedener Verschreibungen („mehr als zwei verschiedene“) zu erwarten. Was die Patienten betrifft, die bisher keinen Inhaler

verwendet hatten, ist zu beachten, dass diese Auswertungen anhand der Antworten der 707 GOLD 1-4 Patienten, d.h. unter Ausschluss des ehemaligen GOLD-Stadiums 0, durchgeführt wurden. Daher verwundert die hohe Rate an Patienten, die bisher kein Inhalationsgerät verwendet hatten (6,4%). Eine mögliche Erklärung hierfür ist ein Missverständnis, da der Terminus „Inhalationsgerät“ verwendet wurde. Möglicherweise dachten einige Patienten dabei an ein elektrisches Gerät im Sinne eines „Pari-Boy“. Beim weiteren Datenabgleich fiel jedenfalls auf, dass 43 der insgesamt 45 Patienten, die diese Antwortmöglichkeit wählten, in Wirklichkeit schon irgendeine Art von Inhalations-Device in ihrer Verschreibungsliste hatten. Näheres hierzu ist in Kapitel 4.3.5 zu finden.

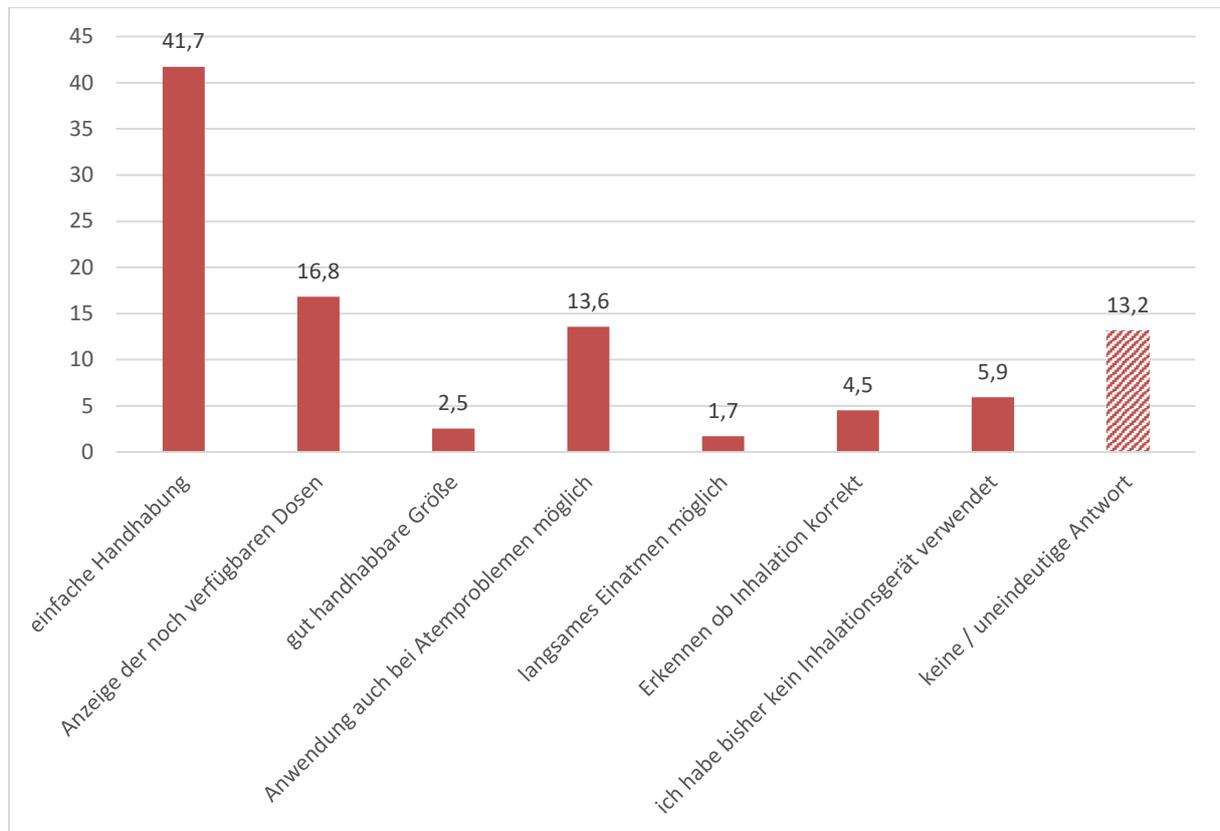


**Abbildung 28: Auswertung von Zusatzfrage 3.** Hier sollte die Frage, wie viele verschiedene Inhalationsgeräte schon verwendet wurden, von den Teilnehmern beantwortet werden (siehe Fragebogen im Anhang in Kapitel 8.3.). Die horizontale Achse listet die Antwortmöglichkeiten auf, die vertikale Achse gibt Auskunft über die Häufigkeiten der einzelnen Antworten in Prozent

#### 4.3.4 Zusatzfrage 4 („Inhalationsgerät“)

„Was finden Sie bei einem Inhalationsgerät am wichtigsten?“ war die letzte Frage des Fragebogens (siehe Fragebogen im Anhang in Kapitel 8.3.). Abbildung 29 stellt die prozentuale Verteilung der sieben (als exklusiv vorgegebenen) Antwortmöglichkeiten in Form eines Balkendiagramms dar. Dass eine „einfache Handhabung“ die wichtigste Eigenschaft eines Inhalers sei, wählte eine relative Mehrheit von 41,7% der Patienten. Eine „Anzeige der noch verfügbaren Dosen“ hielten 16,8%, eine „gut handhabbare Größe“ hielten dagegen 2,5% für am wichtigsten. 13,6% der Befragten wählten die Antwortmöglichkeit „Anwendung auch bei Atemproblemen möglich“, und 1,7% stimmten für „langsames Einatmen möglich“. „Erkennen, ob Inhalation korrekt“ sei die wichtigste Eigenschaft, befürworteten 4,5%, und „ich habe bisher kein Inhalationsgerät verwendet“ kreuzten 5,9% der

Teilnehmer an. Entweder keine oder aber eine ungültige Angabe, in der Regel durch Mehrfachantworten, fand in 13,2% der Fälle statt.



**Abbildung 29: Auswertung von Zusatzfrage 4.** Hier werden die Antworten auf die Frage, was die wichtigste Eigenschaft eines Inhalationsgerätes sei, visualisiert (siehe Fragebogen im Anhang in Kapitel 8.3.). Die horizontale Achse listet die Antwortmöglichkeiten auf, die vertikale Achse gibt Auskunft über die Häufigkeiten der einzelnen Antworten in Prozent

#### 4.3.5 Antwortmöglichkeit „Bislang kein Inhalationsgerät verwendet“

In Frage 3 wurde die Antwort „ich habe bisher kein Inhalationsgerät verwendet“ insgesamt von 45 der 707 Patienten gewählt, was einem Anteil von 6,4% entspricht. Bei Kontrolle dieser Antwort durch die Angaben bei den Hauptfragen fiel allerdings auf, dass 43 dieser Patienten angaben, zumindest eines der ihnen verschriebenen inhalativen Medikamente regelmäßig anzuwenden. Nur zwei der Patienten, die sich für diese Antwort entschieden, hatten zumindest aktuell tatsächlich kein Inhalationsgerät im Sinne eines Inhalers verschrieben. Vermutlich wurde von einigen Patienten der Begriff „Inhalationsgerät“ falsch interpretiert, nämlich in dem Sinne, dass damit ein spezielles Inhalationsgerät nach Art eines „Pari-Boy“, in das man verschiedene Medikamente einfüllen kann, gemeint gewesen sei. Bei Zusatzfrage 4 wählten 42 der befragten 707 Patienten die Antwort „ich habe bisher kein

Inhalationsgerät verwendet“. Von diesen gaben 38 Teilnehmer auch bei Zusatzfrage 3 an, bisher kein Inhalationsgerät verwendet zu haben. Andersherum gaben ebendiese 38 Patienten, die diese Antwort bei Zusatzfrage 3 wählten, diese auch bei Zusatzfrage 4 an.

Die vorliegende Arbeit erhob die Adhärenz zur respiratorischen Medikation bei Patienten mit COPD und verglich sie mit der Adhärenz zur Medikation häufiger Begleiterkrankungen der COPD. Zu diesem Zweck wurde eine Substudie innerhalb der deutschen COPD-Kohorte COSYCONET durchgeführt. Die Substudie verwendete einen eigens entwickelten Fragebogen, der sich auf die Medikation jedes einzelnen Patienten bezog und hierzu so genaue Angaben wie möglich abfragte. Die Fallzahl war mit über 700 Patienten groß genug, um verlässliche Ergebnisse zu erhalten. Insgesamt wurde eine sehr hohe Adhärenz beobachtet, nicht nur zur Gruppe der respiratorischen Medikamente, sondern auch zu weiteren 5 Medikamentengruppen, die sich auf Komorbiditäten bezogen. Bei diesen Präparaten wurde im Mittel eine regelmäßige Einnahme von insgesamt 92,3% von den Patienten angegeben. Die respiratorische Dauermedikation, also LABA, LAMA und ICS, wurde in 91,9% der Fälle regelmäßig eingenommen. Kardiovaskuläre Medikamente und Antidiabetika wurden noch regelmäßiger und teils zu 100% regelmäßig eingenommen, wohingegen die Einnahme von Lipidsenkern und Psychopharmaka weniger regelmäßig erfolgte. Jedoch waren die Unterschiede gering, und es wurden stets Adhärenzwerte über 70% festgestellt. Gleichwohl legen die beobachteten Unterschiede nahe, an einer weiteren Verbesserung der Adhärenz zu arbeiten und eine Steigerung der Einnahme respiratorischer Medikamente auf das Niveau von Antidiabetika und kardiovaskulären Medikamenten anzustreben.

Die Analysen erfolgten primär mit den Daten der Patienten der COPD-Schweregrade GOLD 1-4, jedoch wurden die Ergebnisse teils unter zusätzlichem Einschluss von Patienten des früheren Grades GOLD 0 („patients at risk“) überprüft. Die insgesamt geringen Unterschiede und die Tatsache, dass die Adhärenzwerte bereits hoch oder sehr hoch waren, führten dazu, dass Tests auf statistische Unterschiede oft negativ ausfielen (ceiling effect). Gleichwohl zeigten sich zumindest interessante und plausible Tendenzen. So war auch in dieser Beobachtungsstudie die Adhärenz zu Kombinationspräparaten von LABA und LAMA geringfügig höher als die Adhärenz, wenn beide Komponenten einzeln inhaliert wurden ( $p=0,11$ ). Darüber hinaus fand sich eine Steigerung der Adhärenz zu LABA, LAMA und ICS mit Zunahme des spirometrischen GOLD-Grads, vor allem bei Einschluss von GOLD 0-Patienten. Überraschenderweise konnte kein Zusammenhang der Adhärenz zur respiratorischen Medikation mit einem steigendem Schweregrad gemäß den GOLD-Gruppen A-D nachgewiesen werden. Bezüglich des Ausmaßes der Symptome, gemessen mit dem COPD Assessment Test (CAT), Geschlecht, Lebensalter, BMI, Raucherstatus, Schulbildung, Lebensqualität und des Bestehens psychischer Erkrankungen bestanden für einzelne Medikamentengruppen Tendenzen zu Zusammenhängen, die aber nur teilweise statistisch signifikant waren. Die Beziehung zur

Multimedikation war signifikant in dem Sinne, dass mit steigender Medikamentenzahl die Adhärenz abnahm.

### 5.1 Zusammensetzung und Größe des Patientenkollektivs

Um die Ergebnisse zu beurteilen, ist es sinnvoll, sich den Ablauf der Rekrutierung der Teilnehmer dieser Studie vor Augen zu führen. In Frage kamen alle Patienten, die sich zum Zeitpunkt der Studie noch in der COSYCONET-Kohorte befanden. Insgesamt wurden 1103 Patienten schriftlich zur Teilnahme aufgefordert. Mit 861 Patienten, die an dieser Substudie teilnahmen und die Fragebögen beantworteten, betrug die Antwortrate 78,1% und war somit sehr hoch. Es ist möglich, dass die teilnehmenden Patienten eine Positivauswahl an besonders kooperativen Patienten darstellten und dies einer der Gründe für die allgemein hohe Medikamentenadhärenz dieses Patientenkollektivs war. Angesichts der hohen Teilnahmerate beeinflusst dies die Aussage einer hohen Adhärenz allerdings nicht wesentlich, selbst wenn man für die angeschriebenen Patienten, die nicht antworteten, eine Adhärenz nahe Null unterstellt. Für die meisten Berechnungen wurden nicht die Daten aller 861 Patienten herangezogen, sondern nur die Ergebnisse der Teilnehmer, die sich den Schweregraden GOLD 1-4 zuordnen ließen. Dies hatte seinen Grund darin, dass nur diese Patienten allgemein als COPD-Patienten akzeptiert sind, wohingegen es unterschiedliche Meinungen zur Beurteilung der anderen Patienten gibt, insbesondere solcher des früheren Schweregrades GOLD 0.

Die 707 Teilnehmer des Schweregrades GOLD 1-4 stellten verglichen mit Studien ähnlicher Fragestellung und Designs eine hohe Fallzahl dar. So hatten vergleichbare frühere Studien Fallzahlen von 188 [Krauskopf, Federman et al. 2015], 300 [Duarte-de-Araújo, Teixeira et al. 2018], 170 [Ágh, Inotai et al. 2011], 795 [Montes de Oca, Menezes et al. 2017], 405 [Kokturk, Polatli et al. 2018], 402 [Brandstetter, Finger et al. 2017], 136 [Aredano, de Blasio et al. 2020] und 150 [Sriram and Percival 2016]. Ungeachtet der hohen Teilnehmerzahl bildeten sich teilweise Untergruppen mit sehr kleinen Gruppenstärken. So enthielt die GOLD-Gruppe C, wenn sie entsprechend der Empfehlung der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease 2020 [Vogelmeier 2021] auf der Basis des CAT gebildet wurde, lediglich 11 Patienten. Dies erschwerte die statistische Auswertung. Wurden die GOLD-Gruppen dagegen nach dem mMRC eingeteilt, ergab sich eine sehr viel ausgeglichene Zuordnung zu den GOLD-Gruppen A-D. Für beide Klassifikationen zeigte sich eine geringfügig höhere Adhärenz zur respiratorischen Dauermedikation bei den hochsymptomatischen Gruppen B und D. Auch bei den Analysen von Patienten mit Paniksyndrom ergaben sich Probleme, da diese Gruppe aus nur 54 Patienten bestand. Beispielsweise konnte im Falle der Insulintherapie, welche sich in dieser Untergruppe auf zwei Einnahmen beschränkte, nur schwer auf eine größere Patientenzahl geschlossen

werden. Ähnlich verhielt es sich in anderen Subgruppen, wie den Untergewichtigen, den Gelegenheitsrauchern und den Patienten mit Depressionssyndromen.

