

# Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie mit Hinblick auf den Therapieerfolg

Vitali Gorennoi, Matthias P. Schönermark, Anja Hagen



**Schriftenreihe**  
**Health Technology Assessment (HTA)**  
**in der Bundesrepublik Deutschland**

---

**Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw.  
Adherence in der Arzneimitteltherapie  
mit Hinblick auf den Therapieerfolg**

---

**Vitali Gorennoi, Matthias P. Schönermark, Anja Hagen**

## **Wir bitten um Beachtung**

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offen gelegt.

Die Literaturlauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die zugrunde liegende Literatur erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Für eine bessere Lesbarkeit wird im vorliegenden Bericht bei der Angabe von Personenbezeichnungen nur die männliche Sprachform verwendet.

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment ([www.egms.de](http://www.egms.de)). Hier werden Forschungsbeiträge, Untersuchungen, Umfragen usw. als Diskussionsbeiträge im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit veröffentlicht. Die Verantwortung für den Inhalt obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des HTA-Berichts erfolgte aufgrund des gesetzlichen Auftrags nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Der vorliegende HTA-Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

## **Herausgeben vom**

### **Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI)**

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

## **Kontakt**

DAHTA@DIMDI

Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des  
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information

Waisenhausgasse 36-38a

50676 Köln

Telefon: +49 221 / 4724 - 525

Telefax: +49 221 / 4724 - 340

[dahta@dimdi.de](mailto:dahta@dimdi.de)

[www.dimdi.de](http://www.dimdi.de)

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 65

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2007

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Verzeichnisse</b>	<b>1</b>
1.1	Tabellenverzeichnis	1
1.2	Abbildungsverzeichnis	1
1.3	Abkürzungsverzeichnis	1
1.4	Glossar	2
<b>2</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>Abstract</b>	<b>5</b>
<b>4</b>	<b>Kurzfassung</b>	<b>6</b>
4.1	Einleitung / wissenschaftlicher Hintergrund	6
4.2	Fragestellungen	6
4.3	Medizinische Bewertung	7
4.3.1	Methodik	7
4.3.2	Ergebnisse	7
4.3.3	Diskussion	8
4.4	Ökonomische Bewertung	8
4.4.1	Methodik	8
4.4.2	Ergebnisse	8
4.4.3	Diskussion	9
4.5	Ethisch-soziale und juristische Bewertung	9
4.5.1	Methodik	9
4.5.2	Ergebnisse	9
4.5.3	Diskussion	9
4.6	Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse	9
4.7	Schlussfolgerungen	9
<b>5</b>	<b>Summary</b>	<b>11</b>
5.1	Scientific background	11
5.2	Research questions	11
5.3	Medical evaluation	12
5.3.1	Methods	12
5.3.2	Results	12
5.3.3	Discussion	13
5.4	Economic evaluation	13
5.4.1	Methods	13
5.4.2	Results	13
5.4.3	Discussion	13
5.5	Ethic, social and juridical aspects	14
5.5.1	Methods	14
5.5.2	Results	14
5.5.3	Discussion	14
5.6	Summary discussion of all results	14
5.7	Conclusions	14
<b>6</b>	<b>Hauptdokument</b>	<b>15</b>
6.1	Gesundheitspolitischer Hintergrund	15
6.2	Wissenschaftlicher Hintergrund	16
6.2.1	Compliance und Adherence	16
6.2.2	Messung der Compliance bzw. Adherence	17
6.2.3	Faktoren, die die Compliance bzw. die Adherence beeinflussen	18
6.2.4	Medizinische und volkswirtschaftliche Bedeutung der Non-Compliance bzw. Non-Adherence	20
6.2.5	Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence	21

6.3	Fragestellungen	22
6.3.1	Medizinische Bewertung	22
6.3.2	Gesundheitsökonomische Bewertung	22
6.3.3	Ethische, soziale und juristische Bewertung	22
6.4	Medizinische Bewertung	23
6.4.1	Methodik	23
6.4.1.1	Informationsquellen und Recherchestrategie	23
6.4.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	23
6.4.1.3	Informationssynthese	24
6.4.2	Ergebnisse	24
6.4.2.1	Ergebnisse der quantitativen Recherche	24
6.4.2.2	Beschreibung der einbezogenen Übersichtsarbeit	27
6.4.2.3	Ergebnisse der einzelnen Maßnahmen	28
6.4.2.3.1	Maßnahmen bei Kurzzeittherapie	28
6.4.2.3.2	Änderungen der Dosisverteilung bei Langzeittherapie	30
6.4.2.3.3	Maßnahmen bei der Therapie von Asthma und / oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	31
6.4.2.3.4	Maßnahmen bei der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen	33
6.4.2.3.5	Maßnahmen bei der Therapie von Diabetes mellitus	35
6.4.2.3.6	Maßnahmen bei der Therapie von HIV-Infektionen	36
6.4.2.3.7	Maßnahmen bei der Therapie psychischer Erkrankungen	37
6.4.2.3.8	Maßnahmen bei Langzeittherapie für weitere Indikationen	39
6.4.3	Diskussion	40
6.4.3.1	Methodische Aspekte	40
6.4.3.1.1	Literaturrecherche	41
6.4.3.1.2	Übersichtsarbeit	41
6.4.3.1.3	Primärstudien	41
6.4.3.1.4	Übertragbarkeit	42
6.4.3.2	Interpretation der Ergebnisse	42
6.4.3.2.1	Maßnahmen bei Kurzzeittherapie	43
6.4.3.2.2	Änderungen der Dosisverteilung bei Langzeittherapie	43
6.4.3.2.3	Maßnahmen bei der Therapie von Asthma und / oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung	43
6.4.3.2.4	Maßnahmen bei der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen	44
6.4.3.2.5	Maßnahmen bei der Therapie von Diabetes mellitus	44
6.4.3.2.6	Maßnahmen bei der Therapie von HIV-Infektionen	44
6.4.3.2.7	Maßnahmen bei der Therapie psychischer Erkrankungen	44
6.4.3.2.8	Maßnahmen bei Langzeittherapie für weitere Indikationen	45
6.4.3.3	Beantwortung der Forschungsfragen	45
6.5	Gesundheitsökonomische Bewertung	46
6.5.1	Methodik	46
6.5.1.1	Informationsquellen und Recherchestrategie	46
6.5.1.2	Ein- und Ausschlusskriterien	46
6.5.1.3	Informationssynthese	47
6.5.2	Ergebnisse	47
6.5.2.1	Ergebnisse der quantitativen Recherche	47
6.5.2.2	Beschreibung der einbezogenen Übersichtsarbeit	47
6.5.2.3	Beschreibung der in die Übersichtsarbeit einbezogenen Studien	48
6.5.3	Diskussion	50
6.5.3.1	Methodische Aspekte	50
6.5.3.2	Interpretation der Ergebnisse	51
6.5.3.3	Beantwortung der Forschungsfragen	52

6.6	Ethisch-soziale und juristische Bewertung.....	52
6.6.1	Methodik .....	52
6.6.2	Ergebnisse .....	52
6.6.3	Diskussion .....	53
6.6.4	Beantwortung der Forschungsfragen.....	53
6.7	Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse .....	53
6.8	Schlussfolgerungen .....	54
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>55</b>
<b>8</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>60</b>
8.1	Literaturrecherche.....	60

# 1 Verzeichnisse

## 1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Ergebnisse der Literaturrecherche zur medizinischen Bewertung.....	24
Tabelle 2:	Gründe für Ausschluss der Publikationen .....	25
Tabelle 3:	Maßnahmen bei Kurzzeittherapie.....	29
Tabelle 4:	Änderungen der Dosisverteilung bei Langzeittherapie .....	31
Tabelle 5:	Maßnahmen bei der Therapie von Asthma und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung .....	32
Tabelle 6:	Maßnahmen bei der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen .....	34
Tabelle 7:	Maßnahmen bei der Therapie von Diabetes mellitus.....	35
Tabelle 8:	Maßnahmen bei der Therapie von HIV-Infektionen .....	36
Tabelle 9:	Maßnahmen bei der Therapie von psychischen Erkrankungen.....	38
Tabelle 10:	Maßnahmen bei Langzeittherapie für weitere Indikationen .....	40
Tabelle 11:	Ergebnisse der Literaturrecherche zur ökonomischen Bewertung .....	47
Tabelle 12:	Studien zur Gesundheitsökonomie .....	48
Tabelle 13:	Ergebnisse der Literaturrecherche zur ethisch-sozialen und juristischen Bewertung....	53

## 1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	„Information-Motivation-Behavioral Skills“- Modell der Adherence (nach WHO, englisch) .....	17
Abbildung 2:	Dimensionen der Adherence (nach WHO, englisch) .....	20

## 1.3 Abkürzungsverzeichnis

95 %-CI	95 % Vertrauensbereich (Konfidenzintervall, engl. confidence interval)
AR96	Deutsches Ärzteblatt (Datenbank)
AZ72	GLOBAL Health (Datenbank)
BA90	BIOSIS Previews (Datenbank)
CB85	AMED (Datenbank)
CC00	CCMed (Datenbank)
CCTR93	Cochrane Library – Central (Datenbank)
CDAR94	NHS-CRD-DARE (Datenbank)
CDSR93	Cochrane Library – CDSR (Datenbank)
CV72	CAB Abstracts (Datenbank)
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (Datenbank)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
EA08	EMBASE Alert (Datenbank)
ED93	ETHMED (Datenbank)
EM00	EMBASE (Datenbank)
GA03	GMS (Datenbank)
HbA1c	Hämoglobin A1c
HIV	Humane Immundefizienzvirus (engl. Human Immunodeficiency Virus)
HTA	Gesundheitstechnologiebewertung (Health Technology Assessment)
ICD	Internationale Klassifikation der Krankheiten



**Fortsetzung: Abkürzungsverzeichnis**

II78	ISTPB + ISTP / ISSHP (Datenbank)
IN73	Social SciSearch (Datenbank)
INAHTA	International Agency for Health Technology Assessment
IS90	SciSearch (Datenbank)
ITT	Intention-to-treat (nach zugewiesener Therapie)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment
KL97	Kluwer-Verlagsdatenbank
KR03	Karger-Verlagsdatenbank
ME0A	MEDLINE Alert (Datenbank)
ME00	MEDLINE (Datenbank)
MK77	MEDIKAT (Datenbank)
NHS	National Health Service
OR	Odds Ratio
QALY	Qualitätskorrigiertes Lebensjahr (Quality-Adjusted Life Year)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl. Randomised Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
SM78	SOMED (Datenbank)
SP97	Springer-Verlagsdatenbank
SPPP	Springer-Verlagsdatenbank PrePrint
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
USD	US-Dollar
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl. World Health Organisation)

**1.4****Glossar**

Absolute Risikoreduktion	Absolute Differenz der Rate an untersuchten Ereignissen zwischen den Behandlungsgruppen.
Adherence	Das Ausmaß der Übereinstimmung des tatsächlichen und des mit dem Leistungserbringer vereinbarten Patientenverhaltens.
Bias	Systematischer Fehler, der zur Verzerrung von Studienresultaten führt.
Compliance	Das Ausmaß der Bereitschaft eines Patienten, den medizinischen Empfehlungen des Leistungserbringers zu folgen („Therapietreue“).
Confounding / Confounder	Verfälschung einer scheinbaren Beziehung zwischen Exposition und Zielgröße durch einen Störfaktor (Confounder), der sowohl mit der Exposition als auch mit der Zielgröße assoziiert ist.
Detection Bias	Verzerrung von Studienresultaten durch unterschiedliche Krankheitserkennung in den Untersuchungsgruppen.
Empowerment	Stärkung der Mitwirkungs- und Mitentscheidungsfähigkeiten der Patienten.
„Intention-to-treat“-Analyse (ITT-Analyse)	Analyse der Studienergebnisse nach der zu Studienbeginn zugewiesenen Therapieform.
Kosten, direkte	Ressourcenverbrauch, der unmittelbar mit bestimmten medizinischen Leistungen verbunden ist und direkt zugeordnet werden kann.
Kosten, indirekte	Volkswirtschaftlicher Produktivitätsverlust z. B. aufgrund von krankheitsbedingter Abwesenheit vom Arbeitsplatz, verminderter Leistungsfähigkeit oder vorzeitigem Tod eines Erwerbstätigen.
Kosten-Wirksamkeit-Analyse	Gesundheitsökonomische Analysen, in denen die eingesetzten Kosten dem Nutzen ausgedrückt in natürlichen Einheiten gegenübergestellt werden (engl. Cost-Efficacy Analysis).

