

G25 Etterlevelse av legemiddelbruk

Revidert: 13.10.2021
Olav Spigset, Kirsten K. Viktil

Innhold

Generelt

Begrepet *etterlevelse* brukes for å beskrive i *hvilken grad en pasient tar sine legemidler som avtalt mellom behandler og pasient*, dvs. om legemidlene tas til avtalt tidspunkt, i avtalt dose og så lenge det er angitt eller planlagt. På engelsk brukes begrepene *compliance* og *adherence* for å beskrive dette.

Compliance kan best oversettes med lydighet, føyelighet eller ettergivenhet. Det innebærer at pasienten passivt følger ordre, og det forutsettes ikke en allianse mellom partene. *Compliance* brukes ofte for å beskrive i hvilken grad pasienten følger anvisninger gitt av helsepersonell. Når samarbeidet ikke er tilfredsstillende brukes ordet i sammenheng som *non-compliance* eller mangelfull *compliance*. Begrepet *compliance* anses av mange som paternalistisk og gammeldags, da det nå er anerkjent at pasienten selv bør involveres i større grad i beslutninger om legemiddelbruk.

Adherence kan oversettes med troskap, fastholdelse eller det å gi sin tilslutning til noe, og innebærer altså at pasienten sier seg enig i behandlingen. *Adherence* anses altså som en adferd eller væremåte utfra det man har avtalt mht. behandling/forskrivning. Begrepet *adherence* foretrekkes av stadig flere da det impliserer at pasienten involveres i beslutningsprosessen i større grad. En EU-rapport har definert etterlevelse (*adherence*) som «the process by which patients take their medication as prescribed» og deler dette inn i tre underpunkter: *initiation*, *implementation* og *discontinuation*.

- *Initiation* beskriver når første dose i en behandling blir tatt.
- *Implementation* handler om i hvilket omfang pasientens inntatte doser, fra oppstart til seponering, samsvarer med det som er forskrevet.
- *Discontinuation* innebærer at pasienten ikke lenger tar et legemiddel som skulle vært tatt, dvs. avslutter behandlingen på egenhånd.

Andre begreper som *concordance* og *samvalg* er også aktuelle når vi snakker om etterlevelse. Disse begrepene beskriver i større grad selve prosessen med å komme til enighet. *Concordance* kan oversettes med overensstemmelse, samstemmighet eller det å komme til enighet. Det tas da hensyn til pasientens egen oppfatning, selv om denne er forskjellig fra behandlerens. *Samvalg* er et begrep som er tatt i bruk i Norge, og innebærer at pasienten inviteres til å medvirke med hensyn til om eller i hvilken grad, og også hvordan han/hun skal medvirke i beslutninger rundt sin egen behandling.

Videre i dette kapitlet brukes det norske begrepet *etterlevelse*, og det forutsettes da at pasienten har vært involvert i beslutningen om sin legemiddelbehandling.

Påvirker etterlevelsen sykdom og helse?

Utgangspunktet for valg og dosering av legemidler til den enkelte pasient er – foruten pasientens kliniske tilstand – preparatomtaler som igjen er basert på resultater av kliniske studier. Forventede effekter er altså basert på at legemidlene er tatt som forskrevet i henhold til studieprotokollene, dvs. at de er tatt til avtalt tidspunkt, i avtalt dose og så lenge det er angitt eller planlagt. Det er altså sentralt at etterlevelsen er god for å oppnå de effektene som er beskrevet i kliniske studier.

Det er ekstra viktig med god etterlevelse ved sykdommer der det er vist stor sammenheng mellom legemiddelinntak og sykdomsforløp. Eksempler her er diabetes, hiv-infeksjon, hjertesvikt og epilepsi hvor det entydig er vist at risikoen for sykdomsforverring, inklusive sykehusinnleggelse og til en viss grad også død, øker ved lav etterlevelse. På den annen side vil lav etterlevelse ikke påvirke sykdomsforløpet hvis legemidlet i utgangspunktet har svært dårlig effekt eller kanskje til og med er gitt på feil indikasjon (for eksempel antibiotika ved virusinfeksjoner i øvre luftveier).

