

Aus dem Bereich Klinische Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

**Medikamentenadhärenz und psychosoziale Charakteristika von
Patienten mit einer hypertensiven Entgleisung an der
Notaufnahme**

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2022

vorgelegt von: Julius Christian Glasmacher

geb. am: 18.04.1997 in Neuss

Aus der Klinik für Innere Medizin III

Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin

des Universitätsklinikums des Saarlandes, Homburg/Saar

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Böhm

Tag der Promotion: 12.09.2022
Dekan: Prof. Dr. med. Michael D. Menger
Berichterstatter: Prof. Dr. med. Felix Mahfoud
Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

<i>Abbildungsverzeichnis</i>	V
<i>Tabellenverzeichnis</i>	VI
<i>Abkürzungsverzeichnis</i>	VII
1 Zusammenfassung	1
1.1 Deutsche Zusammenfassung	1
1.2 Abstract	3
2 Einleitung	5
2.1 Arterielle Hypertonie	5
2.2 Hypertensive Entgleisung	7
2.3 Adhärenz	11
3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	19
4 Methodik	20
4.1 Stichprobe	20
4.2 Studienablauf	21
4.3 Epworth-Schläfrigkeitsskala	21
4.4 Hospital Anxiety and Depression Scale	22
4.5 Gesundheitskompetenz	22
4.6 Toxikologische Analyse	23
4.7 Definition von Adhärenz	23
4.8 Statistische Analyse	24
5 Ergebnisse	25
5.1 Patientencharakteristika	25
5.2 Hämodynamik	28
5.3 Klinische Charakteristika	29
5.4 Medikation	30
5.5 Soziale Charakteristika	34
5.6 Psychologische Charakteristika	36

5.7	Mögliche Einflussfaktoren auf die Adhärenz	37
6	Diskussion	38
6.1	Einfluss der Nicht-Adhärenz auf die Entstehung einer hypertensiven Entgleisung	38
6.2	Einfluss des Geschlechts auf die Adhärenz.....	39
6.3	Einfluss des Alters auf die Adhärenz.....	40
6.4	Einfluss der Medikamente auf die Adhärenz	40
6.5	Einfluss psychosozialer Faktoren auf die Adhärenz	41
6.6	Depression als Einflussfaktor auf die Adhärenz	42
6.7	Einfluss der Gesundheitskompetenz auf die Adhärenz	43
6.8	Einfluss des Bildungsniveaus auf die Adhärenz	43
6.9	Limitationen.....	44
7	Schlussfolgerung.....	45
8	Literaturverzeichnis.....	46
9	Publikation.....	57
10	Danksagung	58
11	Lebenslauf.....	59
	Anhang	61

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1:</i>	<i>Einflussfaktoren auf die Adhärenz (modifiziert nach Laufs et al.)^{38,72,82}</i>	<i>11</i>
<i>Abbildung 2:</i>	<i>Anteil von partieller Adhärenz und Nicht-Adhärenz bei Patienten mit resistenter Hypertonie in verschiedenen Kohorten (modifiziert nach Berra et al.)^{8,13,18,32,54,63,95,109,115,119}</i>	<i>12</i>
<i>Abbildung 3:</i>	<i>Einfluss des Alters und der Medikamentenzahl auf die Medication possession ratio (MPR) (modifiziert nach Kim et al.)⁶⁷</i>	<i>15</i>
<i>Abbildung 4:</i>	<i>Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse.....</i>	<i>25</i>
<i>Abbildung 5:</i>	<i>Adhärenz in unterschiedlichen Altersgruppen.....</i>	<i>28</i>
<i>Abbildung 6:</i>	<i>Anzahl antihypertensiver Medikamente</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 7:</i>	<i>Prozentualer toxikologischer Nachweis antihypertensiver Medikamente ...</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 8:</i>	<i>Anzahl verschriebener antihypertensiver Medikamente und Adhärenz</i>	<i>33</i>
<i>Abbildung 9:</i>	<i>Zusammenfassung.....</i>	<i>45</i>

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Definition der arteriellen Hypertonie (modifiziert nach Williams et al.)¹³⁰	5
Tabelle 2:	Mögliche Ursachen einer hypertensiven Entgleisung bzw. eines hypertensiven Notfalles^{7,17,36,53,103,125}	8
Tabelle 3:	Häufige Symptome eines hypertensiven Notfalles und einer hypertensiven Entgleisung (modifiziert nach Pierin et al.)⁹⁸	8
Tabelle 4:	Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf hypertensiven Notfall (modifiziert nach van den Born et al.)^{12,130}	9
Tabelle 5:	Methoden zur Überprüfung von Adhärenz (modifiziert nach Osterberg et al.)^{8,89}	13
Tabelle 6:	Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für eine schlechte Adhärenz assoziiert sind (modifiziert nach Burnier)¹⁴	16
Tabelle 7:	Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz (modifiziert nach Williams et al.)¹³⁰	17
Tabelle 8:	Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme.....	20
Tabelle 9:	Interpretation des Ergebnisses des Newest Vital Sign Tests^{100,111,127,128}	22
Tabelle 10:	Patientencharakteristika	26
Tabelle 11:	Klinische Charakteristika.....	29
Tabelle 12:	Antihypertensive Therapie	31
Tabelle 13:	Soziale Charakteristika	34
Tabelle 14:	Psychologische Charakteristika.....	36
Tabelle 15:	Zusammenhang zwischen möglichen Einflussfaktoren und medikamentöser Nicht-Adhärenz	37

Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin-konvertierendes Enzym
AT-1	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1
BMI	Body-Mass-Index
CK	Kreatinkinase
CT	Computertomographie
DBP	Diastolischer Blutdruck
EKG	Elektrokardiogramm
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IDF	International Diabetes Foundation
IQR	Interquartilbereich
KHK	Koronare Herzkrankheit
NRS	Numerische Schmerz-Skala
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
SBP	Systolischer Blutdruck
TIA	Transitorische ischämische Attacke
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
WHO	Weltgesundheitsorganisation

Physikalische Einheiten

s	Sekunde
min	Minute
h	Stunde
mm	Millimeter
cm	Zentimeter
m	Meter
m ²	Quadratmeter
mg	Milligramm
g	Gramm
kg	Kilogramm
ml	Milliliter
l	Liter
mmHg	Millimeter-Quecksilbersäule
U	Units
mU	Milli-Units

Fachgesellschaften

ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
NYHA	New York Heart Association

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund:

Hypertensive Entgleisungen sind ein häufiger Grund für Vorstellungen an Notaufnahmen und können mit einer unzureichenden Medikamentenadhärenz assoziiert sein. Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Identifikation medizinischer und psychosozialer Charakteristika von Patienten, die sich aufgrund einer hypertensiven Entgleisung an einer Notaufnahme vorstellen.

Methoden:

In diese prospektive klinische Studie wurden Patienten eingeschlossen, die aufgrund einer arteriellen Hypertonie mit einer blutdrucksenkenden Therapie behandelt wurden und sich mit einer hypertensiven Entgleisung, definiert als plötzlicher Anstieg des Blutdrucks von systolisch ≥ 180 mmHg und/oder diastolisch ≥ 110 mmHg, zwischen Mai 2018 und April 2019 an der Internistischen Notaufnahme des Universitätsklinikums des Saarlandes vorstellten. Demographische und psychosoziale Daten wurden im Rahmen eines Patientengesprächs und mit Hilfe eines Fragebogens erfasst. Die Gesundheitskompetenz wurde mit dem Newest Vital Sign Test erhoben. Um Symptome von Depression und Angst zu erkennen, wurde die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) verwendet. Zur Überprüfung der Adhärenz wurden das Blutplasma und der Urin der Patienten mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-HRMS/MS) auf das Vorhandensein blutdrucksenkender Wirkstoffe und deren Metaboliten untersucht.

Ergebnisse:

Insgesamt wurden 104 Patienten (62% weiblich) mit einem medianen systolischen Blutdruck von 200 mmHg (Interquartilbereich [IQR]: 190-212) und einem medianen diastolischen Blutdruck von 97,5 mmHg (IQR: 87-104) in die Studie eingeschlossen. 25 Patienten (24%) waren nicht-adhärenz (Nachweis von $< 80\%$ der verschriebenen Wirkstoffe). Nicht-adhärenz Patienten waren häufiger männlich als adhärenz Patienten (64% vs. 30%; $p=0,003$), sie erhielten mehr antihypertensive Medikamente (Median 3, IQR: 3-4 vs. 2, IQR: 1-3; $p<0,001$) und wurden häufiger mit Kalziumkanalblockern (80% vs. 24%; $p<0,001$), Diuretika (64% vs. 39%; $p=0,030$) sowie Vasodilatoren (12% vs. 1%; $p=0,042$) behandelt.

Es bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Gesundheitskompetenz ($p=0,904$) oder der HADS-Summenwerte der Subskalen für Depression ($p=0,319$) und Angst ($p=0,529$) zwischen adhärennten und nicht-adhärennten Patienten.

Schlussfolgerung:

Eine höhere Anzahl antihypertensiver Wirkstoffe, insbesondere eine Therapie mit Kalziumkanalblockern, Diuretika und Vasodilatoren, waren mit Nicht-Adhärenz assoziiert. Männer waren häufiger nicht-adhärennt als Frauen. Es wurden keine spezifischen psychosozialen Charakteristika identifiziert, die mit Nicht-Adhärenz assoziiert waren.

1.2 Abstract

Background:

Hypertensive urgencies are common reasons for presentations to emergency departments and may be associated with non-adherence. The present study aims to identify medical and psychosocial characteristics of patients presenting to an emergency department because of hypertensive urgency.

Methods:

This prospective clinical study included patients treated with antihypertensive drugs who presented at the Internal Medicine Emergency Department of Saarland University Hospital with a hypertensive urgency, defined as an acute increase in blood pressure of systolic ≥ 180 mmHg and/or diastolic ≥ 110 mmHg. Patients were included between May 2018 and April 2019. Demographic and psychosocial data were collected during patient interviews and using dedicated questionnaires. Health literacy was assessed utilizing the Newest Vital Sign Test. The Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) was used to detect symptoms of depression and anxiety. Drug adherence was assessed using liquid chromatography-high-resolution mass spectrometry (LC-HRMS/MS) in urine and plasma.

Results:

A total of 104 patients (62% female) with a median systolic blood pressure of 200 mmHg (interquartile range [IQR]: 190-212) and a median diastolic blood pressure of 97.5 mmHg (IQR: 87-104) were included in this study. A total of 25 patients (24%) were non-adherent (<80% of prescribed agents were detectable). Non-adherent patients were more often male than adherent patients (64% vs. 30%; $p=0.003$), prescribed more antihypertensive drugs (median 3, IQR: 3-4 vs. 2, IQR: 1-3; $p<0.001$) and more often treated with calcium channel blockers (80% vs. 24%; $p<0.001$), diuretics (64% vs. 39%; $p=0.030$) and vasodilators (12% vs. 1%; $p=0.042$). There was no difference in health literacy ($p=0.904$) or the scores on the HADS subscales for depression ($p=0.319$) and anxiety ($p=0.529$) between adherent and non-adherent patients.

Conclusion:

Higher number of antihypertensive drugs, particularly treatment with calcium channel blockers, diuretics and vasodilators were associated with non-adherence in patients presenting with hypertensive urgencies. Men were more likely to be non-adherent than women. No specific psychosocial characteristics were identified that were associated with non-adherence.

2 Einleitung

2.1 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist definiert als eine Erhöhung des systolischen (SBP) und/oder des diastolischen Blutdruckwertes (DBP).¹³⁰ **Tabelle 1** fasst die unterschiedlichen Grenzwerte der Praxis- und ambulanten Blutdruckmessungen für die Hypertonie-Diagnose zusammen.

Tabelle 1: *Definition der arteriellen Hypertonie (modifiziert nach Williams et al.)*¹³⁰

Messmethode	Systolisch (mmHg)		Diastolisch (mmHg)
Praxisblutdruck	≥140	und/oder	≥90
Ambulanter Blutdruck			
Tagintervall	≥135	und/oder	≥85
Nachtintervall	≥120	und/oder	≥70
24h-Mittelwert	≥130	und/oder	≥80
Häusliche Blutdruckmessung	≥135	und/oder	≥85

Mit einer Prävalenz von 30-45% ist die arterielle Hypertonie eine der häufigsten kardiovaskulären Erkrankungen.²¹ Im Jahr 2015 hatten Berechnungen zu Folge weltweit etwa 1,13 Milliarden Menschen Bluthochdruck.¹³⁷ Bis zum Jahr 2025 wird eine weitere Zunahme der Patienten mit arterieller Hypertonie auf 1,56 Milliarden prognostiziert.⁶⁶ Die Prävalenz nimmt mit steigendem Alter zu. So haben mehr als 60% der über 60-Jährigen zu hohe Blutdruckwerte.²¹ Männer haben ein Risiko von über 80%, im Laufe ihres Lebens an einer arteriellen Hypertonie zu erkranken.²⁰ In Industrienationen begünstigt ein niedriger sozioökonomischer Status das Auftreten einer arteriellen Hypertonie.^{24,118}

Die arterielle Hypertonie ist mit einer erhöhten Mortalität und Sterblichkeit assoziiert.^{34,76} Zu den wichtigsten Folgeerkrankungen eines erhöhten Blutdrucks zählen Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, periphere Durchblutungsstörungen und chronische Nierenerkrankungen.^{35,76}

Die arterielle Hypertonie tritt häufig zusammen mit anderen kardiovaskulären Risikofaktoren wie zum Beispiel Diabetes mellitus, Nikotinabusus oder Übergewicht auf.^{9,16,81}

Die European Society of Cardiology (ESC)/European Society of Hypertension (ESH)-Leitlinie bezeichnet eine Hypertonie als resistent, wenn es mit der empfohlenen Behandlungsstrategie nicht gelingt, den Praxisblutdruck systolisch <140 mmHg und/oder diastolisch <90 mmHg zu senken. Voraussetzung für diese Bezeichnung ist die Bestätigung der unzureichenden Blutdruckkontrolle durch ambulante oder häusliche Blutdruckmessungen bei nachgewiesener Therapietreue des Patienten. Die empfohlene Behandlung sollte adäquate Lebensstiländerungen und die Einnahme von mindestens drei Medikamenten, eines Diuretikums sowie zweier weiterer Antihypertensiva unterschiedlicher Substanzklassen, klassischerweise eines ACE-Hemmers oder AT-1-Antagonistens und eines Kalziumkanalblockers, in optimaler oder maximal verträglicher Dosierung umfassen. Zusätzlich sollten eine pseudoresistente Hypertonie und sekundäre Ursachen für die arterielle Hypertonie ausgeschlossen werden.^{80,130} Ursachen für eine pseudoresistente Hypertonie sind unter anderem eine mangelnde Therapietreue, das „Weißkittel-Phänomen“, also ein erhöhter Praxis-Blutdruck bei normalem Blutdruck in der ambulanten Blutdruckmessung oder eine fehlerhafte Praxis-Blutdruck Messung. Außerdem können ausgeprägte Verkalkungen der Arteria brachialis oder ärztliche Behandlungsträgheit, bzw. inadäquate Dosierungen oder Kombinationen von Antihypertensiva zu einer pseudoresistenten Hypertonie führen.^{50,130}

Bei der Ätiologie der arteriellen Hypertonie wird die essentielle Hypertonie von der sekundären Hypertonie unterschieden, wobei die sekundäre Hypertonie mit 10% bis 15% den geringeren Teil ausmacht.^{102,130} Zu den häufigen Erkrankungen, die eine sekundäre Hypertonie verursachen können, gehören das obstruktive Schlafapnoesyndrom, parenchymatöse und vaskuläre Nierenerkrankungen und der primäre Hyperaldosteronismus. Seltener ist die sekundäre Hypertonie medikamentös/toxisch induziert oder es liegt eine Hyperthyreose als ursächliche Erkrankung vor.^{80,102,130}

2.2 Hypertensive Entgleisung

Die hypertensive Entgleisung ist definiert als akuter Anstieg des systolischen Blutdrucks ≥ 180 mmHg und/oder des diastolischen Blutdrucks ≥ 110 mmHg.^{12,91,130} Bei circa 1-2% der Patienten mit arterieller Hypertonie wird im Verlauf der Erkrankung eine hypertensive Entgleisung diagnostiziert.¹²⁰

Die hypertensive Entgleisung ist vom hypertensiven Notfall abzugrenzen, bei dem eine schwere Hypertonie mit akuten Organschäden einhergeht.⁹¹ Zu den akuten Organschäden zählen unter anderem das Lungenödem, der Schlaganfall und Myokardinfarkt, die Aortendissektion und das akute Nierenversagen sowie die hypertensive Enzephalopathie.⁹¹

Das Auftreten hypertensiver Entgleisungen ist langfristig mit einem ungünstigen kardiovaskulären Outcome verbunden.^{121,133} Eine Studie aus dem Jahr 2017, welche die Krankenhaus- und Langzeitmortalität von Patienten mit hypertensiver Entgleisung ohne Organschäden oder hypertensivem Notfall untersuchte, zeigte eine Krankenhausmortalität von 1,8% für Patienten mit einer hypertensiven Entgleisung, die stationär aufgenommen wurden.⁴⁹ Bei den Patienten mit einem hypertensiven Notfall, die stationär aufgenommen wurden, bestand eine Krankenhausmortalität von 12,5%. Insbesondere neurovaskuläre Organschäden gingen mit einer gesteigerten Krankenhaussterblichkeit einher. Die 12-Monats-Sterblichkeit betrug für Patienten mit hypertensiver Entgleisung ohne Organschäden 8,9% und für Patienten mit hypertensivem Notfall 38,9%.⁴⁹

Eine hypertensive Entgleisung entsteht oft auf dem Boden einer bereits medikamentös behandelten arteriellen Hypertonie.^{94,133} Bei nur 23% der Patienten mit hypertensiver Entgleisung, die sich an einer Notaufnahme vorstellten, war zuvor keine arterielle Hypertonie bekannt.⁹⁹ Als eine mögliche Ursache für die Entstehung einer hypertensiven Entgleisung gilt eine unzureichende Adhärenz zur antihypertensiven Therapie.^{90,107} Bei Patienten mit hypertensiver Entgleisung oder hypertensivem Notfall, die an der Notaufnahme vorstellig werden, sind bezüglich ihrer antihypertensiven Medikamente circa 30% nicht-adhären.⁹⁰ Weitere Ursachen einer hypertensiven Entgleisung sind in **Tabelle 2** aufgeführt.