Mit einem Anteil von 61,5% Männern und 38,5% Frauen fiel die Geschlechterverteilung deutlich zugunsten der Männer aus. Dies entspricht der allgemeinen Beobachtung, dass COPD häufiger bei Männern als bei Frauen auftritt [Chapman, Tashkin et al. 2001], auch wenn in Zukunft von einem steigenden Frauenanteil auszugehen ist [Geldmacher, Biller et al. 2008]. Insgesamt lag der Frauenanteil in COSYCONET bei 41%, womit er sich nicht wesentlich von dem Anteil in der hier untersuchten Teilpopulation unterschied. Daher ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse nicht durch einen Bias im Geschlechteranteil verzerrt sind. Alter, BMI, Raucherstatus und andere Charakteristika der Teilnehmer entsprachen ebenfalls den Werten in der Gesamtkohorte und waren nicht signifikant von den Werten der Nichtteilnehmer zum Zeitpunkt der Visite 4 von COSYCONET verschieden.

Die Patientenrekrutierung der COSYCONET-Studie fand zwischen 2010 und 2013 statt, während die Datenerhebung der vorliegenden Studie 2017 bis 2018 erfolgte. Die damit einhergehende langfristige Patientenbetreuung könnte sich sehr wohl auf die Studienergebnisse ausgewirkt haben. Patienten, die über so lange Zeit zuverlässig zu den Visiten erschienen, hatten vermutlich auch eine hohe Bereitschaft, den Behandlungskonzepten zu folgen und entsprechend ihre Medikamente einzunehmen. Da die Ergebnisse dieser Studien der Medizinforschung zu Gute kommen, kann bei den Teilnehmern generell von einem hohen Interesse an medizinischen Fragestellungen und im speziellen auch an der eigenen Erkrankung ausgegangen werden. Daher werden die COSYCONET-Patienten auch regelmäßig über Studienergebnisse aus COSYCONET unterrichtet. Dies geht möglicherweise mit einem verhältnismäßig hohen Maß an krankheitsspezifischem Wissen und Krankheitseinsicht einher, woraus die hohe Medikamentenadhärenz resultieren könnte.

Ein anderer Erklärungsansatz für die hohen Werte regelmäßiger Einnahmen wäre, dass diese auf Falschantworten beruhen. So könnte es sein, dass ein Teil der Patienten die Fragebögen entsprechend des von ärztlicher Seite erwünschten Verhaltens ausfüllte, ohne tatsächlich dementsprechend zu handeln. Die Fragebögen wurden ohne Angabe von Name oder Geburtsdatum an die Studienzentrale zurückgeschickt und waren für die Studienzentren, welche die Patienten betreuten, zu keinem Zeitpunkt einzusehen. Dies war den Patienten ausdrücklich zugesichert worden. Somit war das Design so angelegt, dass die Patienten wahrheitsgetreu antworten konnten, ohne Vorhaltungen bezüglich mangelnder Adhärenz von Seiten der Mediziner befürchten zu müssen. Obgleich Falschantworten nicht sicher ausgeschlossen werden konnten, stellten diese für die Teilnehmer keineswegs einen derartigen Vorteil dar und hätten von daher keinen Sinn ergeben.

Wichtig scheint auch, dass sich in einer anderen Analyse der COSYCONET-Population ein sehr geringer Prozentsatz beginnender kognitiver Einschränkungen fand [von Siemens, Perneckzy et al. 2019] und eine Auswertung der Subpopulation der vorliegenden Studie ergab, dass bei den Teilnehmern keine relevanten kognitiven Einschränkungen vorlagen (Daten nicht gezeigt).

## 5.2 Vergleich mit anderen Adhärenzerfassungsmethoden

In der Analyse der Adhärenz von Patienten zu Medikamenten stellt sich zuallererst die Frage, wie diese gemessen werden soll. Die Wahl der Methode beeinflusst die Vergleichbarkeit mit anderen Studienergebnissen. Eine vor allem im angelsächsischen und skandinavischen Raum häufig angewandte Herangehensweise ist die Erfassung der Tage, an denen ein Patient im Besitz eines Medikaments ist. Diese Messgröße wird mithilfe von Gesundheitsdatenbanken, wie sie von den Krankenversicherern geführt werden, ermittelt. Die Analyse erfolgt dabei, da sie auf Kooperationen mit Organen des Gesundheitssystems beruhen, auf der Basis hoher Teilnehmerzahlen, die bis über 100.000 reichen können [Neugaard, Priest et al. 2011]. Die Vergleichbarkeit ist allerdings wegen Divergenzen der Gesundheitssysteme, in denen die jeweilige Studie stattfindet, eingeschränkt. So ist es ein grundsätzlicher Unterschied, ob Medikamente von Seiten der Krankenversicherer ganz, teilweise oder gar nicht bezahlt werden. Die Adhärenz zu langwirksamen Bronchodilatoren wurde in derartigen Analysen mit Werten zwischen 21% und 79% angegeben [Neugaard, Priest et al. 2011, Toy, Beaulieu et al. 2011, Dhamane, Schwab et al. 2016, Tøttenborg, Lange et al. 2016, Moretti, Balestracci et al. 2017]. Gründe für eine fehlende Einnahme lassen sich auf diese Weise nicht erfassen und bedürfen zusätzlicher Fragebögen und damit eines erheblichen Aufwandes, der die Vorteile des zunächst einfachen Ansatzes zunichte macht.

Ein häufig verwendeter Fragebogen ist die Morisky Medication Adherence Scale (MMAS), deren vierstufige Form zum Beispiel bei Agh et al. zur Anwendung kam [Ágh, Inotai et al. 2011]. Hier wurde eine Adhärenzrate von 58% für respiratorische Medikamente beobachtet. Eine vom MMAS abgeleitete, aber etwas genauere Form ist der Measure of Treatment Adherence Test (MTA) [Duarte-de-Araújo, Teixeira et al. 2018]. Hierbei wurde von 52% regelrechter Adhärenz, 31% mangelhafter Adhärenz und 17% fehlender Adhärenz zu inhalativen Medikamenten berichtet. Beide Fragebögen haben das Problem, nicht für pulmologische Fragestellungen entwickelt worden zu sein. Außerdem beziehen sich die Testfragen auf die respiratorischen Arzneimittel im gesamten. So ist keine Analyse der Adhärenz eines einzelnen Medikaments möglich, und das scheint ein zentraler Mangel. Angenommen ein Patient hat fünf verschiedene Medikamente, von denen er vier Präparate immer regelmäßig einnimmt und eines ab und zu vergisst. Die Frage „Vergessen Sie manchmal ein

Medikament einzunehmen?“ müsste er folglich mit Ja beantworten. Bei der Auswertung dieser Frage kann jedoch nicht mehr darauf geschlossen werden, ob er alle fünf Medikamente unregelmäßig zu sich nimmt, oder ob er vier Präparate immer regelmäßig nimmt und nur eines ab und zu vergisst. Einerseits ist es interessant zu wissen, welche Medikamente eher vergessen und welche stets eingenommen werden. Andererseits macht es einen Unterschied in der Bewertung der Adhärenz, da man diesen Patienten, wenn man alle Medikamente gemeinsam abfragt, als teilweise inadhärent beschreiben würde. Beim Blick auf die einzelnen Medikamente fiel dann aber auf, dass er sich in vier von fünf Fällen vorbildlich verhält und lediglich die Adhärenz zu einem einzigen Medikament als teilweise inadhärent zu bezeichnen ist.

Ein anderer Fragebogen ist die Medication Adherence Report Scale for Asthma (MARS-A), die speziell für die Adhärenzeinschätzung von Asthma-Medikamenten entwickelt wurde. Dieser Fragebogen kann dann zum Beispiel einem ICS zugeordnet werden. Zu diesem werden zehn Fragen, welche die Gründe einer möglichen Inadhärenz beinhalten, gestellt. Jede Frage kann mit einem Zahlenwert von eins („Immer“) bis fünf („Nie“) bewertet werden. Bezüglich der ICS-Einnahme bei Asthmatikern konnte so herausgefunden werden, dass diese an 52-55% der Tage eingenommen werden. Eine zur Kontrolle des Fragebogens eingesetzte elektronische Adhärenzmessung ergab eine Korrelation (test-retest reliability) von  $r=0,65$  [Cohen, Mann et al. 2009]. Eine andere Studie wandte den gleichen Fragebogen bei einer COPD-Kohorte an, entsprechend wurde die Adhärenz zur COPD-Medikation abgefragt. Es zeigte sich eine Adhärenzrate von 42% [Krauskopf, Federman et al. 2015]. Ein Nachteil der MARS-A ist seine Ausrichtung auf Asthma sowie die Tatsache, dass die Erfassung der Adhärenz nur für inhalative Medikamente geeignet ist.

Der entscheidende Vorteil des in der COSYCONET-Kohorte verwendeten, eigens für diese Studie entwickelten Fragebogens war dagegen seine Vielseitigkeit. Hier wurde nicht nur nach jedem spezifischen Präparat jedes einzelnen Patienten gefragt, sondern gleichzeitig auch nach allen Arten von Medikamenten, d.h. respiratorischen und nicht-respiratorischen, und das unabhängig von Applikationsform oder Einnahmeintervall. Zu beachten ist allerdings der erhöhte Aufwand, der sich bei einem Patientenkollektiv, das bis zu 26 Medikamentenverschreibungen pro Person aufwies, ergab. Von Seiten der Studienkoordination mussten all diese Medikamente in den an jeden Patienten individuell angepassten Fragebogen integriert und anschließend ausgewertet werden. Aus Patientensicht sind die detaillierten Auskünfte, die zur Einnahme all dieser Arzneimittel einzeln gemacht werden müssen, zu erwähnen, welche höhere Anforderungen an den Patienten stellen. Dies kann aber auch Vorteile haben, indem der Patient dazu gebracht wird, sich sein Verhalten bezüglich jedes einzelnen Medikamentes zu vergegenwärtigen, und damit zugleich präzisere und verlässlichere Aussagen möglich sind.

### 5.3 Vergleich mit anderen Adhärenzstudien

Die Studienpopulation wies ein breites Spektrum an Medikamenten, vor allem respiratorischen, auf. Um die Vergleichbarkeit der Medikamenteneinnahmen zu wahren, wurden 23 Medikamente ausgewählt, die stellvertretend für die Gesamtheit der respiratorischen Medikamente stehen sollten. Die Bandbreite der in Tabelle S1 aufgelisteten Präparate spiegelte die Verschreibungsgewohnheiten in Deutschland während des Untersuchungszeitraums wider. Aus diesem Grund waren sowohl kürzlich eingeführte Dreifach-Kombinationspräparate als auch seit langem bewährte Medikamente darunter. In jedem Fall umfasste die Auswahl die respiratorisch relevante Medikation. Um Unübersichtlichkeiten zu vermeiden und die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Gesundheitssysteme zu gewährleisten, wurde die Datenauswertung auf LABA, LAMA und ICS beschränkt; orale Medikamente wie Theophyllin oder orale Corticosteroide wurden ausgeschlossen, da sie in hohem Maß individuellen und lokalen Verschreibungsgewohnheiten zuzuschreiben sind [Graf, Jörres et al. 2018].

Etwa 92% der Patienten gaben an, die Ihnen verschriebenen langwirksamen Bronchodilatoren regelmäßig einzunehmen. Wesentlich für eine Einschätzung ist, dass nicht nur die Medikation der Lungenerkrankung COPD, sondern sämtliche Medikamente der Teilnehmer erfasst wurden. Eine regelmäßige Einnahme von kardiovaskulären Medikamenten berichteten 95%. Bei den Insulinen gaben 100% der Patienten an, diese regelmäßig einzunehmen, wohingegen die Quote bei den anderen Antidiabetika bei 94% lag. Die niedrigsten Raten an regulärer Einnahme wurden mit 85% bei den Psychopharmaka und 89% bei den Lipidsenkern berichtet. Somit wurden diese beiden Medikamentengruppen unter den hier aufgeführten zwar am seltensten regelmäßig eingenommen, hatten aber insgesamt betrachtet dennoch hohe Einnahmeraten zu verzeichnen.

Vorangegangene Studien zur Adhärenz von respiratorischen Medikamenten bei COPD beschrieben eine regelmäßige Einnahme zwischen 21% und 79% [Dhamane, Schwab et al. 2016, Moretti, Balestracci et al. 2017]. Verglichen damit erschien in den Studien die Adhärenz in der Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen mit 75% bis 80% [Chowdhury, Khan et al. 2013] regelmäßiger Einnahme höher. Bei Diabetes hingegen wurden große Unterschiede, mit Werten zwischen 38% und 93%, festgestellt [Cramer 2004, Krass, Schieback et al. 2015]. Dementsprechend zeigte sich in der gegenwärtigen Studie eine höhere Adhärenz zu kardiovaskulären Medikamenten und Antidiabetika im Vergleich zu bisher gewonnen Studienergebnissen. Vor Allem aber war die Adhärenz zu respiratorischen Medikamenten wesentlich höher als bisher berichtet [Ágh, Inotai et al. 2011, Ingebrigtsen, Marott et al. 2015, Kokturk, Polatli et al. 2018]. Obwohl die Werte insgesamt nahe 100% lagen und somit statistische Unterschiede schwerer zu entdecken waren, ergaben sich beim Vergleich

der Einnahme respiratorischer Medikamente mit den übrigen Medikamentengruppen signifikante Unterschiede. Diese Tatsache ist auch der hohen Fallzahl und somit statistischen Teststärke (Power) der vorliegenden Studie zuzuschreiben.