**Fortsetzung: Glossar**

Kosten-Nutzen Analysen	Gesundheitsökonomische Analysen, in denen die eingesetzten Kosten dem Nutzen ausgedrückt in monetären Einheiten gegenübergestellt werden (engl. Cost-Benefit Analysis).
Kohortenstudie	Studien, die im Zeitverlauf bestimmte Merkmale von zwei oder mehreren verschiedenen Gruppen von Patienten vergleichen.
Konfidenzintervall	Vertrauensbereich für einen realen Effekt der verglichenen Technologien.
Lebensqualität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein mehrdimensionales, durch die subjektive Sichtweise des Befragten geprägtes Konstrukt zum Ausdruck des Grads an Wohlbefinden (gemessen an bestimmten Skalen, z. B. SF-36).
Medikamenten- dispenser	Behälter zur Medikamentendosierung (meist mit vier Fächern für einen Tag oder siebenmal vier Fächern für eine Woche).
Metaanalyse	Eine statistische Methode zur Präzision des Effektschätzers aus den Ergebnissen mehrerer Einzelstudien.
Modellierung	Vereinfachung der Realität auf eine Stufe, die die wesentlichen Konsequenzen und Komplikationen verschiedener Optionen für die Entscheidungsfindung beschreibt.
Odds Ratio (OR)	Chancenverhältnis.
Partizipative Entscheidungs- findung	Patient-Leistungserbringer-Beziehung, bei der der Patient durch eine gemeinsam verantwortete Übereinkunft über die angemessene medizinische Behandlung vermehrt einbezogen wird.
Patientenallokation	Patientenzuteilung in die Studiengruppen.
Per-Protokoll Auswertung	Analyse, bei der nicht nach Studienprotokoll behandelte Patienten aus der Analyse ausgeschlossen werden.
Quality-adjusted Life Years (QALY)	Beim QALY werden sowohl Quantität als auch Qualität der Restlebenserwartung eines Patienten bewertet und zu einer Größe zusammengezogen. Dazu wird zu jedem Zeitpunkt der Restlebenserwartung ein Lebensqualitätswert zugeordnet und mit Lebensdauer gewichtet.
Randomisierung	Zuordnung der Patienten in die Behandlungsgruppen nach dem Zufallsprinzip.
Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)	Ein besonderer Typ von Kohortenstudien mit Randomisierung der Patienten in die verschiedenen Behandlungsgruppen.
Relatives Risiko (RR)	Relative Differenz der Rate der untersuchten Ereignisse zwischen den Behandlungsgruppen.

## 2 Zusammenfassung

### Wissenschaftlicher Hintergrund

Mangelnde Compliance bzw. Adherence in der Arzneimitteltherapie kann erhöhte Morbidität, Mortalität und gewaltige Kosten im Gesundheitssystem verursachen (in Deutschland jährlich ca. 10 Milliarden Euro). Es werden verschiedene Methoden zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence eingesetzt.

### Fragestellungen

Es stellt sich die Frage nach Vorhandensein, Wirksamkeit, Kosten-Nutzen-Relation sowie nach ethisch-sozialen und juristischen Implikationen von Strategien zur Beeinflussung der Compliance bzw. Adherence mit Verbesserung des Therapieerfolgs bei der medikamentösen Therapie.

### Methodik

Eine systematische Literaturrecherche wurde im Januar 2007 in den medizinischen, darunter auch gesundheitsökonomisch relevanten, elektronischen Datenbanken ab 2002 durchgeführt. Es wurden systematische Übersichten auf der Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) über Interventionen zur Beeinflussung der Compliance bzw. Adherence mit Hinblick auf den Therapieerfolg sowie systematische Übersichtsarbeiten von Studien mit gesundheitsökonomischen Analysen in die Bewertung einbezogen.

Es wurde außerdem nach Publikationen mit expliziter Betrachtung von ethisch-sozialen und juristischen Aspekten dieser Maßnahmen für den deutschen Kontext gesucht.

### Ergebnisse

Es wurde eine systematische Übersichtsarbeit mit Angaben für 57 RCT in die medizinische und eine mit Angaben für sechs Studien in die gesundheitsökonomische Bewertung einbezogen; es konnte keine Publikation zu ethisch-sozialen und juristischen Implikationen identifiziert werden.

Bei 22 untersuchten Maßnahmen wurde über einen signifikanten positiven Effekt auf den Therapieerfolg berichtet. Bei mehreren Interventionen sind diese Ergebnisse als verlässlich einzustufen: Beratung mit Aushändigung eines Tagebuchs zur Compliance mit anschließendem Telefonanruf bei *Helicobacter pylori* positiven Patienten, wiederholte Beratungen von Patienten mit akuter Asthmasymptomatik, Telefonanrufe zur Erfassung der Compliance und Abgabe daran orientierter Empfehlungen bei der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen. Dies galt ebenfalls für Anrufe von einem automatischen telefonischen System sowie telefonische Beratung von Diabetikern bei Problemfällen, verschiedene Maßnahmen der Familientherapie einschließlich Beratung und Schulung der Familienangehörigen sowie „kulturell modifizierte Familientherapie“ bei Patienten mit Schizophrenie, ebenso für wiederholte „Compliance Therapie“-Sitzungen bei Patienten mit akuter Psychose.

Bei anderen Interventionen sind die Ergebnisse mit etwas größeren Bedenken (wegen schlechterer methodischer Qualität der zugrunde liegenden Studien) zu betrachten. Die Stärke des Effekts der Maßnahmen ist aus den vorliegenden Informationsquellen nicht abzuschätzen.

Aus den vorliegenden Daten konnten keine zuverlässigen Ergebnisse zur Kosten-Nutzen-Relation dieser Strategien ermittelt werden.

### Diskussion

Viele der berücksichtigten Studien litten an mangelnder Berichts- und Studiendurchführungsqualität. Die Verlässlichkeit der Studienaussagen ist durch die methodischen Mängel eingeschränkt. Die in den gesundheitsökonomischen Studien ermittelten Wirksamkeits- und Kostenschätzer sind nicht auf die aktuelle Situation in Deutschland übertragbar. Es wird diskutiert, dass die Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen die Unabhängigkeit und Privatsphäre der Patienten einschränken können.

### Schlussfolgerungen

In der Arzneimitteltherapie können Compliance bzw. Adherence fördernde Maßnahmen mit positivem Effekt auf den Therapieerfolg angewendet werden. Die Kosten-Nutzen-Relation dieser Maßnahmen sollte noch untersucht werden. Aus ethischer und sozialer Sicht sind die Patientenunabhängigkeit und -privatsphäre beim Einsatz dieser Interventionen so wenig wie möglich einzuschränken.

### 3 Abstract

#### Scientific background

Poor compliance or adherence in drug therapy can cause increased morbidity, mortality and enormous costs in the healthcare system (in Germany annually approximately 10 billion euros). Different methods are used for enhancing the compliance or adherence.

#### Research questions

The evaluation addresses the questions about existence, efficacy, cost-benefit relation as well as ethical-social and juridical implications of strategies for enhancing compliance or adherence in drug therapy with concomitant improvements in treatment outcomes.

#### Methods

A systematic literature search was conducted in the medical, also health economic relevant, literature databases in January 2007, beginning from 2002. Systematic reviews on the basis of (randomised controlled trials (RCT) concerning interventions to enhance compliance or adherence with regard to treatment outcomes as well as systematic reviews of health economic analyses were included in the evaluation. Additionally, it was also searched for publications which primarily considered ethical-social and juridical aspects of these interventions for the German context.

#### Results

One systematic review with data for 57 RCT was included in the medical evaluation and one systematic review with data for six studies into the health economic evaluation. No publication primary concerning ethical-social or juridical implications could be identified.

A significant positive effect on the treatment outcome was reported for 22 evaluated interventions. For many interventions the results can be classified as reliable: counseling with providing an information leaflet and compliance diary chart followed by phone consultation for helicobacter pylori positive patients, repeated counseling for patients with acute asthma symptoms, telephone calls to establish the level of compliance and to make recommendations based on that for the therapy of cardiovascular diseases, calls of an automated telephone system with phone counseling in problem cases for diabetics, different family based interventions including repeated family counseling, education and "culturally modified family therapy" in patients with schizophrenia, repeated "compliance therapy" sessions for patients with acute psychosis. For other interventions the results should be viewed with more concern (because of the poor methodical quality of the underlying studies). The effect size of the interventions can not be estimated from the available data.

From the available data, no reliable results can be provided concerning the cost-benefit relation of these strategies.

#### Discussion

Many of the reported studies had a poor reporting and methodological quality. The reliability of the conclusions of the studies is restricted because of methodical shortcomings. Efficacy and cost estimates determined in the health economic studies are not transferable to the current situation in Germany. It has been discussed recently that the compliance or adherence enhancing interventions can restrict the autonomy and the privacy of the patients.

#### Conclusions

In drug therapy some compliance or adherence enhancing interventions with concomitant positive effect on the treatment outcome may be used. The cost-benefit relation of these interventions is to be estimated. Using these interventions the patient's autonomy and privacy are to be restricted as few as possible.

## 4 Kurzfassung

### 4.1 Einleitung / wissenschaftlicher Hintergrund

Als Compliance („Folgsamkeit“, „Therapietreue“) wird die Bereitschaft der Patienten bezeichnet, den medizinischen Anweisungen zu folgen. Unter Adherence („Einhaltung“) wird im Gegensatz zur Compliance die Höhe der Übereinstimmung des tatsächlichen und des mit dem Leistungserbringer vereinbarten Patientenverhaltens definiert.

Die Verfahren zur Messung der Compliance bzw. Adherence bei der Arzneimitteltherapie lassen sich auf unterschiedliche Weise gliedern, z. B. in objektive, biochemische, subjektive und klinische Methoden. Prinzipiell sollen direkte und indirekte Verfahren unterschieden werden.

Es gibt mehrere Faktoren, die Compliance und Adherence beeinflussen. 2003 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) fünf Dimensionen von Adherence beeinflussenden Faktoren genannt: Indikation, Therapie, Patienten, Sozioökonomie und Gesundheitssystem.

Die WHO schätzt die Compliance bzw. Adherence in entwickelten Ländern auf ca. 50 %. Dabei wird gute Compliance bzw. Adherence mit verbesserter Wirksamkeit der medizinischen Interventionen in Verbindung gebracht, unzureichende Compliance bzw. Adherence dagegen mit erhöhter Morbidität und Mortalität.

Die unzureichende Compliance bzw. Adherence kann gewaltige Kosten im Gesundheitssystem verursachen. In Deutschland werden medizinische Kosten, die durch mangelnde Compliance bei der Medikamenteneinnahme entstehen, jährlich auf bis zu 10 Milliarden Euro geschätzt. Sie liegen damit in der Größenordnung der Ausgaben für große Volkskrankheiten, wie etwa die koronare Herzkrankheit. Die Krankheitslast der chronischen Erkrankungen soll in Deutschland durch den demographischen Wandel bis 2020 weiter steigen, dadurch wird vermutlich auch die Non-Compliance bzw. Non-Adherence Problematik zunehmen.

Es werden verschiedene Methoden zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence eingesetzt. Diese Maßnahmen können sich auf einzelne ihrer fünf Dimensionen richten:

- Auf die Indikationen gerichtete Interventionen: z. B. Identifikation und Behandlung von Compliance bzw. Adherence beeinflussenden Komorbiditäten (Depression, Gastritis).
- Auf die Therapie gerichtete Interventionen: z. B. Auswahl der adäquaten Darreichungsform, Medikamentenverpackung, Reduktion der täglichen Einnahmezeitpunkte, Entwicklung von Medikamenten mit verbessertem Nebenwirkungsprofil.
- Auf den Patienten gerichtete Interventionen: Maßnahmen zur Verbesserung des Patientenwissens, der Motivation und der Fähigkeiten, seine Krankheit positiv zu beeinflussen (Patientenschulung, Bildung, Beratung etc.) sowie Erinnerungen (Alarmer, Kalender, Briefe, Prospekte, Anrufe, E-Mails etc.).
- Auf sozioökonomische Aspekte gerichtete Interventionen: z. B. soziale Unterstützung (Verwandte, Selbsthilfegruppen), Senkung des Preises bzw. der Zuzahlung für Medikamente, Ausweitung der Gesundheitsbildung, Vereinfachung des Zugangs zu medizinischen Leistungen.
- Auf das Gesundheitssystem gerichtete Interventionen: z. B. Verbesserung der Arzt-Patient-Beziehung, ärztliche Fortbildungen, Schaffung finanzieller Anreize für die Leistungserbringer zur Durchführung von Compliance bzw. Adherence steigernden Maßnahmen sowie Abbau von Arbeitsüberlastung.