Tabelle 2: Mögliche Ursachen einer hypertensiven Entgleisung bzw. eines hypertensiven Notfalles^{7,17,36,53,103,125}

Ursachen	Beispiele
Nicht-Adhärenz bei bestehender arterieller Hypertonie	Nichteinnahme antihypertensiver Medikamente
Lebensstil	Ernährungsumstellung, Diäten
Medikamentös	Nicht-steroidale Entzündungshemmer, Steroide, Cyclosporin
Drogeninduziert	Kokain, Amphetamin, Alkoholentzugssyndrom
Sekundäre Ursachen	Parenchymatöse Nierenerkrankung, Nierenarterienstenose, Phäochromozytom
Kombiniert medikamentös/ ernährungsbedingt	Gleichzeitige Einnahme von MAO-Hemmern und tyraminreicher Nahrung

Zur Klinik der hypertensiven Entgleisung gehören kardiale Beschwerden wie Angina pectoris, Dyspnoe und neurologische Symptome (**Tabelle 3**).⁹⁸

Tabelle 3: Häufige Symptome eines hypertensiven Notfalles und einer hypertensiven Entgleisung (modifiziert nach Pierin et al.)⁹⁸

Hypertensiver Notfall	Hypertensive Entgleisung
Neurologische Symptomatik (Sprach-/ Sehstörungen, motorische/sensorische Störungen, etc.) (48,1%)	Kopfschmerzen (35,9%)
Dyspnoe (27,2%)	Unwohlsein (19,1%)
Angina pectoris (8,6%)	Brustschmerzen (17,8%)
Schwindel (7,4%)	Allgemeine Schmerzen (16,4%)
Unwohlsein (4,9%)	Schwindel (15,8%)
Übelkeit (3,7%)	Übelkeit (14,1%)
Allgemeine Schmerzen (2,5%)	Luftnot (8,7%)
Psychische Symptomatik (2,5%)	Neurologische Symptomatik (Sprach-/ Sehstörungen, motorische/ sensorische Störungen etc.) (5,0%)
Kopfschmerzen (2,5%)	Psychische Symptomatik (0,3%)

Die Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf einen hypertensiven Notfall ist in **Tabelle 4** dargestellt. Da Symptome der Endorganschädigung bei unterschiedlichen Blutdruckwerten auftreten können, lässt sich kein exakter Blutdruckwert für einen hypertensiven Notfall definieren. Relevanter als die absolute Blutdruckhöhe scheint die Dynamik des Blutdruckanstiegs zu sein.^{11,12,65}

Tabelle 4: *Diagnostik bei Patienten mit Verdacht auf hypertensiven Notfall (modifiziert nach van den Born et al.)^{12,130}*

Laboranalyse
- Hämoglobin, Thrombozytenzahl
- Kreatinin, Natrium, Kalium, Laktat-Dehydrogenase (LDH), Haptoglobin
- Urinstatus: Protein, Sediment mit Erythrozyten, Leukozyten, Zylinder
Apparative Diagnostik
- EKG (Ischämie, Arrhythmien, linksventrikuläre Hypertrophie)
- Funduskopie
Spezifische Tests nach Indikation
- Troponin-T, CK-MB und NT-proBNP (bei akutem Thoraxschmerz oder Verdacht auf eine akute Herzinsuffizienz)
- Peripherer Blutaussstrich (zum Nachweis/Ausschluss von Schistozyten)
- Thorax-Röntgen
- Herz- und Lungen-Sonographie (bei Verdacht auf eine Aortendissektion, Herzinsuffizienz oder Myokardischämie)
- kraniale Computer- oder Magnetresonanztomographie (bei neurologischer Symptomatik)
- CT-Angiographie Thorax und Abdomen (bei Verdacht auf eine akute Aortenerkrankung)
- Nieren-Sonographie (bei Verdacht auf eine Nierenarterienstenose)
- Urin-Test auf Drogen (bei Verdacht auf Metamphetamin- oder Kokain-Einnahme)

Zur Blutdrucksenkung bei Patienten mit einer hypertensiven Entgleisung wird die Einleitung einer medikamentösen Therapie empfohlen. Der Blutdruck soll hierbei langsam gesenkt werden, um eine arterielle Hypotonie und eine möglicherweise folgende kardiale oder zerebrale Ischämie zu vermeiden. Daher werden vornehmlich langwirksame Medikamente wie zum Beispiel Captopril, Labetalol oder Nitrendipin empfohlen.

Die Therapie des hypertensiven Notfalls richtet sich unter anderem nach der Organmanifestation.^{12,47,48,96,130} Medikamentös kommen zur Behandlung des hypertensiven Notfalls Glyceroltrinitrat, Urapidil, Clonidin und Kalziumkanalblocker vom 1,4-Dihydropyridin-Typ (zum Beispiel Nifedipin oder Nitrendipin) zum Einsatz. Bei Patienten mit Lungenödem oder peripheren Ödemen sind zusätzlich schnellwirksame Schleifendiuretika wie Furosemid oder Torasemid indiziert.¹²

2.3 Adhärenz

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) definiert Adhärenz als „(...) das Ausmaß, in dem das Verhalten einer Person (einschließlich der Einnahme von Medikamenten) den gemeinsam mit dem Behandlungsteam vereinbarten Empfehlungen entspricht.“³⁸ Voraussetzung für Adhärenz ist eine gemeinsame, von Patient und Behandlungsteam festgelegte, Therapiemaßnahme („shared decision making“), die eine adäquate Krankheitsaufklärung und Erläuterung eventueller Therapierisiken durch den Arzt erfordert.⁵² Von der Adhärenz abzugrenzen ist die Compliance, welche lediglich das Einhalten der Therapievorgaben durch den Patienten meint.²⁶ Der Begriff der Persistenz ist als der Zeitraum definiert, in dem die Therapie adäquat durchgeführt wird.²⁶ In **Abbildung 1** sind die von der WHO beschriebenen fünf Dimensionen aufgeführt, die Einfluss auf die Adhärenz haben.^{38,72,82}

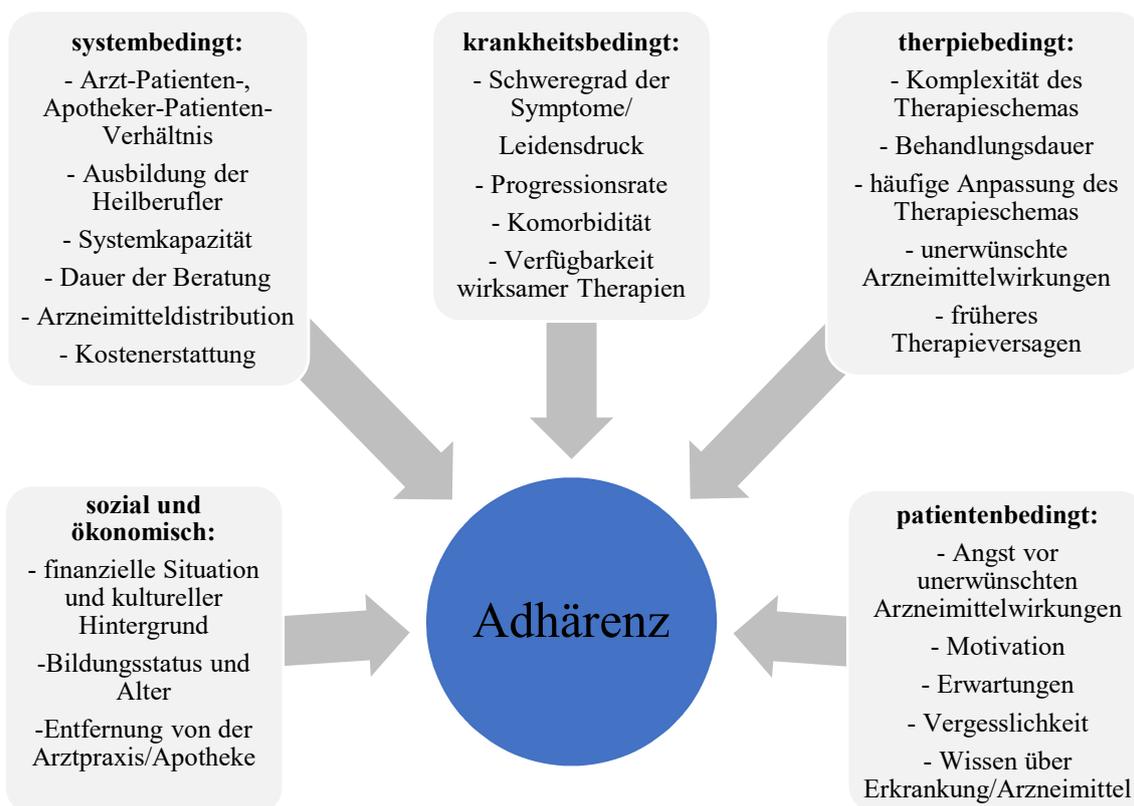


Abbildung 1: Einflussfaktoren auf die Adhärenz (modifiziert nach Laufs et al.)^{38,72,82}

Etwa 50-60% aller Patienten, insbesondere solche mit einer chronischen Erkrankung, sind nicht-adhärenz zur verschriebenen medikamentösen Therapie.^{38,71,73,116} Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2017 kam zu dem Ergebnis, dass circa 45% der Patienten mit arterieller Hypertonie und etwa 84% der Patienten mit therapieresistenter Hypertonie nicht-adhärenz sind.¹ Bei Patienten mit resistenter arterieller Hypertonie, die sich einer renalen Denervation unterzogen, waren zu Beginn der Beobachtung 52% der Patienten adhärenz, nach sechs Monaten nur noch 43%.³² Verschiedene Untersuchungen zur Adhärenz bei Patienten mit resistenter Hypertonie zeigten Anteile von partieller Adhärenz und Nicht-Adhärenz von 23% bis 66% (**Abbildung 2**).^{8,13,18,32,54,63,95,109,115,119}

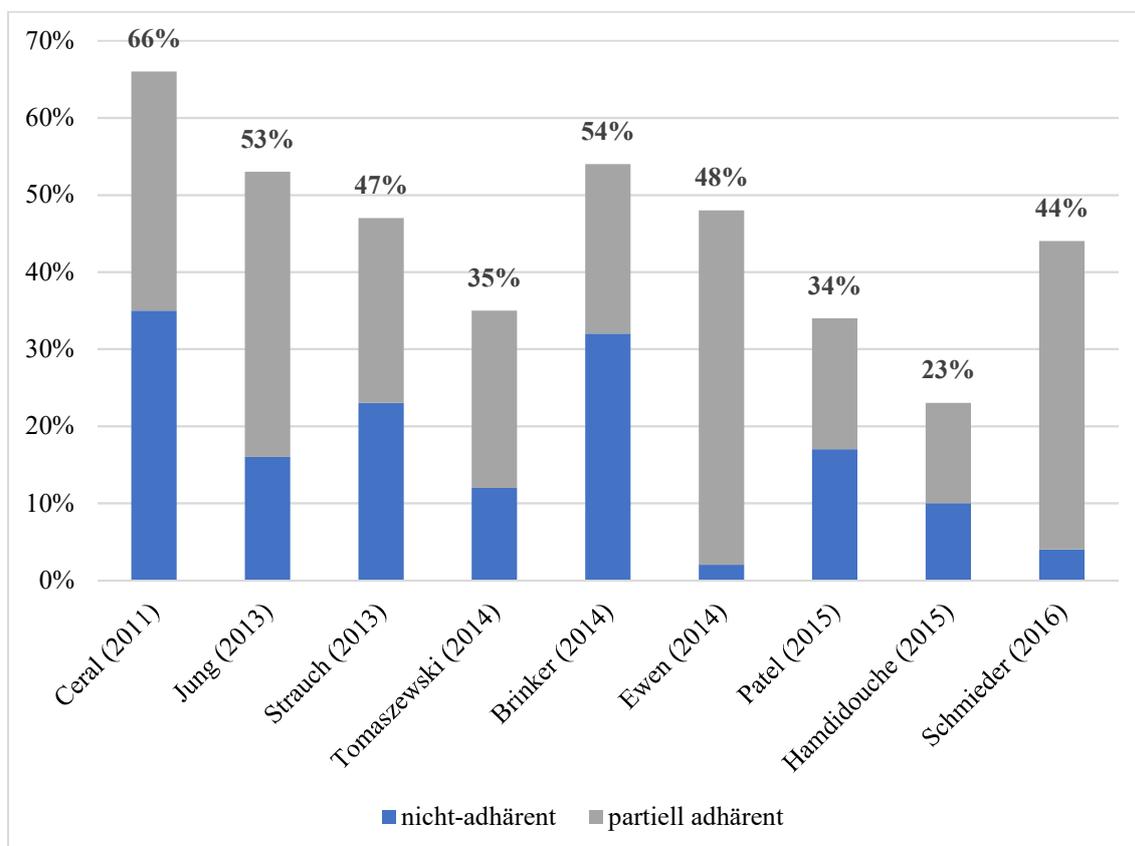


Abbildung 2: Anteil von partieller Adhärenz und Nicht-Adhärenz bei Patienten mit resistenter Hypertonie in verschiedenen Kohorten (modifiziert nach Berra et al.)^{8,13,18,32,54,63,95,109,115,119}

Die Überprüfung der Adhärenz kann durch direkte und indirekte Methoden erfolgen (**Tabelle 5**).^{8,89} Indirekte Methoden können Patientenbefragungen bzw. -tagebücher, Tablettenzählen, Medikationsdateien, Verordnungsdatenanalysen oder elektronisches Monitoren sein. Zu den direkten Methoden gehört die Messung der Wirkstoff- oder Metaboliten-Konzentration in Blut und Urin.^{72,89} Die meisten bisherigen Studien nutzten indirekte Methoden zur Überprüfung der

Adhärenz.⁸⁷ Diese Methoden sind patientenabhängig und können zu einer Überschätzung der tatsächlichen Adhärenz führen.^{15,92} Durch die direkte Bestimmung der Metaboliten von Medikamenten in Urin und Plasma, beispielsweise durch die Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-HRMS/MS), konnte die Adhärenz in klinischen Studien gesteigert werden.⁵⁰ Bei den untersuchten Patienten mit einer arteriellen Hypertonie wurde mit der direkten Überprüfung der Adhärenz außerdem eine signifikante Blutdrucksenkung beobachtet.⁵⁰

Tabelle 5: Methoden zur Überprüfung von Adhärenz (modifiziert nach Osterberg et al.)^{8,89}

Testmethode	Vorteile	Nachteile
Direkte Testmethoden		
Direkte Beobachtung der Medikamenteneinnahme	Besonders exakt	Patienten können Medikamente im Mund verstecken und dann entsorgen; impraktikabel als Routinemethode
Messung von Medikamenten oder Metaboliten in Blut oder Urin	Objektiv	Unterschiede im Metabolismus oder „Weißkittel-Adhärenz“ können zur falschen Einschätzung der Adhärenz führen; kostenintensiv
Messung von biologischen Markern im Blut	Objektiv, Anwendung innerhalb von Studien, zur Messung von Placebos	Erfordert kostenintensive quantitative Testverfahren; sammeln von Körperflüssigkeiten notwendig
Indirekte Testmethoden		
Patientenfragebögen, Patientenselbstauskünfte	Unkompliziert durchzuführen, kostengünstig, häufigste klinische Methode	Fehleranfällig, insbesondere bei großen Zeitabständen zwischen den Untersuchungsterminen; patientenabhängig
Tablettenzählen	Objektiv, quantifizierbar, unkompliziert durchzuführen	Daten können vom Patienten leicht verändert werden
Häufigkeit der Ausgabe rezeptpflichtiger Medikamente	Objektiv, einfach zu erhebende Daten	Die Ausgabe rezeptpflichtiger Medikamente ist nicht mit der Einnahme gleichzusetzen; Notwendigkeit eines geschlossenen Ausgabesystems

Testmethode	Vorteile	Nachteile
Beurteilung des klinischen Ansprechens beim Patienten	Unkompliziert durchzuführen	Mögliche Beeinflussung durch andere Faktoren als die Adhärenz
Elektronische Medikamentenmonitore	Präzise, Ergebnisse sind einfach zu quantifizieren, Zeichnet das Schema der Medikamenteneinnahme auf	Kostenintensiv; Wiedervorstellungen des Patienten notwendig
Messung physiologischer Marker (z.B. Herzfrequenz bei Einnahme von Betablockern)	Häufig unkompliziert durchzuführen	Marker können aus anderen Gründen nicht adäquat messbar sein (z.B. erhöhter Metabolismus, unzureichende Aufnahme)
Patiententagebücher	Hilfreich bei schlechtem Erinnerungsvermögen der Patienten	Vom Patienten leicht zu verfälschen
Bei Kindern: Fragebogen für Erziehungsberechtigte oder Lehrer	Unkompliziert durchzuführen; objektiv	Anfällig für Verzerrungen

Die Ursachen für Nicht-Adhärenz sind vielfältig. Es besteht ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein einer Depression und der Adhärenz. So wiesen Patienten, die an einer Depression erkrankten, eine schlechtere Adhärenz gegenüber ihrer Therapie auf.^{30,39} Als Komorbidität bei kardiovaskulären Erkrankungen und nach kardiovaskulären Ereignissen sind Depressionen mit einer Verschlechterung der Adhärenz assoziiert.^{27,37,43,101} Insbesondere auf die Einnahmetreue der antihypertensiven Medikation hat das Vorhandensein einer depressiven Störung einen negativen Einfluss.^{2,40}

Der Einfluss des Alters auf die Adhärenz ist in verschiedenen Untersuchungen unterschiedlich bewertet worden. Während die Adhärenz im Allgemeinen mit zunehmenden Alter abnimmt,⁶⁹ zeigte eine andere Untersuchung beispielsweise, dass insbesondere junge Männer häufiger nicht-adhärenz sind.¹⁴ Eine Studie aus dem Jahr 2019 untersuchte den Einfluss des Alters und der Medikamentenzahl auf die Adhärenz bei Patienten mit einer antihypertensiven Therapie (**Abbildung 3**). Die Medication possession ratio, also die Anzahl der Tage, für die eine Medikation ausgegeben wurde, geteilt durch die Anzahl der Tage zwischen dem ersten und letzten Auffüllen der Medikation, als Maß für die Adhärenz, war in der Gruppe der 20- bis 39-Jährigen besonders gering ausgeprägt und nahm bis zu der Gruppe der 60- bis 69-Jährigen stetig zu. Bei den Gruppen der 70- bis 79-Jährigen und über 80-Jährigen war die Adhärenz im Vergleich zu den 50-59- bzw. 60-69-Jährigen geringer.⁶⁷