Auf den ersten Blick erscheint der - wenn auch geringfügige - Unterschied zwischen respiratorischer und kardiovaskulärer Medikation überraschend, da die Einnahme kardiovaskulärer Medikamente, im Gegensatz zu respiratorischen, mit weniger unmittelbar spürbaren Vorteilen verbunden ist. Was Diabetes betrifft, lässt sich der hohe Grad an regelmäßiger Einnahme womöglich durch den unverzüglichen Wirkeintritt der Medikamente und möglicherweise dramatische Effekte einer Nichteinnahme erklären. So gaben bei den Insulinen und deren Analoga sämtliche Patienten an, sich diese regelmäßig zu verabreichen. Zu welchem Ausmaß die sehr regelmäßige Einnahme der kardiovaskulären Medikation mit der Gabe als orales Medikament zusammenhing, bleibt zu klären. Ein anderer Grund könnte das größere Angebot an Schulungsprogrammen für Herz-Kreislauf-erkrankungen und Diabetes sein. Wenn dem so war, würden die vorliegenden Beobachtungen, ungeachtet der relativ hohen Adhärenz zu Atemwegsmedikamenten, weitere Verbesserungsmöglichkeiten der Einnahmeadhärenz von Atemwegsmedikamenten andeuten. Interessanterweise zeigten Patienten mit kardiovaskulären Nebenerkrankungen zugleich die Tendenz zu einer zuverlässigeren Einnahme ihrer respiratorischen Medikamente. Außerdem war eine Auswirkung der Symptomlast (GOLD A-D) auf die Adhärenz zu beobachten. Beachtenswert scheint dieses Ergebnis vor allem vor dem Hintergrund, dass außerdem ein Zusammenhang der GOLD-Gruppen A-D mit den Komorbiditäten besteht [Kahnert, Lucke et al. 2017, Kahnert 2018].

Eine vorangegangene Untersuchung zeigte einen Zusammenhang zwischen der Behandlungsadhärenz von respiratorischer und nicht-respiratorischer Medikation. Ebenso wurde festgestellt, dass die Notwendigkeit, Medikamente zur Behandlung anderer Erkrankungen einzunehmen, keinen negativen Einfluss auf die Einnahme von COPD-Medikamenten hatte. Diese Studie beruhte auf Daten, die mithilfe von Proportion of Days Covered (PDC) ermittelt wurden [Dhamane, Schwab et al. 2016]. Da in der vorliegenden COSYCONET-Studie mit einem Fragebogen gearbeitet wurde, konnten auch die Gründe einer fehlenden Adhärenz erfragt werden. In absteigender Reihenfolge wurden „Einnahme nur bei Bedarf“, „das Medikament wirkt nicht“, „ich fürchte die Nebenwirkungen“, „ich halte die Einnahme für unnötig“ und „ich vergesse die Einnahme“ genannt. In einer anderen Arbeit wurden die genannten Gründe für eine mangelhafte Einnahme noch um vier weitere ergänzt: „Befürchtung von Langzeittoxizität oder Gewöhnung“, „Verwirrung“, „Abhängigkeit von anderen“ und „ökonomische Gründe“ [Duarte-de-Araújo, Teixeira et al. 2018]. In der vorliegenden Studie wurden diese Optionen nicht abgefragt, da sie entweder in anderen enthalten oder in Deutschland nicht relevant waren. Wiederholt wurde beobachtet, dass Antworten, die negatives Verhalten widerspiegeln, in der Regel

korrekt sind. [Haynes, Sackett et al. 1980, Bourbeau and Bartlett 2008]. Aus diesem Grunde erscheinen die Patienten, die ihre Inadhärenz einräumten, glaubwürdig.

#### 5.4 Adhärenz in Abhängigkeit von Indikation, Lebensqualität, Bildungsgrad, Ernährungsstatus und Raucherstatus

Wurden die langwirksamen Bronchodilatoren mit den drei am häufigsten eingenommenen kurzwirksamen Präparaten (Salbutamol, Fenoterol + Ipratropiumbromid, Fenoterol) verglichen, stellte sich heraus, dass diese, da sie Bedarfsmedikamente sind, niemals vergessen wurden und gleichzeitig seltener aus Furcht vor Nebenwirkungen (Mittelwert der drei Medikamente 0,11%) weggelassen wurden. Diese Angaben waren jedoch im Vergleich zu den langwirksamen respiratorischen Medikamenten nicht signifikant unterschiedlich. Ferner wurde bei diesen Medikamenten die Einnahme häufiger für unnötig gehalten (Mittelwert 0,52%) oder das Medikament als wirkungslos eingeschätzt (Mittelwert 0,75%). Auch diese Angaben waren im Vergleich zu den langwirksamen respiratorischen Medikamenten nicht signifikant unterschiedlich.

Betrachtete man die übrigen Medikamentengruppen, stachen vor Allem die Psychopharmaka ins Auge, die überdurchschnittlich häufig nur bedarfsweise (6%), oder aus Angst vor Nebenwirkungen (4%) gar nicht eingenommen wurden. Verglichen mit den langwirksamen respiratorischen Medikamenten ergab sich ein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Antworten. Die Einnahme der Lipidsenker scheiterte dagegen verhältnismäßig häufig daran, dass deren Einnahme als unnötig (2%) erachtet wurde; auch hier fand sich ein Unterschied zu den langwirksamen respiratorischen Medikamenten ( $p=0,003$ ).

Der generell hohe Grad der Adhärenz zu respiratorischen Medikamenten war vermutlich der Hauptgrund, weswegen keine statistisch signifikante Beziehung zu den Einnahmen der Patienten mit der Diagnose „Depression“ [Kokturk, Polatli et al. 2018] oder dem Ergebnis des PhQ-D-Fragebogens, als Messinstrument der Depression, festgestellt werden konnte. Kokturk et al. fanden eine verminderte Adhärenz zu respiratorischen Medikamenten bei Patienten mit Depression [Kokturk, Polatli et al. 2018]. Auch in der vorliegenden Studie schnitten die Patienten ohne Depressionssyndrom tendenziell besser ab als die an einem Panik- oder Depressionssyndrom Erkrankten, auf signifikantem Niveau nachweisen ließ sich ein solcher Zusammenhang aber nicht. Wurden nur die Psychopharmaka betrachtet, zeigte sich ein ähnliches Bild, wobei die Patienten mit Paniksyndrom erneut am wenigsten adhären waren. Problematisch für die statistische Auswertung war allerdings die geringe Zahl an Patienten dieser Gruppe ( $n=54$ ), die beispielsweise in der Analyse der Einnahme der Antidiabetika auf

lediglich vier verschiedene Einnahmen weiter reduziert wurde. Das war der Grund, weswegen bei einer erneuten Gegenüberstellung der Patienten mit Paniksyndrom und der Gesamtkohorte alle in Tabelle S1 gelisteten Medikamente betrachtet wurden. Bei dieser Untersuchung schnitten die Patienten mit Paniksyndrom bezüglich ihrer Medikamentenadhärenz nun auch auf signifikantem Niveau schlechter ab als die Gesamtkohorte.

Bezüglich der Lebensqualität zeigte sich, ähnlich den Ergebnissen anderer Studien, keine klare Beziehung zur Adhärenz zu LABA, LAMA und ICS [Kokturk, Polatli et al. 2018]. Hierzu wurde die visuelle Analogskala des EQ-5D verwendet, da sich diese in früheren Auswertungen von COSYCONET-Daten als besonders informativ erwiesen hatte. Die Lebensqualität wurde dabei in vier Abschnitte, die jeweils möglichst ähnliche Fallzahlen aufweisen sollten, eingeteilt. Im Gegensatz dazu konnte in anderen Studien ein signifikanter Zusammenhang zwischen niedrigen Werten der allgemeinen Lebensqualität, gemessen mit dem EQ-5D-Test, und geringer Adhärenz nachgewiesen werden [Ágh, Inotai et al. 2011, Kokturk, Polatli et al. 2018]. Dieser Unterschied ist vermutlich in der Studienpopulation oder den verwendeten Instrumenten begründet. Interessanterweise ließ sich aber ein grenzwertig signifikanter Zusammenhang ( $p=0,035$ ) zwischen der Lebensqualität der Teilnehmer und deren Psychopharmaka-Einnahme erkennen; die Patienten mit der zweitschlechtesten und die mit der besten Lebensqualität wiesen die höchsten Adhärenzraten zu Psychopharmaka auf. Es ist bemerkenswert, dass diese Verteilung, wenn auch weniger deutlich, ebenfalls bei den respiratorischen Medikamenten beobachtet wurde. Dieses Ergebnis legt den Schluss nahe, dass sich komplexe Parameter, wie die Lebensqualität, nur schwerlich in einfache Aussagen wie „gute Lebensqualität gleich gute Adhärenz“ oder „schlechte Lebensqualität gleich schlechte Adhärenz“ übersetzen lassen. Ein derart direkter Zusammenhang würde offenbar dem menschlichen Empfinden in seiner Vielschichtigkeit nicht gerecht werden, zumal es sich bei der Messung via VAS um eine sehr subjektive Einschätzung handelt.

Dies sollte auch bei den Ergebnissen zu Alter, BMI oder Bildungsgrad berücksichtigt werden. Über alle hier betrachteten Medikamentengruppen hinweg bestand ein tendenzieller Zusammenhang von steigendem BMI mit steigenden Adhärenzraten, allerdings war dieser nicht statistisch signifikant. Dieses Ergebnis scheint möglichen Annahmen zu widersprechen, welche Menschen mit Übergewicht einen ungesünderen Lebensstil und daher von vornherein auch geringere Einsicht und Sorgfalt in Bezug auf medizinische Therapieregimes unterstellen.

Bezüglich des Tabakkonsums ist man aus medizinischer Sicht geneigt, Raucher für eher uneinsichtig und unkooperativ zu halten. Verstärkt werden solche Einschätzungen, wenn Erkrankte weiterhin rauchen, obwohl die Schwere ihrer Erkrankung nachweislich negativ durch das Rauchen beeinflusst wird. Dies trifft in hohem Maße auf die COPD zu [Petty 2006]. Für die Analyse zur Adhärenz zur Medikation waren die Daten zum Raucherstatus daher besonders interessant. Der Anteil der

regelmäßigen Raucher betrug in der Studienpopulation 20,8%. Die Raucher und Gelegenheitsraucher zeigten im Vergleich zu den Gruppen der Nie-Raucher und Ex-Raucher eine geringfügig niedrigere Adhärenz zur langwirksamen respiratorischen Medikation. Dabei zeigten die Nie-Raucher die höchsten Raten an regelrechten Medikamenteneinnahmen. Ein Erklärungsansatz hierfür wäre, dass diese Patientengruppe sozusagen „unverschuldet“ erkrankte und zur Besserung der Erkrankung auf eine fehlerfreie Therapie angewiesen ist. Im Gegensatz dazu gehen die Raucher möglicherweise davon aus, im Falle einer weiteren Verschlechterung zumindest noch die Möglichkeit zu haben, das Rauchen aufzugeben, um das Fortschreiten der Erkrankung abzuschwächen. Zu beachten ist generell, dass die Unterschiede nur gering und nicht statistisch signifikant ausfielen. In den Ergebnissen anderer Forschungsgruppen [Ágh, Inotai et al. 2011, Duarte-de-Araújo, Teixeira et al. 2018] fanden sich ähnlich gerichtete Assoziationen zwischen Raucherstatus und Medikamentenadhärenz.

Bereits in früheren Studien wurde die Abhängigkeit der Adhärenz zur respiratorischen Medikation vom Geschlecht der Patienten untersucht. Ein wegweisender Unterschied fand sich dabei nicht [Ágh, Inotai et al. 2011, Krauskopf, Federman et al. 2015, Duarte-de-Araújo, Teixeira et al. 2018]. Auch in der vorliegenden Arbeit erwies sich das Geschlecht der Patienten in Hinblick auf die Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Form von LAMA, LABA und ICS nicht als ausschlaggebend, bezüglich der Einnahme von Psychopharmaka dagegen schon. In der Kohorte wurden psychoaktive Substanzen von 16% aller Frauen und von 9% aller Männer eingenommen. Während die regelmäßige Einnahme bei beiden Gruppen bei etwa 85% lag, unterschieden sich die Prozentsätze der unregelmäßigen und fehlenden Einnahmen deutlich. So nahmen Frauen diese Medikamente häufiger unregelmäßig ein (Frauen: 13,5%; Männer: 2,0%), wohingegen Männer die Einnahme häufiger komplett verweigerten (Frauen: 1,9%; Männer: 12,2%) (siehe Tabelle 8); diese Verteilung war statistisch signifikant unterschiedlich.

Ferner ergab sich eine leichte Abhängigkeit vom Bildungsgrad, die jedoch abweichend von bisher veröffentlichten Ergebnissen ausfiel [Krauskopf, Federman et al. 2015]. Verglichen mit der mittleren Bildungsstufe fiel die Adhärenz zur respiratorischen Medikation, entsprechend dem sozioökonomischen Status [Krauskopf, Federman et al. 2015, Kokturk, Polatli et al. 2018] bei der unteren Bildungsstufe geringer aus. Auch die Patienten höheren Bildungsgrades wiesen eine vergleichsweise geringe Adhärenz auf. Dies spiegelt womöglich ein gewisses, gerechtfertigtes oder nicht gerechtfertigtes, Selbstbewusstsein wider. So könnte die Einstellung ursächlich sein, einen Teil der Behandlung je nach aktuellem klinischem Befinden selbst koordinieren und daher eine Dauermedikation entgegen dem medizinischen Ratschlag pausieren zu können. Allerdings waren diese Zusammenhänge nur Tendenzen und nicht signifikant. Die vorstehende Interpretation wird jedoch von der Beobachtung unterstützt, dass Asthma als Komorbidität mit einer geringeren Adhärenz einherging;

wahrscheinlich motivierten die zeitlichen Variationen der Atemwegsobstruktion die Patienten dazu, einen Teil ihrer Medikation nur bei Bedarf einzunehmen.

## 5.5 Abhängigkeit von Schweregrad der COPD, Medikation und Lebensalter

Die Abhängigkeit von der Atemwegsobstruktion bzw. dem Schweregrad der COPD zeigte sich signifikant beim Vergleich von Patienten des ehemaligen GOLD 0-Stadiums mit denen der Stadien 1-4. So lag die bedarfsweise Einnahme der respiratorischen Medikamente bei den GOLD 0-Patienten doppelt so hoch, und der Anteil an regelmäßigen Einnahmen nahm die mit Abstand niedrigsten Werte an. Auch bei getrennter Betrachtung der GOLD-Stadien 1-4 konnte ein Anstieg der Adhärenz bei zunehmender Obstruktion beobachtet werden.