### 4.2 Fragestellungen

#### Medizinische Bewertung

- Welche Strategien zur Beeinflussung der Compliance bzw. Adherence bei der medikamentösen Therapie gibt es, die den Therapieerfolg verbessern? Wie effizient sind diese Strategien im Hinblick auf den Therapieerfolg?

### **Gesundheitsökonomische Bewertung**

- Wie ist die Kosten-Nutzen-Relation der Strategien zur Beeinflussung der Compliance bzw. Adherence mit Verbesserung des Therapieerfolgs bei der medikamentösen Therapie?

### **Ethische, soziale und juristische Bewertung**

- Welche ethisch-sozialen und juristischen Implikationen sind beim Einsatz der Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen mit Verbesserung des Therapieerfolgs bei der medikamentösen Therapie zu beachten?

## **4.3 Medizinische Bewertung**

### **4.3.1 Methodik**

Eine systematische Literaturrecherche wurde in den medizinischen elektronischen Datenbanken durchgeführt und auf die Jahre ab 2002 sowie auf die Sprachen Deutsch und Englisch beschränkt. Es wurden in die Bewertung ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Bewertung der Literaturrecherche erfolgte in drei Schritten: Bewertung der Titel, der Zusammenfassungen und der vollständigen Publikationen. Zwei unabhängige Reviewer waren bei der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Es wurden ausschließlich systematische Übersichten auf der Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) in die Bewertung einbezogen, die Compliance bzw. Adherence fördernde Maßnahmen mit keiner Intervention oder die verschiedenen Maßnahmen untereinander verglichen. Außerdem sollen in den Übersichten Effekte der Compliance bzw. Adherence fördernde Maßnahmen auf den Therapieerfolg betrachtet werden.

### **4.3.2 Ergebnisse**

Die Literaturrecherche fand im Januar 2007 statt und ergab 1569 Treffer. 74 Publikationen wurden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt und eine systematische Übersichtsarbeit mit Angaben für 57 RCT in die Bewertung einbezogen.

Bei 22 untersuchten Interventionen wurde ein signifikanter positiver Effekt auf den Therapieerfolg berichtet.

Als verlässlich sind die Ergebnisse für folgende Interventionen einzustufen:

- Beratung mit Aushändigung einer Informationsbroschüre und eines Tagebuchs zur Compliance sowie mit anschließender telefonischer Beratung im Follow-up bei *Helicobacter pylori* positiven Patienten,
- Wiederholte Beratungen bei über 18 Jahre alten Patienten mit akuter Asthmasymptomatik,
- Telefonanrufe zur Erfassung der Compliance und Abgabe daran orientierter Empfehlungen bei der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen,
- Anrufe von einem automatischen telefonischen System sowie telefonische Beratung bei Problemfällen bei unter 75 Jahre alten Diabetikern,
- Verschiedene Maßnahmen der Familientherapie bei Patienten mit Schizophrenie einschließlich Beratung und Schulung der Familienangehörigen (und Notfallintervention bei Bedarf) sowie „kulturell modifizierter Familientherapie“,
- Wiederholte „Compliance-Therapie“-Sitzungen (basierend auf Motivationsinterviews) bei stationären Patienten mit akuter Psychose.

Mit etwas größeren Bedenken hinsichtlich ihrer Wirksamkeit (wegen methodischer Qualität der zugrunde liegenden Studien) sind folgende Maßnahmen zu nennen:

- Spezifische Beratung der Eltern von ein- bis 15-jährigen an Streptokokken-Pharyngitis erkrankten Kindern mit Aushändigung einer schriftlichen Unterweisung,
- Ein Kurztraining mit Ausgabe einer schriftlichen Unterweisung zur Anwendung eines Sprays (sowohl mit als auch ohne zusätzlichen Diavortrag) bei Patienten mit Pollenallergie,

- Zweimal tägliche Einnahme von Niacin in kontrollierter Freisetzung (vs. viermal tägliche Einnahme von regulärem Niacin) bei Männern unter 65 Jahren mit hohem Risiko für koronare Herzkrankheit,
- Ein Programm mit Aushändigung der Informationsbroschüre und persönlicher Beratung, mit Besuch der Unterstützungsgruppe und Telefonanrufen bei über 18 Jahre alten Patienten mit expiratorischer Stenoseatmung,
- Pharmazeutische Betreuung bei Patienten mit Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung,
- Ein Programm mit individueller Beratung, Anpassung der Therapie an die Lebensweise, telefonischer Fragenbeantwortung und monatlichen Klinikbesuchen bei HIV-Patienten (HIV = Humanes Immundefizienzvirus),
- Ein Programm mit Patientenschulungen, Aushändigung von Video- und schriftlichen Informationen, Hausbesuchen, Telefonanrufen, persönlichen E-Mails zum Zweck der Durchführung eines Rückfallpräventionsplans bei Patienten mit Depression oder Angsterkrankung.

Die Gemeinsamkeit dieser Interventionen liegt in gehäuften Kontakt von Leistungserbringern mit Patienten im Laufe der Therapie hinsichtlich ihre Compliance bzw. Adherence.

Die Stärke des Effekts der Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen auf den Therapieerfolg ist aus den vorliegenden Informationsquellen nicht abzuschätzen.

### **4.3.3 Diskussion**

Zwar wurden die in den Primärstudien durchgeführten Interventionen in der systematischen Übersichtsarbeit kurz dargelegt, dennoch können die genauen Inhalte und die tatsächliche Qualität der in den Studien durchgeführten Interventionen aus der vorliegenden Beschreibung nur eingeschränkt beurteilt werden. Es ist außerdem aus den Studienbeschreibungen nicht immer klar, in welchen der einbezogenen Publikationen es sich um Compliance und in welchen es sich um Adherence fördernde Maßnahmen handelt.

Viele der berücksichtigten Studien litten an mangelnder Berichtsqualität hinsichtlich der Beschreibung der untersuchten Interventionen. Insbesondere bei den bis 1998 publizierten Studien fehlen Angaben zur Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen.

In vielen Studien wurden Schätzungen des Arzneimittelverbrauchs seitens der Patienten zur Bestimmung der Compliance bzw. Adherence eingesetzt, auch bei der Messung des Therapieerfolgs wurden zum Teil sehr ungenaue Parameter verwendet. In vielen Studien fehlen außerdem noch Angaben zur Verblindung der Ergebnismessung. Die Verlässlichkeit der Studienaussagen ist durch die oben genannten methodischen Mängel eingeschränkt.

## **4.4 Ökonomische Bewertung**

### **4.4.1 Methodik**

Eine systematische Literaturrecherche wurde in den medizinischen, darunter auch gesundheitsökonomisch relevanten, elektronischen Datenbanken durchgeführt (s. medizinische Bewertung). Die Auswertung der Literaturrecherche erfolgte analog zum medizinischen Teil der Arbeit ebenfalls in drei Schritten.

In die Bewertung wurden ausschließlich systematische Übersichten von Studien mit gesundheitsökonomischen Analysen einbezogen, die Compliance bzw. Adherence fördernde Maßnahmen mit keiner Intervention oder die verschiedenen Maßnahmen untereinander verglichen.

### **4.4.2 Ergebnisse**

Die Literaturrecherche fand im Januar 2007 statt und ergab 1448 Treffer. 51 Publikationen wurden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt und eine systematische Übersichtsarbeit mit Angaben für sechs Studien in die Bewertung einbezogen.

Es konnten aus den vorliegenden Daten keine zuverlässigen Ergebnisse zur Kosten-Nutzen-Relation der im Hinblick auf den Therapieerfolg erfolgreichen Strategien zur Beeinflussung der Compliance bzw. Adherence bei der medikamentösen Therapie ermittelt werden.

#### **4.4.3 Diskussion**

Die in der bewerteten systematischen Übersicht durchgeführte Literaturrecherche ist nicht vollständig und nicht ausreichend aktuell (Recherche von 2000). Die Beschreibung der in die Übersichtsarbeit einbezogenen Analysen war außergewöhnlich schlecht. Das Design der zu Grunde liegenden Studien, die genauen Inhalte und die tatsächliche Qualität der in den Studien durchgeführten Interventionen konnten aus der vorliegenden kurzen Beschreibung nur in eingeschränktem Maß beurteilt werden.

Die berücksichtigten Studien wiesen viele Mängel auf. Klinische Annahmen stammten aus veralteten Informationsquellen niedriger Evidenzgrade und keine Studie genügte den Anforderungen eines RCT. Keine Studie gab Kosten für die Compliance bzw. Adherence fördernden Interventionen in Euro an und / oder bezog sich auf Maßnahmen im Rahmen des deutschen Gesundheitssystems, die Kostenannahmen stammten generell aus der Zeit vor 2000. Die in diesen Studien ermittelten Wirksamkeits- und Kostenschätzer sind aus den oben genannten Gründen nicht auf die aktuelle Situation in Deutschland übertragbar.

### **4.5 Ethisch-soziale und juristische Bewertung**

#### **4.5.1 Methodik**

Bei der durchgeführten Literaturrecherche (Angaben zu Informationsquellen und Recherchestrategie siehe medizinische Bewertung) wurde nach Publikationen zu expliziter Betrachtung von organisatorischen, ethisch-sozialen und juristischen Aspekten bei Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen für den deutschen Kontext gesucht.

#### **4.5.2 Ergebnisse**

Die Literaturrecherche fand im Januar 2007 statt und ergab elf Treffer. Zwei Publikationen wurden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt. Es konnte keine Publikation in die Bewertung einbezogen werden. Die Handsuche im Internet brachte keine relevanten Treffer.

#### **4.5.3 Diskussion**

Zwar konnte bei der Literaturrecherche keine relevante Publikation primär zu ethischen und sozialen Aspekten identifiziert werden, allerdings wird in einigen Quellen diskutiert, dass Compliance bzw. Adherence steigernde Maßnahmen die Unabhängigkeit und Privatsphäre der Patienten einschränken können und dass der Zugang zu wirksamen Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen für einige sozialen Schichten eingeschränkt sein kann.

### **4.6 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse**

In den publizierten Studien wurde überwiegend auf Patienten- und Therapiebezogene Faktoren der Compliance bzw. Adherence fokussiert. Das System des Gesundheitswesens hat allerdings auch einen wesentlichen Einfluss auf die Compliance bzw. Adherence. Gesundheitssystembezogene Maßnahmen wurden bislang noch nicht adäquat untersucht.

### **4.7 Schlussfolgerungen**

Es können in der Arzneimitteltherapie Compliance bzw. Adherence fördernde Maßnahmen mit positivem Effekt auf den Therapieerfolg angewendet werden. Zur Anwendung der jeweiligen Intervention



durch Leistungserbringer sollten die ausführlichen Beschreibungen in den entsprechenden Primärstudien benutzt werden.

Aufgrund der vorliegenden Daten können keine Aussagen zur Kosten-Nutzen-Relation der Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen bei der medikamentösen Therapie gemacht werden. Diese Relation sollte in entsprechenden hochwertigen gesundheitsökonomischen Bewertungen (Studien und Modellierungen) untersucht werden.

Bei Einsatz von Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen sind die Unabhängigkeit und die Privatsphäre der Patienten so wenig wie möglich einzuschränken und den Zugang zu solchen Maßnahmen für alle sozialen Schichten zu garantieren.

## 5 Summary

### 5.1 Scientific background

Compliance is defined as the extent to which patients follow medical instructions. In contrast adherence is determined as the extent of the conformance between the actual and with the health care provider agreed patient's behavior.

Measurements of the compliance or adherence in drug therapy can be divided in various ways, for example into objective, biochemical, subjective and clinical methods. In general, direct and indirect methods are to be distinguished.

Several factors affect the compliance or adherence. In June 2003, the World Health Organization (WHO) stated five dimensions of adherence affecting factors: condition, therapy, patient, social/economic and health system.