Paradoksalt nok viser placebokontrollerte studier at det også i placebogrupper går bedre med de pasientene som har høy etterlevelse. Fenomenet, som gjerne kalles «healthy adherer effect», illustrerer at gunstige effekter på sykkelighet og dødelighet hos personer med høy etterlevelse ikke nødvendigvis bare skyldes legemidlenes iboende farmakologiske egenskaper.

Hvordan måle etterlevelse

Etterlevelse kan undersøkes ved direkte og indirekte metoder. Hver metode har sine egne fordeler og ulemper.

Eksempler på direkte metoder er:

- observasjon av medisininntak (nøyaktig metode, men svært ressurskrevende)
- måling av serumkonsentrasjonen av legemidlet (kun tilgjengelig for noen legemidler, gir bare et øyeblikksbilde, påvirkes av individuell farmakokinetikk)

Eksempler på indirekte metoder er:

- pasientens egen angivelse av om legemidlet er tatt (lite kostnadskrevende, kan få frem begrunnelse om hvorfor midlet ikke er tatt, men risiko for glemsel ("recall bias") samt overestimering av egen etterlevelse)
- tablettelling (objektivt, enkelt, men kan oppleves som påtrengende for pasienten)
- elektroniske målere som registrerer når tablettpakningen åpnes (objektivt, nøyaktig, men kostbart, manipulerbart)
- bruk av ulike databaser som reseptregistre (objektivt, ikke påtrengende for pasienten, men angir kun reseptmedisin som er hentet ut fra apotek og ikke om pasienten faktisk har tatt medisinen, og mangler også data for reseptfrie legemidler)

Det er altså ingen enkeltmetode som er vist å være spesielt pålitelig og samtidig praktisk og ressursvennlig i bruk. Det er også en metodologisk utfordring at når en pasient er klar over at han/hun er med i en studie om etterlevelse, så øker dette i seg selv etterlevelsen. En kombinasjon av ulike metoder vil derfor ofte være aktuelt.

Grad av etterlevelse kan beskrives på ulike måter. Ofte beregnes den som den prosentandelen av dosene som er blitt tatt i løpet av et visst tidsrom. Dette gjøres ved å ta antall dager legemidlet skal rekke til ut fra den mengden som er forskrevet, og dele dette på antall kalenderdager den samme legemiddelmengden skal rekke til, for eksempel regnet mellom to reseptuttak fra apotek (ved reseptregisterstudier) eller mellom to legebesøk (ved tablettelling).

Det finnes ingen standard som definerer hvor grensen bør gå mellom det man på den ene side kan beskrive som adekvat, god eller høy etterlevelse og på den annen side som mangelfull, dårlig eller lav etterlevelse. Den grensen som oftest settes for å skille mellom «høy» og «lav» etterlevelse (som er mer verdinøytrale ord og dermed å foretrekke fremfor «god» og «dårlig»), er at pasienten har tatt 80 % av legemiddeldosene som er forskrevet. I noen sammenhenger settes grensen høyere, for eksempel på 90 %. Dette er aktuelt for legemidler som er helt essensielle med tanke på å unngå livstruende sykdom eller død, for eksempel anti-hiv-midler, immunsupprimerende midler hos organtransplanterte og warfarin hos pasienter med kunstige hjerteklaffer.

En alternativ måte er å beskrive graden av etterlevelse numerisk ved å bruke en skala fra 0 % inntak av legemiddeldosene til (over) 100 %, uten å definere noen grenseverdi.