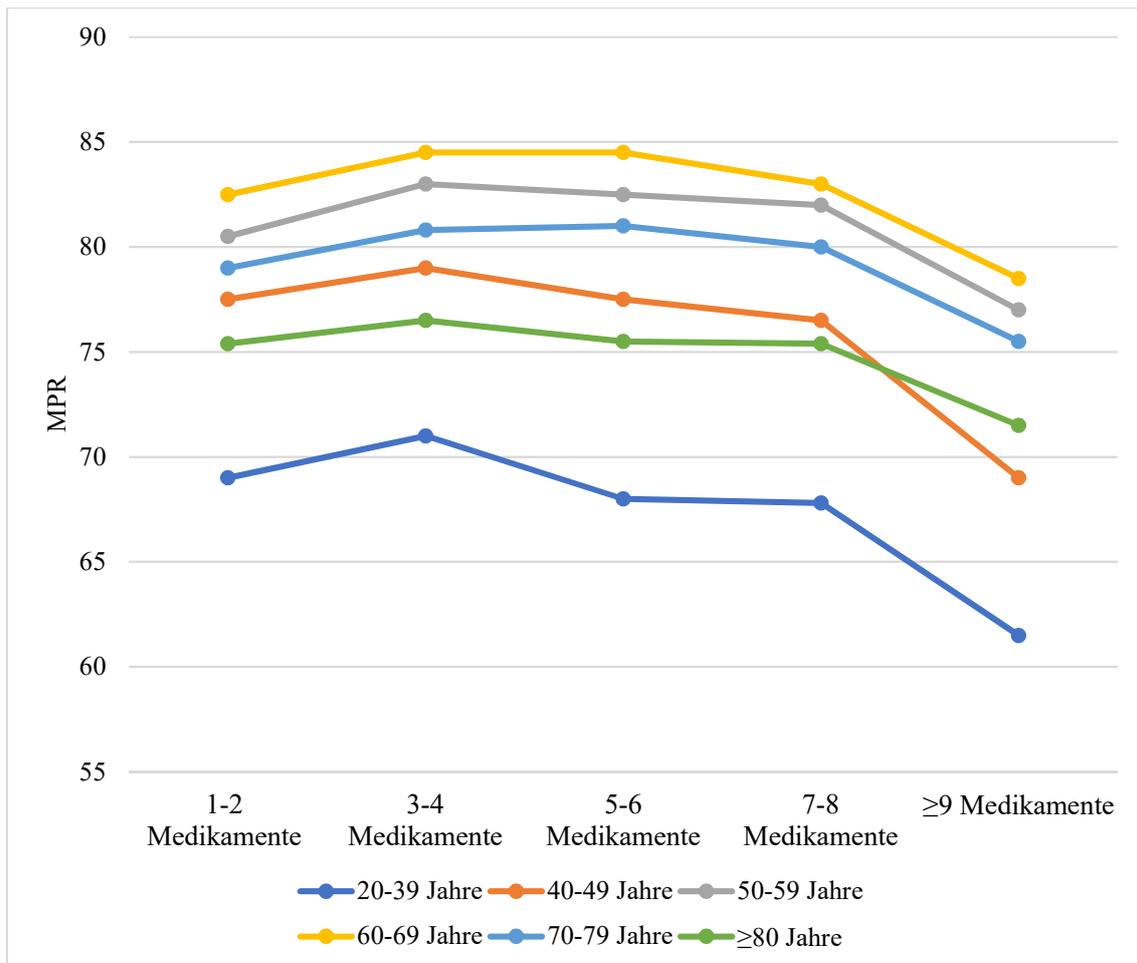


Abbildung 3: Einfluss des Alters und der Medikamentenzahl auf die Medication possession ratio (MPR) (modifiziert nach Kim et al.)⁶⁷

Die Zahl der einzunehmenden Medikamente und Tabletten hatte ebenfalls einen Einfluss auf die Einnahmetreue. Während die Adhärenz bei drei bis vier einzunehmenden Medikamenten am Tag besser als bei ein bis zwei Medikamenten war, wurde sie mit zunehmender Zahl und in Abhängigkeit vom Alter schlechter.⁶⁷

Weitere Studien mit Patienten, die eine kardiovaskuläre Erkrankung hatten, kamen zu dem Ergebnis, dass die Adhärenz ab vier Tabletten täglich signifikant abnimmt. Dabei hatten 78% der Untersuchten mehr als vier Wirkstoffe einzunehmen. Durchschnittlich waren es mehr als acht Tabletten pro Tag.¹⁰⁵ Die Nicht-Adhärenzrate konnte durch den Einsatz von Kombinationspräparaten im Vergleich zu Einzelpräparaten um ein Viertel (24-26%) gesenkt werden.⁶ Darüber hinaus zeigte sich mit zunehmender Einnahmefrequenz der täglichen Dosis eine negative Korrelation zwischen Einnahmefrequenz und Einnahmetreue.^{22,23} Neben der Zahl der Medikamente hatte auch der Wirkstoff Einfluss auf die Adhärenz. So zeigte sich, dass antihypertensive Medikamente wie ACE-Hemmer bzw. AT-1-Antagonisten und Betablocker mit

einer deutlich besseren Adhärenz assoziiert waren als beispielsweise Diuretika, Kalziumkanalblocker oder Vasodilatoren.^{32,70}

Adhärenz zu sein geht für Patienten, selbst im Rahmen einer Therapie mit einem Placebo, mit einem verringerten Sterberisiko einher.^{45,112} Eine gute Adhärenz bei einer Placebo-Therapie ist mit einer Reduktion der kardiovaskulären Mortalität assoziiert.¹³⁵ Als ursächlich wird ein allgemein gesundheitsfördernderes Verhalten und ein gesünderer Lebensstil der Patienten vermutet, die in diesem Zusammenhang den Begriff „Healthy adherer“ geprägt haben.^{72,75} Es besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Höhe des Blutdrucks bei Patienten mit arterieller Hypertonie und der Adhärenz. Je schlechter die Adhärenz ist, desto höher ist der Blutdruck.¹¹⁹ Mangelnde Adhärenz geht bei Patienten mit arterieller Hypertonie häufiger mit potenziell tödlichen Ereignissen wie beispielsweise Schlaganfällen einher.¹¹⁰

Die möglichen Gründe für Nicht-Adhärenz aus Patientensicht sind vielfältig und reichen von einem Mangel an Motivation, über die Angst vor einer geringeren Lebensqualität durch die Therapie, bis hin zur Sorge über iatrogene Effekte der Medikation und dem Verlust an Autonomie.⁵⁶ In **Tabelle 6** sind Faktoren aufgelistet, die mit einem erhöhten Risiko für eine schlechte Adhärenz assoziiert sind.

Tabelle 6: *Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für eine schlechte Adhärenz assoziiert sind (modifiziert nach Burnier)¹⁴*

Alter
Ältere Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung
Persönliche und familiäre Überzeugungen
Asymptomatische Hypertonie
Schlechtes Verständnis der Vorteile der Behandlung
Niedrigerer sozio-ökonomischer Status
Kosten für Behandlung und Zuzahlungen
Schweregrad der Erkrankung
Zahl der Medikamente und Komplexität der Behandlung
Medikamententoleranz (akute und langfristige Nebenwirkungen)
Wirksamkeit der Blutdruckkontrolle
Soziale und familiäre Unterstützung
Arzt-Patienten Beziehung
Depression und Komorbiditäten

Verschiedene Maßnahmen auf unterschiedlichen Ebenen können die Adhärenz, beispielsweise bei Patienten mit arterieller Hypertonie, verbessern. Dazu gehört unter anderem die Vereinfachung der Therapiestrategie durch den Einsatz von Kombinationspräparaten (**Tabelle 7**).¹³⁰

Tabelle 7: *Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz (modifiziert nach Williams et al.)*¹³⁰

Ärztliche Ebene
Bereitstellung von Informationsmaterial zu den Risiken der Erkrankung und den Vorteilen einer Behandlung; Vereinbarung einer Behandlungsstrategie; Beratung zu eventuellen Lebensstilmaßnahmen; Einsatz von Kombinationspräparaten, wenn möglich
Förderung der Patientenkompetenz
Rückmeldungen zu Verbesserungen im Patientenverhalten oder deren klinischer Situation
Beurteilung und Lösung von individuellen Problemen bei der Einhaltung von Adhärenz
Zusammenarbeit mit anderen Gesundheitsdienstleistern, insbesondere Krankenschwestern und Apothekern
Patientenebene
Selbstkontrolle des Blutdrucks
Gruppensitzungen
Anweisungen, kombiniert mit Maßnahmen zur Verbesserung der Motivation
Selbstmanagement durch einfache patientengeführte Systeme
Anwendung von Erinnerungshilfen
Erhalt von sozialer, familiärer oder professioneller Unterstützung
Bereitstellung von Medikamenten am Arbeitsplatz, z.B. durch den Betriebsarzt
Medikamentöse Behandlungsebene
Vereinfachung der medikamentösen Therapie, insbesondere mit Einsatz von Kombinationspräparaten
Medikamentenverpackungen mit exakten Angaben zu Einnahmedatum und -zeit.
Ebene des Gesundheitssystems
Förderung der Entwicklung von Monitoring-Systemen (telefonisches Follow-up, Hausbesuche und Telemonitoring des Blutdrucks)
Finanzielle Unterstützung der Zusammenarbeit zwischen Gesundheitsdienstleistern
Erstattung von Kombinationspräparaten
Entwicklung nationaler Datenbanken, einschließlich Verschreibungsdaten, die Ärzten und Apothekern zur Verfügung stehen
Zugänglichkeit zu entsprechenden Medikamenten

Durch Nicht-Adhärenz werden Ressourcen des Gesundheitssystems, insbesondere der Krankenhäuser und Notaufnahmen, gebunden.⁷⁹ Eine gute Adhärenz bei Patienten mit Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonie oder Diabetes mellitus war mit einer Reduktion der Hospitalisierungen von 8-26% und 3-12% weniger Notaufnahmebesuchen verbunden.¹⁰⁴ Insgesamt war eine gute Adhärenz mit bis zu 15% weniger Arzt- und Klinik-Konsultationen bei Patienten mit chronischen Erkrankungen assoziiert.¹⁰⁴

3 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

Hypertensive Entgleisungen sind ein häufiger Grund für notfallmedizinische Konsultationen und Hospitalisierungen.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die medikamentöse Adhärenz bei Patienten mit hypertensiver Entgleisung mittels toxikologischer Urin- und Plasmaanalyse zu quantifizieren, die Adhärenz für einzelne antihypertensive Substanzklassen miteinander zu vergleichen und zu untersuchen, ob andere, insbesondere psychosoziale Faktoren, Einfluss auf die medikamentöse Adhärenz bei Patienten mit hypertensiver Entgleisung an der Notaufnahme haben.

Um diese Untersuchungsziele zu erreichen, wurden folgende Fragestellungen formuliert:

1. Wie hoch ist die Rate von Nicht-Adhärenz bei Patienten mit hypertensiver Entgleisung, die sich an einer universitären Notaufnahme vorstellen?
2. Besteht ein Zusammenhang zwischen Nicht-Adhärenz und der Anzahl der verschriebenen Medikamente bei Patienten mit hypertensiver Entgleisung?
3. Unterscheidet sich die Adhärenzrate bei Patienten mit hypertensiver Entgleisung hinsichtlich verschiedener antihypertensiver Substanzklassen?
4. Gibt es psychosoziale Faktoren, die mit Nicht-Adhärenz bei Patienten mit hypertensiver Entgleisung assoziiert sind?

4 Methodik

In diese prospektive Querschnittsstudie wurden Patienten mit einer arteriellen Hypertonie eingeschlossen, die mindestens 18 Jahre alt waren und an der Notaufnahme des Universitätsklinikums des Saarlandes in Homburg aufgrund einer hypertensiven Entgleisung (SBP \geq 180 mmHg und/oder DBP \geq 110 mmHg) behandelt wurden. Voraussetzung für den Einschluss war, dass die Patienten bereits eine medikamentöse antihypertensive Therapie erhielten. Ausgeschlossen wurden Patienten mit hypertensiven Notfällen, Schwangere und Patienten, bei denen die Blutdruckentgleisung auf Schmerzen zurückgeführt werden konnte.

4.1 Stichprobe

Von Mai 2018 bis April 2019 wurden 104 Patienten eingeschlossen, die sich aufgrund der Diagnose „hypertensive Entgleisung“ in ärztlicher Behandlung an der Notaufnahme des Universitätsklinikums des Saarlandes befanden. Die Ein- und Ausschlusskriterien können **Tabelle 8** entnommen werden. Alle Patienten haben eine Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie unterschrieben. Die Konzeption und Durchführung der Studie erfolgte in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki, den Good Clinical Practice Standards und wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes (Kennnummer 142/10) genehmigt.

Tabelle 8: *Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme*

Einschlusskriterien
Patientenalter \geq 18 Jahre
Systolischer Blutdruck \geq 180 mmHg und /oder diastolischer Blutdruck \geq 110 mmHg
Therapie mit \geq 1 blutdrucksenkendem Medikament zur Behandlung einer arteriellen Hypertonie
Schriftliche Einwilligung des Patienten
Ausschlusskriterien
Hypertensive Entgleisung aufgrund einer schweren Schmerzsymptomatik, zum Beispiel nach Trauma
Hypertensiver Notfall
Schwangere
Ungenügende Deutschkenntnisse, um die Fragebögen zu beantworten
Patienten mit akutem Koronarsyndrom oder intrakraniellen Blutungen

4.2 Studienablauf

Bei jedem Patienten wurden die demographischen Daten (Geschlecht, Alter, Body-Mass-Index (BMI), sozioökonomischer Status, Wohnsituation, Bildungsstatus, Nationalität, sportliche Aktivität), Anamnese, Symptome und die verschriebenen Medikamente dokumentiert. Alle Patienten wurden klinisch untersucht, es wurde eine venöse Routineblutentnahme durchgeführt und ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) aufgezeichnet. Den ESC/ESH Leitlinien entsprechend wurden drei Blutdruck- und Herzfrequenzmessungen im Abstand von jeweils einer Minute beim sitzenden Patienten mittels automatischer Blutdruckmessung (Omron HEM-705 monitor, Omron Healthcare, Vernon Hills, Illinois, USA) durchgeführt.¹²⁹ Betrug die Differenz der einzelnen Messergebnisse >10 mmHg, erfolgte eine weitere Messung. Für die weiteren Analysen wurden die letzten beiden Messungen gemittelt.

Die Patienten wurden gebeten, einen Fragebogen mit Fragen zu ihrem subjektiven Befinden (einschließlich Epworth-Schläfrigkeitsskala), Medikamenteneinnahmeverhalten, Lebensstil (einschließlich Ernährung) und zur psychosozialen Situation (unter anderem die deutsche Adaptation der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) auszufüllen. Der Newest Vital Sign Test (NVS) wurde verwendet, um die Gesundheitskompetenz (englisch *health literacy*) zu quantifizieren.

4.3 Epworth-Schläfrigkeitsskala

Die Epworth-Schläfrigkeitsskala (englisch *Epworth Sleepiness Scale*) ist ein Fragebogen zur Evaluation der Tagesschläfrigkeit eines Patienten.^{61,84} Der Patient soll einschätzen, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, in acht Alltagssituationen (beispielsweise als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt) einzuschlafen. Die Einschätzung der Wahrscheinlichkeit, in einer der acht Situationen einzuschlafen, erfolgt jeweils auf einer Skala von null Punkten (würde niemals einschlafen) bis drei Punkten (hohe Wahrscheinlichkeit einzuschlafen). Bei einer Gesamtpunktzahl von ≥ 10 wird der Verdacht auf eine Schlafstörung gestellt.^{61,84}

4.4 Hospital Anxiety and Depression Scale

Zur Erfassung von Angstsymptomen und depressiven Symptomen wurde die deutsche Version der HADS verwendet. Insgesamt umfasst der Fragebogen 14 Items, die abwechselnd sieben Angst- (HADS-A) und sieben Depressionssymptome (HADS-D) abfragen. Die vierstufigen Antwortmöglichkeiten werden mit jeweils null bis drei Punkten bewertet, sodass auf jeder Subskala minimal null bis maximal 21 Punkte erreicht werden können.^{114,138} Ein Wert von ≥ 8 auf der HADS-A- oder HADS-D-Subskala kann auf eine mögliche Angst- oder depressive Störung hinweisen.^{10,88}

4.5 Gesundheitskompetenz

Die funktionale Gesundheitskompetenz (englisch *Health Literacy*) setzt Lese- und Schreibfähigkeiten voraus und umfasst das Wissen und die Kompetenz, Gesundheitsinformationen zu verstehen und zu bewerten sowie die Motivation, diese Informationen anzuwenden, um sich selbstständig eine Meinung über das Gesundheitswesen, die Gesundheitsförderung und die Prävention von Krankheiten zu bilden und um damit Entscheidungen treffen zu können, die sich potenziell fördernd auf die Lebensqualität und deren Erhalt auswirken.^{62,113}

Zur Überprüfung der Gesundheitskompetenz wurde der NVS verwendet.^{100,128} Der NVS besteht aus sechs Fragen zu fiktiven Nährwertangaben einer Packung Eiscreme. Jede richtige Frage wird mit einem Punkt bewertet, sodass maximal sechs Punkte erreicht werden können (**Tabelle 9**).^{100,111,127,128}

Tabelle 9: *Interpretation des Ergebnisses des Newest Vital Sign Tests*^{100,111,127,128}

Punktzahl	Gesundheitskompetenz
0-1	Höchstwahrscheinlich limitiert
2-3	Möglicherweise limitiert
4-6	Höchstwahrscheinlich adäquat

4.6 Toxikologische Analyse

Die Analyse der Medikamentenadhärenz wurde vom Institut für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie des Universitätsklinikums des Saarlandes durchgeführt.