The WHO estimates the degree of compliance or adherence in developed countries to be about 50 %. Good compliance or adherence is considered to be associated with improved effectiveness of medical interventions, poor compliance or adherence with increased morbidity and mortality.

Poor compliance or adherence can cause enormous costs in the healthcare system. In Germany, medical costs due to poor compliance in drug therapy are estimated to be up to 10 billion euros annually. They are supposed to be in the range of the expenditures for major diseases such as coronary heart disease. Due to demographic change, the burden of chronic diseases in Germany is expected to increase until 2020, therefore the Non-Compliance or Non-Adherence problem is also supposed to become more crucial.

Different methods are used for enhancing the compliance or adherence. These interventions can address each of the five dimensions:

- Condition affecting interventions: for example identification and treatment of compliance or adherence influencing co-morbidities (depression, gastritis).
- Therapy affecting interventions: for example selection of the appropriate pharmaceutical dosage form, drug packaging, simplifying of the dosage, and development of drugs with an improved side-effect profile.
- Patient affecting interventions: Interventions to improve the patient knowledge, motivation and skills to influence its illness positively (patient education, training, counseling etc.) as well as reminders (alarms, calendars, letters, prospects, phone calls, e-mails etc.).
- Social / economic aspects affecting interventions: for example social support (relatives, self-help groups), reducing the price or the co-payments for medicines, improvement of the health education, simplification of the access to medical care.
- Health system affecting interventions: for example improvement of the physician-patient-relationship, continuing education of the physicians, creation of financial incentives for healthcare providers to carry out compliance or adherence enhancing interventions as well as reduction of overwork.

### 5.2 Research questions

#### Medical evaluation

- Which compliance or adherence enhancing strategies in drug therapy exist, that concomitantly improve treatment outcomes? How effective are these strategies with regard to the treatment outcomes?

#### Health economic evaluation

- What are the cost-utility-relations of the compliance or adherence enhancing strategies which concomitantly improve treatment outcomes in drug therapy?

### **Ethical-social and juridical aspects**

- Which ethical-social and juridical implications are to be considered in the implementation of the compliance or adherence enhancing interventions with concomitant improvement of the treatment outcomes in drug therapy?

## **5.3 Medical evaluation**

### **5.3.1 Methods**

The systematic literature search was conducted in the medical electronic databases and was restricted to publications beginning from 2002 as well as to the languages German and English. Only published data were included in the medical evaluation.

The selection of the literature was performed in three steps: evaluation of the titles, abstracts and of the full text. Two independent reviewers were involved in the selection of the relevant publications.

Systematic reviews on the basis of randomised controlled trials (RCT), which compared compliance or adherence enhancing interventions to no intervention or different of these interventions among each other were included in the evaluation. Moreover these reviews should consider the effects of the compliance or adherence enhancing interventions on the treatment outcomes.

### **5.3.2 Results**

The literature search was conducted in January 2007 and resulted in 1569 hits. 74 publications were selected to be examined in full text and one systematic review with data for 57 RCT was included in the evaluation.

A significant positive effect on the treatment outcome has been reported for 22 evaluated interventions.

The results for the following interventions were classified as reliable:

- counseling with providing of an information leaflet and compliance diary chart followed by phone consultation for helicobacter pylori positive patients,
- repeated counseling for over 18 years old patients with acute asthma symptoms,
- telephone calls to establish the level of compliance and to make recommendations based on that for the therapy of cardiovascular diseases,
- calls of an automated telephone system with phone counseling in problem cases for under 75 years old diabetics,
- different family based interventions in patients with schizophrenia including repeated family counseling, education programs and "culturally modified family therapy"
- repeated "compliance therapy" sessions for stationary patients with acute psychosis

The results for effectiveness of the following interventions should be considered with more concern (because of the poor methodical quality of the underlying studies):

- specific counseling and providing of written instructions for parents of under 15 years old children with streptococcal pharyngitis,
- a brief training and providing of written instructions on how to use the spray (with or without additional slide presentation) for patients with pollen allergy,
- twice a day intake of controlled-released niacin (vs. four times a day intake of regular niacin) in men under 65 years with high risk for coronary heart disease,
- a program composed on providing of information pamphlets, personal counseling, visits of a support group and phone call for over 18 years old patients with expiratory wheezing,
- a pharmaceutical care program for patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease,
- a program composed of individualized counseling, adaptation of treatment to the patient's lifestyle, phone support (for questions) and monthly visits of the day clinic for HIV-patients (HIV = Human Immunodeficiency Virus),
- a program consisted of education, providing of video and written information, home visits, telephone

monitoring, personalized mails according to personal relapse prevention plan for patients with depression or anxiety disease.

The most common thread of the most interventions was more frequent interaction of health care providers with patients in the course of therapy and attention paid to compliance or adherence.

The effect size of the compliance or adherence enhancing interventions on the treatment outcomes can not be estimated from the available data.

### **5.3.3 Discussion**

Although the interventions carried out in the primary studies were briefly presented in the underlying systematic review the exact contents and the quality of the interventions can only be judged in a limited way. Moreover, it is not always clear from the studies description, which publications comprise compliance and which adherence enhancing interventions.

Many of the reported studies had a poor report quality concerning the considered interventions. Especially in studies published until 1998 the data concerning the patient allocation concealment into the study groups are missing.

Many studies use patient's self-reporting of the drug consumption for the estimation of the compliance or adherence. Sometimes also very inexact parameters are used for the measurement of the treatment outcomes. In many studies there is also a lack of information on patient's blinding. The reliability of the conclusions of the studies is restricted due to the mentioned methodical shortcomings.

## **5.4 Economic evaluation**

### **5.4.1 Methods**

A systematic literature search was conducted in the medical also health economic relevant databases (described in the medical evaluation). Similar to the medical evaluation, the analysis of the literature search was carried out in three steps.

Systematic reviews of health economic analyses which compared compliance or adherence enhancing interventions to no intervention or different of these interventions among each other were included in the evaluation.

### **5.4.2 Results**

The literature search was conducted in January 2007 and resulted in 1448 hits. 51 publications were selected to be examined in full text and one systematic review with data for six studies into the health economic evaluation.

From the available data, no reliable results could be provided concerning cost-benefit relation of strategies for enhancing compliance or adherence in drug therapy with concomitant improvement in treatment outcomes.

### **5.4.3 Discussion**

The literature search which was conducted in the evaluated systematic review in 2000 is not complete and not up-to date. The description of the studies included in this review is extremely bad. The design, methodical quality of the evaluated studies as well as details of the provided interventions can only be appraised approximately from the presented description.

The evaluated studies showed many shortcomings. Clinical estimates were derived from obsolete information sources of low evidence and no study met the requirements of RCT. No study used cost estimates for the compliance or adherence enhancing interventions in euros or referred to interventions in the German health care system. Cost estimates were generally derived in the time before 2000. Therefore, the transferability of the efficacy and cost estimates determined in these studies to the current situation in Germany is limited.

## **5.5 Ethic, social and juridical aspects**

### **5.5.1 Methods**

In the course of the conducted systematic review it was also searched for publications which primarily considered ethical-social and juridical aspects of these interventions for the German context (data on information sources and search strategy are presented in medical evaluation).

### **5.5.2 Results**

The literature search was performed in January 2007 and resulted in eleven hits. Two publications were selected to be examined in full text. No publication concerning ethical-social or juridical implications could be included in the evaluation. The hand search in the internet yielded no relevant hits.

### **5.5.3 Discussion**

Although no relevant publication to ethical-social aspects could be identified from the conducted literature search, it has been discussed recently, that the compliance or adherence enhancing interventions can restrict the autonomy and the privacy of the patients. The access to effective compliance or adherence enhancing interventions for some social groups may be limited.

## **5.6 Summary discussion of all results**

Previously published studies were predominantly focused on patient- or therapy-related factors of the compliance or adherence. The health care system has also an essential impact on compliance or adherence. Health care system directed interventions were not appropriately evaluated yet.

## **5.7 Conclusions**

Some compliance or adherence enhancing interventions in drug therapy with improvement in treatment outcomes may be used. To implement any intervention by healthcare providers its description in the primary study should be considered.

No conclusions about the cost-utility-relation of the compliance or adherence enhancing interventions in drug therapy can be drawn from the existing data. The cost-utility relations should be estimated in high-value health economic evaluations (studies or models).

Using compliance or adherence enhancing interventions the patient's autonomy and privacy are to be restricted as few as possible. The access to these interventions should be guaranteed for all social groups.

## 6 Hauptdokument

### 6.1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Als Compliance („Folgsamkeit“, „Therapietreue“) wird die Bereitschaft der Patienten bezeichnet, den medizinischen Anweisungen zu folgen. Der Begriff der Adherence („Einhaltung“) berücksichtigt zusätzlich die Bereitschaft des Leistungserbringers (meistens des Arztes), medizinische Anweisungen und Strategien auf die Möglichkeit und Wünsche des Patienten abzustimmen<sup>79</sup>. Das Nichteinhalten bzw. unvollständige Einhalten von Anweisungen des Leistungserbringers wird als Non-Compliance bezeichnet, das Nichteinhalten bzw. unvollständige Einhalten von zunächst mit dem Leistungserbringer abgestimmten Absprachen als Non-Adherence.

Es gibt mehrere Faktoren, die Compliance und Adherence beeinflussen. Schlechte Erläuterungen, unzureichende Arzt-Patient-Beziehung, fehlendes Vertrauen in bzw. mangelndes Einverständnis der Patienten mit der angeordneten Therapie sind einige Beispiele für negativ beeinflussende Faktoren. 2003 hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) fünf Dimensionen von Adherence beeinflussenden Faktoren genannt: Indikation (z. B. Depression), Therapie (z. B. Nebenwirkungen), Patienten (z. B. ihre Kenntnisse, Glauben, Einstellungen und Erwartungen), Sozioökonomie (z. B. schlechtes Bildungsniveau, Arbeitslosigkeit, fehlende soziale Unterstützung) und Gesundheitssystem (z. B. Arzt-Patient-Beziehung, Arbeitsüberlastung, fehlende Kenntnisse und Anreize für Leistungserbringer)<sup>79</sup>.

Es wird vermutet, dass ein großer Teil aller verordneten Medikamente nicht korrekt eingenommen wird. Die WHO schätzt die Compliance bzw. Adherence in entwickelten Ländern auf ca. 50 %. Dabei wird gute Compliance bzw. Adherence mit verbesserter Wirksamkeit der medizinischen Interventionen in Verbindung gebracht, unzureichende Compliance bzw. Adherence dagegen mit erhöhter Morbidität und Mortalität<sup>66, 79</sup>.

Die Non-Compliance bzw. Non-Adherence in der Arzneimitteltherapie bewirkt nicht nur einen möglicherweise ausbleibenden Therapieerfolg, sondern kann darüber hinaus gewaltige Kosten im Gesundheitssystem verursachen<sup>41, 74, 79</sup>. Neben den direkten Folgekosten (vor allem durch Non-Compliance bzw. Non-Adherence verursachte Krankenhausaufenthalte, Notarzteinsätze und weggeworfene Medikamente) kommen indirekte Folgekosten für die Gesellschaft (vor allem durch Krankschreibungen) hinzu.

Je nach Quelle werden in den USA 33 bis 69 % aller medikamentenbedingten Einweisungen ins Krankenhaus durch eine unzureichende Compliance bzw. Adherence verursacht. Dies resultiert in jährlichen Verlusten von ca. 100 Milliarden US-Dollar (USD)<sup>54</sup>. Insgesamt wird in den USA der Verlust für das Gesundheitssystem durch Non-Compliance bzw. Non-Adherence mit ca. 300 Milliarden USD geschätzt<sup>74</sup>. In Deutschland werden die direkten und indirekten medizinischen Kosten, die durch mangelnde Compliance bzw. Adherence bei der Medikamenteneinnahme entstehen, jährlich auf bis zu 10 Milliarden Euro geschätzt, sie liegen damit in der Größenordnung der Ausgaben für große Volkskrankheiten wie etwa die koronare Herzkrankheit<sup>75</sup>. Genaue Angaben zu Kosten der Non-Compliance bzw. Non-Adherence fehlen allerdings. Die Krankheitslast der chronischen Erkrankungen soll in Deutschland durch den demographischen Wandel bis 2020 weiter steigen, dadurch wird vermutlich auch die Non-Compliance- bzw. Non-Adherence-Problematik zunehmen.