Eine weitere plausible Annahme wäre ein Zusammenhang der Adhärenz mit dem Ausmaß der Symptome und der Häufigkeit von Exazerbationen. Allerdings gibt es hier gegenläufige Faktoren. Zum einen könnte eine geringe Adhärenz als Ursache zu Symptomen und Exazerbationen beitragen, zum anderen könnten ein hoher Grad an Symptomen und Exazerbationen eine höhere Adhärenz nach sich ziehen. Überraschenderweise bestand aber keine signifikante Beziehung zwischen der Adhärenz zur respiratorischen Medikation und den COPD-Gruppen GOLD A-D insgesamt, also der Kombination der jährlichen Exazerbationen und der täglichen Beschwerden. Hierbei wurde für die Symptome der COPD Assessment Test (CAT) mit einem Cut-off-Wert von 10 verwendet, wie vom GOLD-Konsortium empfohlen [Vogelmeier 2021]. Interessanterweise ergab sich ein anderes Bild, wenn nur nach Symptomen aufgeschlüsselt wurde. Vergleich man die wenig symptomatischen Gruppen A und C mit den hoch symptomatischen Gruppen B und D, zeigten sich mit zunehmenden Symptomen auch höhere Werte regulärer Einnahme, und diese Beziehung war signifikant. Problematisch dabei war die geringe Anzahl von 11 Patienten in GOLD-Gruppe C. So wurde vorgeschlagen, dass ein höherer Grenzwert des CAT-Score geeigneter wäre [Smid, Franssen et al. 2017]. Bei Anwendung eines Cut-off-Wertes von 18 für den CAT [Smid, Franssen et al. 2017] zur Definition der COPD-Gruppen ergab sich dementsprechend ein ausgewogeneres Bild von 297/183/74/153 Patienten der Gruppen A/B/C/D. Eine frühere Studie fand eine Beziehung zur Adhärenz bei Anwendung eines höheren Cut-off-Werts; ihr zufolge war ein CAT-Score  $\leq 15$  mit einer im MMAS-8 nachgewiesenen hohen Adhärenz von 6 oder mehr Punkten assoziiert [Kokturk, Polatli et al. 2018]. Dies bedeutet, dass ein geringer Grad an Symptomen mit einer höheren Adhärenz assoziiert ist, im Gegensatz zu den Beobachtungen der vorliegenden Studie. Eine weitere Möglichkeit der Einteilung der GOLD-Gruppen bietet der mMRC, der verglichen mit dem CAT und einem Cut-off-Wert von 10 eine sehr viel ausgeglichene Verteilung der GOLD-Gruppen lieferte (A/B/C/D: 322/158/99/128 Patienten). Zwar zeigte sich mit steigender GOLD-Gruppe A-D eine Tendenz

zu steigender Adhärenz, jedoch war die Beziehung nicht signifikant. Auch bei gemeinsamer Betrachtung der symptomreichen (B+D) im Vergleich zur symptomarmen Gruppe (A+C) zeigten sich bei Anwendung des mMRC trotz der gleichmäßigeren Patientenzahlen keine klaren Zusammenhänge. Demnach sind die Beziehungen zwischen regelmäßiger Einnahme und verschiedenen Schweregradeinteilungen der COPD komplex. In der vorliegenden Studie überwog die Tendenz einer höheren Einnahme mit höherem Schweregrad. Dies geht konform mit der Erwartung, dass bei den insgesamt klinisch gut kontrollierten Patienten von COSYCONET eine höhere Symptomatik nicht auf ungenügende Medikamenteneinnahme zurückzuführen ist. Die Unterschiede zwischen den Studien sind vermutlich Unterschieden der Studienpopulationen und der Methodologie geschuldet.

Eine andere interessante Frage war diejenige nach einer besseren Adhärenz bei Kombinationen inhalierter Wirkstoffe im Gegensatz zur getrennten Gabe in Einfachpräparaten. Diese Frage wird häufig diskutiert und wurde in kontrollierten Untersuchungen adressiert. Obwohl eine große Anzahl pharmakologischer Studien die Richtigkeit dieser Annahme befürworten, wurde teilweise der Verdacht geäußert, dass dies möglicherweise ihrem interventionellen Aufbau geschuldet ist [Tamura and Ohta 2007, Bateman, Ferguson et al. 2013]. Allerdings konnte in der hier durchgeführten reinen Beobachtungsstudie ebenfalls ein geringer Vorteil von Kombinationspräparaten gegenüber der Kombination von Einzelpräparaten festgestellt werden. Aufgrund der Verfügbarkeit der Medikamente zum Zeitpunkt der Studie wurde der Vergleich auf LABA und LAMA beschränkt; zwar zeigen Patienten aus COSYCONET einen hohen Grad an Medikation, jedoch ist die genannte Kombination die mit Abstand häufigste, wenn man zugleich ICS zulässt [Graf, Jörres et al. 2018]. Patienten, die LABA und LAMA als Kombinationspräparat verschrieben hatten, nahmen dieses eine Medikament häufiger regelmäßig ein als diejenigen, die LABA und LAMA in getrennten Präparaten zu sich nehmen sollten; hierbei war die Adhärenz zu beiden Einzelpräparaten gefordert, um die Vergleichbarkeit sicherzustellen. Aufgrund der allgemein hohen Adhärenz fiel der Vorteil der Kombinationspräparate allerdings nur marginal aus und war nicht statistisch signifikant. Gleichwohl bleibt es bemerkenswert, dass in einer reinen Beobachtungsstudie mit insgesamt sehr hoher Adhärenz zumindest der Tendenz nach ein solcher Unterschied zu beobachten war. Dieser dürfte auf eine per se höhere Adhärenz beim Kombinationspräparat zurückgehen, da bei Patienten, bei denen der Arzt den Verdacht einer mangelhaften Adhärenz hat, die Verschreibungswahrscheinlichkeit für ein Kombinationspräparat eher zunehmen als abnehmen dürfte. Dies würde, falls korrekt, implizieren, dass der Effekt sogar unterschätzt wurde.

Die genannten Daten zu LAMA und LABA könnte man allgemein so interpretieren, dass Patienten mit der Einnahme einer größeren Zahl von Arzneimitteln eine verminderte Adhärenz zeigen. Diese Tendenz sollte sich auch in einer generell verminderten Einnahmehäufigkeit bei Patienten mit vielen

im Vergleich zu Patienten mit wenigen Medikamenten widerspiegeln. Um diese Frage zu beantworten, wurden alle Medikamente, die sich den sechs Medikamentengruppen (Tabelle S1) zuordnen ließen, ausgewertet und vier Gruppen steigender Medikamentenhäufigkeiten mit möglichst ähnlicher Teilnehmerstärke gebildet. Es zeigte sich, dass der Anteil an regelmäßigen Einnahmen mit der Menge an verschriebenen Präparaten zurückging. Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen anderer Arbeiten überein, die fanden, dass die Einnahmetreue unter einer hohen Anzahl an verschiedenen Medikamenten leidet [Rottlaender, Scherner et al. 2007, Pasina, Brucato et al. 2014]. Bei der Verschreibung vieler unterschiedlicher Präparate müssen außerdem generelle Probleme einer Polypharmazie, wie Medikamenteninteraktionen, Doppelverordnungen, erhöhte Anzahl an Kontraindikationen und zunehmende Verwirrung der Patienten bezüglich der Indikationen der einzelnen Präparate, was unter anderem zu falschen Arzneimitteleinnahmen führen kann, berücksichtigt werden [Rottlaender, Scherner et al. 2007, Pasina, Brucato et al. 2014, Kolbe and Zemke 2018].

Für COSYCONET liegt bereits eine Analyse der Polypharmazie vor. Hierbei stellte sich heraus, dass zu etwa 10% (geringfügige) negative und zu etwa 10% positive Wechselwirkungen zwischen Medikamenten zu erwarten waren. Die Studie adressierte auch die Frage, ob die Medikation dem Lebensalter der Patienten angemessen war; hierzu wurde die PRISCUS-Liste herangezogen [Holt, Schmiedl et al. 2010]. Es fanden sich zu etwa 10% Medikamente, für die mögliche (geringfügige) Bedenken in Bezug auf das Lebensalter bestanden, dabei handelte es sich überwiegend um Psychopharmaka [Graf, Lucke et al. 2018]. Die Frage eines Zusammenhangs zwischen Gesamtadhärenz und Lebensalter als Teil der demographischen Verteilung der Patienten wurde auch in der gegenwärtigen Studie gestellt. Bekanntlich steigt der Therapiebedarf mit dem Lebensalter, woraus eine hohe Polypharmazie-Rate im Alter resultiert [Haefeli 2014]. Auch in der COSYCONET-Kohorte konnte eine steigende Medikamentenverschreibung mit zunehmendem Alter nachgewiesen werden. So hatten die über 70-jährigen Teilnehmer im Durchschnitt 1,2 Medikamente mehr als die bis 70-jährigen Teilnehmer. Ungeachtet der Tatsache, dass mit steigender Zahl der Medikamente die Adhärenz abnimmt und mit dem Alter die Zahl der Medikamente zunimmt, wurde in mehreren Arbeiten eine mit dem Lebensalter zunehmende Adhärenz zur COPD-Medikation berichtet [Ágh, Inotai et al. 2011, Krauskopf, Federman et al. 2015, Kokturk, Polatli et al. 2018]. Die Abhängigkeit vom Alter zeigte im hier untersuchten Patientenkollektiv ein komplexes Muster und war nicht in signifikanter Weise gegeben. Bei einem Durchschnittsalter von 71 Jahren wurden die inhalativen Dauermedikamente von den über 70-Jährigen tendenziell regelmäßiger eingenommen als von der jüngeren Gruppe. Andere Studien konnten eine Zunahme der Adhärenz mit dem Alter auf signifikantem Niveau nachweisen [Krauskopf, Federman et al. 2015, Kokturk, Polatli et al. 2018]. Teilte man die Kohorte anhand von Quartilen bezüglich ihres Alters auf, ergab sich, dass die Gruppe der 71-

bis 76-Jährigen ihre Medikamente am öftesten regelmäßig einnahm, statistisch signifikant war das Ergebnis aber nicht. Man könnte postulieren, dass die jüngeren Patienten (LJ 45-70) weniger vernünftig und selbstbestimmter und die älteren Patienten (LJ 77-91) durch die Einnahme der vielen verschiedenen Präparate leichter überfordert sind, was zu den niedrigeren Adhärenzraten führen könnte. Dementsprechend ist es möglich, dass die Adhärenz nicht stetig mit steigendem Alter zunimmt, sondern ab einem gewissen Lebensalter wieder sinkt. Beeinflusst werden könnte dieser Zusammenhang zusätzlich durch eine steigende Polypharmazie-Rate im Alter. In Anbetracht der vielfältigen, teils gegenläufigen Einflussfaktoren auf die Adhärenz ist das in dieser Arbeit vorliegende Ergebnis durchaus plausibel.

## 5.6 Limitationen der Arbeit

Die Studie wird durch die Tatsache eingeschränkt, dass auf die Angaben der Patienten vertraut wurde, die nicht durch direkte Kontrolle der Medikamenteneinnahmen überprüft werden konnten. Jedoch wurden Maßnahmen ergriffen, die damit verbundenen Fehlerquellen zu minimieren. So wurde in einem beiliegenden Brief jedem Patienten mitgeteilt, dass erstens die Validität der Ergebnisse von ihren wahrheitsgemäßen Antworten abhängt und zweitens ihre Antworten nicht von den behandelnden Ärzten oder Pflegekräften eingesehen werden könnten. Dadurch sollten die Patienten ermuntert werden, entsprechend der tatsächlichen Einnahmegewohnheiten und nicht im Sinne eines von ärztlicher Seite erwünschten Verhaltens zu antworten. Die hohe Antwortrate von 78% legt einen allenfalls geringen Bias bezüglich der nicht beantworteten Fragebögen nahe; die nicht antwortenden Patienten müssten ein deutlich verändertes Verhalten zeigen, um relevante Abweichungen von den hier dargestellten Ergebnissen zu bewirken. Ferner senkte die Tatsache, dass alle Patienten aus COSYCONET, die zum Zeitpunkt der Datenerfassung noch in der Kohorte verfügbar waren, eingeschlossen wurden und einen Fragebogen erhielten, die Gefahr eines Bias durch die Auswahl einer Subpopulation. Zudem lag die Rate fehlerhaft oder unvollständig ausgefüllter Fragen bezüglich der respiratorischen Medikation bei nur 1,3 %, was die Praktikabilität der Befragung bestätigt. In der vorliegenden Studie wurde im Vertrauen darauf, dass die Patienten aufgrund ihrer Erfahrung mit Fragebögen umgehen können und dass aufgrund ihrer mehrjährigen Anbindung an COSYCONET die ihnen gegebenen Zusicherungen glaubhaft erscheinen mussten, darauf verzichtet, die Fragen nach psychologischen Gesichtspunkten zu optimieren. Sie mussten nur klar und verständlich sein und dem Patienten entgegenkommen, indem sie speziell seine und nur seine Medikation abfragten.

Es könnte argumentiert werden, dass der hohe Prozentsatz der gemessenen Adhärenz einen wesentlichen Bias dieser Untersuchung signalisiert, vor allem, wenn man die Adhärenzwerte mit den

Daten anderer Untersuchungen vergleicht, in denen sie teilweise wesentlich niedriger lagen [Ágh, Inotai et al. 2011, Ingebrigtsen, Marott et al. 2015, Kokturk, Polatli et al. 2018]. Hierzu muss beachtet werden, dass in diesen Arbeiten mit anderen Methoden der Datenerfassung gearbeitet wurde, weshalb unterschiedliche Formen der Adhärenz resultierten, die nicht grundsätzlich miteinander vergleichbar sind (siehe 5.2. Vergleich mit anderen Adhärenzerfassungsmethoden). Ob es sich bei der hier ermittelten hohen Einnahmetreue um einen Bias handelt, ist aus den vorliegenden Daten nicht zu beantworten. Gleichwohl ist es plausibel, anzunehmen, dass eine Vorauswahl vorlag und die seit mindestens vier Visiten an COSYCONET teilnehmenden Patienten eine positive Selektion darstellten. Diese Patienten verfügten womöglich über besonders hohes Krankheitsinteresse und hohe Krankheitseinsicht und legten dementsprechend ein hohes Maß an Gewissenhaftigkeit bei der Durchführung der Therapieregimes an den Tag.

Die Annahme einer generell positiven Einstellung wird durch die Beobachtung unterstützt, dass in der vorliegenden Studie die Adhärenz zu sämtlichen Medikamentengruppen im Vergleich zu anderen Arbeiten hoch ausfiel. In welchem Ausmaß sich die Adhärenz zur COPD-Medikation und die zur Medikation der Begleiterkrankungen gegenseitig beeinflussen, ist nicht bekannt. Immerhin fand sich die Tendenz zu einer erhöhten Adhärenz der respiratorischen Medikation bei Patienten mit kardiovaskulären Begleiterkrankungen, deren Medikation per se eine besonders hohe Adhärenz zeigte. Die hohen Adhärenzwerte, die in dieser Studie gefunden wurden, haben positive Implikationen für andere Auswertungen von COSYCONET-Daten, insbesondere solche, in denen die Frage angegangen wird, aus Daten einer Beobachtungsstudie mögliche Effekte von Medikamenten zu erkennen. Solche Fragestellungen scheiterten manchmal schon aufgrund der Tatsache, dass die Einnahmetreue zu den verschriebenen Medikamenten unbekannt war; im Fall von COSYCONET jedoch scheinen derartige Untersuchungen aufgrund der durchgängig hohen Adhärenz zu respiratorischen und anderen Medikamenten im Allgemeinen gut möglich und wurden in der Folge auch erfolgreich durchgeführt.