Grad av etterlevelse ved ulike sykdommer

Etterlevelsen varierer avhengig av hvilken sykdom som behandles, og den synker med økende behandlingstid. Videre ses det lavere etterlevelse ved behandling av asymptomatiske tilstander enn ved behandling av sykdommer som gir plager (smerter, infeksjonssymptomer mv.). Det antas at dette skyldes at symptomene gir pasienten en påminnelse om å ta legemidlene. For statiner er det vist at etterlevelsen er lavere ved primærprofylakse enn ved sekundærprofylakse, trolig fordi et hjerteinfarkt eller slag er en dramatisk opplevelse som gjør at pasienten innser at han/hun er i risikozonen for kardiovaskulære hendelser.

Sett i et tidsperspektiv på måneder til år, er andelen pasienter med høy etterlevelse ved våre vanligste kroniske sykdommer kun i størrelsesorden 30-60 %; høyest for legemidler som brukes for eksempel ved manifeste kardiovaskulære sykdommer (hjertesvikt, angina mv.) og type 2-diabetes og lavest ved bruk av blodtrykksmidler, kolesterolsenkende midler og psykofarmaka.

For analgetika og antibiotika er andelen pasienter med høy etterlevelse større, i området 60-90 %. Etterlevelsen er aller høyest ved tilstander der pasientene er innforstått med at konsekvensene av å avslutte behandlingen er betydelige, for eksempel insulin ved type 1-diabetes og immundempende midler for å hindre avstøtning etter organtransplantasjoner. Likevel forekommer det lav etterlevelse også ved behandling av sykdommer der behandlingen er svært viktig, som for eksempel ved bruk av kreftmidler.

Årsaker til lav etterlevelse

Det finnes en rekke årsaker til manglende etterlevelse. Verdens helseorganisasjon (WHO) har delt disse inn i fem hovedgrupper:

- *Pasientspesifikke faktorer:* Glemsel, manglende kunnskap og forståelse rundt egen sykdom eller konsekvensen av å ikke ta sine legemidler, negative oppfatninger av nødvendigheten av å ta legemidlene, bekymringer om bivirkninger
- *Terapirelaterte faktorer:* Opplevde bivirkninger, komplekse behandlingsregimer som mange doser per dag, høyt antall legemidler, uhensiktsmessig administrasjonsform, uheldig eller manglende opplevd effekt av legemidlene
- *Sykdomsrelaterte faktorer:* Asymptomatisk tilstand, ingen plager eller symptomer, klinisk bedring, psykisk sykdom, kronisk sykdom
- *Helsesystemrelaterte faktorer:* Lite tilgjengelig helsetjeneste, lang ventetid, manglende oppfølgingsplan, dårlig kommunikasjon mellom pasient og behandler
- *Sosiale/økonomiske faktorer:* Dyre legemidler (høy egenbetaling), arbeidsledighet, manglende støtte av familie og sosialvesen, fattigdom, sosialt stigma rundt sykdommen

Kommentarer til de ulike punktene:

- *Pasientspesifikke faktorer:* Glemsel er en sentral faktor, ikke minst hos eldre. Alder i seg selv er ikke assosiert med lavere etterlevelse, men risikoen er likevel høyere hos eldre siden de bruker flere legemidler og oftere har nedsatt kognitiv funksjon. Etterlevelsen reduseres hvis pasienten ikke har kunnskap om egen sykdom eller ikke forstår hvorfor legemidlet skal tas. Manglende tro på at et legemiddel faktisk virker og frykt for bivirkninger er også vanlige årsaker til lav etterlevelse. Noen pasienter ser på legemidler som gifter som det er viktig å ta minst mulig av, og de tar da gjerne mindre enn forskrevet.
- *Terapirelaterte faktorer:* Bivirkninger er en vanlig årsak til redusert etterlevelse. Bekymringer rundt risiko for avhengighet og toleranseutvikling er spesielt aktuelt. Noen ganger kan det i og for seg være gunstig at en pasient på egenhånd slutter å ta et legemiddel på grunn av bivirkninger, men det er da viktig at dette blir kommunisert til legen/behandleren. Dersom pasienten avslutter behandlingen eller reduserer dosen uten at legen får kjennskap til det, er det en potensielt risikabel situasjon. Komplekse behandlingsregimer reduserer etterlevelsen. Antall daglige doseringer er én viktig faktor, og jo flere ganger daglig et legemiddel skal tas, jo lavere blir etterlevelsen. Ved dosering tre ganger per dag er det gjerne den tablettene som skal tas midt på dagen som hoppes over. Den klareste reduksjonen i etterlevelse ses når doseringen økes fra en gang til to ganger daglig. Ved behandling av kroniske sykdommer må dosering en gang daglig være et uttalt mål. Bruk av depottabletter, eventuelt depotplaster, kan være nyttig i så måte. Også bruk av kombinasjonspreparater øker etterlevelsen, siden dette bidrar til å redusere den totale tablettmengden som skal tas. For midler som skal tas peroralt, vil tablettstørrelse og smak på mikstur spille inn. Ikke minst eldre pasienter kan ha problemer med å svelge tabletter. Noen ganger spiller praktiske forhold inn, som at det kan være problematisk å få hentet legemidlet på apoteket, eller at det kan være vanskelig å få åpnet pakningen og tatt ut legemidlet. Legemidler som skal administreres på måter som setter spesielle krav til motorisk funksjon, som for eksempel øyedråper og inhalasjonspreparater, er en særlig utfordring. Medisinbytte i apotek (tidligere kalt generisk bytte) stiller spesielle krav til informasjon for at misforståelser skal unngås. Medisinbytte i apotek kan både føre til at pasienten slutter å ta legemidlet på grunn av usikkerhet eller uheldig informasjon om byttet, eller til at pasienten tar dobbelt opp siden han/hun fortsetter å ta det gamle legemidlet sammen med det nye.
- *Sykdomsrelaterte faktorer:* Det forekommer ikke helt sjelden ved kroniske sykdommer at pasienten på egenhånd stopper legemiddelbehandlingen en periode for å se hva som skjer. Et forhold som går igjen i flere studier, er at depresjon er en risikofaktor for lav etterlevelse. Dette gjelder ikke bare for antidepressive legemidler, men også legemidler som pasienten bruker for sine somatiske sykdommer.
- *Helsesystemrelaterte faktorer:* Mangelfull informasjon om hensikten med og oppfølgingen av en behandling som er iverksatt gir ofte misforståelser og lav etterlevelse. Likeledes ser man lav etterlevelse der det er mangelfull kommunikasjon mellom pasient og helsearbeider. Tilgjengelighet til legekontor/lege, for eksempel hvis det er vanskelig å komme gjennom på telefon eller det er lange ventetider, kan også spille inn.
- *Sosiale/økonomiske faktorer:* Økonomiske forhold er trolig mindre aktuelt i Norge enn i andre land med tanke på de offentlige støtteordningene vi har, men i enkelttilfeller kan dette spille inn også her til lands.

Hvordan fange opp lav etterlevelse

Det har vært pekt på at lav etterlevelse er en viktigere årsak til mangelfull sykdomskontroll enn at legemidlene som sådan ikke gir ønsket effekt. Derfor er det viktig å kartlegge graden av etterlevelse før det gjøres endringer i dosering eller bytte til et annet legemiddel.

Kommunikasjon i form av en dialog er sentralt. Det er viktig at behandler tar høyde for at pasienten kanskje ikke alltid tar legemidlene som avtalt. Det er sentralt å spørre hvordan legemidlene tas, og så eventuelt følge opp med spørsmål om det er spesielle grunner til at pasienten tar sine legemidler slik som han/hun gjør (eller eventuelt ikke tar legemidlene i det hele tatt). Er det praktiske grunner som gjør at legemidlene tas på annen måte enn avtalt, eller har pasienten andre tanker om hvordan legemidlene bør tas?