## 6.2 Wissenschaftlicher Hintergrund

### 6.2.1 Compliance und Adherence

Eine deutliche Unterscheidung der Begriffe Compliance und Adherence wird von der WHO empfohlen<sup>79</sup>.

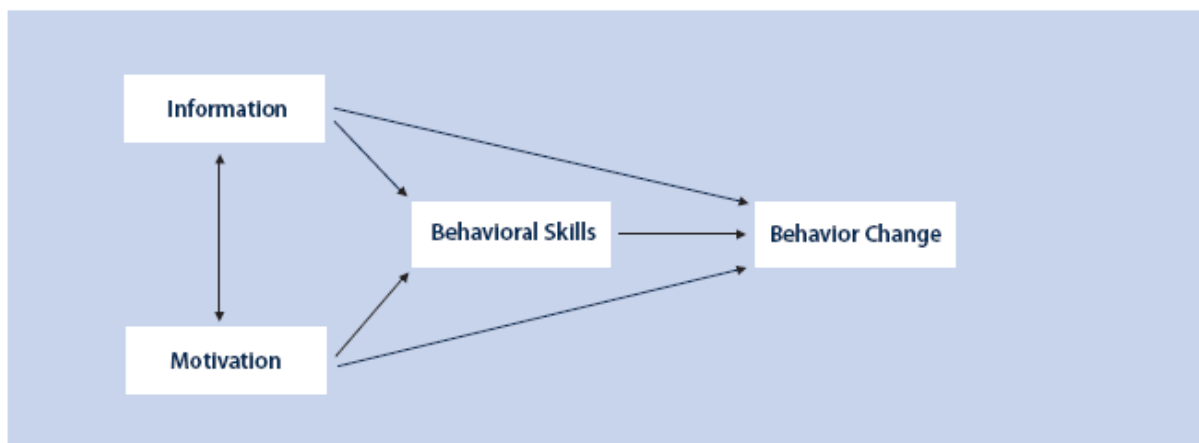
Der Begriff Compliance bedeutet in der Medizin die Bereitschaft eines Patienten, den medizinischen Anweisungen zu folgen („Folgsamkeit“, „Therapietreue“). Damit wird der Umstand angesprochen, dass die Vorbeugung und Heilung vieler Krankheiten ein kooperatives Verhalten des Patienten voraussetzt. Im Idealfall fühlt sich der Patient von seinem Arzt verstanden, versteht den vorgeschlagenen Therapieansatz und beteiligt sich aktiv an der Therapie, so dass z. B. die richtige Tablette, in der richtigen Anzahl zum vorgeschriebenen Zeitpunkt eingenommen wird. Die medizinischen Anweisungen umfassen nicht nur die Interventionsart (z. B. Arzneimittel und Zubereitungsart), sondern auch ihre Exposition (Einzeldosis, Anwendungshäufigkeit, -zeitpunkte und -dauer)<sup>32</sup>. Deswegen wird im Allgemeinen unter Compliance die Höhe der Übereinstimmung des vom Leistungserbringer geforderten und des tatsächlichen Patientenverhaltens (z. B. Einnahme von Medikamenten, Einhaltung einer Diät oder Veränderung des Lebensstils) verstanden.

Der Begriff Compliance impliziert nur in geringem Maß das notwendige Einverständnis der Patienten gegenüber den medizinischen Empfehlungen, weshalb im angelsächsischen Sprachraum vermehrt der Terminus Adherence („Einhaltung“) verwendet wird. Unter Adherence wird im Gegensatz zur Compliance die Höhe der Übereinstimmung des tatsächlichen und des mit dem Leistungserbringer vereinbarten Patientenverhaltens definiert<sup>79</sup>. Auf den Patienten bezogen bedeutet Adherence die Bereitschaft, den abgesprochenen medizinischen Anweisungen zu folgen. Auf den Leistungserbringer bezogen bedeutet Adherence die Bereitschaft, medizinische Anweisungen und Strategien auf die Möglichkeiten und Wünsche des Patienten abzustimmen. Bei einer solchen Patient-Leistungserbringer-Beziehung wird der Patient durch eine gemeinsam verantwortete Übereinkunft über die angemessene medizinische Behandlung vermehrt einbezogen. Dies wird als „partizipative Entscheidungsfindung“ bezeichnet. Der Begriff Adherence wird allerdings in den Publikationen oft fälschlicherweise als Synonym für Compliance genutzt.

Das Nichteinhalten bzw. unvollständige Einhalten von Anweisungen des Leistungserbringers wird als Non-Compliance bezeichnet, das Nichteinhalten bzw. unvollständige Einhalten von zunächst mit dem Leistungserbringer abgestimmten Therapieplanungen als Non-Adherence. Es wird von so genannter „intelligenter Non-Compliance“ gesprochen, wenn der Patient aufgrund eigener rationaler Überlegungen oder Beobachtungen (z. B. eines fehlenden Therapieerfolgs oder einer starken Nebenwirkung) eine tatsächlich falsche oder nicht sinnvolle Therapieanweisung des Arztes bewusst missachtet.

Historisch gesehen wurden nach Angaben der WHO<sup>79</sup> bereits mehrere theoretische Modelle der Adherence entwickelt: biochemisch-, verhaltens-, kommunikations-, wahrnehmungs- und selbstregulationsbezogene Modelle. Ein neueres Beschreibungsmodell, das so genannte „Information-Motivation-Behavioral Skills-Modell“, hat Elemente der vorherigen Modelle zusammengefasst und fußt auf den drei Säulen Information, Motivation und Verhaltensfähigkeiten.

Besonders wichtig ist die Compliance bzw. Adherence in Bezug auf die Einnahme von Medikamenten, die Einhaltung einer Diät oder die Veränderung des Lebensstils bei übertragbaren und nicht übertragbaren chronischen Erkrankungen, da dabei meistens eine langfristige Änderung des Patientenverhaltens gefordert wird. Der vorliegende Bericht behandelt Compliance bzw. Adherence ausschließlich im Hinblick auf die Arzneimitteltherapie.



WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Abbildung 1: „Information-Motivation-Behavioral Skills“- Modell der Adherence (nach WHO, englisch)

## 6.2.2 Messung der Compliance bzw. Adherence

Die Verfahren zur Messung der Compliance bzw. Adherence bei der Arzneimitteltherapie lassen sich auf unterschiedliche Weise gliedern, z. B. in objektive, biochemische, subjektive und klinische Methoden<sup>79, 45</sup>. Prinzipiell sollen direkte und indirekte Verfahren unterschieden werden<sup>32</sup>.

Zu den direkten Verfahren zählt die direkte Beobachtung der Medikamenteneinnahme. Sie wird in klinischen Studien der so genannten „Phase-I“ (d. h. ersten Medikamentenanwendungen), in psychiatrischen Krankenhäusern und in einigen Entwicklungsländern von Gesundheitsbehörden bei Krankheiten mit großer „Public Health“-Relevanz eingesetzt. Aus ethischen Gründen eignet sich diese Methode nicht für die breite Anwendung.

Biochemische Methoden zählen auch zu den direkten Verfahren. Sie ermitteln die Konzentration der Medikamente bzw. deren Abbauprodukte oder eines Markers (dem Prüfmedikament beigemengte Substanz) im Blut oder Urin. Die Aussagekraft der einzelnen Methode hängt von ihrer Validität ab. Je nach Halbwertszeit der Substanzen gelten die Ergebnisse dieser Tests meistens nur für eine bestimmte Zeit nach der Medikamenteneinnahme. Die Ergebnisse hängen außerdem stark von der Menge der Urinausscheidung, d. h. von der Trinkmenge ab. Darüber hinaus erfordert die Verwendung biochemischer Tests für die Messung der langfristigen Compliance bzw. Adherence meist die Sammlung mehrerer Blut- bzw. Urinproben und ist somit zum einen kostenintensiv und zum anderen unbequem für die Patienten.

Zu den indirekten aber objektiven Methoden der Messung von Compliance bzw. Adherence zählen Termineinhaltung, Nachfüllmeldung, Medikamentenzählungen und elektronische Meldungen. Die Methoden der Termineinhaltung und der Nachfüllmeldung (z. B. Registrierung des Einhaltens eines Termins beim Arzt oder der Medikamentenabholung von der Apotheke) sowie die Methode der Medikamentenzählungen, so genannte Arzneimittelschwundmessung (Zählung der Arzneimenge zu Beginn und am Ende einer definierten Behandlungsphase), sind hinsichtlich der Messung des tatsächlichen Arzneimittelverbrauchs wenig aussagekräftig. Sie scheinen die Compliance bzw. Adherence zu überschätzen, da die Medikamente sowohl bewusst weggeworfen als auch vergessen (z. B. am Tellerrand) werden können. Außerdem sagen diese Methoden nichts darüber aus, ob die Medikamenteneinnahme zum richtigen Zeitpunkt erfolgte. Elektronische Meldungen, z. B. elektronische Registrierung des Öffnungsdatums und der -zeit von Medikamentenpackungen sind bessere, aber deutlich teurere, Methoden. Die Erfahrungen mit elektronischen Meldungen lassen auf eine bisher unübertroffene Genauigkeit schließen (eine Manipulation über einen längeren Zeitraum hinweg gilt als unwahrscheinlich), so dass diese Methode als eine Art „Goldstandard“ angesehen wird<sup>32</sup>.

Die Anwendung verschiedener klinischer Instrumente zur Messung eines erwarteten biologischen Effekts (z. B. Blutzuckermessung bei Diabetes mellitus, Blutdruckmessung bei Hypertonie) dient der indirekten Erfassung von Compliance bzw. Adherence und ist meist problematisch, da die klinischen



Endpunkte neben Compliance bzw. Adherence auch durch verschiedenste andere Faktoren beeinflusst werden und dies zu falschen Rückschlüssen führen kann (z. B. Effekt tritt auf, deshalb wird der Patient als compliant und einschließlich die Prüftherapie als wirksam eingestuft).

Subjektive Methoden sind ebenso indirekte Schätzungen des Arzneimittelverbrauchs seitens der Patienten oder der Leistungserbringer und basieren unter anderem auf Auswertungen von standardisierten Interviews, Fragebögen und Tagebüchern. Es wurde gezeigt, dass bei Selbsteinschätzung die Compliance bzw. Adherence im Vergleich zu biochemischen Methoden etwa zweifach sowie verglichen mit der Zählung der Medikamente etwa 1,3- bis zweifach überschätzt wird (mögliche Gründe dafür sind der Patientenwunsch therapietreu zu erscheinen oder Vergessen der Einnahmezeit bzw. des -datums). Auch die Einschätzung des Leistungserbringers über die ordnungsgemäße Anwendung der Arznei durch den Patient zeigte sich bislang als schlechter Vorhersagefaktor für Compliance bzw. Adherence<sup>32</sup>.

Unabhängig vom angewandten Messinstrument gibt es keine Schwellenwerte für eine gute oder schlechte Compliance bzw. Adherence. Einige Studien definieren als gute Compliance bzw. Adherence die Einnahme von über 80 % der verschriebenen Medikamentendosis, andere die von über 90 %, wieder andere betrachten nur die vollständige Medikamenteneinnahme als gute Compliance bzw. Adherence. Für viele Medikamente gelten vermutlich lineare bzw. nicht lineare Kurven der Dosis-Wirkungsbeziehung und es existiert kein Schwellenwert.

### **6.2.3 Faktoren, die die Compliance bzw. die Adherence beeinflussen**

Mehrere Faktoren beeinflussen die Compliance bzw. die Adherence der Patienten. Ihr Einfluss hängt vom jeweiligen Krankheitsbild und -stadium ab.

Es gilt im Allgemeinen als Compliance bzw. Adherence stärkender Faktor, wenn der Patient die Ernsthaftigkeit seines Leidens erkennt, an die Wirksamkeit der Therapie glaubt, mit der medizinischen Betreuung zufrieden ist und bei einer notwendigen Verhaltensänderung z. B. von seiner Familie unterstützt wird.