Um die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers aufgrund einer systematischen Übertragung von positiven oder negativen Antworten zu minimieren, wurde die individuelle Medikation im Fragebogen in zufälliger Reihenfolge angeordnet. Zusätzlich wies die Auswertung des im Rahmen der Gesamtstudie erhobenen DemTect-Fragebogens zur Erkennung von beginnenden kognitiven Störungen auf eine sehr geringe Rate von 1,2% der Patienten, bei welchen ein begründeter Verdacht auf eine solche (leichtgradige) Einschränkung bestand, hin. Die hier angewandte Methode des detaillierten Abfragens erlaubte im Gegensatz zu anderen Studien und Instrumenten die differenzierte Einstufung der Adhärenz, in Übereinstimmung mit der EMERGE-reporting checklist [Helmy, Zullig et al. 2017], soweit dies auch immer möglich war.

Ein Schwachpunkt der Befragung wurde bei den Zusatzfragen 3 und 4 beobachtet, in denen nach der Anzahl der bisher verwendeten „Inhalationsgeräte“ und den wichtigsten Eigenschaften von „Inhalationsgeräten“ gefragt wurde. Möglicherweise sind einige Patienten davon ausgegangen, dass mit „Inhalationsgerät“ ein Gerät nach Art eines „Pari-Boy“, in das verschiedene Medikamente eingefüllt werden können, gemeint war. Tatsächlich zielten diese Fragen jedoch auf Inhalationsgeräte in Form eines Inhalers oder Inhalators, beispielsweise eines Dosisaerosols, ab. Weitere Informationen hierzu finden sich im Kapitel 4.3.5 Antwortmöglichkeit „Bislang kein Inhalationsgerät verwendet“.

Eine allgemeine Einschränkung dieser Studie ist ihr Querschnitts-Charakter, aufgrund dessen keine Aussage darüber getroffen werden konnte, ob sich die Adhärenz im Laufe der Zeit veränderte. Sofern es sich bei der COPD um eine progressive, mit dem Alter fortschreitende Erkrankung handelt und mit zunehmendem spirometrischen Schweregrad auch die Adhärenz zunahm, wäre eine Zunahme der bereits hohen Adhärenz mit dem Alter der Patienten plausibel, auch wenn sich in der Querschnittsbetrachtung dafür keine soliden Belege fanden. Weitere Änderungen der Adhärenz, auf welche die Daten einen Hinweis gaben, sind mit der Einführung von Kombipräparaten zu erwarten, sowie mit der zunehmenden Durchführung von Schulungen.

## 5.7 Schlussfolgerungen und Ausblick

Als zentrales Ergebnis ist die allgemein hohe Medikamentenadhärenz bei Patienten mit COPD in dieser Beobachtungsstudie festzuhalten. Die Änderungen, die mit verschiedenen Variablen wie dem Schweregrad der COPD, dem Alter oder der Medikationsform einhergingen, waren zwar aufgrund der insgesamt hohen Adhärenzwerte gering, aber in ihrer Verteilung plausibel. Kombinationspräparate von LAMA und LABA hatten der Tendenz nach einen positiven Effekt auf die Einnahmehärenz, während Polypharmazie die Adhärenz negativ beeinflusste. Möglicherweise war die beobachtete hohe Adhärenz auf einen Auswahleffekt zurückzuführen, da die Patienten bereits jahrelang an der COSYCONET-Studie teilnahmen und mindestens vier Visiten absolviert hatten. Zugleich ist denkbar, dass diese Anbindung einen positiven Effekt auf die Adhärenz hatte. Daraus ließe sich ableiten, dass bei allgemein engerem Patientenkontakt auch bei nicht an Studien angebundenen Patienten eine höhere Adhärenz zu Arzneimitteln zu erreichen wäre. Dies wäre insofern plausibel, als hieraus ein höherer Aufklärungsstand bezüglich Krankheit und Medikation und zudem gesteigertes Vertrauen in Pflegekräfte und Ärzte resultieren könnte. Die Studie legt auch die Annahme nahe, dass mit präziseren, auf den individuellen Patienten abgestimmten Fragen höhere Adhärenzwerte zur Medikation resultieren, als mit herkömmlichen, eher pauschal wertenden Instrumenten. Die im Vergleich zu LAMA, LABA und ICS noch höhere Einnahmesorgfalt bei antidiabetischer und kardiovaskulärer

Medikation, die sich auch in anderen Studien zeigte, sollte dabei die Zielmarke setzen. Möglicherweise beruhen diese Differenzen auf unterschiedlichen Darreichungsformen der Medikamente, unterschiedlichen Krankheitswahrnehmungen oder unterschiedlichen Angeboten und Konzepten von Krankheitsmanagementprogrammen. Welche dieser Faktoren relevant sind, sollte in künftigen Arbeiten beleuchtet werden. Es empfiehlt sich hierbei, das Konzept, Patienten einen individualisierten Fragebogen vorzulegen, beizubehalten.

Die medikamentöse Behandlung der chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) beruht derzeit im Wesentlichen auf der Gabe inhalativer Medikamente, unter denen es eine große Vielfalt von Einzel- und Kombipräparaten gibt. Hierbei handelt es sich zumeist um Bronchodilatoren, gegebenenfalls in Kombination mit inhalativen Corticosteroiden. Hinzu kommen weitere Präparate, vornehmlich oral eingenommene, mit denen die häufig auftretenden Komorbiditäten behandelt werden. Die regelhaft anzutreffende Polypharmazie wirft die Frage nach der Adhärenz zur Medikation auf. Die vorliegenden Studien ergaben teils erschreckend geringe Adhärenzwerte zur respiratorischen Medikation, allerdings ist zu fragen, ob die eingesetzten Instrumente ausreichend waren, das tatsächliche Verhalten abzubilden, und nicht zu sehr pauschalisierten und so zu einer Unterschätzung der Adhärenz führten. Die vorliegende Studie setzte sich das Ziel, möglichst detailliert zu jedem einzelnen Medikament jedes Patienten möglichst verlässliche Informationen zu erlangen, und zwar in gleicher Weise zur respiratorischen und nicht-respiratorischen Medikation. Ferner war das Ziel, die Gründe einer eventuellen Nichteinnahme möglichst genau zu erfassen. Da es einen derartigen Fragebogen zur Zeit der Untersuchung nicht gab, wurde ein spezieller Fragebogen konzipiert. Dieser Fragebogen wurde den Patienten der multizentrischen COPD-Kohorte COSYCONET zugesandt. Dies hatte den Vorteil, dass die Teilnehmer klinisch und funktionell sehr gut und in standardisierter Weise charakterisiert waren und die individuelle Medikation bekannt war. Zusätzliche Medikamente konnten vom Patienten eingetragen werden.

Der Fragebogen war in Haupt- und Zusatzfragen gegliedert. Für jedes Medikament wurde eine Hauptfrage erstellt, in der dem Patienten die Antwortmöglichkeiten „regelmäßige“, „nicht regelmäßige“ und „gar keine“ Einnahme zur Verfügung standen. Adhärenz wurde als regelmäßige Einnahme der betreffenden Medikation definiert. Bei „nicht regelmäßiger“ Einnahme konnten die Gründe dafür angegeben werden. Folgende Möglichkeiten standen zur Auswahl: „vergesse die Einnahme“, „nehme das Medikament nur bei Bedarf“ und „anderer Grund“, mit der Möglichkeit einer Freitexteingabe. Auch bei „gar keine“ Einnahme konnten weitere Antwortmöglichkeiten angegeben werden, nämlich „das Medikament wurde nicht mehr verschrieben“, „fürchte Nebenwirkungen“, „Medikament wirkt nicht“ und „halte Einnahme für unnötig“. Somit wurde nicht nur für jedes Arzneimittel einzeln die Adhärenz abgefragt, sondern auch der Grund für eine mangelhafte Einnahmetreue. Die Analyse der Adhärenz zur respiratorischen Medikation wurde auf diejenige der langwirksamen Medikamente (LABA, LAMA, ICS und Kombinationen) beschränkt, für die Untersuchung der Komorbiditäten wurde jeweils eine Auswahl der relevantesten Medikamente getroffen. Die Ergebnisse wurden in Häufigkeitstabellen dargestellt und ausgewertet. Weiter enthielt jeder

Fragebogen vier Zusatzfragen zu Verschreibung, Wechsel, Anzahl und Handhabung von inhalativen Therapeutika. Der Fragebogen wurde mit der Versicherung versehen, dass das den Patienten betreuende medizinische Personal keine Information über die Antworten erhalten werde; auf diese Weise sollte ein Bias im Sinne erwünschter Antworten vermieden werden.

Von den 1103 kontaktierten Patienten wurden 898 Fragebögen zurückgesandt, wovon 37 wegen Doppelversendungen oder Formfehlern entfielen. Die verbleibenden 861 Bögen ergaben eine Antwortrate von 78,1%. In die nachfolgenden Analysen wurden primär die 707 Patienten eingeschlossen, die einen spirometrischen Schweregrad GOLD 1-4 aufwiesen, während 102 Patienten des früheren Schweregrades GOLD 0 zum Zweck einer Sensitivitätsanalyse mitgeführt wurden.

Die Auswertung der Zusatzfragen ergab, dass die meisten Patienten bisher lediglich einen Inhalator verwendet hatten, dementsprechend eine Umstellung der Inhalationstherapie selten vorkam und, wenn ja, meist von einem Facharzt vorgenommen wurde. Außerdem galten den Patienten eine einfache Handhabung des Inhalators, gefolgt von einer integrierten Anzeige der noch verfügbaren Dosen und einem Design, das eine Anwendung auch bei Atemproblemen möglich macht, als wichtigste Anforderungen.

Die Analyse der Hauptfragen ergab, dass die in der Kohorte in den Jahren 2017-2018 am häufigsten verschriebenen Medikamente Tiotropiumbromid (44,3%), Salbutamol (38,9%) und ein Kombinationspräparat aus Fenoterol und Ipratropiumbromid (21,9%) waren. Für die respiratorische Medikation zeigte sich eine Adhärenz von 91,9%, für kardiovaskuläre Medikamente von 94,6%, für Insuline von 100%, für andere Antidiabetika von 93,6%, für Lipidsenker von 88,5%, und für Psychopharmaka von 85,1%. Der häufigste Grund für die nicht regelmäßige Einnahme der langwirksamen respiratorischen Medikamente war, sie bei Bedarf zu nehmen. Der häufigste Grund für eine komplett fehlende Einnahme war, dass das Medikament nicht mehr länger verschrieben wurde, gefolgt von den beiden Antworten, man fürchte die Nebenwirkungen, sowie, das Medikament wirke nicht. Da es sich bei der Antwort, dass das Medikament nicht mehr länger verschrieben wurde, nicht um Inadhärenz handelte, wurde sie auch nicht als solche gewertet.

Aufgrund der insgesamt sehr hohen Adhärenz, die nur einen geringen Spielraum für Unterschiede ließ, waren die Beobachtungen nur teilweise statistisch signifikant. Die Adhärenz zur respiratorischen Medikation nahm mit dem spirometrischen Schweregrad sowie dem Ausmaß der Symptome, gemessen mit dem COPD Assessment Test (CAT), signifikant zu. Der Tendenz nach war sie höher für Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten und niedriger für Patienten, die als Komorbidität ein Asthma bronchiale aufwiesen. Ferner war die Adhärenz zu LABA, LAMA und ICS für Patienten mit mittlerem verglichen mit niedrigerem oder höherem Bildungsgrad tendenziell höher. Darüber hinaus

nahm sie geringfügig mit dem Alter zu und fiel bei Männern geringfügig besser aus als bei Frauen. Patienten, die nie geraucht oder das Rauchen aufgegeben hatten, zeigten eine tendenziell höhere Adhärenz zur COPD-Medikation als Raucher und Gelegenheitsraucher. Ebenso schnitten Patienten, die an einem Depressions- oder Paniksyndrom litten, schlechter ab als der Rest der Kohorte. Bezüglich der Einnahmehärend zu LABA und LAMA bestand ein geringer, wenn auch statistisch nicht signifikanter Vorteil von Kombinationspräparaten, die beide Wirkstoffe enthielten, im Gegensatz zur gleichzeitigen Verschreibung in getrennten Inhalatoren. Was die Anzahl der zur Dauermedikation gedachten verschriebenen Medikamente im Allgemeinen betraf, ließ sich eine mit steigender Medikamentenzahl sinkende Adhärenz als signifikant nachweisen.

Somit war das Hauptergebnis der vorliegenden Arbeit, dass Patienten mit COPD die ihnen verschriebenen langwirksamen respiratorischen Medikamente in der ganz großen Mehrheit regelrecht zu sich nahmen. Die im Vergleich dazu höhere Einnahmehärend für kardiovaskuläre Medikamente, Insuline und andere Antidiabetika beruhte vermutlich auf Unterschieden in der Wahrnehmung der Erkrankung, der Darreichungsform der Medikamente oder einem besseren Angebot an Schulungsprogrammen. Obgleich die Patienten aus COSYCONET möglicherweise eine Positivauswahl bezüglich der Adhärenz darstellten, zeigte sich somit ein Potential für weitere Verbesserungen in der Einnahme von Präparaten zur Behandlung der COPD. Wichtig war auch der negative Effekt der Polypharmazie auf die Einnahmehärend. Bemerkenswert war ferner, dass sich sogar in dieser Beobachtungsstudie zumindest der Tendenz nach eine positive Auswirkung von Kombinationspräparaten der Art LABA+LAMA auf die Adhärenz beobachten ließ.

Zumeist waren die Faktoren, die mit der Adhärenz assoziiert waren, den von anderen Studien vorgestellten Faktoren ähnlich, jedoch lag der Basis-Prozentsatz regelrechter Adhärenz zur Dauermedikation der COPD mit 92% teils deutlich über den Werten anderer Studien (25-79%). Diese Unterschiede gehen vermutlich zum einen auf die präzisere Art der Befragung und zum anderen auf die Studienkohorte zurück. In kaum einer der vorherigen Studien wurde ein Fragebogen verwendet, in dem die Adhärenz zu jedem einzelnen Medikament getrennt abgefragt wurde. Entsprechend wurden Patienten, die sämtliche Medikamente bis auf eines regelmäßig einnahmen, in der Regel generell als inadhärent gewertet. Bezüglich der Studienteilnehmer ist eine positive Selektion denkbar, da nur Patienten der COSYCONET-Kohorte eingeschlossen wurden, die zum Zeitpunkt der Studie bereits mindestens vier Visiten absolviert hatten und bei denen somit ein gewisses Interesse an ihrer Erkrankung vorauszusetzen war.