Zu diesem Zweck wurde bei allen Patienten unmittelbar nach der Ankunft an der Notaufnahme eine Ethylendiamintetraacetat (EDTA)-Blutprobe und eine Mittelstrahlurinprobe entnommen. Alle Proben wurden anonymisiert und bei -80 °Celsius gelagert. Die Mitarbeiter des Instituts für experimentelle und klinische Pharmakologie und Toxikologie des Universitätsklinikums des Saarlandes waren gegenüber den Patientendaten verblindet. Mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-HRMS/MS) wurden die EDTA-Blut- und Urinproben auf die verschriebenen antihypertensiven Medikamente der entsprechenden Patienten untersucht. Die Proben wurden auf einer ThermoFisher Accucore PhenyHexyl-Säule (ThermoFisher, Dreieich, Deutschland) mit der mobilen Phase A, bestehend aus 2 mmol/L wässrigem Ammoniumformiat mit 0,1 % Ameisensäure (v/v, pH 3) und der mobilen Phase B, bestehend aus 2 mM wässrigem Ammoniumformiat mit Acetonitril:Methanol (50:50, v/v, 1 % Wasser) mit 0,1 % Ameisensäure, getrennt. Medikamente und Metaboliten wurden mit einem ThermoFisher Scientific Dionex UltiMate 3000 (ThermoFisher) analysiert, der mit einem HTC PAL Autosampler (CTC Analytics, Zwingen, Schweiz) und einem TF Q-Exactive-System mit einer auf Positiv/Negativ-Umschaltung eingestellten HESI-II-Quelle (heated electrospray ionization) verbunden war. Die Massenspektrometrie wurde unter Verwendung von Full-Scan-Daten und einem anschließenden datenabhängigen Erfassungsmodus mit einer Einschlussliste durchgeführt, die die gesuchten Stoffe enthält. Für die Datenverarbeitung wurde die Software TraceFinder 4.1 (ThermoFisher) verwendet.^{32,55,83,131}

4.7 Definition von Adhärenz

Als adhärenz galten Patienten, bei denen in der toxikologischen Untersuchung von Blutplasma oder Urin $\geq 80\%$ ihrer verschriebenen Medikamente nachgewiesen werden konnten. Alle anderen Patienten galten als nicht-adhärenz.

4.8 Statistische Analyse

Die Datenauswertung wurde mit der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics, Version 25.0 (IBM Corp., Armonk, NYs, USA) durchgeführt.

Verteilungen kategorischer Variablen wurden als Häufigkeit n (%) angegeben. Intervallskalierte Variablen wurden visuell mittels Histogramms und Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung untersucht und als Median (Interquartilbereich [IQR]) zusammengefasst.

Um zu prüfen, ob sich die beobachteten Häufigkeiten nominal- und ordinalskalierte Variablen signifikant von den erwarteten Häufigkeiten unterscheiden, wurden der Chi-Quadrat-Test nach Pearson oder der exakte Test nach Fisher (bei erwarteten Häufigkeiten <5) verwendet. Für normalverteilte Variablen wurde der t-Test nach Student für unabhängige Stichproben verwendet. Lag keine Normalverteilung vor, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einem zweiseitigen p -Wert $<0,05$ erachtet. Um im Rahmen dieser explorativen Analyse keine wahren Hypothesen fälschlicherweise abzulehnen (Fehler 2. Art), wurde auf eine Korrektur für multiples Testen verzichtet. Die Ergebnisse sollten daher als hypothesengenerierend interpretiert werden.

5 Ergebnisse

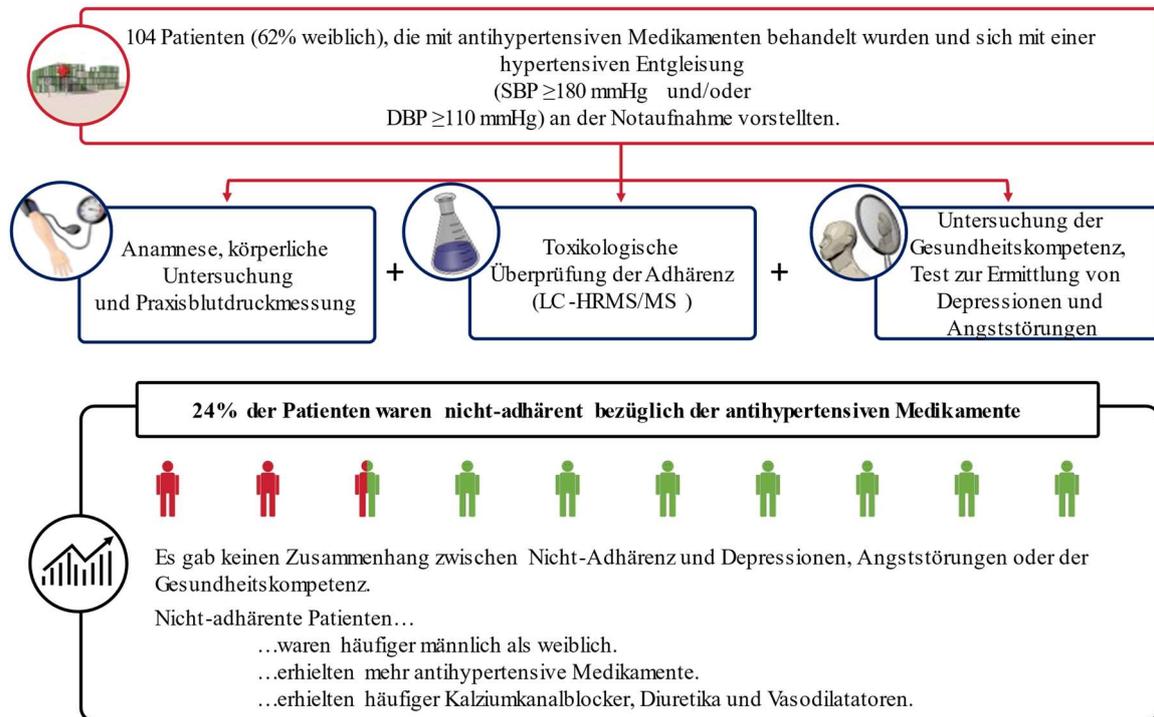


Abbildung 4: Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse

Abbildung 4 fasst die Durchführung der Studie und ihrer Ergebnisse zusammen. Insgesamt wurden 104 Patienten (62% weiblich) mit hypertensiver Entgleisung in die Studie eingeschlossen. 24% der Patienten waren nicht-adhärenz bezüglich der antihypertensiven Medikamente.

5.1 Patientencharakteristika

Die Patientencharakteristika sind in **Tabelle 10** zusammengefasst. Das mediane Patientenalter lag bei 73,5 (IQR: 66-81) Jahren. Bei 36 (35%) der Patienten war eine koronare Herzkrankheit, bei 28 (27%) ein Diabetes mellitus Typ 2 und bei 12 (12%) eine chronische Nierenerkrankung vorbekannt.

Insgesamt waren 25 Patienten nicht-adhärenz. Nicht-adhärenz Patienten waren signifikant häufiger männlich als adhärenz Patienten (64% vs. 30%, $p=0,003$). Frauen waren zu 85,9% adhärenz und Männer zu 60%. Circa 15% aller Patienten hatten eine Hyperlipoproteinämie. In der Gruppe der nicht-adhärenz Patienten waren es mit 36% signifikant mehr als in der Gruppe der adhärenz Patienten ($p=0,003$). Nach eigenen Angaben hatten die Patienten im Median 2 (IQR:

0-5) hypertensive Entgleisungen in den letzten 12 Monaten. Adhärente Patienten hatten im Median 2 (IQR: 0-5) und nicht-adhärente Patienten 4 (IQR: 0-10) hypertensive Entgleisungen in den letzten 12 Monaten ($p=0,322$).

Tabelle 10: Patientencharakteristika

	Alle Patienten		Adhärente Patienten		Nicht-adhärente Patienten		p-Wert*
	Wert	N	Wert	N	Wert	N	
Alter, Jahre	73,5 (66-81)	104	74 (66-81)	79	70 (63-83)	25	0,930
Frauen, n (%)	64 (62)	104	55 (70)	79	9 (36)	25	0,003
BMI, kg/m ²	28 (24-33)	104	28 (24-33)	79	27 (25-31)	25	0,406
Diabetes mellitus Typ 2, n (%)	28 (27)	104	20 (25)	79	8 (32)	25	0,511
Aktueller Nikotinabusus, n (%)	17 (16)	104	16 (20)	79	1 (4)	25	0,066 [†]
Hyperlipoproteinämie, n (%)	16 (15)	104	7 (9)	79	9 (36)	25	0,003 [†]
Vorhofflimmern, n (%)	18 (17)	104	13 (17)	79	5 (20)	25	0,763 [†]
Stattgehabter Schlaganfall oder TIA, n (%)	7 (7)	104	6 (8)	79	1 (4)	25	1,000 [†]
Koronare Herzkrankheit, n (%)	36 (35)	104	24 (30)	79	12 (48)	25	0,107
Nierenarterienstenose, n (%)	3 (3)	104	3 (4)	79	0 (0)	25	1,000 [†]
pAVK, n (%)	7 (7)	104	6 (8)	79	1 (4)	25	1,000 [†]
Depressionen, n (%)	10 (10)	104	8 (10)	79	2 (8)	25	1,000 [†]

	Alle Patienten		Adhärente Patienten		Nicht-adhärente Patienten		p-Wert*
	Wert	N	Wert	N	Wert	N	
Metabolisches Syndrom [‡] , n (%)	18 (17)	104	13 (17)	79	5 (20)	25	0,763 [†]
Hämoglobin, g/dl	13,1 (11,8-14,5)	103	13,1 (11,8-14,275)	78	12,6 (11,35-14,75)	25	0,414
Serum-Kreatinin, mg/dl	1,0 (0,8-1,3)	104	1,0 (0,8-1,2)	79	1,2 (0,9-2,0)	25	0,047
Geschätzte GFR, ml/min/1,73 m ²	65,8 (42,3-79,5)	104	66,3 (46,6-82,2)	79	60,7 (37,3-75,0)	25	0,207
Geschätzte GFR <60 ml/min/1,73 m ² , n (%)	43 (41)	104	32 (40)	79	11 (44)	25	0,757
Harnstoff, mg/dl	41 (30-53)	98	39 (30-52)	74	45 (30-64)	24	0,229
AST, U/l	24 (21-29)	104	24 (21-29)	79	25 (21-31)	25	0,331
TSH, mU/l	1,6 (0,9-2,4)	103	1,7 (1,0-2,4)	79	1,3 (0,8-2,2)	24	0,337
Einlieferung durch den Rettungsdienst, n (%)	56 (59)	95	47 (64)	74	9 (43)	21	0,089
Stationäre Aufnahme, n (%)	40 (39)	104	28 (35)	79	12 (48)	25	0,261

Werte sind Mediane (Interquartilbereich) oder Häufigkeiten (%). *p-Werte zum Vergleich von adhärennten und nicht-adhärennten Patienten [†]Exakter Test nach Fisher. [‡]Definition nach Kriterien der International Diabetes Federation (2005).³ Abkürzungen: AST, Aspartat-Aminotransferase; BMI, Body-Maß-Index; GFR, glomeruläre Filtrationsrate; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; TSH, Thyroidea-stimulierendes Hormon.

Abbildung 5 zeigt die Nicht-Adhärenzraten in unterschiedlichen Altersgruppen.

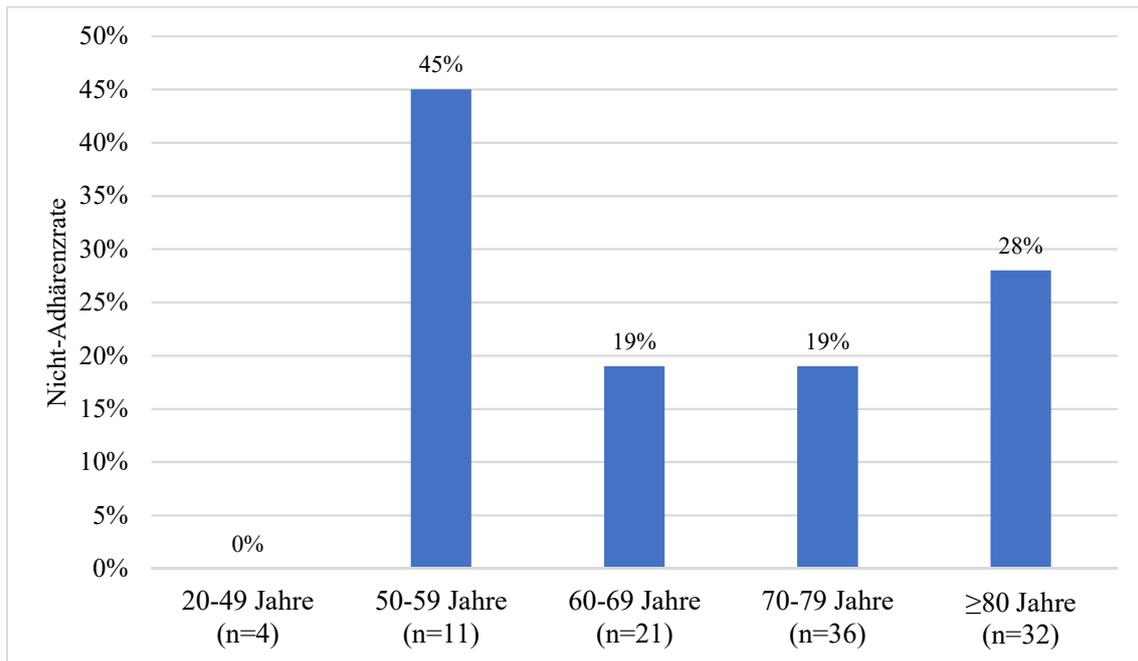


Abbildung 5: Adhärenz in unterschiedlichen Altersgruppen

5.2 Hämodynamik

Der initiale mediane SBP betrug 200 (IQR: 190-212) mmHg und der mediane DBP betrug 97,5 (IQR: 87-104) mmHg. Die initialen SBP und DBP der adhärennten und nicht-adhärennten Patienten unterschieden sich nicht signifikant (200 (IQR: 190-220) mmHg/96 (88-102) mmHg vs. 200 (IQR: 193-207) mmHg/100 (IQR: 84-115) mmHg; $p=0,592/p=0,276$). Die mediane Herzfrequenz betrug 74/min (IQR: 64-83). Die medianen SBP und DBP vor Entlassung bzw. Verlegung betragen 147 (IQR: 135-159) mmHg zu 80 (IQR: 70-87) mmHg und unterschieden sich nicht signifikant zwischen adhärennten und nicht-adhärennten Patienten ($p=0,625/p=0,809$).

5.3 Klinische Charakteristika

Die Gruppen der adhärennten und nicht-adhärennten Patienten unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der klinischen Charakteristika (**Tabelle 11**). Im Hinblick auf chronische Müdigkeit, die mittels der Epworth-Schläfrigkeitsskala untersucht wurde, gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen der adhärennten Patienten (Median: 6, IQR: 4-9) und nicht-adhärennten Patienten (Median: 5, IQR: 2-9) ($p=0,069$).

Tabelle 11: Klinische Charakteristika

	Alle Patienten		Adhärennte Patienten		Nicht-adhärennte Patienten		p-Wert*
	Wert	N	Wert	N	Wert	N	
NYHA Klasse I, n (%)	51 (50)	103	37 (47)	78	14 (56)	25	0,766
NYHA Klasse II, n (%)	22 (21)	103	18 (23)	78	4 (16)	25	
NYHA Klasse III, n (%)	23 (22)	103	17 (22)	78	6 (24)	25	
NYHA Klasse IV, n (%)	7 (7)	103	6 (8)	78	1 (4)	25	
Angina pectoris, n (%)	39 (38)	103	31 (40)	78	8 (32)	25	0,225
Pulmonalvenöse Stauung im Röntgen, n (%)	22 (46)	48	17 (46)	37	5 (46)	11	0,977
Kopfschmerzen, n (%)	40 (39)	104	30 (38)	79	10 (40)	25	0,856
Epistaxis, n (%)	12 (12)	104	9 (11)	79	3 (12)	25	1,000 [†]
Ödeme, n (%)	46 (44)	104	34 (43)	79	12 (48)	25	0,663
Palpitationen, n (%)	46 (44)	104	33 (42)	79	13 (52)	25	0,369
Vertigo, n (%)	57 (55)	104	45 (57)	79	12 (48)	25	0,433
Synkope, n (%)	16 (15)	104	12 (15)	79	4 (16)	25	1,000 [†]
Nausea, n (%)	34 (33)	104	24 (30)	79	10 (40)	25	0,371
Müdigkeit, n (%)	73 (70)	104	57 (72)	79	16 (64)	25	0,437
Werte sind Mediane (Interquartilbereich) oder Häufigkeiten (%). *p-Werte zum Vergleich von adhärennten und nicht-adhärennten Patienten; [†] Exakter Test nach Fisher. Abkürzungen: NYHA, New York Heart Association							

5.4 Medikation

Die mediane Anzahl verschriebener Medikamente betrug 6 (IQR: 4-8) und der verschriebenen Tabletten 8 (IQR: 5-11) (**Tabelle 12**). Jeder Patient erhielt im Median 3 (IQR: 2-4) antihypertensive Medikamente. 18 Patienten (17%) wurden mit einem Kombinationspräparat aus mehreren blutdrucksenkenden Wirkstoffen behandelt. Betablocker (65%), AT-1-Antagonisten (50%) und Diuretika (45%) waren die am häufigsten verschriebenen antihypertensiven Medikamente.

Die Gruppen der adhärennten und nicht-adhärennten Patienten unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich der Gesamtzahl an Medikamenten (Median: 6, IQR: 4-8 vs. Median 6, IQR: 5-9). Nicht-adhärennte Patienten nahmen mehr antihypertensive Medikamente ein als adhärennte Patienten (3, IQR: 3-4 vs. 2, IQR: 1-3, $p < 0,001$) (**Abbildung 6**). In der Gruppe der nicht-adhärennten Patienten waren Kalziumkanalblocker ($p < 0,001$), Diuretika ($p = 0,030$) und Vasodilatoren ($p = 0,042$) signifikant häufiger Teil der verschriebenen Dauermedikation als in der Gruppe der adhärennten Patienten.

Adhärennte Patienten wurden häufiger mit einem antihypertensiven Kombinationspräparat behandelt als nicht-adhärennte Patienten ($p = 0,012$).