Umgekehrt gibt es zahlreiche die Compliance bzw. die Adherence der Patienten behindernde Faktoren wie beispielsweise schlechte Erläuterungen, unzureichende Arzt-Patient-Beziehung, fehlendes Vertrauen in bzw. mangelndes Einverständnis der Patienten mit der angeordneten Therapie oder auch die fehlende Möglichkeit, eine Therapie zu bezahlen. Eine Non-Compliance kann an der Form und Zusammensetzung der einzunehmenden Medikamente liegen (z. B. wenn die vorgeschriebene halbe Tablette beim Zerteilen zerbröselt und der Patient jedes Mal Probleme damit hat). Außerdem sind manche Patienten zu verwirrt oder zu krank, um die Einnahmeanweisungen korrekt zu befolgen (so wird z. B. von depressiven Patienten berichtet, denen es schwer fällt, ihre Medikamente regelmäßig einzunehmen<sup>22</sup>).

Faktoren, die mit der Compliance bzw. Adherence von Patienten assoziiert sind, wurden in einer systematischen Übersichtsarbeit von Krueger<sup>45</sup> mit einer Literaturrecherche für den Zeitraum von 1994 bis 2004 zusammengefasst und in sechs Kategorien aufgeteilt.

#### **- Demographische Faktoren**

Die Compliance bzw. Adherence steigt mit dem Alter bis zum Ende der siebten Lebensdekade an, nimmt dann aber ab (wahrscheinlich wegen Risikozunahme an Demenz oder sinkender Mobilität). Niedrige Gesundheitsbildung (oftmals in den Studien assoziiert z. B. mit niedrigem Bildungsniveau), Obdachlosigkeit und fehlender Versicherungsschutz korrelierten in Studien beständig negativ mit der Compliance bzw. Adherence. Geschlecht, Familienstand und ethnische Zugehörigkeit beeinflussen die Compliance bzw. Adherence vermutlich eher weniger.

- Familiäre und kulturelle Faktoren

Patienten leben in einem sozialen Umfeld. Die Patienten, die glaubten eine soziale Unterstützung durch Familie, Freunde oder Pflegende zu haben, wiesen eine bessere Compliance bzw. Adherence auf. Der familiäre Zusammenhalt und die Stabilität des häuslichen Lebens zeigten sich ebenfalls als wichtiger positiver Vorhersagefaktor für die Compliance bzw. Adherence der Patienten. Andererseits sank die Compliance mit zunehmender Anzahl an Familienmitgliedern und vom Patienten abhängigen Familienmitgliedern.

- Psychosoziale und Verhaltensfaktoren

Psychosoziale und Verhaltensfaktoren können ebenfalls die Compliance bzw. Adherence der Patienten beeinflussen. Dabei stehen der Glaube des Patienten an die Wirkung einer Therapie, die Fähigkeit Nebenwirkungen auszuhalten, eine positive Einstellung aufrechtzuerhalten, sowie das Selbstvertrauen der Patienten in positiver Assoziation mit der Adherence. Mehrere psychische Erkrankungen und Zustände (z. B. Depression, Ängstlichkeit, Ärger, Stress) können die Adherence beeinträchtigen. Die Evidenz hinsichtlich der Auswirkungen des Grades an interner Kontrollüberzeugung (der Glaube, ob die Ereignisse vom Patienten selbst oder von außen kontrolliert werden) ist gemischt.

- Krankheitsbezogene Faktoren

Zum Einfluss krankheitsbezogener Faktoren auf Compliance bzw. Adherence gibt es nur inkonsistente Ergebnisse. So stand der Schweregrad der Krankheit in drei Studien in negativem und in zwei Studien in positivem Zusammenhang mit der Compliance bzw. Adherence. Bezüglich der Anzahl der Symptome zeigten zwei Studien eine negative Assoziation. Die Adherence der Patienten scheint möglicherweise durch das jeweilige Krankheitsbild beeinflusst zu werden. Der Effekt psychischer Erkrankungen wurde bereits im Abschnitt zur psychosozialen- und Verhaltensfaktoren erwähnt. Auch einige weitere Faktoren wie z. B. episodischer Verlauf der Krankheit, kurze bzw. lange Dauer der Krankheit zeigten in einzelnen Studien eine Assoziation mit der Compliance bzw. Adherence.

- Aspekte des Behandlungsplans

Die Compliance bzw. Adherence ist negativ assoziiert mit steigender Anzahl täglicher Medikationen (insbesondere, wenn mehr als vier Medikamente gleichzeitig eingenommen werden sollen), bei unquemer Einnahme (z. B. wenn die Behältnisse der Medikamente schwer zu öffnen sind), bei Komplexität der Regime sowie beim Anstieg von Nebenwirkungen und Preisen der Medikamente. Sie ist dagegen bei früher gezeigter Adherence und bei Zufriedenheit mit der Information über die Behandlung positiv mit der Compliance bzw. Adherence assoziiert.

- Charakteristika des Gesundheitssystems

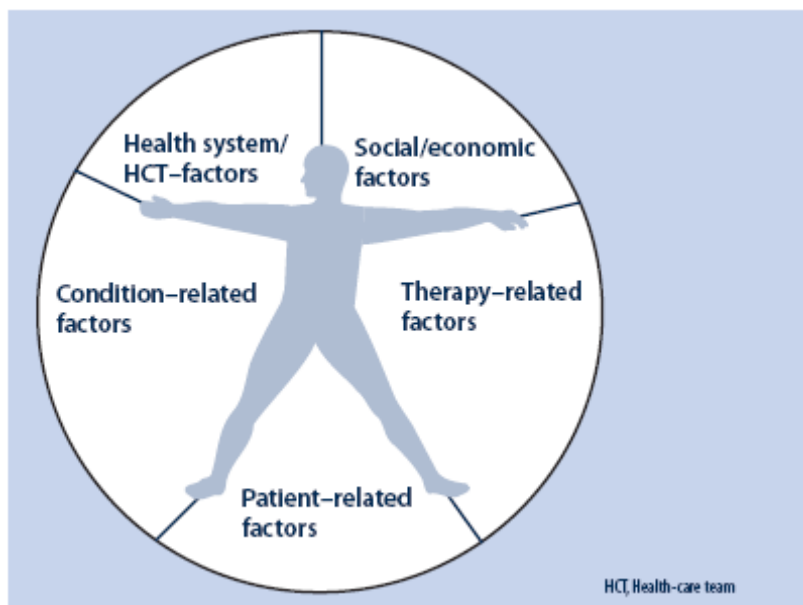
Ein vertrauensvolles, unterstützendes Arzt-Patient-Verhältnis verbesserte in den Studien konsistent die Compliance bzw. Adherence der Patienten. Das Verständnis der Patienten bezüglich der Krankheitszusammenhänge und der Notwendigkeit der Medikation ist ebenfalls positiv mit der Compliance bzw. Adherence assoziiert und kann den „Patientenstärkungserfolg von Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen erklären. Eine Zunahme der Anzahl an Hausbesuchen hatte einen positiven, dagegen aber fehlende Medikamente (z. B. Tabletten ausgegangen) einen negativen Zusammenhang mit der Compliance bzw. Adherence.

Die WHO hat 2003 die Adherence beeinflussenden Faktoren in folgenden fünf Dimensionen zusammengefasst<sup>79</sup>:

- Indikationsbezogene Faktoren (z. B. Depression),
- Therapiebezogene Faktoren (z. B. Nebenwirkungen),
- Patientenbezogene Faktoren (z. B. ihre Kenntnisse, Glauben, Einstellungen und Erwartungen),
- Soziale und ökonomische Faktoren (z. B. schlechtes Bildungsniveau, Arbeitslosigkeit, fehlende soziale Unterstützung) und

- Gesundheitssystem- und Leistungserbringerbezogene Faktoren (z. B. Arzt-Patient-Beziehung, Arbeitsüberlastung, fehlende Kenntnisse und Anreize).

Dabei wurde von der WHO betont, dass patientenbezogene Faktoren, die in der Literatur als überwiegende Ursachen für Non-Adherence diskutiert werden, nur eine von fünf ungefähr gleich relevanten Dimensionen sind.



WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Abbildung 2: Dimensionen der Adherence (nach WHO, englisch)

#### 6.2.4 Medizinische und volkswirtschaftliche Bedeutung der Non-Compliance bzw. Non-Adherence

Sowohl für Industrienationen als auch für Entwicklungsländer stellt die korrekte Anwendung von Arzneimitteln ein bedeutendes Problem dar. Studien haben gezeigt, dass im Allgemeinen – hier gibt es allerdings z. B. krankheitsspezifische Unterschiede - ein Großteil aller verordneten Medikamente nicht eingenommen wird, was eine erhebliche Diskrepanz zwischen dem theoretischen Therapieerfolg und den Ergebnissen der tatsächlich beobachteten Medikamentenanwendung verursacht<sup>54, 79</sup>.

Die WHO schätzt die Compliance bzw. Adherence in entwickelten Ländern mit 50 % ein<sup>79</sup>. In dieser Schätzung wird die Adherence für die Behandlung von Hypertonie mit 51 % (in den USA), von Asthma mit 43 % (in Australien), von Depression mit 40 bis 70 % und von HIV-Behandlungen (HIV = Humanes Immundefizienzvirus) mit 37 bis 83 % angegeben, wobei gute Compliance bzw. Adherence mit verbesserter Wirksamkeit und unzureichende Compliance bzw. Adherence mit erhöhter Morbidität und Mortalität in Verbindung gesetzt wird<sup>79</sup>.

Neben vermindertem Therapieerfolg kann unzureichende Compliance bzw. Adherence zu schwereren Rezidiven, Abhängigkeit (z. B. Diazepam), Absetzungserscheinungen (z. B. Thyroid Hormon-Ersatztherapie), Resistenz (z. B. HIV-Therapie), toxisch bedingten unerwünschten Wirkungen (z. B. Lithium) und gar zu Unfällen führen (z. B. sedative Medikamente<sup>79</sup>).

Hinsichtlich erhöhter Mortalität zeigte eine Metaanalyse von 21 Beobachtungsstudien (46847 Beteiligte) eine signifikante Reduktion der Mortalitätsrate bei guter im Vergleich zu schlechter Adherence, OR = 0,56 (95 %-CI: 0,50; 0,63)<sup>68</sup>.

Die Non-Compliance bzw. Non-Adherence in der Arzneimitteltherapie bewirkt nicht nur einen möglicherweise ausbleibenden Therapieerfolg, sondern kann darüber hinaus gewaltige Kosten im Gesundheitssystem verursachen<sup>41, 74, 79</sup>. Zu den direkten (unmittelbar durch die Krankheit verursachten)

Folgekosten wie z. B. durch Non-Compliance bzw. Non-Adherence verursachte Krankenhausaufenthalte, Notarzteinsätze und weggeworfene Medikamente kommen außerdem noch indirekte Folgekosten (Produktivitätsminderung) für die Gesellschaft, vor allem durch Krankschreibungen und vorzeitige Berentungen, hinzu.

Insgesamt werden die im Gesundheitssystem der USA durch Non-Adherence entstehenden Kosten auf ca. 300 Milliarden USD geschätzt<sup>74</sup>. Je nach Quelle werden in den USA 33 bis 69 % aller medikamentenbedingten Einweisungen ins Krankenhaus durch unzureichende Compliance bzw. Adherence verursacht und resultieren in jährlichen Verlusten von ca. 100 Milliarden USD<sup>54</sup>. Die durch Non-Adherence verursachten stationären Kosten pro Patient werden einer Studie zufolge mit zusätzlich 4700 USD angegeben, die durch Non-Adherence verursachten Gesamtkosten lagen bei über 9400 USD<sup>74</sup>.

In Deutschland werden die direkten und indirekten medizinischen Kosten, die durch mangelnde Compliance bei der Medikamenteneinnahme entstehen, jährlich auf bis zu 10 Milliarden Euro geschätzt, ca. 13 % aller Krankheitskosten. Sie liegen damit in der Größenordnung der Ausgaben für große Volkskrankheiten wie etwa die koronare Herzkrankheit<sup>75</sup>. Die Gesamtkosten der Non-Compliance bzw. Non-Adherence wurden bei diesen Schätzungen im Sinn des Ansatzes der Opportunitätskosten erhoben, d. h. es werden die Kosten berechnet, die möglicherweise vermieden worden wären, wenn eine vollständige Compliance bzw. Adherence vorgelegen hätte. Genauere Angaben zu den Kosten der Non-Compliance bzw. Non-Adherence in Deutschland fehlen allerdings.