Ungeachtet dieser Einschränkung zeigen die vorliegenden Ergebnisse, dass sehr hohe Adhärenzwerte bei Patienten mit COPD erreichbar sind, sowohl für die respiratorische als auch die nicht-respiratorische Medikation. Ferner legen sie nahe, die Adhärenz nicht mit pauschalen Skalen zu

ermitteln, da diese gemäß ihrer Konstruktion eher zu einer Unterschätzung führen. Stattdessen sollten, wie in der vorliegenden Studie, spezifische Fragebögen benutzt werden, welche die individuelle Medikation der Patienten adressieren und differenzierte Antwortmöglichkeiten zulassen.

## 7 Literaturverzeichnis

Ágh, T., A. Inotai and Á. Mészáros (2011). "Factors associated with medication adherence in patients with chronic obstructive pulmonary disease." Respiration **82**(4): 328-334.

Aredano, I., F. de Blasio, P. Berchiolla, L. Brussino, C. Bucca and P. Solidoro (2020). "Determinants of self-reported adherence to inhaler therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease." Multidisciplinary respiratory medicine **15**(1): 654-654.

Arnet, I., C. Metaxas, P. N. Walter, D. E. Morisky and K. E. Hersberger (2015). "The 8-item Morisky Medication Adherence Scale translated in German and validated against objective and subjective polypharmacy adherence measures in cardiovascular patients." J Eval Clin Pract **21**(2): 271-277.

Bateman, E. D., G. T. Ferguson, N. Barnes, N. Gallagher, Y. Green, M. Henley and D. Banerji (2013). "Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study." Eur Respir J **42**(6): 1484-1494.

Bestall, J. C., E. A. Paul, R. Garrod, R. Garnham, P. W. Jones and J. A. Wedzicha (1999). "Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease." Thorax **54**(7): 581-586.

Bogart, M., R. H. Stanford, T. Reinsch, M. Hull, A. Buikema and E. Hulbert (2018). "Clinical characteristics and medication patterns in patients with COPD prior to initiation of triple therapy with ICS/LAMA/LABA: A retrospective study." Respir Med **142**: 73-80.

Bourbeau, J. and S. J. Bartlett (2008). "Patient adherence in COPD." Thorax **63**(9): 831-838.

Brandstetter, S., T. Finger, W. Fischer, M. Brandl, M. Böhmer, M. Pfeifer and C. Apfelbacher (2017). "Differences in medication adherence are associated with beliefs about medicines in asthma and COPD." Clin Transl Allergy **7**: 39.

Cavaillès, A., G. Brinchault-Rabin, A. Dixmier, F. Goupil, C. Gut-Gobert, S. Marchand-Adam, J.-C. Meurice, H. Morel, C. Person-Tacnet, C. Leroyer and P. Diot (2013). "Comorbidities of COPD." European Respiratory Review **22**(130): 454-475.

Chapman, K. R., D. P. Tashkin and D. J. Pye (2001). "Gender bias in the diagnosis of COPD." Chest **119**(6): 1691-1695.

Chen, R., Y. Gao, H. Wang, H. Shang and J. Xuan (2020). "Association Between Adherence to Maintenance Medication in Patients with COPD and Acute Exacerbation Occurrence and Cost in China: A Retrospective Cohort Database Study." International journal of chronic obstructive pulmonary disease **15**: 963-971.

Chowdhury, R., H. Khan, E. Heydon, A. Shroufi, S. Fahimi, C. Moore, B. Stricker, S. Mendis, A. Hofman, J. Mant and O. H. Franco (2013). "Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences." Eur Heart J **34**(38): 2940-2948.

Cohen, J. L., D. M. Mann, J. P. Wisnivesky, R. Home, H. Leventhal, T. J. Musumeci-Szabó and E. A. Halm (2009). "Assessing the validity of self-reported medication adherence among inner-city asthmatic adults: the Medication Adherence Report Scale for Asthma." Ann Allergy Asthma Immunol **103**(4): 325-331.

- Cramer, J. A. (2004). "A systematic review of adherence with medications for diabetes." Diabetes Care **27**(5): 1218-1224.
- Dhamane, A. D., P. Schwab, S. Hopson, C. Moretz, S. Annavarapu, K. Burslem, A. Renda and S. Kaila (2016). "Association between adherence to medications for COPD and medications for other chronic conditions in COPD patients." International journal of chronic obstructive pulmonary disease **12**: 115-122.
- Duarte-de-Araújo, A., P. Teixeira, V. Hespanhol and J. Correia-de-Sousa (2018). "COPD: understanding patients' adherence to inhaled medications." International journal of chronic obstructive pulmonary disease **13**: 2767-2773.
- Fischer, J., A. Wimmer and J. Mahlich (2013). "Medikamentenadhärenz in der Asthmatherapie – eine strukturierte Übersicht." Pneumologie **67**(07): 406-414.
- Geldmacher, H., H. Biller, A. Herbst, K. Urbanski, M. Allison, A. S. Buist, J. M. Hohlfeld and T. Welte (2008). "The prevalence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Germany. Results of the BOLD study." Dtsch Med Wochenschr **133**(50): 2609-2614.
- Gerabek, W. E., B. D. Haage, G. Keil, W. Wegner (2007). Enzyklopädie Medizingeschichte.
- Gnjidic, D., S. N. Hilmer, F. M. Blyth, V. Naganathan, L. Waite, M. J. Seibel, A. J. McLachlan, R. G. Cumming, D. J. Handelsman and D. G. Le Couteur (2012). "Polypharmacy cutoff and outcomes: five or more medicines were used to identify community-dwelling older men at risk of different adverse outcomes." Journal of Clinical Epidemiology **65**(9): 989-995.
- Graf, J., R. A. Jörres, T. Lucke, D. Nowak, C. F. Vogelmeier and J. H. Ficker (2018). "Medikamentöse Therapie der COPD." Dtsch Arztebl International **115**(37): 599-605.
- Graf, J., T. Lucke, R. Herrera, H. Watz, R. Holle, C. Vogelmeier, J. H. Ficker and R. A. Jörres (2018). "Compatibility of medication with PRISCUS criteria and identification of drug interactions in a large cohort of patients with COPD." Pulm Pharmacol Ther **49**: 123-129.
- Gräfe, K., S. Zipfel, W. Herzog and B. Löwe (2004). "Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)"." Diagnostica **50**: 171-181.
- Haefeli, W. (2014). "Polypharmazie und Arzneimitteltherapie im Alter – Eine Balance zwischen Einsetzen, Anpassen und Absetzen von Medikamenten." Der Klinikarzt **43**: 406-411.
- Haruki, I. M., S.; Tomoaki, H. (2016). "Dutch Hypothesis and British Hypothesis in Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)." Journal of General and Family Medicine **17**: 272-275.
- Haynes, R. B., D. L. Sackett and D. W. Taylor (1980). "How to detect and manage low patient compliance in chronic illness." Geriatrics **35**(1): 91-93, 96-97.
- Helmy, R., L. L. Zullig, J. Dunbar-Jacob, D. A. Hughes, B. Vrijens, I. B. Wilson and S. De Geest (2017). "ESPACOMP Medication Adherence Reporting Guidelines (EMERGE): a reactive-Delphi study protocol." BMJ Open **7**(2): e013496.
- Holt, S., S. Schmiedl and P. A. Thurmman (2010). "Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list." Dtsch Arztebl Int **107**(31-32): 543-551.

- Humenberger, M., A. Horner, A. Labek, B. Kaiser, R. Frechinger, C. Brock, P. Lichtenberger and B. Lamprecht (2018). "Adherence to inhaled therapy and its impact on chronic obstructive pulmonary disease (COPD)." BMC Pulm Med **18**(1): 163.
- Ingebrigtsen, T. S., J. L. Marott, B. G. Nordestgaard, P. Lange, J. Hallas, M. Dahl and J. Vestbo (2015). "Low use and adherence to maintenance medication in chronic obstructive pulmonary disease in the general population." Journal of general internal medicine **30**(1): 51-59.
- Jones, P. W., M. Tabberer and W.-H. Chen (2011). "Creating scenarios of the impact of copd and their relationship to copd assessment test (CAT™) scores." BMC Pulmonary Medicine **11**(1): 42.
- Jörres, R. A., T. Welte, R. Bals, A. Koch, M. Schnoor and C. Vogelmeier (2010). "Einfluss systemischer Manifestationen und Komorbiditäten auf den klinischen Zustand und den Verlauf bei COPD." Dtsch med Wochenschr **135**(10): 446-449.
- Kahnert, K. (2018). "Komorbiditäten bei chronisch-obstruktiven Lungenerkrankungen." Habilitationsschrift LMU München Medizinische Fakultät.
- Kahnert, K., T. Lucke, R. M. Huber, J. Behr, F. Biertz, A. Vogt, H. Watz, P. Alter, S. Fährdrich, R. Bals, R. Holle, S. Karrasch, S. Söhler, M. Wacker, J. H. Ficker, K. G. Parhofer, C. Vogelmeier and R. A. Jörres (2017). "Relationship of hyperlipidemia to comorbidities and lung function in COPD: Results of the COSYCONET cohort." PLoS One **12**(5): e0177501.
- Karch, A., C. Vogelmeier, T. Welte, R. Bals, H. U. Kauczor, J. Biederer, J. Heinrich, H. Schulz, S. Glaser, R. Holle, H. Watz, S. Korn, N. Adaskina, F. Biertz, C. Vogel, J. Vestbo, E. F. Wouters, K. F. Rabe, S. Sohler, A. Koch and R. A. Jorres (2016). "The German COPD cohort COSYCONET: Aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline." Respir Med **114**: 27-37.
- Kokturk, N., M. Polatli, I. K. Oguzulgen, S. Saleemi, M. Al Ghobain, J. Khan, A. Doble, L. Tariq, F. Aziz and A. El Hasnaoui (2018). "Adherence to COPD treatment in Turkey and Saudi Arabia: results of the ADCARE study." International journal of chronic obstructive pulmonary disease **13**: 1377-1388.
- Kolbe, A.-L. and J. Zemke (2018). "Medikationsanalyse beim geriatrischen Patienten." GGP - Fachzeitschrift für Geriatrische und Gerontologische Pflege **02**: 120-122.
- Krass, I., P. Schieback and T. Dhippayom (2015). "Adherence to diabetes medication: a systematic review." Diabet Med **32**(6): 725-737.
- Krauskopf, K., A. D. Federman, M. S. Kale, K. M. Sigel, M. Martynenko, R. O'Connor, M. S. Wolf, H. Leventhal and J. P. Wisnivesky (2015). "Chronic Obstructive Pulmonary Disease Illness and Medication Beliefs are Associated with Medication Adherence." Copd **12**(2): 151-164.
- Kublik, A. and P. von Wichert (1988). Der Stellenwert der Theophyllintherapie in der Behandlung von obstruktiven Atemwegserkrankungen. Der Internist: Organ des Berufsverbandes Deutscher Internisten. E. Buchborn, M. Classen, W. Dölle et al. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg: 727-733.
- Laufs, U., M. Böhm, H. Kroemer, K. Schüssel, N. Griese-Mammen and M. Schulz (2011). "Strategies to improve medication adherence." Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) **136**: 1616-1621.
- Laurell, C. B. and S. Eriksson (2013). "The Electrophoretic  $\alpha$ 1-Globulin Pattern of Serum in  $\alpha$ 1-Antitrypsin Deficiency." COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease **10**(sup1): 3-8.
- Lebert, H. (1874). Klinik der Brustkrankheiten.

Löwe, B., Spitzer, R.L., Zipfel, S., Herzog, W. (2003). "PHQ-D: Gesundheitsfragebogen für Patienten." Zeitschrift für medizinische Psychologie **12**.

Lucke, T., R. Herrera, M. Wacker, R. Holle, F. Biertz, D. Nowak, R. M. Huber, S. Söhler, C. Vogelmeier, J. H. Ficker, H. Mückter and R. A. Jörres (2016). "Systematic Analysis of Self-Reported Comorbidities in Large Cohort Studies - A Novel Stepwise Approach by Evaluation of Medication." PLoS One **11**(10): e0163408.

Meissner, F. L. (1832). Abhandlungen von den Krankheiten der Lungen und des Herzens und der mittlebaren Auscultation als eines Mittels zu ihrer Erkenntniß.

Montes de Oca, M., A. Menezes, F. C. Wehrmeister, M. V. Lopez Varela, A. Casas, L. Ugalde, A. Ramirez-Venegas, L. Mendoza, A. López, F. Surmont and M. Miravittles (2017). "Adherence to inhaled therapies of COPD patients from seven Latin American countries: The LASSYC study." PloS one **12**(11): e0186777-e0186777.

Moretti, M., S. Balestracci, A. Porcu, T. Pianta, D. Mignani and B. Marsiglia (2017). "Association of COPD inhaled medication adherence with hospitalization for acute exacerbation of COPD (AECOPD)." European Respiratory Journal **50**(suppl 61): PA676.

Morisky, D., L. Green and D. Levine (1986). "Concurrent and Predictive-Validity of A Self-Reported Measure of Medication Adherence." Medical care **24**: 67-74.

Morisky, D. E., A. Ang, M. Krousel-Wood and H. J. Ward (2008). "Predictive Validity of a Medication Adherence Measure in an Outpatient Setting." The Journal of Clinical Hypertension **10**(5): 348-354.

Nationale-Versorgungsleitlinie-COPD, B. (2021). Nationale Versorgungsleitlinie COPD.

Neugaard, B. I., J. L. Priest, S. P. Burch, C. R. Cantrell and P. R. Foulis (2011). "Quality of care for veterans with chronic diseases: performance on quality indicators, medication use and adherence, and health care utilization." Popul Health Manag **14**(2): 99-106.

Nishi, S. P. E., M. Maslonka, W. Zhang, Y.-F. Kuo and G. Sharma (2018). "Pattern and Adherence to Maintenance Medication Use in Medicare Beneficiaries with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: 2008-2013." Chronic obstructive pulmonary diseases (Miami, Fla.) **5**(1): 16-26.

Pasina, L., A. L. Brucato, C. Falcone, E. Cucchi, A. Bresciani, M. Sottocorno, G. C. Taddei, M. Casati, C. Franchi, C. D. Djade and A. Nobili (2014). "Medication non-adherence among elderly patients newly discharged and receiving polypharmacy." Drugs Aging **31**(4): 283-289.