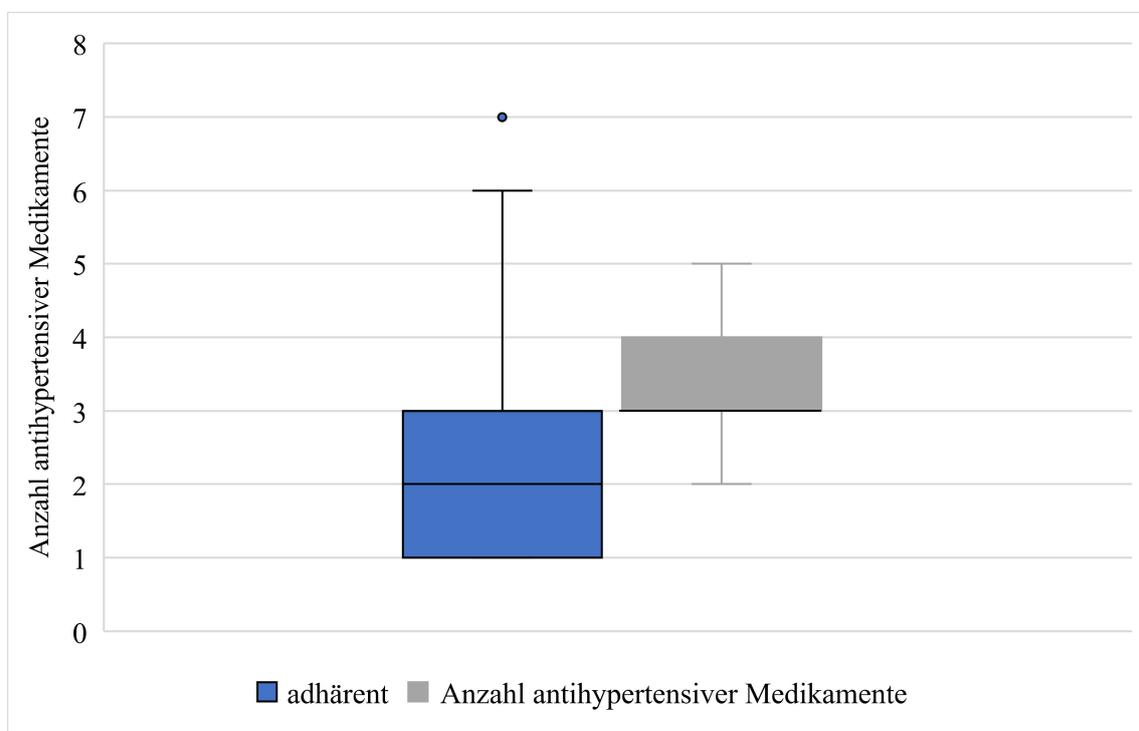


Abbildung 6: Anzahl antihypertensiver Medikamente

Tabelle 12: Antihypertensive Therapie

	Alle Patienten		Adhärenente Patienten		Nicht-adhärenente Patienten		p-Wert*
	Wert	N	Wert	N	Wert	N	
Anzahl antihypertensiver Medikamente	3 (2-4)	104	2 (1-3)	79	3 (3-4)	25	<0,001
Tägliche Tablettenzahl	8 (5-11)	104	7 (5-10)	79	8 (6-11)	25	0,306
Antihypertensive Kombinationspräparate, n (%)	18 (17)	104	9 (11)	79	9 (36)	25	0,012 [†]
ACE-Hemmer, n (%)	40 (39)	104	30 (38)	79	10 (40)	25	0,856
AT-1-Antagonisten, n (%)	52 (50)	104	39 (49)	79	13 (52)	25	0,819
Kalziumkanalblocker, n (%)	39 (38)	104	19 (24)	79	20 (80)	25	<0,001
Diuretika, n (%)	47 (45)	104	31 (39)	79	16 (64)	25	0,030
Betablocker, n (%)	68 (65)	104	52 (66)	79	16 (64)	25	0,867
Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten, n (%)	8 (8)	104	6 (8)	79	2 (8)	25	1,000 [†]
Alpha-2-Agonisten, n (%)	16 (15)	104	13 (17)	79	3 (12)	25	0,756 [†]
Alpha-1-Antagonisten, n (%)	1 (1)	104	1 (1)	79	0 (0)	25	1,000 [†]
Vasodilatoren, n (%)	4 (4)	104	1 (1)	79	3 (12)	25	0,042 [†]
Nicht-steroidale Entzündungshemmer, n (%)	46 (44)	104	34 (43)	79	12 (48)	25	0,663
Glukokortikoide, n (%)	7 (7)	104	5 (6)	79	2 (8)	25	0,673 [†]

Werte sind Mediane (Interquartilbereich) oder Häufigkeiten (%). *p-Werte zum Vergleich von adhärenenten und nicht-adhärenenten Patienten; [†]Exakter Test nach Fisher. Abkürzungen: ACE-Hemmer, Angiotensin-Converting Enzyme-Hemmer; AT-1-Antagonisten, Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten

Die höchste toxikologische Nachweisrate bestand für AT-1-Antagonisten (96%) und ACE-Hemmer (95%), gefolgt von Betablockern und Alpha-2-Agonisten (jeweils 94%). Die geringste toxikologische Nachweisrate bestand für Kalziumkanalblocker (64%) (**Abbildung 7**).

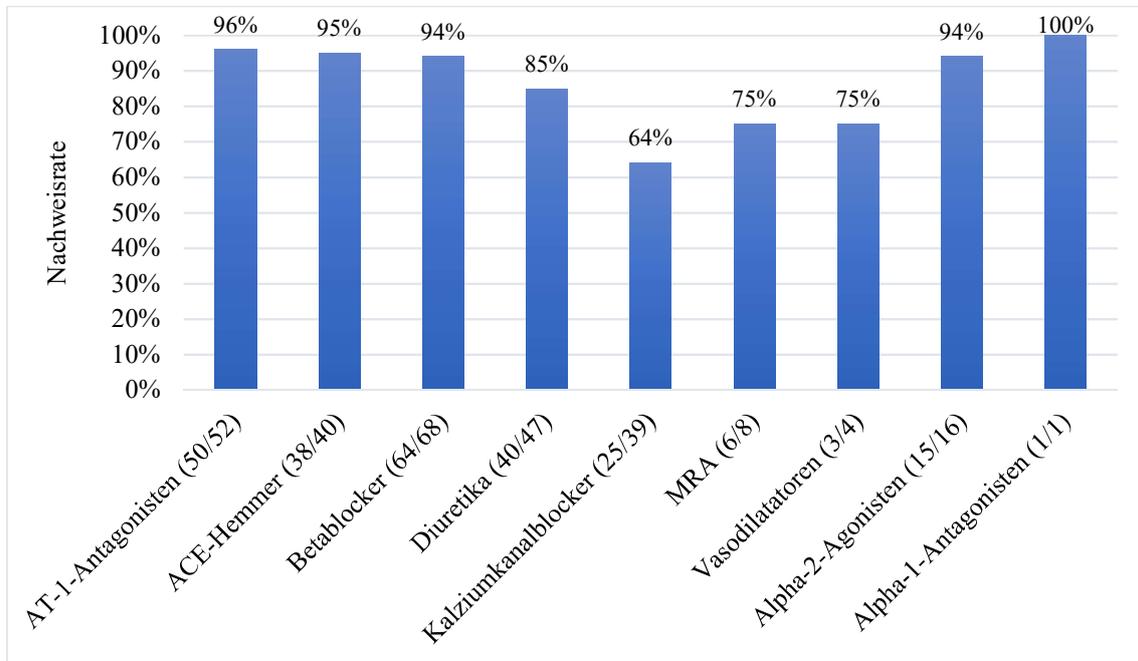


Abbildung 7: Prozentualer toxikologischer Nachweis antihypertensiver Medikamente

Abkürzungen: ACE-Hemmer, Angiotensin-Converting Enzyme-Hemmer; AT-1-Antagonisten, Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten; MRA, Mineralokortikoidrezeptor-Antagonisten.

Patienten, die nur ein antihypertensives Medikament, in Form eines einzelnen antihypertensiven Wirkstoffs oder eines Kombinationspräparats mehrerer antihypertensiver Wirkstoffe einnahmen, waren signifikant häufiger adhärent (100%) als Patienten, die mehr antihypertensive Medikamente einnehmen sollten ($p=0,003$) (**Abbildung 8**).

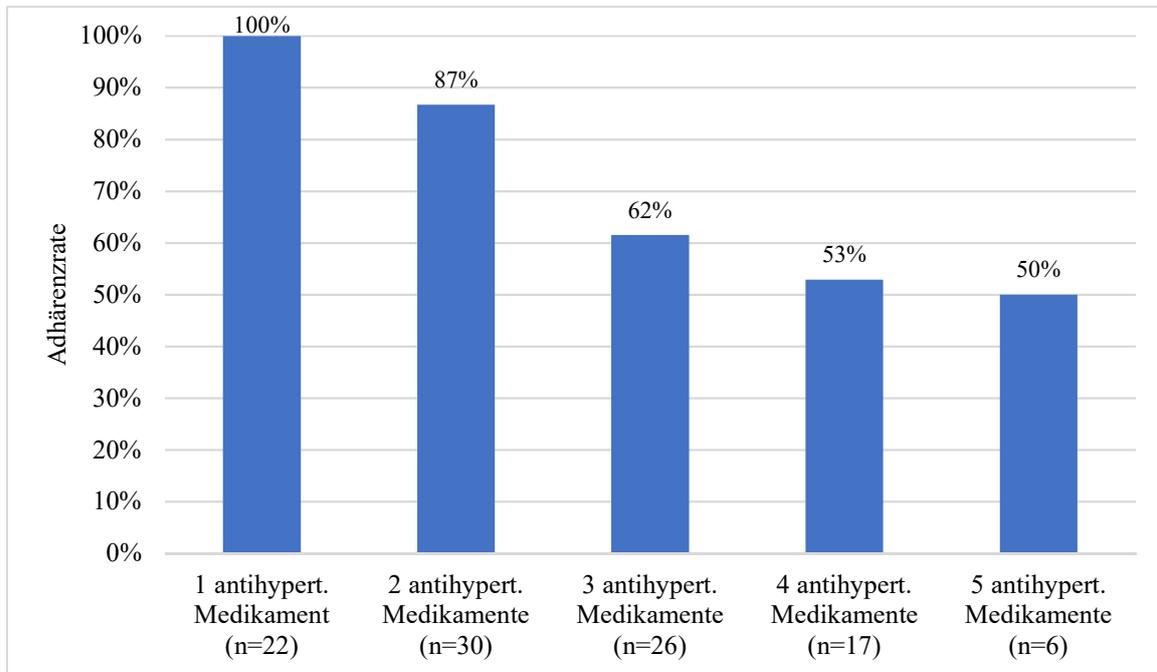


Abbildung 8: Anzahl verschriebener antihypertensiver Medikamente und Adhärenz

18% der adhärennten Patienten gaben an, unter unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Bluthochdruckmedikamente zu leiden. In der Gruppe der nicht-adhärennten Patienten gaben 32% an, unter unerwünschten Arzneimittelwirkungen zu leiden ($p=0,128$). 33% der adhärennten und 48% der nicht-adhärennten Patienten gaben an, bereits eigene Änderungen an der Medikation ohne Absprache mit dem behandelnden Arzt vorgenommen zu haben ($p=0,172$). Die meisten adhärennten Patienten (96%) und nicht-adhärennten Patienten (88%) gaben an, ihre Medikamente wie verschrieben eingenommen zu haben ($p=0,148$).

5.5 Soziale Charakteristika

Tabelle 13 zeigt die untersuchten sozialen Charakteristika. Der überwiegende Anteil der Patienten besaß die deutsche Staatsangehörigkeit (92%), war verheiratet (59%) und lebte mit einem Partner/einer Partnerin oder der Familie in einem Haushalt (67%). Soziale und ökonomische Faktoren wie beispielsweise der Beziehungsstatus, der Bildungsabschluss oder die Berufstätigkeit, hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Adhärenz.

Tabelle 13: Soziale Charakteristika

	Alle Patienten		Adhärenzte Patienten		Nicht-adhärenzte Patienten		p-Wert*
	Wert	N	Wert	N	Wert	N	
Deutsche Staatsangehörigkeit, n (%)	96 (92)	103	75 (95)	79	21 (88)	24	0,349 [†]
Regelmäßiger Alkoholabusus, n (%)	26 (25)	104	19 (24)	79	7 (28)	25	0,691
Sport >2-mal pro Woche, n (%)	47 (45)	104	35 (44)	79	12 (48)	25	0,746
Beziehungsstatus							
Verheiratet, n (%)	61 (59)	104	44 (56)	79	17 (68)	25	0,650
Alleinstehend, n (%)	7 (7)	104	5 (6)	79	2 (8)	25	
Verwitwet, n (%)	30 (29)	104	25 (32)	79	5 (20)	25	
Geschieden, n (%)	6 (6)	104	5 (6)	79	1 (4)	25	
Wohnsituation							
Alleinlebend, n (%)	29 (28)	103	23 (29)	79	6 (25)	24	0,268
Mit Partner/Kindern/Familie, n (%)	69 (67)	103	52 (66)	79	17 (71)	24	
Im Seniorenwohnheim, n (%)	3 (3)	103	3 (4)	79	0 (0)	24	
Sonstiges, n (%)	2 (2)	103	1 (1)	79	1 (4)	24	
Höchster Bildungsabschluss							
Hauptschulabschluss, n (%)	73 (70)	101	56 (74)	76	17 (68)	25	0,683
Mittlere Reife, n (%)	18 (17)	101	14 (18)	76	4 (16)	25	

	Alle Patienten		Adhärenente Patienten		Nicht-adhärenente Patienten		p-Wert*
	Wert	N	Wert	N	Wert	N	
Abitur, n (%)	7 (7)	101	4 (5)	76	3 (12)	25	
Abgeschlossenes Hochschulstudium, n (%)	3 (3)	101	2 (3)	76	1 (4)	25	
Berufstätigkeit							
Berufstätig, n (%)	17 (16)	104	12 (15)	79	5 (20)	25	0,549 [†]
Berentet, n (%)	76 (73)	104	59 (75)	79	17 (68)	25	0,511
Werte sind Mediane (Interquartilbereich) oder Häufigkeiten (%). *p-Werte zum Vergleich von adhärenenten und nicht-adhärenenten Patienten; [†] Exakter Test nach Fisher							

5.6 Psychologische Charakteristika

Tabelle 14 zeigt die psychologischen Charakteristika der adhärennten und nicht-adhärennten Patienten. Bei dem Großteil des Patientenkollektivs in dieser Arbeit lag ein unauffälliges Ergebnis sowohl für eine mögliche Angststörung (60%) als auch für eine mögliche Depression vor (72%). Es bestand kein signifikanter Unterschied für die Punktzahlen der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)-Angst Subskala und HADS-Depression Subskala zwischen adhärennten und nicht-adhärennten Patienten. Die Ergebnisse des Newest Vital Sign Tests unterschieden sich in den Gruppen der adhärennten und nicht-adhärennten Patienten ebenfalls nicht signifikant ($p=0,971$).

Tabelle 14: *Psychologische Charakteristika*

	Alle Patienten		Adhärennte Patienten		Nicht-adhärennte Patienten		p-Wert*
	Wert	N	Wert	N	Wert	N	
Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)							
HADS-Angst Subskala							
HADS-A-Punktzahl	6 (3-9)	104	7 (3-9)	79	5 (3-8)	25	0,522
HADS-A ≥ 8 Punkte, n (%)	42 (40)	104	34 (43)	79	8 (32)	25	0,327
HADS-Depression Subskala							
HADS-D-Punktzahl	5 (3-8)	104	5 (3-8)	79	4 (2-8)	25	0,363
HADS-D ≥ 8 Punkte, n (%)	29 (28)	104	23 (29)	79	6 (24)	25	0,619
Gesundheitskompetenz (Newest Vital Sign Test (NVS))							
Limitierte Gesundheitskompetenz (NVS <4), n (%)	54 (71)	76	40 (71)	56	14 (70)	20	0,904
Adäquate Gesundheitskompetenz (NVS ≥ 4), n (%)	22 (29)	76	16 (29)	56	6 (30)	20	
Werte sind Mediane (Interquartilbereich) oder Häufigkeiten (%). *p-Werte zum Vergleich von adhärennten und nicht-adhärennten Patienten.							

5.7 Mögliche Einflussfaktoren auf die Adhärenz

Tabelle 15 zeigt den Zusammenhang zwischen möglichen Einflussfaktoren und medikamentöser Nicht-Adhärenz. Während Patienten, die mit einem Kalziumkanalblocker behandelt wurden, eine besonders große Chance haben, nicht-adhärenz zu sein, ist die Chance für Patientinnen gegenüber Patienten geringer.

Tabelle 15: Zusammenhang zwischen möglichen Einflussfaktoren und medikamentöser Nicht-Adhärenz

	Odds Ratio (95% KI)	Adjustierte Odds Ratio* (95% KI)
Alter	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,94-1,02)
Geschlecht (weiblich versus männlich)	0,39 (0,15-0,97)	0,54 (0,18-1,65)
Anzahl antihypertensiver Medikamente	1,79 (1,20-2,67)	1,07 (0,56-2,06)
Kalziumkanalblocker in der Medikation	9,34 (3,27-26,67)	10,06 (2,63-38,53)
Diuretika in der Medikation	2,75 (1,08-7,00)	2,31 (0,54-9,92)
KI: Konfidenzintervall. *Adjustiert für Alter, Geschlecht (binäre Variabel), Anzahl antihypertensiver Medikamente, verschriebene Kalziumkanalblocker (binäre Variabel) und verschriebene Diuretika (binäre Variabel).		

6 Diskussion

Diese Studie ist die erste prospektive Studie, die bei Patienten, die mit einer hypertensiven Entgleisung an der Notaufnahme behandelt wurden, den Zusammenhang zwischen Nicht-Adhärenz und psychosozialen Merkmalen untersuchte und die Adhärenz mittels direkter Nachweismethode überprüft hat.

Insgesamt wurden 104 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Hiervon waren 24% nicht-adhärenz gegenüber der verschriebenen antihypertensiven Medikation (<80% der verschriebenen Wirkstoffe waren toxikologisch nachweisbar). Nicht-adhärenz Patienten waren häufiger männlich und hatten eine höhere Anzahl an verordneten antihypertensiven Medikamenten als adhärenz Patienten. Außerdem waren Kalziumkanalblocker, Diuretika und Vasodilatoren häufiger Bestandteil der Medikation bei nicht-adhärenz Patienten. Psychosoziale Faktoren wie Angst, Depression oder Gesundheitskompetenz waren nicht mit Adhärenz assoziiert.