Die Krankheitslast der chronischen Erkrankungen soll durch den demographische Wandel bis 2020 weiter steigen, wodurch vermutlich auch die Adherence-Problematik zunehmen wird<sup>79</sup>. Durch bessere Compliance bzw. Adherence und dementsprechend wirksamere Therapien könnten nicht nur Gesundheitsausgaben eingespart werden, sondern auch in Forschung investierten Ressourcen gespart bzw. effizienter, d. h. für die Entwicklung wirksamerer und sichererer Medikamente oder für die Behandlung „vernachlässigter“ Indikationen, eingesetzt werden<sup>79</sup>.

### 6.2.5 Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence

Es werden verschiedene Methoden zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence eingesetzt. Entsprechend den fünf Dimensionen der Adherence (Indikation, Therapie, Patienten, Sozioökonomie und Gesundheitssystem) können die Maßnahmen zur Steigerung auf einzelne dieser Dimensionen gerichtet werden<sup>79</sup>.

- Auf die Indikationen gerichtete Interventionen: z. B. Identifikation und Behandlung von Compliance bzw. Adherence beeinflussenden Komorbiditäten (Depression, Gastritis).
- Auf die Therapie gerichtete Interventionen: z. B. Auswahl der adäquaten Darreichungsform, Medikamentenverpackung, Reduktion der täglichen Einnahmezeitpunkte, Entwicklung von Medikamenten mit verbessertem Nebenwirkungsprofil.
- Auf den Patienten gerichtete Interventionen: Maßnahmen zur Verbesserung des Patientenwissens, der Motivation und der Fähigkeiten, seine Krankheit positiv zu beeinflussen (Patientenschulung, Bildung, Beratung etc.) sowie Erinnerungen (Alarmer, Kalender, Briefe, Prospekte, Anrufe, E-Mails etc.).
- Auf sozioökonomische Aspekte gerichtete Interventionen: z. B. soziale Unterstützung (Verwandte, Selbsthilfegruppe), Senkung des Preises bzw. der Zuzahlung für Medikamente, Ausweitung der Gesundheitsbildung, Vereinfachung des Zugangs zu medizinischen Leistungen.
- Auf das Gesundheitssystem gerichtete Interventionen: z. B. Verbesserung der Arzt-Patient-Beziehung, ärztliche Fortbildungen hinsichtlich Adherence steigernden Maßnahmen, Schaffung finanzieller Anreize sowie Abbau von Arbeitsüberlastung für die Leistungserbringer zur Durchführung von Compliance bzw. Adherence steigernden Maßnahmen.

Hier werden nur einzelne Beispiele dieser Interventionen präsentiert. Eine vollständige Auflistung aller Interventionen kann aufgrund deren Vielfältigkeit im Rahmen des vorliegenden Berichts nicht erstellt werden.

Auf Therapieregime gerichtete Interventionen (Veränderung der Einnahmezeitpunkte etc.) und auf Patienten gerichtete Interventionen in Form von Erinnerungen (Alarmer, Anrufe etc.) sind bei gegebenem Einverständnis mit der verschriebenen Therapie Interventionen mit geringen Anforderungen bezüglich einer Verhaltensänderung. Einige weitere der oben genannten Interventionen zielen dagegen darauf ab, das Verhalten der Patienten, ihres umgebenden Personenkreises oder auch der Leistungserbringer stärker zu beeinflussen (z. B. regelmäßig Sport treiben). Im Hintergrund der auf das Verhalten wirkenden Interventionen stehen verschiedene Theorien (Motivation zur Änderung, Fishbeins Theorie der Handlungsveranlassung, Grad der Selbstkontrolle, Modell der Gesundheitsüberzeugung etc.<sup>45</sup>), deren einzelne Erläuterungen den Rahmen dieses HTA-Berichts sprengen würden.

Primär auf Verhaltensänderung gerichtete Interventionen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence können durch verschiedene Leistungserbringer wie Ärzte, Krankenschwestern, Pharmazeuten und anderes Fachpersonal durchgeführt werden. Es können dabei verbale (direkt ausgesprochene, telefonische sowie auf einen Datenträger aufgezeichnete) und schriftliche (Infoblätter, Prospekte, Broschüren, E-Mails) Zugangswege genutzt werden.

Interventionen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence können auf eine oder gleichzeitig mehrere der oben genannten Dimensionen (z. B. auf Patientenverhalten und Medikamente) gerichtet sein; zudem können sie in einmalige und mehrmalige Interventionen unterteilt werden. Oft werden mehrere Interventionen kombiniert und in speziellen, zum Teil sehr komplizierten Programmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence zusammengefasst.

Laut WHO sollen Maßnahmen zur Steigerung der Compliance bzw. Adherence auf alle Dimensionen zielen<sup>79</sup>. Meistens wurden in den Studien nach Angaben der WHO bislang patientengerichtete Interventionen untersucht und bewertet<sup>79</sup>.

## **6.3 Fragestellungen**

### **6.3.1 Medizinische Bewertung**

Die medizinische Bewertung soll folgende Frage beantworten:

- Welche Strategien zur Beeinflussung der Compliance bzw. Adherence bei der medikamentösen Therapie gibt es, die den Therapieerfolg verbessern? Wie effizient sind diese Strategien im Hinblick auf den Therapieerfolg?

### **6.3.2 Gesundheitsökonomische Bewertung**

Die gesundheitsökonomische Bewertung soll folgende Frage beantworten:

- Wie ist die Kosten-Nutzen-Relation der Strategien zur Beeinflussung der Compliance bzw. Adherence mit Verbesserung des Therapieerfolgs bei der medikamentösen Therapie?

### **6.3.3 Ethische, soziale und juristische Bewertung**

Die ethisch-soziale und juristische Bewertung soll folgende Frage beantworten:

- Welche ethisch-sozialen und juristischen Implikationen sind beim Einsatz der Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen mit Verbesserung des Therapieerfolgs bei der medikamentösen Therapie zu beachten?

## 6.4 Medizinische Bewertung

### 6.4.1 Methodik

#### 6.4.1.1 Informationsquellen und Recherchestrategie

Die Literaturrecherche wurde in den medizinischen elektronischen Datenbanken von der DAHTA@DIMDI nach Absprache der Suchstrategie mit den Autoren durchgeführt. Folgende spezielle Datenbanken für HTA-Berichte und systematische Übersichtsarbeiten wurden durchsucht: DAHTA, INAHTA, die NHS-EED Datenbank (NHSEED), die NHS-CRD-DARE Datenbank (CDAR94) und die Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93). In den weiteren medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE (ME00), EMBASE (EM00), EMBASE Alert (EA08), SciSearch (IS90), Social SciSearch (IN73), BIOSIS (BA90), AMED (CB85), MEDIKAT (MK77), Global Health (AZ72), ETHMED (ED93), SOMED (SM78), CAB Abstracts (CV72), CCMed (CC00), GMS (GA03), Cochrane Library Central (CCTR93) sowie in den Datenbanken des Deutschen Ärzteblatts (AR96), des Karger- (KR03), des Kluwer- (KL97), des Springer - (SP97 und SPPP) und des Thieme-Verlages (TV01) wurde die Literaturrecherche auf die Jahre ab 2002 sowie auf die Sprachen Deutsch und Englisch beschränkt. Die Literaturrecherche wurde mit dem grips-open-Kommandomodus und nach den geltenden Anforderungen der DAHTA@DIMDI<sup>21</sup> vorgenommen.

Entsprechend den Anforderungen der DAHTA@DIMDI wurde die Literaturrecherche dokumentiert (Auswahl von Datenbanken, Suchbegriffe, Beschreibung der Suchstrategie und der Booleschen Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse). Alle Literaturangaben wurden elektronisch gespeichert. Die von der DAHTA@DIMDI durchsuchten Datenbanken, verwendeten Suchstrategien und die Anzahl der jeweiligen Treffer sind detailliert im Anhang aufgelistet.

#### 6.4.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Um die Nachvollziehbarkeit zu gewährleisten, wurden in die Bewertung nach Vorgaben der DAHTA@DIMDI<sup>21</sup> ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Bewertung der Literaturrecherche erfolgte in drei Schritten. In der ersten Sichtung wurden ausschließlich Titel der Literaturstellen analysiert, in der zweiten Sichtung die Zusammenfassungen und in der dritten Sichtung die vollständigen Publikationen. Zwei unabhängige Reviewer waren bei der Selektion der relevanten Publikationen beteiligt.

Bei den ersten beiden Sichtungen wurden Literaturstellen zur medizinischen Bewertung nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn sicher zumindest eines der folgenden Merkmale in der Publikation festgestellt werden konnte:

- a) Es handelt sich in der Publikation primär nicht um eine Evaluation von zumindest einer oder mehrerer Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen.
- b) Es handelte sich bei der Publikation nicht um eine systematische Übersichtsarbeit.

Bei der dritten Sichtung (Volltexte) wurden ausschließlich systematische Übersichten auf der Basis von randomisierten kontrollierten Studien (RCT) in die Bewertung einbezogen, die primär Compliance bzw. Adherence fördernde Maßnahmen mit keiner Intervention oder diese fördernde Maßnahmen untereinander verglichen. Außerdem sollen in den Übersichten Effekte dieser Compliance bzw. Adherence fördernde Maßnahmen auf ihren Therapieerfolg hin betrachtet werden.

Da bei der vorläufigen Recherche eine relevante Übersichtsarbeit ohne Einschränkung der Indikationen mit einer systematischen Literaturrecherche bis September 2004 gefunden wurde (Basisübersichtsarbeit), wurden systematische Übersichten mit früherem Datum der Literaturrecherche bei der Analyse nicht berücksichtigt (alle diese Publikationen bezogen sich außerdem nur auf eingeschränkte Patientengruppen bzw. Interventionen).

In zwei systematischen Übersichten jeweils mit Literaturrecherchedatum nach September 2004 und mit Einschränkung der Indikationen (eine zur antiretroviralen Therapie und eine zu hormonalen Kontrazeptiva) wurden insgesamt fünf neue RCT berücksichtigt (vier zu antiretroviraler Therapie und ein RCT zu hormonalen Kontrazeptiva). Nur ein RCT dieser fünf genügte allen Kriterien zum Einschluss in die Bewertung entsprechend der oben genannten Basisübersichtsarbeit (Follow-up über

sechs Monate, über 80 % Patientenanteil im Follow-up, parallele Betrachtung klinisch-relevanter Endpunkte). Wegen den zu erwarteten geringfügigen Zusatzinformationen (nur eine neue relevante Studie) und um die Bewertung einheitlich zu halten (nur auf der Basis von systematischen Übersichten), wurde entschieden, diesen einen RCT nicht zu berücksichtigen.

### 6.4.1.3 Informationssynthese

Die in der einbezogenen systematischen Übersichtsarbeit bewerteten RCT wurden nach Indikationsbereichen aufgeteilt. Studienpopulation, Technologien und Ergebnisse dieser Studien wurden tabellarisch dargestellt.

Da der Begriff Adherence in der systematischen Übersichtsarbeit dem Terminus der Compliance gleich gesetzt wird, ist es unklar, in welchen der einbezogenen Publikationen die therapeutischen Anweisungen und Strategien auf die Möglichkeit und Wünsche des Patienten abgestimmt wurden und in welchen nicht. Deswegen wird in dem vorliegenden Bericht bei der Studienbeschreibung der Begriff Compliance verwendet, sofern keine expliziten Angaben zur Abstimmung der Interventionen mit den betroffenen Patienten in der systematischen Übersicht vorhanden waren.

Die Informationssynthese erfolgte ausschließlich deskriptiv. Studienpopulationen, Technologien und Ergebnisse der Studien mit signifikanten klinischen Ergebnissen wurden beschrieben, die Geheimhaltung der Patientenzuteilung in die Studienarme in diesen RCT und präsentierte Studienergebnisse wurden bewertet. Eine quantitative Informationssynthese der Studienergebnisse konnte bei der gegebenen Datenlage (unterschiedliche Messinstrumente der Compliance bzw. Adherence und unterschiedliche untersuchte klinische Endpunkte in den Studien) nicht durchgeführt werden.

## 6.4.2 Ergebnisse

### 6.4.2.1 Ergebnisse der quantitativen Recherche

Die Literaturrecherche der DAHTA@DIMDI fand im Januar 2007 statt und ergab 1569 Treffer. Es wurden insgesamt 1569 Titel und 108 Zusammenfassungen durchgesehen. 74 Publikationen wurden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt und eine systematische Übersichtsarbeit mit Angaben für 57 RCT in die Bewertung einbezogen (s. Tabelle 1). Weitere im Volltext durchgesehene Publikationen, davon mehrere systematische Übersichten über Compliance bzw. Adherence fördernde Maßnahmen bei verschiedenen Indikationen ohne definierte Betrachtung des Effekts dieser Maßnahmen auf den Therapieerfolg, wurden aus der Bewertung ausgeschlossen. Genaue Gründe für den Ausschluss dieser Publikationen sind in der Tabelle 2 angegeben.