Det er viktig at man prøver å fange opp om pasienten virkelig ønsker å ta legemidlet. Forhold som det er nyttig å kartlegge, er pasientens egen vurdering av sykdommens alvorlighetsgrad og potensielle konsekvenser av ubehandlet sykdom, samt eventuelle bekymringer for bivirkninger av legemidlet, inklusive toleranseutvikling og avhengighetsrisiko.

Det er også viktig å få fram om det er praktiske problemer forbundet med legemiddelinntaket, som f.eks. å åpne pakningen, svelge tablettene, ta øyedråpene eller bruke inhalatoren på rett måte. Videre bør man anerkjenne at det er lett å glemme å ta et legemiddel. En måte å gjøre dette på er å spørre på en åpen og fordomsfri måte hvor ofte og hvordan pasienten tar legemidlet. Måten man spør på er viktig, og spørsmål av typen «Jeg vet at det er vanskelig å huske å ta medisinen hver dag. Hvor ofte hender det at du glemmer å ta medisinen dine?» er én tilnæringsmåte.

Siden pasientens etterlevelse kan endre seg under underveis i behandlingsforløpet, er det viktig å ta opp temaet jevnlig.

Hvordan forbedre etterlevelsen

Ved *korttidsbruk* av legemidler (fra noen dager til et par-tre uker) er god informasjon og kvalitetssikring av at pasienten har oppfattet og forstått informasjonen (for eksempel ved hjelp av oppfølgings- og kontrollspørsmål), samt at pasienten angir at dette kan implementeres i egen praktisk hverdag, ofte nok for å oppnå god etterlevelse.

Studier som har sett på nytten av ulike intervensjoner ved *langtidsbruk* av legemidler, har funnet relativt begrensede effekter. De formene for intervensjon som har virket best, har vært komplekse og ressurskrevende, og er neppe gjennomførbare i en klinisk hverdag. En årsak til disse noe skuffende resultatene kan være at også de pasientene som inkluderes i kontrollgruppene i slike studier vil skjerpe seg og bedre sitt legemiddelinntak, siden de i reglen vet at de er med i en studie som nettopp skal se på legemiddelinntak.

I praktisk hverdag er det flere tilnæringsmåter som bør prøves for å forbedre etterlevelsen, og man må, som nevnt over, ofte kombinere disse. Metodene kan deles inn i to hovedgrupper:

- 1) teknisk tilrettelegging, informasjon og veiledning, og
- 2) atferdsmodifiserende tiltak, psykologisk og sosial støtte.

Teknisk tilrettelegging, informasjon og veiledning. Det bør sørges for at praktiske forhold rundt legemiddelinntaket optimaliseres. Eksempler på dette er forenkling av doseringen (dosering én gang daglig, bruk av depottabletter/-plaster og kombinasjonspreparater hvis mulig) og bruk av doseringshjelpemidler (dosett). Eventuelt kan pårørende ta hånd om legemiddeldoseringen. Det bør oppfordres til at legemiddelinntaket skjer samtidig med faste daglige gjøremål, som til frokost eller kveldsmat (forutsatt at legemidlet ikke må tas utenom måltider), eller i forbindelse med tannpuss eller morgenstell/kveldsstell. Det bør gis god veiledning om ordningen med medisinbytte i apotek. Siden samtidig bruk av mange legemidler reduserer etterlevelsen er det viktig å seponere legemidler som pasienten ikke har noen dokumentert nytte av. Når legemidler seponeres er det viktig å oppdatere pasientens legemiddelliste og fjerne de aktuelle reseptene fra reseptformidleren i e-resept.

De seneste årene har det kommet en rekke elektroniske hjelpemidler som skal få pasienten til å huske på å ta legemidlene. Området spenner vidt, fra tablettglass som piper når det er på tide å ta legemidlet til apper på smarttelefoner som gir påminnelser om legemiddelinntak. Det er grunn til å tro at dette området vil ekspandere kraftig i årene som kommer.