6.1 Einfluss der Nicht-Adhärenz auf die Entstehung einer hypertensiven Entgleisung

Nicht-Adhärenz ist ein häufiges Problem bei Patienten mit chronischen Erkrankungen.^{38,63,71,73,116} In einigen Studien waren über 50% der Patienten mit arterieller Hypertonie nicht-adhärenz.^{38,63,71,73,116} Trotzdem wird Nicht-Adhärenz häufig nicht als Ursache für hypertensive Entgleisungen erkannt.⁹⁰ Nicht-Adhärenz gilt bei Patienten mit arterieller Hypertonie als einer der Hauptrisikofaktoren für eine hypertensive Entgleisung.¹⁰⁷ In dieser Studie waren nur 24% der Patienten nicht-adhärenz. Somit war der Anteil an nicht-adhärenz Patienten niedriger als in vielen vorhergegangenen Studien. Die Nicht-Adhärenzrate in Bezug auf die Medikamenteneinnahme unterscheidet sich in verschiedenen Studien allerdings teils deutlich. In einer prospektiven Studie, in der die Adhärenz bei Patienten untersucht wurde, die wegen einer hypertensiven Entgleisung oder eines hypertensiven Notfalls an einer Notaufnahme vorstellig wurden, nahmen 31% der Patienten mindestens eines der verordneten antihypertensiven Medikamente nicht ein.⁹⁰ Ein Grund für die unterschiedlichen Nicht-Adhärenzraten in den Studien sind unter Umständen die verschiedenen Methoden zur Bestimmung der Adhärenz. Während indirekte Methoden wie Patientenfragebögen anfällig für Manipulationen sind und dazu führen können, dass die tatsächliche Adhärenz überschätzt wird, sind direkte Nachweismethoden wie der toxikologische Nachweis der Medikamente in Plasma oder Urin weniger patientenabhängig.^{15,92}

In dieser Studie wurde sowohl eine indirekte Nachweismethode der Adhärenz in Form eines Patientenfragebogens als auch eine direkte Nachweismethode, die toxikologische Untersuchung von Blut und Urin der Patienten auf die jeweiligen verschriebenen Bluthochdruckmedikamente mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-HRMS/MS), angewendet. Es ließ sich eine Diskrepanz zwischen der gemäß Fragebogen ermittelten Adhärenzrate und der mittels direkter Nachweißmethode ermittelten Adhärenzrate feststellen. So gaben 88% der mittels direkter Nachweismethode als nicht-adhärenz identifizierten Patienten an, ihre Medikamente wie verschrieben eingenommen zu haben. Gründe für diese Diskrepanz können zum einen sein, dass die Patienten bezüglich ihrer Adhärenz die Unwahrheit gesagt haben, zum anderen ist es aber auch möglich, dass in der toxikologischen Analyse nicht alle Medikamente oder deren Metabolite festgestellt werden konnten.

In einigen Studien war Nicht-Adhärenz mit höheren Blutdruckwerten bei der Einlieferung in die Notaufnahme assoziiert.⁸⁵ Wir haben keine signifikanten Unterschiede in der Höhe der Blutdruckwerte bei adhärenz und nicht-adhärenz Patienten, sowohl initial als auch zum Ende des Aufenthaltes an der Notaufnahme, festgestellt. Die Identifizierung von Patienten mit einem hohen Risiko für Nicht-Adhärenz und die Anwendung von Maßnahmen zur Verbesserung der Adhärenz könnte dennoch das Auftreten von hypertensiven Entgleisungen reduzieren.

6.2 Einfluss des Geschlechts auf die Adhärenz

Das weibliche Geschlecht stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung einer hypertensiven Entgleisung dar.¹⁰⁷ Während in den meisten^{46,74} aber nicht allen früheren Studien^{37,58,108} Frauen häufiger nicht adhärenz waren als Männern, waren in unserer Studie die Patienten in der nicht-adhärenz Gruppe signifikant häufiger männlich. Die Ursachen für geschlechtsspezifische Unterschiede bei der Adhärenz sind nach wie vor unklar. Insbesondere bei älteren Patienten unterscheiden sich die Faktoren, die mit einer schlechteren Einnahmetreue der antihypertensiven Medikamente assoziiert sind.⁵⁸ Bei Männern war das Vorliegen einer erektilen Dysfunktion und ein BMI ≥ 25 kg/m² mit einer schlechteren Adhärenz assoziiert, wohingegen bei Frauen eine unzureichende Kommunikation mit dem behandelnden Arzt und depressive Symptome mit schlechterer Adhärenz verbunden waren.⁵⁸ In unserer Studie waren nicht-adhärenz Patienten nicht häufiger von Depressionen betroffen als adhärenz Patienten. Der mediane BMI lag in dieser Studie mit 28 kg/m² aber deutlich über 25 kg/m².

6.3 Einfluss des Alters auf die Adhärenz

Der Einfluss des Alters auf die Adhärenz ist noch immer ungeklärt.^{33,37} Einige Studien weisen darauf hin, dass insbesondere jüngere Männer und ältere Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung ein erhöhtes Risiko für eine schlechtere Adhärenz haben.^{14,69} Weitere Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, dass die Einnahmetreue in einem Alter von 20 bis 39 Jahren besonders schlecht ist, bis zum 69. Lebensjahr ansteigt und mit weiter steigendem Alter wieder abnimmt.⁶⁷ Wir haben keinen Einfluss des Alters auf die Adhärenz festgestellt. Allerdings waren nur 4% der Patienten, die sich an der Notaufnahme mit einer hypertensiven Entgleisung vorstellten und in unsere Studie aufgenommen wurden, jünger als 50 Jahre, sodass nicht alle Altersgruppen im gleichen Maße repräsentiert waren. Zudem nimmt die Prävalenz der arteriellen Hypertonie und damit das Auftreten von hypertensiven Entgleisungen mit steigendem Lebensalter zu,²¹ sodass ein Vergleich verschiedener Altersgruppen in Bezug auf die Adhärenz im Rahmen eines begrenzten Patientenkollektivs weniger aussagekräftig ist.

6.4 Einfluss der Medikamente auf die Adhärenz

In dieser Studie war eine höhere Anzahl an verordneten antihypertensiven Medikamenten und Tabletten mit einer schlechteren Adhärenz assoziiert. Die Hypothese, dass eine höhere Medikamenten- und Tablettenzahl mit einer Verschlechterung der Adhärenz einhergeht, ist in der Literatur allgemein anerkannt.^{22,67,74,105} Während davon ausgegangen wird, dass sich der Einsatz von Kombinationspräparaten positiv auf die Adhärenz auswirkt, erhielten in unserer Studie nicht-adhärenzte Patienten häufiger Kombinationspräparate als adhärenzte Patienten.⁶ Insgesamt hatten jedoch nur wenige Patienten (17%) ein Kombinationspräparat in ihrer Medikation. Da nicht-adhärenzte Patienten aber insgesamt mehr antihypertensive Medikamente einnahmen als adhärenzte Patienten, ist davon auszugehen, dass bei nicht-adhärenzten Patienten auch häufiger Kombinationspräparate eingesetzt wurden. Dieser Umstand steht aber nicht im Widerspruch zum Nutzen des Einsatzes von Kombinationspräparaten zur Verbesserung der Adhärenz im Allgemeinen.

Die Adhärenzraten für Diuretika, Kalziumkanalblocker und Vasodilatoren waren in unserer Studie am niedrigsten. Eine Metaanalyse mit 935.920 Patienten stellte für Diuretika im Vergleich zu anderen Wirkstoffen eine schlechtere Adhärenz fest.^{51,68} Ursächlich sind möglicherweise unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die mit der Behandlung mit Diuretika und Kalziumkanalblockern einhergehen können.^{123,126} Die Einnahme des Kalziumkanalblockers Amlodipin war im Vergleich zur Einnahme eines Placebos mit einem signifikant erhöhten Risiko für die Entwicklung peripherer Ödeme verbunden.¹²³ Speziell unter der Therapie mit Diuretika

wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie Schwindel, Magen-Darm-Beschwerden, Muskelkrämpfe, Lethargie, Hautausschläge, sexuelle Dysfunktion und Impotenz beobachtet.^{29,126} Obwohl in dieser Studie Symptome wie Schwindel, Ödeme und Übelkeit in den Gruppen der adhärennten und nicht-adhärennten Patienten etwa gleich häufig waren, gab beinahe ein Drittel (32%) der nicht-adhärennten Patienten an, unter unerwünschten Arzneimittelwirkungen der Bluthochdruckmedikamente zu leiden, während es in der Gruppe der adhärennten Patienten nur knapp jeder fünfte (18%) war. In diesem Zusammenhang gab fast jeder zweite nicht-adhärennte Patient (48%) an, bereits eigene Änderungen an der Medikation ohne Absprache mit dem behandelnden Arzt vorgenommen zu haben. Die inkonsequente Einnahme der Bluthochdruckmedikamente, als eine vom Patienten bewusst gewählte Form der Nicht-Adhärenz, begünstigt die Entstehung einer hypertensiven Entgleisung.¹⁰⁷ Bei der Wahl der Wirkstoffklasse bei der Therapie der arteriellen Hypertonie könnte die Betrachtung der individuellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen und eine daraus resultierende Anpassung des Präparats die Adhärenz der Patienten also positiv beeinflussen.

6.5 Einfluss psychosozialer Faktoren auf die Adhärenz

Der Einfluss von psychosozialen Faktoren auf die Entstehung und den Verlauf von kardiovaskulären Erkrankungen gewinnt zunehmend an Bedeutung.⁴ Psychosoziale Faktoren wie beispielsweise ein niedriger sozioökonomischer Status, Depressionen oder Angstzustände sind bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen häufig und mit einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität verbunden.^{25,31,64,117}

Psychosoziale Faktoren wie beruflicher Stress, soziale Vereinsamung oder geringe soziale Integration sind mit dem Auftreten einer arteriellen Hypertonie assoziiert.²⁸ In dieser Studie gab es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen psychosozialen Faktoren wie dem Familienstand, der Wohnsituation oder des Beschäftigungsstatus und der Adhärenz. Die meisten Patienten in dieser Studie waren verheiratet (59%) und lebten mit ihrer Familie oder ihrem Partner/ihrer Partnerin in einem Haushalt (64%). Allerdings waren fast drei Viertel der Patienten bereits im Ruhestand. Psychosoziale Faktoren wie beruflicher Stress treten für diese Patientengruppe in den Hintergrund, während Vereinsamung und soziale Isolation an Bedeutung gewinnen.

Alleinstehende oder alleinlebende Personen sind zwar nicht zwangsläufig einsam, dennoch sind Einsamkeit und soziale Isolation Risikofaktoren für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen¹³² und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert.⁵⁷

6.6 Depression als Einflussfaktor auf die Adhärenz

Depressionen stellen eine häufige Komorbidität bei Patienten mit arterieller Hypertonie dar.⁷⁷ In einer Meta-Analyse, die 30.796 Patienten einschloss, lag die Prävalenz von Depressionen bei Patienten mit arterieller Hypertonie bei circa 27%.⁷⁷ In unserer Studie war nur bei 10% der Patienten eine Depression bekannt. Die Diagnose einer Depression oder Angststörung bedarf einer tiefgreifenden und ausführlichen klinischen Diagnostik. Da eine eingehende psychologische Depressions-Diagnostik nicht Teil des Studienprotokolls war, haben wir uns bei der Analyse von möglichen Einflussfaktoren auf die Adhärenz auf bereits diagnostizierte Depressionen fokussiert. Zu diesem Zweck kam der HADS, ein anerkannter Fragebogen zur Beurteilung von Depressions- und Angstsymptomen zur Anwendung, um Hinweise auf mögliche unerkannte Angststörungen oder depressive Erkrankungen zu erhalten. In dieser Studie hatten 28% der Patienten einen HADS-D-Score ≥ 8 , der auf eine mögliche depressive Störung hinweisen kann.

Eine Erklärung für einen Zusammenhang zwischen Bluthochdruck und Depressionen bietet das Renin-Angiotensin-System.^{78,97} Die Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems erhöht nicht nur den Blutdruck, sondern ist auch an der Entstehung von Stimmungs- und Angststörungen beteiligt.^{78,97} Der Einfluss des Renin-Angiotensin-Systems auf Depressionen wurde zum ersten Mal bei Patienten mit arterieller Hypertonie, die mit dem ACE-Hemmer Captopril behandelt wurden, beobachtet. Hier wurde festgestellt, dass Patienten mit einer Depression eine Verbesserung ihrer depressiven Symptomatik erfuhren.^{41,97} Zudem wurden auf genetischer Ebene mehrere Polymorphismen bei unterschiedlichen Komponenten des Renin-Angiotensin-Systems identifiziert, die mit dem Auftreten von Depressionen in Zusammenhang stehen.^{5,86,97,106}

Darüber hinaus gilt das Vorliegen einer Depression als ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie.^{4,59} Das gleichzeitige Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und einer Depression ist bei Patienten mit einem erstmalig aufgetretenen kardiovaskulären Ereignis mit einer höheren Sterblichkeit assoziiert als eine arterielle Hypertonie alleine.⁴⁴ Depressionen als Komorbidität sind bei kardiovaskulären Erkrankungen und nach kardiovaskulären Ereignissen wahrscheinlich mit einer Verschlechterung der Adhärenz assoziiert.^{27,37,43,101} Während frühere Studien auf einen Zusammenhang zwischen depressiven Störungen und Nicht-Adhärenz bezüglich der antihypertensiven Medikation hindeuten,^{2,40} konnten wir keinen Zusammenhang zwischen einem erhöhten HADS-D-Score und Nicht-Adhärenz feststellen. Die Verwendung des HADS-Scores als Hinweis auf eine depressive Störung unterschätzt jedoch möglicherweise den Einfluss einer Depressionen auf die Nicht-Adhärenz, da der Fragebogen somatisch-affektive Symptome einer Depression, beispielsweise Müdigkeit oder Schlafprobleme, nicht berücksichtigt.^{28,42}

6.7 Einfluss der Gesundheitskompetenz auf die Adhärenz

Diverse Studien haben gezeigt, dass Patienten mit einer schlechteren Gesundheitskompetenz eine geringere Adhärenz gegenüber der Medikamentenverordnung aufweisen.^{100,111} Eine Metaanalyse von 48 Studien, die den Zusammenhang zwischen Gesundheitskompetenz und Adhärenz bei chronischen und akuten Erkrankungen untersuchte, ermittelte ein 14% höheres Risiko für Nicht-Adhärenz bei Patienten mit geringerer Gesundheitskompetenz im Vergleich zu Patienten mit höherer Gesundheitskompetenz.⁸⁷ Die durchschnittliche Korrelation von Gesundheitskompetenz und Adhärenz der Patienten war in Studien zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen am stärksten.⁸⁷ Bei Patienten mit arterieller Hypertonie ging ein größeres Wissen über die Erkrankung mit einer besseren Adhärenz einher.⁶⁰ Wir fanden keinen Unterschied hinsichtlich der Gesundheitskompetenz bei nicht-adhärenten und adhären Patienten. Dafür kann es unterschiedliche Gründe geben. In der Meta-Analyse war der Zusammenhang zwischen Gesundheitskompetenz und Adhärenz bei einer nicht-medikamentösen Therapie größer als bei einer Pharmakotherapie.⁸⁷ Zudem war die Assoziation zwischen Gesundheitskompetenz und Adhärenz bei kaukasischen Patienten und Patienten, die an einer Universitätsklinik behandelt wurden, schwächer ausgeprägt.⁸⁷ Außerdem gibt es keine einheitliche Definition, wie und woran die Gesundheitskompetenz zu bemessen ist, sodass ein einzelner Test wie in unserer Studie nicht den Anspruch erhebt, ein vollumfängliches Bild der Gesundheitskompetenz der eingeschlossenen Patienten zu erfassen.

6.8 Einfluss des Bildungsniveaus auf die Adhärenz

In unserer Studie hatte das Bildungsniveau keinen signifikanten Einfluss auf die Adhärenz bei Patienten mit hypertensiver Entgleisung. Eine Metaanalyse, die 35 Studien zu sechs verschiedenen Erkrankungen umfasste, ergab, dass ein höheres Bildungsniveau nur schwach mit einer besseren Adhärenz assoziiert ist.¹³⁴ Die Effektgröße des Bildungsniveaus war besonders gering, wenn man sie mit anderen Prädiktoren der medikamentösen Adhärenz wie Krankheit, patienteneigenen Überzeugungen oder Behandlungskosten verglich.^{124,134} Bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit fand sich nur ein geringer Einfluss des Wissens über die eigenen Medikamente auf die Therapietreue.¹³⁶

6.9 Limitationen

Aufgrund des Querschnittsstudiendesigns können Störfaktoren wie beispielsweise der Einfluss der sozialen Erwünschtheit auf die Beantwortung der Fragen des Patientenfragebogens nicht ausgeschlossen werden. Die Überprüfung der Adhärenz zu einem einzigen isolierten Zeitpunkt und die dichotome Klassifikation der Adhärenz führen zu einer Vereinfachung, die die verschiedenen dynamischen Aspekte der Adhärenz (Initiierung, Implementierung und Persistenz) nicht vollständig abbilden kann.¹²² Es ist nicht auszuschließen, dass einige Patienten im Anamnesegespräch oder bei der Beantwortung des Fragebogens wissentlich oder unwissentlich falsche Angaben gemacht haben, insbesondere wenn keine Überprüfung der Angaben mit Hilfe von medizinischen Dokumenten wie beispielsweise Vorbefunden oder Arztbriefen möglich war. Der Hawthorne-Effekt, also die Änderung des Verhaltens seitens der Patienten, in dem Wissen, Teil einer Studie zu sein,⁹³ kann nicht systematisch ausgeschlossen werden. Ebenso ist es möglich, dass Patienten die initial nicht-adhärenz für ihre antihypertensiven Medikamente waren, die Medikamente unmittelbar vor der Aufnahme in die Notaufnahme eingenommen haben (Weißkittel-Adhärenz).¹⁹ Bei der toxikologischen Analyse von Blut und Urin mittels Hochleistungs-Flüssigkeitschromatographie mit Massenspektrometrie-Kopplung (LC-HRMS/MS) kann die Pharmakokinetik der antihypertensiven Medikamente durch unterschiedliche Faktoren beeinflusst werden. Dazu zählen die Absorption, der Metabolismus und die Elimination der Wirkstoffe sowie deren Interaktion mit anderen Wirkstoffen.⁸⁵ Da nicht für multiples Testen korrigiert wurde, können die Ergebnisse nur als hypothesengenerierend betrachtet werden.

7 Schlussfolgerung



Abbildung 9: Zusammenfassung

Nur ein Viertel der Patienten, die sich aufgrund einer hypertensiven Entgleisung an der Notaufnahme vorstellten, waren nicht-adhärenz. Männer waren häufiger nicht-adhärenz als Frauen. Ebenso war eine höhere Zahl an antihypertensiven Medikamenten und der Einsatz von Kalziumkanalblockern, Diuretika und Vasodilatoren mit einem höheren Risiko für Nicht-Adhärenz verbunden. Es wurden keine spezifischen psychosozialen Merkmale identifiziert, die mit Nicht-Adhärenz assoziiert waren (**Abbildung 9**). Es bedarf weiterer Untersuchungen mit größeren Patientenkollektiven, um beispielsweise mit Hilfe von Subgruppenanalysen Kombinationen von unterschiedlichen Faktoren zu identifizieren, die die Adhärenz bei Patienten mit hypertensiver Entgleisung beeinflussen.