Pauwels, R. A., A. S. Buist, P. M. A. CALVERLEY, C. R. JENKINS and S. S. HURD (2001). "Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease." American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine **163**(5): 1256-1276.

Petty, T. L. (2006). "The history of COPD." Int J Chron Obstruct Pulmon Dis **1**(1): 3-14.

Plaza, V., C. Fernández-Rodríguez, C. Melero, B. G. Cosío, L. M. Entrenas, L. P. de Llano, F. Gutiérrez-Pereyra, E. Tarragona, R. Palomino, A. López-Viña and T. A. I. S. Group (2016). "Validation of the 'Test of the Adherence to Inhalers' (TAI) for Asthma and COPD Patients." Journal of aerosol medicine and pulmonary drug delivery **29**(2): 142-152.

Quanjer, P. H., S. Stanojevic, T. J. Cole, X. Baur, G. L. Hall, B. H. Culver, P. L. Enright, J. L. Hankinson, M. S. Ip, J. Zheng and J. Stocks (2012). "Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95-yr age range: the global lung function 2012 equations." Eur Respir J **40**(6): 1324-1343.

Rand, C. S., M. Nides, M. K. Cowles, R. A. Wise and J. Connett (1995). "Long-term metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. The Lung Health Study Research Group." Am J Respir Crit Care Med **152**(2): 580-588.

Rand, C. S., R. A. Wise, M. Nides, M. S. Simmons, E. R. Bleecker, J. W. Kusek, V. C. Li and D. P. Tashkin (1992). "Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial." Am Rev Respir Dis **146**(6): 1559-1564.

Rottlaender, D., M. Scherner, T. Schneider and E. Erdmann (2007). "[Polypharmacy, compliance and non-prescription medication in patients with cardiovascular disease in Germany]." Dtsch Med Wochenschr **132**(4): 139-144.

Smid, D. E., F. M. E. Franssen, M. Gonik, M. Miravittles, C. Casanova, B. G. Cosio, P. de Lucas-Ramos, J. M. Marin, C. Martinez, I. Mir, J. B. Soriano, J. P. de Torres, A. Agusti, N. B. Atalay, J. Billington, A. K. Boutou, S. Brighenti-Zogg, E. Chaplin, S. Coster, J. W. Dodd, S. Dürr, A. Fernandez-Villar, M. T. J. Groenen, M. Guimarães, K. Hejduk, V. Higgins, N. S. Hopkinson, N. Horita, S. Houben-Wilke, D. J. A. Janssen, M. Jehn, R. Joerres, A. Karch, J. L. Kelly, Y. I. Kim, H. Kimura, V. Koblizek, J. H. Kocks, S. S. C. Kon, N. Kwon, I. Ladeira, S. D. Lee, J. D. Leuppi, N. Locantore, J. L. Lopez-Campos, D. C. M. W, L. Maricic, L. Mendoza, D. Miedinger, F. Mihaltan, S. Minami, T. van der Molen, T. J. Murrells, N. Nakken, Y. Nishijima, I. J. Norman, B. Novotna, D. E. O'Donnell, Y. Ogata, E. D. Pereira, J. Piercy, D. Price, C. Pothirat, N. Raghavan, T. Ringbaek, D. Sajkov, N. Sigari, S. Singh, M. Small, G. F. da Silva, R. J. Tanner, I. G. Tsiligianni, B. Tulek, N. Tzanakis, L. Vanfleteren, H. Watz, K. A. Webb, E. F. M. Wouters, G. G. Xie, M. Yoshikawa and M. A. Spruit (2017). "Redefining Cut-Points for High Symptom Burden of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease Classification in 18,577 Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease." J Am Med Dir Assoc **18**(12): 1097.e1011-1097.e1024.

Soriano, J. B., J. Vestbo, N. B. Pride, V. Kiri, C. Maden and W. C. Maier (2002). "Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice." Eur Respir J **20**(4): 819-825.

Spitzer, D. (1999). "Marginal medicine." JAMA **281**(12): 1082; author reply 1083.

Spriggs, E. A. (1977). "John Hutchinson, the inventor of the spirometer--his north country background, life in London, and scientific achievements." Medical history **21**(4): 357-364.

Sriram, K. B. and M. Percival (2016). "Suboptimal inhaler medication adherence and incorrect technique are common among chronic obstructive pulmonary disease patients." Chronic respiratory disease **13**(1): 13-22.

Steppuhn, H., et al., (2017). "12-Monats-Prävalenz der bekannten chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) in Deutschland." Journal of Health Monitoring.

Tamura, G. and K. Ohta (2007). "Adherence to treatment by patients with asthma or COPD: comparison between inhaled drugs and transdermal patch." Respir Med **101**(9): 1895-1902.

Tan, X., I. Patel and J. Chang (2014). "Review of the four item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-4) and eight item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8)." Innov Pharm **5**.

Thürmann, P. A. (2019). "Aktuelle Projekte und Leitlinien zum Umgang mit Multimedikation." Drug Res (Stuttg) **69**(S 01): S14-S15.

Tøttenborg, S. S., P. Lange, S. P. Johnsen, H. Nielsen, T. S. Ingebrigtsen and R. W. Thomsen (2016). "Socioeconomic inequalities in adherence to inhaled maintenance medications and clinical prognosis of COPD." Respir Med **119**: 160-167.

Toy, E. L., N. U. Beaulieu, J. M. McHale, T. R. Welland, C. A. Plauschinat, A. Swensen and M. S. Duh (2011). "Treatment of COPD: relationships between daily dosing frequency, adherence, resource use, and costs." Respir Med **105**(3): 435-441.

Urban, M. and O. C. Burghuber (2018). "Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)." Wiener klinische Wochenschrift Education **13**(1-4): 29-47.

Vogelmeier, C. (2018). "S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenerkrankung (COPD)."

Vogelmeier, C. (2021). "Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2021 Report."

Vogelmeier, C., R. Buhl, O. Burghuber, C. P. Criege, S. Ewig, J. Godnic-Cvar, S. Hartl, F. Herth, P. Kardos, K. Kenn, D. Nowak, K. F. Rabe, M. Studnicka, H. Watz, T. Welte, W. Windisch, H. Worth, V. unter Mitwirkung der folgenden wissenschaftlichen Fachgesellschaften: Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e and V. Deutsche Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften e (2018). "Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients - Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology." Pneumologie **72**(4): 253-308.

Vogelmeier, C. F., G. J. Criner, F. J. Martinez, A. Anzueto, P. J. Barnes, J. Bourbeau, B. R. Celli, R. Chen, M. Decramer, L. M. Fabbri, P. Frith, D. M. G. Halpin, M. V. López Varela, M. Nishimura, N. Roche, R. Rodriguez-Roisin, D. D. Sin, D. Singh, R. Stockley, J. Vestbo, J. A. Wedzicha and A. Agusti (2017). "Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report." Respirology **22**(3): 575-601.

von Siemens, S. M., R. Perneczky, C. F. Vogelmeier, J. Behr, D. Kauffmann-Guerrero, P. Alter, F. C. Trudzinski, R. Bals, C. Grohé, S. Söhler, B. Waschki, J. I. Lutter, T. Welte, R. A. Jörres, K. Kahnert, S. Andreas, R. Bals, J. Behr, K. Kahnert, B. Bewig, R. Buhl, R. Ewert, B. Stubbe, M. Gogol, C. Grohé, R. Hauck, M. Held, B. Jany, M. Henke, F. Herth, G. Höffken, H. A. Katus, A.-M. Kirsten, H. Watz, R. Koczulla, K. Kenn, J. Kronsbein, C. Kropf-Sanchen, C. Lange, P. Zabel, M. Pfeifer, W. J. Randerath, W. Seeger, M. Studnicka, C. Taube, H. Teschler, H. Timmermann, J. C. Virchow, C. Vogelmeier, U. Wagner, T. Welte, H. Wirtz and C. s. g. the (2019). "The association of cognitive functioning as measured by the DemTect with functional and clinical characteristics of COPD: results from the COSYCONET cohort." Respiratory Research **20**(1): 257.

Wacker, M. E., R. A. Jörres, A. Karch, A. Koch, J. Heinrich, S. Karrasch, H. Schulz, A. Peters, S. Gläser, R. Ewert, S. E. Baumeister, C. Vogelmeier, R. Leidl, R. Holle and C. s. g. for the (2016). "Relative impact of COPD and comorbidities on generic health-related quality of life: a pooled analysis of the COSYCONET patient cohort and control subjects from the KORA and SHIP studies." Respiratory Research **17**(1): 81.

Wacker, M. E., R. A. Jörres, H. Schulz, J. Heinrich, S. Karrasch, A. Karch, A. Koch, A. Peters, R. Leidl, C. Vogelmeier and R. Holle (2016). "Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: Results from the German COSYCONET study." Respir Med **111**: 39-46.

World Health Organisation (2000). "Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation." World Health Organ Tech Rep Ser **894**: i-xii, 1-253.

World Health Organisation. (2017). "Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)." from <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chronic-obstructive-pulmonary-disease-%28copd%29>. zuletzt aufgerufen am 08.03.2023

World Health Organisation (2017). "Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)." from <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42682> zuletzt aufgerufen am 08.03.2023

Ziemssen, H. (1874). Pharmacopoea Clinici Erlangensis. Kurze Anleitung zur Ordination der wichtigsten Arzneimittel.

## 8 Anhang

### 8.1 Abkürzungsverzeichnis

ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
BMI	Body-Mass-Index
CAT	COPD Assessment Test
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
COSYCONET	COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network
EQ-5D	European Quality of Life - 5 Dimension
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität
FVC	Forcierte expiratorische Vitalkapazität
GLI	Global Lung Initiative
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICS	inhalative Corticosteroide
LABA	langwirksamer Beta-2-Agonist
LAMA	langwirksames Anticholinergikum
LJ	Lebensjahr
MARS	Medication Adherence Report Scale
MARS-A	Medication Adherence Report Scale for Asthma
MMAS-4 bzw. MMAS-8	Morisky Medication Adherence Scale mit 4 bzw. 8 Fragen
mMRC	Modified British Medical Research Council
MPR	Medication Possession Ratio
MTA	Measure of Treatment Adherence
PDC	Proportion of Days Covered
PHQ-D	Patient Health Questionnaire-Deutsch
RABA	kurzwirksamer Beta-2-Agonist
RAMA	kurzwirksames Anticholinergikum

TAI	Test of Adherence to Inhalers
VAS	Visuelle Analog Skala
WHO	World Health Organisation

## 8.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MMAS-4 .....	15
Tabelle 2: Liste der Studienzentren .....	24
Tabelle 3: Erhebungsdaten und Charakteristika der Studienpopulation .....	40
Tabelle 4: Pneumologische Charakteristika der Studienpopulation .....	42
Tabelle 5: Verteilung häufiger Nebenerkrankungen in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	43
Tabelle 6: Liste der kommentierten Medikamente .....	52
Tabelle 7: Ernährungsstatus nach BMI .....	67
Tabelle 8: Prozentsätze der Medikamenteneinnahme gegen COPD und andere Erkrankungen .....	83
Tabelle 9: Übertragbarkeit der Antwortmöglichkeiten .....	91
Tabelle 10: Adhärenz in Abhängigkeit von der Anzahl der eingeschlossenen Medikamente .....	93
Tabelle S1: Eingeschlossene Medikamente .....	134

### 8.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Die fünf Dimensionen der Adhärenz .....	12
Abbildung 2: Einteilung in GOLD-Gruppen A-D .....	27
Abbildung 3: 25 meistverschriebene respiratorische Medikamente .....	44
Abbildung 4: Verteilung der Antworten bei den drei Medikamenten mit den höchsten Raten an unregelmäßiger Einnahme .....	45
Abbildung 5: Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit von den GOLD-Graden 0-4 .....	46
Abbildung 6A: Adhärenz zu respiratorischen Medikamenten in Abhängigkeit von den GOLD-Gruppen A-D .....	47
Abbildung 6B: Verteilung der Studienpopulation auf die GOLD-Gruppen A-D .....	48
Abbildung 6C: Adhärenz zu respiratorischen Medikamenten in Abhängigkeit zu den GOLD-Gruppen A-D basierend auf mMRC .....	49
Abbildung 7A: Adhärenz zu respiratorischen Medikamenten bei Patienten der Schweregrade GOLD 1-4 .....	50
Abbildung 7B: Adhärenz zu respiratorischen Medikamenten bei GOLD-Grad 0-Patienten .....	51
Abbildung 8: Adhärenz zu LABA und LAMA: Einzel- versus Kombinationspräparate .....	55
Abbildung 9: Adhärenz zu LABA und LAMA .....	56
Abbildung 10: Medikamentenzahl mit der jeweiligen Zahl der Patienten der GOLD-Grade 1-4 .....	57
Abbildung 11: Adhärenz in Abhängigkeit von der Medikamentenanzahl, die den Patienten verordnet war .....	58
Abbildung 12: Adhärenz in Abhängigkeit vom Geschlecht .....	59
Abbildung 13A: Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit vom Alter .....	60
Abbildung 13B: Adhärenz zur Gesamtmedikation in Abhängigkeit vom Alter .....	61
Abbildung 13C: Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit vom Alter .....	62
Abbildung 13D: Punktwerte der Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit vom Alter .....	63
Abbildung 13E: Punktwerte der Adhärenz zur Gesamtmedikation in Abhängigkeit vom Alter .....	63
Abbildung 13F: Punktwerte der Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit vom Alter .....	64