Når det gjelder barn, er det viktig å informere foreldrene om praktiske råd og teknikker for å øke etterlevelsen. Slike råd kan inkludere oppbevaring av miksturen i kjøleskap siden dette demper smaken, å bruke doseringssprøyte og sprøyte legemidlet langt bak i munnen, og å informere om at salte matvarer for noen legemidler kan dempe den vonde smaken mer enn matvarer med søt smak.

Tilstrekkelig informasjon om sykdommen og om hensikten med behandlingen vil øke etterlevelsen. Dette kan med fordel skje både skriftlig og muntlig, og ved behov gjentatte ganger. Pasienten bør aktivt oppfordres til å stille spørsmål. Videre er det viktig å informere om hvilke bivirkninger pasienten kan forvente eller risikere å få, samt hvordan han/hun skal forholde seg dersom bivirkninger oppstår. Dette vil gi trygghet rundt behandlingen. Det bør alltid sjekkes hva pasienten sitter igjen med etter samtalen, og man bør spørre om hvordan pasienten vil ta medisinen når han/hun kommer hjem. Ytterst få personer klarer å huske alt som blir sagt under en konsultasjon. Under legebesøket kan tanker og bekymringer knyttet til sykdommen og pasientrollen være fremtredende, noe som tar konsentrasjonen bort fra det som blir sagt. Det er derfor viktig å gjenta informasjonen og gi den både muntlig og skriftlig, samt sikre seg at det er forstått, slik nevnt over.

Atferdsmodifiserende tiltak, psykologisk og sosial støtte. Noen studier har funnet at etterlevelsen er høyest kort tid før og rett etter legebesøk. I disse periodene er det naturlig at pasienten har økt fokus på behandlingen og kanskje også økt motivasjon for å fortsette behandlingen. En konsekvens av dette er at hyppige kontroller og

tettere oppfølging vil kunne øke etterlevelsen. I tillegg vil tett pasientkontakt lettere kunne oppklare eventuelle misforståelser rundt behandlingen, motivere pasienten til videre bruk av legemidlet, samt at behandler kan få bedre innsikt i hva det er som gjør at etterlevelsen ikke er optimal. Slik oppfølging kan gjøres f.eks. via telefon, ny konsultasjon, eller ved hjemmebesøk.

Det er viktig å anerkjenne pasientens følelser og eventuelle bekymringer rundt behandlingen og å samtale rundt dette for å kunne øke etterlevelsen. Noen ganger kan det også være nødvendig å lage allianser med pårørende. God kommunikasjon mellom behandler og pasient er en nøkkelfaktor for å oppnå høy etterlevelse!

Kilder

Sabate E. Adherence to Long-term Therapies. Evidence for action. WHO, 2003. http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/

Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487-97

Vrijens B et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medication. *Br J Clin Pharmacol* 2012, 73: 691-705.

Hov I, Bjartnes M, Slørdal L, Spigset O. Tas legemidler som foreskrevet? *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132: 418-22.

Chowdhury R et al. Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *Eur Heart J* 2013; 34: 2490-8.

Kardas P et al. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol* 2013; 4:91

Nieuwlaat R, Wilczynsik N, Navarro T et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD000011.

Ritschl V, Stamm TA, Aletaha D, et al. 2020 EULAR points to consider for the prevention, screening, assessment and management of non-adherence to treatment in people with rheumatic and musculoskeletal diseases for use in clinical practice *Ann Rheum Dis* 2021;80:707–713

Ritschl V, Stamm TA, Aletaha D, et al. Prevention, screening, assessing and managing of non-adherent behaviour in people with rheumatic and musculoskeletal diseases: systematic reviews informing the 2020 EULAR points to consider. *RMD Open* 2020;0:e001432.