8 Literaturverzeichnis

1. Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, et al. (2017) Nonadherence to antihypertensive drugs a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 96:e5641
2. Aggarwal B, Mosca L (2010) Lifestyle and psychosocial risk factors predict non-adherence to medication. *Ann Behav Med*. 40:228-233
3. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J (2005) The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet*. 366:1059-1062
4. Albus C, Waller C, Fritzsche K, et al. (2019) Significance of psychosocial factors in cardiology: update 2018: position paper of the German Cardiac Society. *Clin Res Cardiol*. 108:1175-1196
5. Arinami T, Kondo I, Nakajima S (1986) Frequency of the fragile x syndrome in japanese mentally retarded males. *Hum Genet*. 73:309-312
6. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, et al. (2007) Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med*. 120:713-719
7. Bennett NM, Shea S (1988) Hypertensive emergency: case criteria, sociodemographic profile, and previous care of 100 cases. *Am J Public Health*. 78:636-640
8. Berra E, Azizi M, Capron A, et al. (2016) Evaluation of adherence should become an integral part of assessment of patients with apparently treatment-resistant hypertension. *Hypertension*. 68:297-306
9. Bhatt DL, Steg GP, Ohman EM, et al. (2006) International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. *JAMA*. 295:180-189
10. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, et al. (2002) The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. *J Psychosom Res*. 52:69-77
11. van den Born BJH, Koopmans RP, van Montfrans GA (2007) The renin-angiotensin system in malignant hypertension revisited: plasma renin activity, microangiopathic hemolysis, and renal failure in malignant hypertension. *Am J Hypertens*. 20:900-906
12. van den Born BJH, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, et al. (2019) ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Hear J - Cardiovasc Pharmacother*. 5:37-46

13. Brinker S, Pandey A, Ayers C, et al. (2014) Therapeutic drug monitoring facilitates blood pressure control in resistant hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 63:834-835
14. Burnier M (2017) Drug adherence in hypertension. *Pharmacol Res.* 125:142-149
15. Burnier M, Wuerzner G, Struijker-Boudier H, et al. (2013) Measuring, analyzing, and managing drug adherence in resistant hypertension. *Hypertension.* 62:218-225
16. Burtscher M (2012) Lifetime risks of cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 366:1642
17. Calhoun DA, Oparil S (1995) Hypertensive crisis since FDR — a partial victory. *N Engl J Med.* 332:1029-1030
18. Ceral J, Habrdova V, Vorisek V, et al. (2011) Difficult-to-control arterial hypertension or uncooperative patients the assessment of serum antihypertensive drug levels to differentiate non-responsiveness from non-adherence to recommended therapy. *Hypertens Res.* 34:87-90
19. Chatterjee JS (2006) From compliance to concordance in diabetes. *J Med Ethics.* 32:507-510
20. Chen V, Ning H, Allen N, et al. (2019) Lifetime risks for hypertension by contemporary guidelines in african american and white men and women. *JAMA Cardiol.* 4:455-459
21. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. (2013) Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA.* 310:959-968
22. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C (2001) A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther.* 23:1296-1310
23. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, et al. (2012) Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. *J Manag Care Pharm.* 18:527-539
24. Colhoun HM, Hemingway H, Poulter NR (1998) Socio-economic status and blood pressure: an overview analysis. *J Hum Hypertens.* 12:91-110
25. Correll CU, Solmi M, Veronese N, et al. (2017) Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3,211,768 patients and 113,383,368 controls. *World Psychiatry.* 16:163-180
26. Cramer JA, Roy A, Burrell A, et al. (2008) Medication compliance and persistence: terminology and definitions. *Value Heal.* 11:44-47

27. Crawshaw J, Auyeung V, Norton S, et al. (2016) Identifying psychosocial predictors of medication non-adherence following acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* 90:10-32
28. Cuffee Y, Ogedegbe C, Williams NJ, et al. (2014) Psychosocial risk factors for hypertension: an update of the literature. *Curr Hypertens Rep.* 16:483
29. Curb JD, Borhani NO, Blazkowski TP, et al. (1985) Long-term surveillance for adverse effects of antihypertensive drugs. *JAMA.* 253:3263-3268
30. DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW (2000) Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med.* 160:2101-2107
31. Emdin CA, Odutayo A, Wong CX, et al. (2016) Meta-analysis of anxiety as a risk factor for cardiovascular disease. *Am J Cardiol.* 118:511-519
32. Ewen S, Meyer MR, Cremers B, et al. (2015) Blood pressure reductions following catheter-based renal denervation are not related to improvements in adherence to antihypertensive drugs measured by urine/plasma toxicological analysis. *Clin Res Cardiol.* 104:1097-1105
33. Farmer KC, Jacobs EW, Phillips CR (1994) Long-term patient compliance with prescribed regimens of calcium channel blockers. *Clin Ther.* 16:316-326
34. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, et al. (2016) Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet.* 388:1659-1724
35. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. (2017) Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115mmHg, 1990-2015. *JAMA.* 317:165-182
36. Gal TJ, Cooperman LH (1975) Hypertension in the immediate postoperative period. *Br J Anaesth.* 47:70-74
37. Gast A, Mathes T (2019) Medication adherence influencing factors - an (updated) overview of systematic reviews. *Syst Rev.* 8:112
38. De Geest S, Sabaté E (2003) Adherence to long-term therapies: evidence for action. *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2:323
39. Gehi A, Haas D, Pipkin S, et al. (2005) Depression and medication adherence in outpatients with coronary heart disease: findings from the heart and soul study. *Arch*

- Intern Med.* 165:2508-2513
40. Gentil L, Vasiliadis HM, Préville M, et al. (2012) Association between depressive and anxiety disorders and adherence to antihypertensive medication in community-living elderly adults. *J Am Geriatr Soc.* 60:2297-2301
 41. Germain L, Chouinard G (1989) Captopril treatment of major depression with serial measurements of blood cortisol concentrations. *Biol Psychiatry.* 25:489-493
 42. Ginty AT, Carroll D, Roseboom TJ, et al. (2013) Depression and anxiety are associated with a diagnosis of hypertension 5 years later in a cohort of late middle-aged men and women. *J Hum Hypertens.* 27:187-190
 43. Glassman AH, O'Connor CM, Califf RM, et al. (2002) Sertraline treatment of major depression in patients with acute MI or unstable angina. *JAMA.* 288:701-709
 44. Graham N, Ward J, Mackay D, et al. (2019) Impact of major depression on cardiovascular outcomes for individuals with hypertension: prospective survival analysis in UK Biobank. *BMJ Open.* 9:e024433
 45. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, et al. (2005) Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet.* 366:2005-2011
 46. Grigoryan L, Pavlik VN, Hyman DJ (2012) Predictors of antihypertensive medication adherence in two urban health-care systems. *Am J Hypertens.* 25:735-738
 47. Grossman A, Messerli FH, Grossman E (2015) Drug induced hypertension - an unappreciated cause of secondary hypertension. *Eur J Pharmacol.* 763:15-22
 48. Grossman E, Messerli FH, Grodzicki T, et al. (1996) Should a moratorium be placed on sublingual nifedipine capsules given for hypertensive emergencies and pseudoemergencies? *JAMA.* 276:1328-1331
 49. Guiga H, Decroux C, Michelet P, et al. (2017) Hospital and out-of-hospital mortality in 670 hypertensive emergencies and urgencies. *J Clin Hypertens.* 19:1137-1142
 50. Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. (2017) Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. *Hypertension.* 70:1042-1048
 51. Gupta P, Patel P, Štrauch B, et al. (2017) Risk factors for nonadherence to antihypertensive treatment. *Hypertension.* 69:1113-1120
 52. Gustin AN (2019) Shared Decision-Making. *Anesthesiol Clin.* 37:573-580

53. Halpern NA, Goldberg M, Neely C, et al. (1992) Postoperative hypertension: a multicenter, prospective, randomized comparison between intravenous nicardipine and sodium nitroprusside. *Crit Care Med.* 20:1637-1643
54. Hamdidouche I, Jullien V, Billaud EM, et al. (2015) 7B.06: routine urinary detection of antihypertensive drugs for estimation of adherence to treatment: a cross sectional study. *J Hypertens.* 33:e93
55. Helfer AG, Turcant A, Boels D, et al. (2015) Elucidation of the metabolites of the novel psychoactive substance 4-methyl-N-ethyl-cathinone (4-MEC) in human urine and pooled liver microsomes by GC-MS and LC-HR-MS/MS techniques and of its detectability by GC-MS or LC-MSn standard screening approaches. *Drug Test Anal.* 7:368-375
56. Herrera PA, Moncada L, Defey D (2017) Understanding non-adherence from the inside: hypertensive patients' motivations for adhering and not adhering. *Qual Health Res.* 27:1023-1034
57. Holt-Lunstad J, Smith TB, Baker M, et al. (2015) Loneliness and social isolation as risk factors for mortality: a meta-analytic review. *Perspect Psychol Sci.* 10:227-237
58. Holt E, Joyce C, Dornelles A, et al. (2013) Sex differences in barriers to antihypertensive medication adherence: findings from the cohort study of medication adherence among older adults. *J Am Geriatr Soc.* 61:558-564
59. Jackson CA, Pathirana T, Gardiner PA (2016) Depression, anxiety and risk of hypertension in mid-Aged women: a prospective longitudinal study. *J Hypertens.* 34:1959-1966
60. Jankowska-Polańska B, Uchmanowicz I, Dudek K, et al. (2016) Relationship between patients' knowledge and medication adherence among patients with hypertension. *Patient Prefer Adherence.* 10:2437-2447
61. Johns MW (1991) A new method for measure daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 14:540-545
62. Jordan S, Hoebel J (2015) Gesundheitskompetenz von Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ (GEDA). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz.* 58:942-950
63. Jung O, Gechter JL, Wunder C, et al. (2013) Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens.* 31:766-774
64. Kamphuis CB, Turrell G, Giskes K, et al. (2012) Socioeconomic inequalities in cardiovascular mortality and the role of childhood socioeconomic conditions and

- adulthood risk factors: a prospective cohort study with 17-years of follow up. *BMC Public Health*. 12:1045
65. Katz JN, Gore JM, Amin A, et al. (2009) Practice patterns, outcomes, and end-organ dysfunction for patients with acute severe hypertension: the Studying the Treatment of Acute hyperTension (STAT) registry. *Am Heart J*. 158:599-606.e1
66. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, et al. (2005) Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 365:217-223
67. Kim SJ, Kwon OD, Han EB, et al. (2019) Impact of number of medications and age on adherence to antihypertensive medications: a nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)*. 98:e17825
68. Kronish IM, Woodward M, Sergie Z, et al. (2011) Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives. *Circulation*. 123:1611-1621
69. Krousel-Wood MA, Muntner P, Islam T, et al. (2009) Barriers to and determinants of medication adherence in hypertension management: perspective of the cohort study of medication adherence among older adults. *Med Clin North Am*. 93:753-769
70. Lachaine J, Petrella RJ, Merikle E, et al. (2008) Choices, persistence and adherence to antihypertensive agents: evidence from RAMQ data. *Can J Cardiol*. 24:269-273
71. Lam WY, Fresco P (2015) Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int*. 2015:217047
72. Laufs U, Böhm M, Kroemer HK, et al. (2011) Strategien zur Verbesserung der Einnahmetreue von Medikamenten. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 136:1616-1621
73. Lavsa SM, Holzworth A, Ansani NT (2011) Selection of a validated scale for measuring medication adherence. *J Am Pharm Assoc*. 51:90-94
74. Lawson AJ, Hameed MA, Brown R, et al. (2020) Nonadherence to antihypertensive medications is related to pill burden in apparent treatment-resistant hypertensive individuals. *J Hypertens*. 38:1165-1173
75. Lee YM, Kim RB, Lee HJ, et al. (2018) Relationships among medication adherence, lifestyle modification, and health-related quality of life in patients with acute myocardial infarction: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes*. 16:100
76. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, et al. (2002) Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 360:1903-1913

77. Li Z, Li Y, Chen L, et al. (2015) Prevalence of depression in patients with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 94:e1317
78. Liu F, Havens J, Yu Q, et al. (2012) The link between angiotensin II-mediated anxiety and mood disorders with NADPH oxidase-induced oxidative stress. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 4:28-35
79. Lloyd JT, Maresh S, Powers CA, et al. (2019) How much does medication nonadherence cost the medicare fee-for-service program? *Med Care*. 57:218-224
80. Mahfoud F, Himmel F, Ukena C, et al. (2011) Treatment strategies for resistant arterial hypertension. *Dtsch Arzteblatt Online*. 108:725-731
81. Mancia G, Facchetti R, Bombelli M, et al. (2005) Relationship of office, home, and ambulatory blood pressure to blood glucose and lipid variables in the PAMELA population. *Hypertension*. 45:1072-1077
82. Mathes T, Jaschinski T, Pieper D (2014) Adherence influencing factors - a systematic review of systematic reviews. *Arch Public Heal*. 72:37
83. Maurer HH (2007) Current role of liquid chromatography-mass spectrometry in clinical and forensic toxicology. *Anal Bioanal Chem*. 388:1315-1325
84. Mayer G, Arzt M, Braumann B, et al. (2017) S3-Leitlinie nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“: Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). *Somnologie*. 21:289-301
85. McNaughton CD, Brown NJ, Rothman RL, et al. (2017) Systolic blood pressure and biochemical assessment of adherence: a cross-sectional analysis in the emergency department. *Hypertension*. 70:307-314
86. Meira-Lima I V., Pereira AC, Mota GFA, et al. (2000) Angiotensinogen and angiotensin converting enzyme gene polymorphisms and the risk of bipolar affective disorder in humans. *Neurosci Lett*. 293:103-106
87. Miller TA (2016) Health literacy and adherence to medical treatment in chronic and acute illness: a meta-analysis. *Patient Educ Couns*. 99:1079-1086
88. Olsson I, Mykletun A, Dahl AA (2005) The hospital anxiety and depression rating scale: a cross-sectional study of psychometrics and case finding abilities in general practice. *BMC Psychiatry*. 5:46
89. Osterberg L, Blaschke T (2005) Adherence to medication. *N Engl J Med*. 353:487-497
90. Overgaauw N, Alsmas J, Brink A, et al. (2019) Drug nonadherence is a common but often

- overlooked cause of hypertensive urgency and emergency at the emergency department. *J Hypertens.* 37:1048-1057
91. Pains A, Aggiusti C, Bertacchini F, et al. (2018) Definitions and epidemiological aspects of hypertensive urgencies and emergencies. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 25:241-244
 92. Pandey A, Raza F, Velasco A, et al. (2015) Comparison of Morisky Medication Adherence Scale with therapeutic drug monitoring in apparent treatment-resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens.* 9:420-426.e2
 93. Parsons HM (1974) What happened at Hawthorne? *Science.* 183:922-932
 94. Patel KK, Young L, Howell EH, et al. (2016) Characteristics and outcomes of patients presenting with hypertensive urgency in the office setting. *JAMA Intern Med.* 176:981-988
 95. Patel P, Gupta PKC, White CMJ, et al. (2016) Screening for non-adherence to antihypertensive treatment as a part of the diagnostic pathway to renal denervation. *J Hum Hypertens.* 30:368-373
 96. Perez MI, Musini VM (2008) Pharmacological interventions for hypertensive emergencies: a Cochrane systematic review. *J Hum Hypertens.* 22:596-607
 97. Phillips MI, De Oliveira EM (2008) Brain renin angiotensin in disease. *J Mol Med.* 86:715-722
 98. Pierin AMG, Flórido CF, Dos Santos J (2019) Hypertensive crisis: clinical characteristics of patients with hypertensive urgency, emergency and pseudocrisis at a public emergency department. *Einstein.* 17:eAO4685
 99. Pinna G, Pascale C, Fornengo P, et al. (2014) Hospital admissions for hypertensive crisis in the emergency departments: a large multicenter italian study. *PLoS One.* 9:e93542
 100. Powers BJ, Trinh J V., Bosworth HB (2010) Can this patient read and understand written health information? *JAMA.* 304:76-84
 101. Rieckmann N, Kronish IM, Haas D, et al. (2006) Persistent depressive symptoms lower aspirin adherence after acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 152:922-927
 102. Rimoldi SF, Scherrer U, Messerli FH (2014) Secondary arterial hypertension: when, who, and how to screen? *Eur Heart J.* 35:1245-1254
 103. Rodriguez MA, Kumar SK, De Caro M (2010) Hypertensive crisis. *Cardiol Rev.* 18:102-107

104. Roebuck MC, Kaestner RJ, Dougherty JS (2018) Impact of medication adherence on health services utilization in medicaid. *Med Care*. 56:266-273
105. Rottlaender D, Scherner M, Schneider T, et al. (2007) Multimedikation, Compliance und Zusatzmedikation bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen. *Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 132:139-144
106. Saab YB, Gard PR, Yeoman MS, et al. (2007) Renin-angiotensin-system gene polymorphisms and depression. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 31:1113-1118
107. Saguner AM, Dür S, Perrig M, et al. (2010) Risk factors promoting hypertensive crises: evidence from a longitudinal study. *Am J Hypertens*. 23:775-780
108. Sandoval D, Nazzari C, Romero T (2018) Clinical, socioeconomic, and psychosocial factors associated with blood pressure control and adherence: results from a multidisciplinary cardiovascular national program providing universal coverage in a developing country. *Int J Hypertens*. 2018:5634352
109. Schmieder RE, Ott C, Schmid A, et al. (2016) Adherence to antihypertensive medication in treatment-resistant hypertension undergoing renal denervation. *J Am Heart Assoc*. 5:e002343
110. Schwabe U, Paff D, Klauber WLJ (2019) *Arznei Verordnungs- Report 2019*. Springer, Berlin; 2019.
111. Shealy KM, Threatt TB (2016) Utilization of the Newest Vital Sign (NVS) in practice in the United States. *Health Commun*. 31:679-687
112. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, et al. (2006) A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *Bmj*. 333:15
113. Sørensen K, Van Den Broucke S, Fullam J, et al. (2012) Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health*. 12:80
114. Stern AF (2014) The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Occup Med (Chic Ill)*. 64:393-394
115. Štrauch B, Petrák O, Zelinka T, et al. (2013) Precise assessment of noncompliance with the antihypertensive therapy in patients with resistant hypertension using toxicological serum analysis. *J Hypertens*. 31:2455-2461
116. Svarstad BL, Chewning BA, Sleath BL, et al. (1999) The brief medication questionnaire:

- a tool for screening patient adherence and barriers to adherence. *Patient Educ Couns.* 37:113-124
117. Tang KL, Rashid R, Godley J, et al. (2016) Association between subjective social status and cardiovascular disease and cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 6:e010137
 118. Timmis A, Townsend N, Gale C, et al. (2018) European Society of Cardiology: cardiovascular disease statistics 2017. *Eur Heart J.* 39:508-579
 119. Tomaszewski M, White C, Patel P, et al. (2014) High rates of non-adherence to antihypertensive treatment revealed by high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (HP LC-MS/MS) urine analysis. *Heart.* 100:855-861
 120. Varounis C, Katsi V, Nihoyannopoulos P, et al. (2017) Cardiovascular hypertensive crisis: recent evidence and review of the literature. *Front Cardiovasc Med.* 3:51
 121. Vlcek M, Bur A, Woisetschläger C, et al. (2008) Association between hypertensive urgencies and subsequent cardiovascular events in patients with hypertension. *J Hypertens.* 26:657-662
 122. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, et al. (2012) A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol.* 73:691-705
 123. Vukadinović D, Scholz SS, Messerli FH, et al. (2019) Peripheral edema and headache associated with amlodipine treatment: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *J Hypertens.* 37:2093-2103
 124. von Wagner C, Steptoe A, Wolf MS, et al. (2009) Health literacy and health actions: a review and a framework from health psychology. *Heal Educ Behav.* 36:860-877
 125. Wang Y, Wang QJ (2004) The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new joint national committee guidelines: new challenges of the old problem. *Arch Intern Med.* 164:2126-2134
 126. Weinberger MH (1988) Diuretics and their side effects. *Hypertension.* 11:16-20
 127. Weiss BD (2018) The Newest Vital Sign: Frequently Asked Questions. *Heal Lit Res Pract.* 2:e125-e127
 128. Weiss BD, Mays MZ, Martz W, et al. (2005) Quick assessment of literacy in primary care: The Newest Vital Sign. *Ann Fam Med.* 3:514-522
 129. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. (2018) 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the

- prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical p. *Hypertension*. 71:e13-e115
130. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. (2018) 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 39:3021-3104
131. Wissenbach DK, Meyer MR, Remane D, et al. (2011) Development of the first metabolite-based LC-MS n urine drug screening procedure-exemplified for antidepressants. *Anal Bioanal Chem*. 400:79-88
132. Xia N, Li H (2018) Loneliness, social isolation, and cardiovascular health. *Antioxidants Redox Signal*. 28:837-851
133. Zampaglione B, Pascale C, Marchisio M, et al. (1996) Hypertensive urgencies and emergencies. Prevalence and clinical presentation. *Hypertension*. 27:144-147
134. Zhang NJ, Terry A, McHorney CA (2014) Impact of health literacy on medication adherence: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 48:741-751
135. Zhao Y, Cheng C, Yang AF, et al. (2014) The effect of placebo adherence on reducing cardiovascular mortality: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol*. 103:229-235
136. Zheng F, Ding S, Lai L, et al. (2020) Relationship between medication literacy and medication adherence in inpatients with coronary heart disease in Changsha, China. *Front Pharmacol*. 10:1537
137. Zhou B, Bentham J, Di Cesare M, et al. (2017) Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet*. 389:37-55
138. Zigmond AS, Snaith RP (1983) The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 67:361-370

9 Publikation

Publikation von Ergebnissen dieser Arbeit:

Lucas Lauder, Sebastian Ewen, **Julius Glasmacher**, Frank Lammert, Wolfgang Reith, Naemi Schreiber, Dominic Kaddu-Mulindwa, Christian Ukena, Michael Böhm, Markus R Meyer, Felix Mahfoud (2021) Drug adherence and psychosocial characteristics of patients presenting with hypertensive urgency at the emergency department. J Hypertens. 39:1697-1704

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Menschen bedanken, die mich bei der Arbeit an meiner Promotion und im Verlauf meines Promotionsverfahrens unterstützt haben.

Mein Dank gilt zuallererst Herrn Professor Doktor Michael Böhm, der mir die Möglichkeit gegeben hat, in seiner Klinik zu promovieren und dessen langjährige Erfahrung mir insbesondere beim Abschluss dieser Arbeit sehr geholfen hat.

Besonders danken möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Professor Doktor Felix Mahfoud, der mir das Thema für meine Promotion überlassen und anvertraut hat. Seine professionelle Begleitung und umfassende fachliche Kompetenz auf dem Gebiet der Kardiologie waren außerordentlich wertvoll für die Erstellung dieser Arbeit.

Zudem möchte ich Herrn Privatdozent Doktor Sebastian Ewen danken. Erst durch ihn habe ich den Kontakt zum Team der Kardiologie erhalten. Bei ihm möchte ich mich insbesondere für die fachliche Begleitung während der Datenerhebung bedanken.

Ohne engen Kontakt zu einem engagierten Betreuer kann eine Promotion kaum gelingen. Daher möchte ich mit Herrn Doktor Lucas Lauder einem Betreuer danken, der mich jederzeit und immer tatkräftig unterstützt und beraten hat. Lieber Lucas, vielen Dank für Deinen Einsatz.

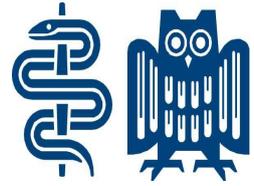
Meiner Familie widme ich diese Arbeit und ihr gilt mein größter Dank. Meiner Mutter Frau Doktor habil. Christiane Glasmacher-Remberg, meinem Vater Herrn Professor Doktor Christian Glasmacher und meiner Schwester Sophie Glasmacher. Ihr habt mich auf meinem gesamten Weg bedingungslos unterstützt und mir die Freude am wissenschaftlichen Arbeiten nähergebracht. Durch Euch wurde mein Medizinstudium und damit diese Doktorarbeit erst möglich. Liebe Sophie, Du hast mich während meiner gesamten Arbeit an meiner Promotion immer wieder bestärkt und motiviert. Ich freue mich deshalb besonders, dass Dich die Medizin genauso fasziniert wie mich.

11 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.

Anhang

Patientenfragebogen



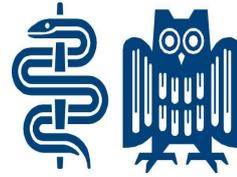
European
Hypertension
Excellence
Center
in Homburg/Saar

Welche Faktoren beeinflussen die medikamentöse Adhärenz bei Patienten mit hypertensiver Entgleisung?

ID: _____

**UNIVERSITÄTSKLINIKUM
DES SAARLANDES**

**Klinik für Innere Medizin III
Kardiologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin
Direktor: Prof. Dr. med. M. Böhm**



EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Die arterielle Hypertonie ist ein Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Sterblichkeit. Ziel der Befragung ist es, die Umstände darzustellen, die einen signifikanten Einfluss auf die medikamentöse Adhärenz bei Patienten mit hypertensiver Entgleisung haben.

Die Teilnahme ist freiwillig. Sie haben das Recht, Ihre Einwilligung jederzeit und ohne Angabe von Gründen zu widerrufen, ohne dass das Vertrauensverhältnis zum behandelnden Arzt in irgendeiner Weise leidet und ohne dass daraus Nachteile für Sie entstehen. Ihre weitere medizinische Betreuung ist nicht von Ihrer Entscheidung zur Teilnahme an der Studie abhängig. Es wird Ihnen versichert, dass die erhobenen Daten allein für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden. Die erhobenen Daten werden pseudonymisiert (gemäß §3(6a) Bundesdatenschutzgesetz), d.h. Namen werden Kennziffern zugeordnet.

Wir würden uns sehr freuen, wenn Sie an dieser wichtigen Untersuchung teilnehmen würden.

Hiermit erkläre ich mich zur Teilnahme an der Studie und zur Nutzung der Daten für wissenschaftliche Zwecke einverstanden.

Ort und Datum

Name des Patienten

Unterschrift Patient

Ort und Datum

Name des Untersuchers

Unterschrift Untersucher

(Diese Seite ist vom Arzt auszufüllen)

Klinische Daten

ambulant

stationär

Untersuchungsbefunde

Körpergröße cm

Herzfrequenz /min

Gewicht kg

Blutdruck (max) mmHg

Body Mass Index kg/m²

Blutdruck bei Entlassung mmHg

NYHA Klassifikation I II III IV

CCS Klassifikation I II III IV

Diagnosen: wie z.B.: DM, Hyperlipidämie, KHK, VHF, HF, Z.n. Apoplex, pAVK, CNV, Depression, NAST, OSAS

Labor:

Hb: TSH: NT-proBNP: Kreatinin: Harnstoff:
GFR: GOT: Aldosteron: Renin: Plasmakat:

Urin:

Albuminurie (30-300mg) ja nein
Proteinurie (>1g) ja nein

Anzahl der hypertensiven Entgleisungen im letzten Jahr: /a

Medikamentenplan:

Name	morgens	mittags	abends	nachts

EKG:

Sokolow-Lyon-Index für Linksherzhypertrophie: mV

Echokardiographie:

1. Linksherzhypertrophie? Septum mm, Hinterwand mm

2. LA-Größe? mm

Kardiale Dekompensation

Pulmonalvenöse Stauung im Röntgen

Ödeme

Gewichtszunahme

Medikamente

Haben Sie Ihre Blutdruckmedikamente

regelmäßig eingenommen? Ja Nein Teilweise

Fühlen Sie sich durch Ihre
Medikamente eingeschränkt? Ja Nein Gelegentlich

Leiden Sie unter Nebenwirkungen
der Blutdruckmedikamente?
Falls ja, welche? Ja Nein

Wissen Sie...

...wie viele Medikamente Sie einnehmen? Ja Nein

...wie die Medikamente heißen? Ja Nein Teilweise

...was sie bewirken? Ja Nein Teilweise

...wann Sie sie einnehmen sollen? Ja Nein Teilweise

Viele Leute nehmen ihre Medikamente so ein bzw. wenden sie so an, wie sie am besten damit zurecht kommen. Dies weicht vielleicht von dem ab, was der Arzt ihnen gesagt hat oder von dem, was im Beipackzettel steht. Wir möchten gerne von Ihnen erfahren, wie Sie selbst Ihre Medikamente einnehmen/anwenden.

Hier finden Sie Aussagen anderer Leute zur Medikamenteneinnahme bzw. -anwendung. Bitte kreuzen Sie zu jeder Aussage das Kästchen an, das bei Ihnen am ehesten zutrifft.

Ihre eigene Art, Medikamente einzunehmen:

1. Ich vergesse sie einzunehmen. Immer Manchmal Nie

2. Ich verändere die Dosis. Immer Manchmal Nie

3. Ich setze sie eine Weile lang aus Immer Manchmal Nie

4. Ich lasse bewusst eine Dosis aus. Immer Manchmal Nie

5. Ich nehme weniger als verordnet ein. Immer Manchmal Nie

Eigenpflege

Dieser Fragebogen enthält Feststellungen zur Eigenpflege bei Bluthochdruck. Bitte beantworten Sie jede Feststellung durch Ankreuzen der Zahl, die Ihrem **eigenen, aktuellen Verhalten** am besten entspricht. Beachten Sie, dass die verschiedenen möglichen Antworten eine Rangfolge zwischen „Ich stimme überhaupt nicht zu“ (0) und „Ich stimme vollständig zu“ (4) darstellen.

Falls Sie bei einer bestimmten Feststellung unsicher sind, kreuzen Sie die Zahl an, die am meisten für Sie zutrifft.

		<i>Ich stimme überhaupt nicht zu</i>			<i>Ich stimme vollständig zu</i>	
1.	Ich messe täglich meinen Blutdruck	0	1	2	3	4
2.	Stelle ich einen zu hohen Blutdruck fest, konsultiere ich meinen Arzt.	0	1	2	3	4
3.	Stelle ich Symptome wie Kurzatmigkeit Brustschmerzen, Kopfschmerzen oder Schwindel fest, wende ich mich an meinen Arzt.	0	1	2	3	4
4.	Ich ernähre mich salzarm.	0	1	2	3	4
5.	Ich treibe regelmäßig Sport.	0	1	2	3	4
6.	Ich nehme meine Medikamente ein wie verordnet.	0	1	2	3	4

Symptome

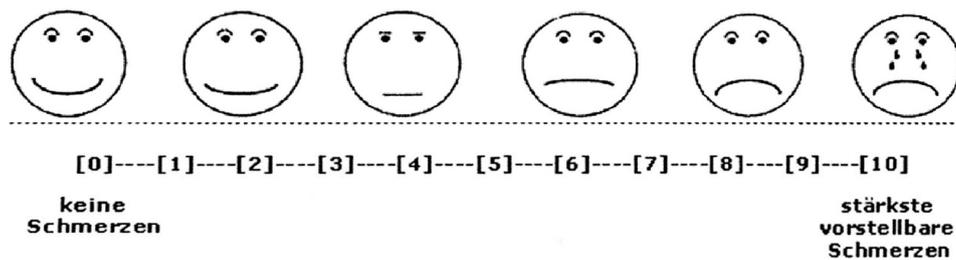
Leiden Sie unter folgenden Beschwerden?

- | | | |
|---------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Kurzatmigkeit | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| Brustschmerzen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| Beinödeme | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| Herzrasen/-stolpern | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| Nasenbluten | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| Schwindel | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| Bewusstseinsverlust | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| Kopfschmerzen | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| Übelkeit | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |
| Müdigkeit | <input type="checkbox"/> Ja | <input type="checkbox"/> Nein |

Sollten Sie unter anderen Beschwerden leiden, können Sie diese hier aufführen:

Haben Sie aktuell Schmerzen? Ja Nein

Falls ja, wie stark würden Sie die Schmerzen auf folgender Skala beschreiben?



Für wie wahrscheinlich halten Sie es, dass Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

0 = würde niemals einnicken, 1 = geringe Wahrscheinlichkeit einzunicken
 2 = mittlere Wahrscheinlichkeit einzunicken 3 = hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken

Im Sitzen lesend	0	1	2	3
Beim Fernsehen	0	1	2	3
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen	0	1	2	3
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	0	1	2	3
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	0	1	2	3
Wenn Sie sitzen und sich mit jemandem unterhalten	0	1	2	3
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	0	1	2	3
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	0	1	2	3

Stimmung

Wir bitten Sie, jede Aussage zu bewerten, und zwar so, wie es für Sie persönlich **in der letzten Woche** am ehesten zutrif. Lesen Sie dazu bitte zunächst die Aussage und dann jede der dazugehörigen Antwortmöglichkeiten.

	überhaupt nicht	gelegentlich	oft	meistens
Ich fühle mich angespannt oder überreizt	0	1	2	3
	kaum oder gar nicht	nur noch wenig	nicht ganz so	ganz genau so
Ich kann mich heute noch so freuen wie früher	0	1	2	3
	überhaupt nicht	etwas	ja	sehr stark
Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas schreckliches passieren könnte.	0	1	2	3
	überhaupt nicht	inzwischen viel weniger	nicht mehr so viel	ja, so wie immer
Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen.	0	1	2	3
	nie	von Zeit zu Zeit	oft	meistens
Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf.	0	1	2	3
	überhaupt nicht	selten	manchmal	meistens
Ich fühle mich glücklich.	0	1	2	3
	überhaupt nicht	nicht oft	gewöhnlich schon	ja, natürlich
Ich kann mich behaglich dasitzen und mich entspannen.	0	1	2	3
	überhaupt nicht	manchmal	sehr oft	fast immer
Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst	0	1	2	3
	überhaupt nicht	gelegentlich	ziemlich oft	sehr oft
Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend.	0	1	2	3
	nein	ziemlich	etwas	ja
Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren.	0	1	2	3
	überhaupt nicht	nicht sehr	ziemlich	ja, sehr
Ich fühle mich rastlos, ich muss immer in Bewegung sein.	0	1	2	3
	kaum	viel weniger als früher	eher weniger als früher	ja, sehr
Ich blicke mit Freude in die Zukunft.	0	1	2	3
	überhaupt nicht	nicht oft	ziemlich oft	sehr oft
Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand.	0	1	2	3
	sehr selten	eher selten	manchmal	oft
Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung erfreuen.	0	1	2	3

Rückseite einer Eiscremepackung

Nährwertinformation:

Portionsgröße: ½ Becher
Portionen pro Packung: 4

Menge pro Portion:

Kalorien: 250
Fett Kalorien: 120

		*%TB
Fett.....	13 g	20%
davon gesättigte Fettsäuren....	9 g	40%
Cholesterin.....	28 mg	12%
Salz.....	55 mg	2%
Kohlenhydrate.....	30 g	12%
Ballaststoffe.....	2 g	
Zucker.....	23 g	
Proteine.....	4 g	8%

*TB: Durchschnittlicher Tagesbedarf basierend auf einer 2000 Kalorien-Diät.
Ihr täglicher Bedarf kann höher oder niedriger sein, je nachdem wie viele Kalorien Sie benötigen.

Inhaltsstoffe:

Sahne, entrahmte Milch, Flüssigzucker, Eigelb, brauner Zucker, Milchfett, Erdnussöl, Zucker, Butter, Salz, Carrageenane, Vanilleextrakt

1. Wie viele Kalorien würden Sie zu sich nehmen, wenn Sie die komplette Packung Eis essen würden?

X

2. Wieviel Eiscreme würden Sie essen, wenn Sie 60 g Kohlenhydrate essen dürften?

X

3. Ihr Arzt rät Ihnen gesättigte Fettsäuren zu reduzieren.
Im Schnitt essen Sie 42 g gesättigte Fettsäuren am Tag.
Wenn Sie nur eine Portion Eiscreme essen, wie viel Gramm gesättigte Fettsäuren würden Sie dann noch zu sich nehmen können?

X

4. Wenn Sie am Tag ungefähr 2500 Kalorien zu sich nehmen, wie viel Prozent Ihrer täglichen Kalorienmenge würden Sie zu sich nehmen, wenn Sie eine Portion Eiscreme essen würden?

X

5. Stellen Sie sich vor, Sie seien allergisch gegen folgende Substanzen:
Penicillin, Erdnüsse, Latexhandschuhe und Bienenstiche.

Ist es sicher für Sie, diese Eiscreme zu essen?

X

6. Falls Ihre 5. Antwort *Nein* lautet, warum nicht?

X

Antworten:

1. 1.000 Kalorien
2. bis zu 2 Portionen Eiscreme
3. 33 g
4. 10 %
5. Nein
6. Eiscreme enthält Erdnussöl.

Interpretation:

Anzahl richtige Antworten:

- 0-1: inadäquat informiert
- 2-3: mittelmäßig informiert
- 4-6: adäquat informiert