Abbildung 14A: Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit vom BMI .....	65
Abbildung 14B: Adhärenz zur Gesamtmedikation in Abhängigkeit vom BMI .....	66
Abbildung 14C: Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit vom BMI .....	67
Abbildung 14D: Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit vom BMI .....	68
Abbildung 14E: Adhärenz zur Gesamtmedikation in Abhängigkeit vom BMI .....	69
Abbildung 14F: Punktwerte der Adhärenz der respiratorischen Medikation in Abhängigkeit vom BMI .....	69
Abbildung 14G: Punktwerte der Adhärenz zur Gesamtmedikation in Abhängigkeit vom BMI .....	70
Abbildung 15: Adhärenz in Abhängigkeit von BMI und Alter .....	71
Abbildung 16: Adhärenz in Abhängigkeit vom Raucherstatus .....	72
Abbildung 17: Adhärenz in Abhängigkeit von der Schulbildung .....	73
Abbildung 18: Adhärenz in Abhängigkeit von Begleiterkrankungen .....	74
Abbildung 19A: Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit von Depressions- und Paniksyndrom .....	75
Abbildung 19B: Adhärenz zu Psychopharmaka in Abhängigkeit von Depressions- und Paniksyndrom .....	76
Abbildung 19C: Adhärenz von Patienten mit Paniksyndrom .....	77
Abbildung 19D: Vergleich der Adhärenz von Patienten mit Paniksyndrom und der Gesamtkohorte .....	78
Abbildung 19E: Adhärenz zur respiratorischen Medikation in Abhängigkeit von der Lebensqualität in Quartilen .....	79
Abbildung 19F: Adhärenz in Abhängigkeit zur respiratorischen Medikation von der Lebensqualität .....	80
Abbildung 19G: Adhärenz zu Psychopharmaka in Abhängigkeit von der Lebensqualität in Quartilen .....	81
Abbildung 20: Adhärenz zu den verschiedenen Medikamentengruppen .....	84
Abbildung 21: Adhärenz zu kardiovaskulären Medikamenten .....	86
Abbildung 22: Adhärenz zu Lipidsenkern .....	87
Abbildung 23: Adhärenz zu anderen Antidiabetika .....	88
Abbildung 24: Adhärenz zu Insulinen und Insulinanaloga .....	89
Abbildung 25: Adhärenz zu Psychopharmaka .....	90

Abbildung 26: Auswertung von Zusatzfrage 1 .....	95
Abbildung 27: Auswertung von Zusatzfrage 2 .....	96
Abbildung 28: Auswertung von Zusatzfrage 3 .....	97
Abbildung 29: Auswertung von Zusatzfrage 4 .....	98

## 8.4 Supplement

Gruppen	Wirkstoffklassen	ATC-Code	Wirkstoffe
Respiratorische Medikamente	LABA	R03AC12	Salmeterol
		R03AC13	Formoterol
		R03AC18	Indacaterol
		R03AC19	Olodaterol
	LABA + ICS	R03AK06	Salmeterol + Fluticason
		R03AK07	Formoterol + Budesonid
		R03AK08	Formoterol + Beclometason
		R03AK10	Vilanterol + Fluticasonfuroat
		R03AK11	Formoterol + Fluticason
	LABA + LAMA	R03AL03	Vilanterol + Umeclidiniumbromid
		R03AL04	Indacaterol + Glycopyrroniumbromid
		R03AL05	Formoterol + Acclidiniumbromid
		R03AL06	Olodaterol + Tiotropiumbromid
		R03AL09	Formoterol + Glycopyrroniumbromid + Beclometason
	ICS	R03BA01	Beclometason
		R03BA02	Budesonid
		R01AD04	Flunisolid
		R03BA05	Fluticason
		R03BA08	Ciclesonid
	LAMA	R03BB04	Tiotropiumbromid
		R03BB05	Acclidiniumbromid
R03BB06		Glycopyrroniumbromid	
R03BB07		Umeclidiniumbromid	
Kardiovas- kuläre Medikamente	Thiazide	C03AA03	Hydrochlorothiazid
		Low-ceiling-Diuretika, exkl. Thiazide	C03BA04
	C03BA10		Xipamid
	C03BA11		Indapamid
	High-ceiling-Diuretika	C03CA01	Furosemid
		C03CA04	Torasemid
	Kalium sparende Diuretika	C03DA01	Spironolacton
		C03DA04	Eplerenon
	Diuretika in Kombination	C03EA21	Hydrochlorothiazid + Triamteren
		C03ED01	Spironolacton + Furosemid
	Beta-Adrenorezeptor- antagonisten	C07AA05	Propranolol
		C07AB02	Metoprolol
		C07AB07	Bisoprolol
C07AB08		Celiprolol	
		C07AB12	Nebivolol

		C07AG02	Carvedilol
		C07CB53	Atenolol + andere Diuretika
		C07FB07	Bisoprolol + Amlodipin
	ACE-Hemmer	C09AA02	Enalapril
		C09AA03	Lisinopril
		C09AA05	Ramipril
		C09AA07	Benazepril
	ACE-Hemmer, Kombinationen	C09BA22	Enalapril + Hydrochlorothiazid
		C09BA23	Lisinopril + Hydrochlorothiazid
		C09BA25	Ramipril + Hydrochlorothiazid
		C09BA26	Quinapril + Hydrochlorothiazid
	Angiotensin-II- Rezeptorantagonisten	C09CA01	Losartan
		C09CA02	Eprosartan
		C09CA03	Valsartan
		C09CA04	Irbesartan
		C09CA06	Candesartan
		C09CA07	Telmisatan
		C09CA08	Olmesartanmedoxomil
	Angiotensin-II- Rezeptorantagonisten und Diuretika	C09DA21	Losartan + Hydrochlorothiazid
		C09DA22	Eprosartan + Hydrochlorothiazid
		C09DA23	Valsartan + Hydrochlorothiazid
		C09DA24	Irbesartan + Hydrochlorothiazid
		C09DA26	Candesartan + Hydrochlorothiazid
		C09DA27	Telmisartan + Hydrochlorothiazid
	Renininhibitoren	C09XA02	Aliskiren
		C09XA52	Aliskiren + Hydrochlorothiazid
Lipidsenker	Statine	C10AA01	Simvastatin
		C10AA03	Pravastatin
		C10AA04	Fluvastatin
		C10AA05	Atorvastatin
		C10AA07	Rosuvastatin
	Fibrate	C10AB02	Bezafibrat
		C10AB04	Gemfibrozil
		C10AB05	Fenofibrat
	Andere	C10AX06	Omega-3-Fettsäuren
		C10AX09	Ezetimib
		C10AX14	Alirocumab
		C10AC04	Colesevelam
	Kombinationen	C10BA02	Simvastatin + Ezetimib
		C10BA05	Atorvastatin + Ezetimib
Psychopharma- ka	Psycholeptika	N05AD03	Melperon
		N05AF03	Chlorprothixen
		N05AH03	Olanzapin
		N05AH04	Quetiapin
		N05AN01	Lithium

		N05AX07	Prothipendyl
		N05AX08	Risperidon
		N05AX12	Aripiprazol
Antidepressiva		N06AA04	Clomipramin
		N06AA05	Opipramol
		N06AA06	Trimipramin
		N06AA09	Amitryptilin
		N06AA12	Doxepin
		N06AB03	Fluoxetin
		N06AB04	Citalopram
		N06AB05	Paroxetin
		N06AB06	Sertralin
		N06AB10	Escitalopram
		N06AX03	Mianserin
		N06AX05	Trazodon
		N06AX11	Mirtazapin
		N06AX16	Venlafaxin
		N06AX21	Duloxetin
		N06AX22	Agomelatin
Insuline und Analoga	Schnell wirksam	A10AB01	Insulin (human)
		A10AB04	Insulin lispro
		A10AB05	Insulin aspart
		A10AB06	Insulin glulisin
	Intermediär wirksam	A10AC01	Insulin (human)
	Kombinationen aus schnell und intermediär Wirksamen	A10AD01	Insulin (human)
		A10AD04	Insulin lispro
	Lang wirksam	A10AE04	Insulin glargine
		A10AE05	Insulin detemir
Andere Antidiabetika (exkl. Insuline)	Biguanide	A10BA02	Metformin
	Sulfonylharnstoffe	A10BB01	Glibenclamid
		A10BB12	Glimepirid
	Kombinationen	A10BD07	Metformin + Ditagliptin
		A10BD10	Metformin + Saxagliptin
	DPP-4-Inhibitoren	A10BH01	Sitagliptin
	GLP-1-Rezeptoragonisten	A10BJ02	Liraglutid
		A10BJ05	Dulaglutid
	SGLT2-Inhibitoren	A10BK01	Dapagliflozin
		A10BK03	Empagliflozin
	Andere	A10BX02	Repaglinid

**Tabelle S1. Eingeschlossene Medikamente.** Auflistung der 6 verschiedenen Medikamentengruppen sowie der Untergliederung in Wirkstoffgruppen und Wirkstoffe, die in dieser Arbeit betrachtet wurden

## 8.5 Fragebogen



Kompetenznetz  
Asthma und COPD

**COPD Register**  
**Erfassung der Medikations-Compliance**



DZL  
Deutsches Zentrum für  
Lungenforschung

Patient:

Datum:  .  .

Erklärung: Es handelt sich bei den unten angegebenen Medikamenten um die Medikamente, die Sie bei Ihrer letzten Visite angegeben haben.

Mit der Beantwortung der Fragen helfen Sie uns, Ihre Einnahmegewohnheiten genauer zu erfassen.

<b>1) Wie nehmen sie die unten aufgelisteten Medikamente ein?</b>		
<b>2) Medikamentenname 1</b> <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> regelmäßig	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> <u>nicht</u> regelmäßig	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> gar nicht
Gründe:		
<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> ich vergesse die Einnahme	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> das Medikament wurde mir nicht mehr verschrieben	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> das Medikament wurde mir nicht mehr verschrieben
<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> ich nehme das Medikament nur bei Bedarf	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> ich fürchte die Nebenwirkungen	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> ich fürchte die Nebenwirkungen
<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> <u>andere</u> (Freitext)	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> das Medikament wirkt nicht	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> das Medikament wirkt nicht
<input type="checkbox"/> <sub>4</sub> ich halte die Einnahme für unnötig	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub> ich halte die Einnahme für unnötig	
<b>3) Medikamentenname 2</b> <input type="checkbox"/> <sub>1</sub> regelmäßig	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> nicht regelmäßig	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> gar nicht
Gründe:		
<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> ich vergesse die Einnahme	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> das Medikament wurde mir nicht mehr verschrieben	<input type="checkbox"/> <sub>1</sub> das Medikament wurde mir nicht mehr verschrieben
<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> ich nehme das Medikament nur bei Bedarf	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> ich fürchte die Nebenwirkungen	<input type="checkbox"/> <sub>2</sub> ich fürchte die Nebenwirkungen
<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> <u>andere</u> (Freitext)	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> das Medikament wirkt nicht	<input type="checkbox"/> <sub>3</sub> das Medikament wirkt nicht
<input type="checkbox"/> <sub>4</sub> ich halte die Einnahme für unnötig	<input type="checkbox"/> <sub>4</sub> ich halte die Einnahme für unnötig	

Patient:

Datum:  .  .   
T T M M J J J J

4) Wurde bei Ihnen seit der letzten Visite die Inhalationstherapie umgestellt?

<sub>1</sub> nein       <sub>2</sub> ja.

Falls ja, wer hat die Therapie umgestellt?

- <sub>1</sub> bei meinem Krankenhausaufenthalt wurde ich auf ein anderes Medikament eingestellt
- <sub>2</sub> mein Hausarzt
- <sub>3</sub> ein Facharzt

Falls ja, aus welchen Gründen wurde die Therapie umgestellt?

- <sub>1</sub> ein neues Medikament war verfügbar
- <sub>2</sub> das bisherige Medikament wirkte nicht
- <sub>3</sub> aufgrund von Nebenwirkungen/Komorbiditäten
- <sub>4</sub> andere Gründe/nicht bekannt

Patient:

Datum:  .  .   
T T M M J J J J

5) Hat Ihnen der Apotheker jemals ein anderes Inhalations-Medikament ausgehändigt, als Ihnen vom Arzt verschrieben wurde?

<sub>1</sub> nein

<sub>2</sub> ja

wenn ja

ich wurde in die Bedienung des Gerätes eingewiesen

ich wurde nicht in die Bedienung des Gerätes eingewiesen

6) Wie viele verschiedene Inhalationsgeräte haben Sie schon verwendet?

<sub>1</sub> Ich habe bisher immer dasselbe Gerät verwendet

<sub>2</sub> Ich habe zwei verschiedene Geräte verwendet

<sub>3</sub> Ich habe mehr als zwei verschiedene Geräte verwendet

<sub>3</sub> Ich habe bisher kein Inhalationsgerät verwendet

7) Was finden Sie bei einem Inhalationsgerät am wichtigsten? (nur eine Antwort möglich)

<sub>1</sub> einfache Handhabung

<sub>2</sub> Anzeige der noch verfügbaren Dosen

<sub>3</sub> gut handhabbare Größe

<sub>4</sub> Anwendung auch bei Atemproblemen möglich

<sub>5</sub> langsames Einatmen möglich

<sub>6</sub> Erkennen ob Inhalation korrekt

<sub>7</sub> Ich habe bisher kein Inhalationsgerät verwendet

## 8.6 Publikationsliste

### Publikation 1:

Adherence To Respiratory And Nonrespiratory Medication In Patients With COPD: Results Of The German COSYCONET Cohort

Königsdorfer N, Jörres RA , Söhler S , Welte T , Behr J, Ficker JH , Bals R, Watz H, Lutter JI , Lucke T , Biertz F , Alter P , Vogelmeier CF, Kahnert K

Patient Preference and Adherence, 10 October 2019 Volume 2019:13 Pages 1711—1721

## 9 Lebenslauf

Name: Norbert Königsdorfer  
Studium: 2012 - 2020 Humanmedizin, LMU München  
Drittes Staatsexamen (ärztliche Prüfung): 2019, LMU München

## 10 Danksagung

Diese Arbeit wurde mir durch die Unterstützung meiner Familie ermöglicht. Durch deren beständige Anteilnahme und Hilfe war es mir möglich, neben Studium und Beruf die nötige Zeit und Kraft für diese Aufgabe aufzubringen.

Natürlich bin ich auch allen Patienten der Studienkohorte zu Dank verpflichtet. Ihre Teilnahme und ihr Engagement waren der Grundstein dieser Studie.

Weiter danke ich den Mitarbeitern von COSYCONET, und vor allem Frau Dr. Sandra Söhler, welche durch die Konzeption und Erstellung der Fragebögen einen großen Anteil geleistet hat.

Außerdem leistete Frau Dr. Kathrin Kahnert einen großen Beitrag, da sie ihr breites klinisches Wissen und ihre große Erfahrung, die sie im Rahmen vieler wissenschaftlicher Veröffentlichungen gesammelt hat, einbrachte.

Zu ganz besonderem Dank bin ich Herrn PD Dr. Rudolf Jörres verpflichtet. Sein Engagement ebnete den Weg für die vorliegende Arbeit. Obwohl es immer wieder zu Verzögerungen kam und die Arbeit aus Zeitgründen nicht in einem Stück verfasst werden konnte, war er immer hilfsbereit. Auf seine Expertise war stets Verlass.

## 11 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit des Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Adhärenz in der Einnahme von respiratorischen und nicht respiratorischen Medikamenten bei  
Patienten mit COPD: Ergebnisse der deutschen COSYCONET Kohorte“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Norbert Königsdorfer

Augsburg, den 31.03.2025