**Tabelle 1: Ergebnisse der Literaturrecherche zur medizinischen Bewertung**

		<b>N Treffer</b>
Literaturrecherche des DIMDI		
	Medizinische HTA-Berichte	1419
	Medizinische Publikationen	150
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)		
	Medizinische HTA-Berichte	1419
	Medizinische Publikationen	150
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)		
	Medizinische HTA-Berichte	46*
	Medizinische Publikationen	62
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung)		
	Medizinische HTA-Berichte	46
	Medizinische Publikationen	28
		<b>N Publikationen</b>
Durchgesehene Publikationen im Volltext (3. Sichtung)		74
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Volltexts		73
<b>Insgesamt eingeschlossen</b>		<b>1</b>

DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. HTA = Health Technology Assessment.  
N = Anzahl. \* - Für einige ausgewählte Treffer fehlten Zusammenfassungen.

Tabelle 2: Gründe für Ausschluss der Publikationen

Referenz	Ausschlussgrund*
N. N. 2003 <sup>1</sup>	Zeitschrift beim DIMDI nicht vorhanden
N. N. 2005 <sup>2</sup>	Keine Übersichtsarbeit – Kurzmitteilung
N. N. 2005 <sup>3</sup>	Keine Übersichtsarbeit – Kurzmitteilung
Banning 2004 <sup>6</sup>	Nicht-systematische Übersicht (Schwerpunkt: alte Menschen)
Banning 2004 <sup>5</sup>	Nicht-systematische Übersicht (Schwerpunkt: alte Menschen)
Bennett and Glasziou 2003 <sup>8</sup>	Recherche 04 / 2002 (Schwerpunkt: computerisierte Erinnerung und Rückmeldung)
Bennett et al. 2003 <sup>7</sup>	Keine Übersichtsarbeit - Primärstudie
Bennett et al. 2005 <sup>9</sup>	Keine Übersichtsarbeit - Primärstudie
Bergman-Evans 2006 <sup>10</sup>	Nicht-systematische Übersicht (Schwerpunkt: alte Menschen)
Butz 2006 <sup>12</sup>	Nicht-systematische Übersicht (Schwerpunkt: Kinder)
Byrne et al. 2006 <sup>13</sup>	Nicht-systematische Übersicht (Schwerpunkt: seelische Krankheiten)
Ebrahim 2000 <sup>25</sup>	Doppelter Treffer zu Ebrahim 1998 <sup>26</sup>
Giuffrida 2000 <sup>30</sup>	Recherche bis 1997 (Schwerpunkt: finanzielle Anreize)
Cramer 2000 <sup>21</sup>	Keine Bewertung von Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen (Folgen sporadischer Therapie)
Parsons 2001 <sup>58</sup>	Recherche bis 1999 (Schwerpunkt: antipsychotische Medikation)
Levin 2001 <sup>47</sup>	Recherche bis 1995 (Schwerpunkt: übliche Vorsichtsmaßnahmen)
Cockburn 2001 <sup>18</sup>	Recherche bis 1996 (Schwerpunkt: Herzgefäßerkrankungen)
Morrison 2002 <sup>51</sup>	Recherche bis 1999 (Schwerpunkt: antihypertensive Therapie)
Munizza 2003 <sup>53</sup>	Recherche bis 1999 (Schwerpunkt: Depression)
Dolder et al. 2004 <sup>24</sup>	Recherche bis 2001 (Schwerpunkt: antipsychotische Medikation)
Chen et al. 2004 <sup>14</sup>	Recherche bis 2002 (Schwerpunkt: Sichelzellanämie)
Zygmunt et al. 2004 <sup>80</sup>	Recherche bis 2000 (Schwerpunkt: Schizophrenie)
Peterson et al. 2004 <sup>59</sup>	Recherche bis 2000 (kein Schwerpunkt, nur Abstract vorhanden)
Iskedjian et al. 2005 <sup>43</sup>	Recherche bis 1998 (Schwerpunkt: Dosisverteilung)
Nose et al. 2005 <sup>56</sup>	Recherchedatum unklar, letzte Studie von 1999, publiziert 2003 (Schwerpunkt: Psychose)
Fischbach et al. 2006 <sup>28</sup>	Keine Bewertung von Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen (Effekte der Helicobacter pylori Eradikationstherapie)
Amico et al. 2006 <sup>4</sup>	Keine neu publizierten RCT im Vergleich zu Haynes et al. 2005 <sup>36</sup> und keine Bewertung klinischer Endpunkte (Schwerpunkt: antiretrovirale Therapie; Recherche 12 / 2004)
Eijken et al. 2006 <sup>27</sup>	Doppelte Treffer zu van Eijken et al. 2003 <sup>71</sup> (nur Abstract vorhanden)
Nose and Barbui 2006 <sup>55</sup>	Publikation wie Nose et al. 2005 <sup>56</sup> , allerdings auf Italienisch
Connor et al. 2006 <sup>19</sup>	Recherche 05 / 2003 (Schwerpunkt: verschiedene Medikamentendosierungen)
Cote and Godin 2006 <sup>20</sup>	Recherchedatum unklar, zur Publikation angenommen bereits im Juli 2004 (Schwerpunkt: antiretrovirale Therapie)
Chewning 2006 <sup>15</sup>	Keine Übersichtsarbeit – Kommentar
Chue et al. 2005 <sup>16</sup>	Keine Bewertung von Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen (Effekt der Compliance auf Kosten und Wirksamkeit der Risperidon-Therapie in Kanada)
Cleemput et al. 2002 <sup>17</sup>	Keine Bewertung von Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen (Ökonomie der Non-Compliance)
Ebrahim 1998 <sup>26</sup>	Keine eigene Bewertung von Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen (Verweis auf Haynes et al. 1998 <sup>32</sup> ; Schwerpunkt: arterielle Hypertonie und Schlaganfallprävention, Recherche 07 / 1996)
Frankel et al. 1999 <sup>29</sup>	Keine Übersichtsarbeit – Primärstudie



Fortsetzung Tabelle 2: Gründe für Ausschluss der Publikationen

Referenz	Ausschlussgrund*
Goldie et al. 2003 <sup>31</sup>	Keine Übersichtsarbeit – Primärstudie
Halpern et al. 2006 <sup>32</sup>	Recherchedatum unklar, letzte Studie von 2004. Keine neue relevante RCT im Vergleich zu Haynes et al 2005 <sup>36</sup> (Schwerpunkt: Hormonale Kontrazeptiva)
Haynes et al. 2002 <sup>34</sup>	Alte Version der Übersichtsarbeit Haynes et al 2005 <sup>36</sup> (Literaturrecherche bis August 2001)
Haynes et al. 2002 <sup>35</sup>	Nicht-systematische Übersicht (kein Schwerpunkt)
Haynes et al. 2005 <sup>37</sup>	Doppelte Treffer zu Haynes et al 2005 <sup>36</sup>
Healey et al. 1998 <sup>38</sup>	Keine Übersichtsarbeit - Primärstudie, Ökonomie
Heneghan et al. 2006 <sup>39</sup>	Keine neu publizierten RCT im Vergleich zu Haynes et al. 2005 <sup>36</sup> (Schwerpunkt: Erinnerungspackungen mit Datum bzw. Zeit der Medikamenteneinnahme für langfristige Medikation; Recherche: 01.09.2004)
Higgins et al. 1999 <sup>40</sup>	Keine Übersichtsarbeit - Primärstudie, Guideline
Higgins and Regan 2004 <sup>41</sup>	Recherche: 10 / 2002 (Schwerpunkt: alte Menschen)
Keeler et al. 1999 <sup>44</sup>	Keine Übersichtsarbeit - Primärstudie, Ökonomie
Kim et al. 2006 <sup>45</sup>	Keine Übersichtsarbeit – Primärstudie
Krueger et al. 2005 <sup>46</sup>	Keine Betrachtung der klinischen Endpunkte (kein Schwerpunkt; Recherche bis 2004)
McCombs et al. 2004 <sup>48</sup>	Keine Übersichtsarbeit – Primärstudie
McDonald et al. 2002 <sup>49</sup>	Alte Version der Übersichtsarbeit Haynes et al 2005 <sup>36</sup> (Literaturrecherche bis 08 / 2001)
McIntosh et al. 2006 <sup>50</sup>	Recherchedatum unklar, letzte Studie von 2003 (Schwerpunkt: Schizophrenie)
Mortimer et al. 2003 <sup>52</sup>	Keine Übersichtsarbeit - Primärstudie, Ökonomie
Murray et al. 2004 <sup>54</sup>	Keine Bewertung von Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen (konzeptionelle Rahmenbedingungen)
Osterberg and Blaschke 2005 <sup>57</sup>	Nicht-systematische Übersicht (Thema: Adherence zur Medikation)
Pickett et al. 2002 <sup>60</sup>	Keine Übersichtsarbeit – Primärstudie
Piecoro et al. 2001 <sup>61</sup>	Keine Übersichtsarbeit - Primärstudie, Ökonomie
Rueda et al. 2006 <sup>62</sup>	Nur 1 neuer relevanter RCT im Vergleich zu Haynes et al. 2005 <sup>36</sup> (Schwerpunkt: antiretrovirale Therapie; Recherche: 05 / 2005)
Sanz 2003 <sup>63</sup>	Nicht-systematische Übersicht (Schwerpunkt: Kinder)
Scalera et al. 2002 <sup>64</sup>	Nicht-systematische Übersicht (Schwerpunkt: antiretrovirale Therapie)
Schedlbauer et al. 2004 <sup>65</sup>	Recherche 02 / 2003 (Schwerpunkt: Lipidsenkung)
Schroeder et al. 2004 <sup>66</sup>	Recherche 04 / 2002 (Schwerpunkt: arterielle Hypertonie)
Shiffman et al. 2000 <sup>67</sup>	Keine Übersichtsarbeit – Primärstudie
Simon and Gurwitz 2003 <sup>68</sup>	Nicht-systematische Übersicht (Schwerpunkt: alte Menschen)
Simpson et al. 2006 <sup>69</sup>	Keine Bewertung von Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen (Zusammenhang von Compliance und Mortalität)
Thompson 1997 <sup>70</sup>	Keine Übersichtsarbeit – Primärstudie
Van Eijken et al. 2003 <sup>71</sup>	Recherche bis 2001 (Schwerpunkt: alte Menschen)
Vermeire et al. 2005 <sup>72</sup>	Recherche 11 / 2002 (Schwerpunkt: Diabetes mellitus)
Vik et al. 2004 <sup>73</sup>	Recherche 12 / 2002 (Schwerpunkt: alte Menschen)
Vlasnik et al. 2005 <sup>74</sup>	Nicht-systematische Übersicht (kein Schwerpunkt)
Vlasnik et al. 2005 <sup>75</sup>	Nicht-systematische Übersicht (Compliance beeinflussende Faktoren)
Volmink and Garner 2000 <sup>76</sup>	Publikation 2000, zurückgezogen (Schwerpunkt: Tuberkulose)
White et al. 2003 <sup>77</sup>	Keine Übersichtsarbeit - Primärstudie, Ökonomie
Winnick et al. 2005 <sup>78</sup>	Nicht-systematische Übersicht (Schwerpunkt: Kinder)

DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. HTA = Health Technology Assessment.  
RCT = randomisierte kontrollierte Studie.

\* = In Klammern wird zur Information das Thema bzw. der Schwerpunkt der Arbeit angegeben (kein Ausschlussgrund).

#### **6.4.2.2 Beschreibung der einbezogenen Übersichtsarbeit**

Haynes, RB; Yao, X; Degani, A; Kripalani, S; Garg, A; McDonald, HP: „Interventions for enhancing medication adherence“. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2007*<sup>35</sup>.

##### **Fragestellung**

Zusammenfassung der Ergebnisse aller RCT ohne „Confounding“, die Compliance bzw. Adherence fördernde Maßnahmen sowohl in Bezug auf Compliance bzw. Adherence als auch auf Therapieeffekte untersuchten.

##### **Literaturrecherche**

Eine systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE, CINAHL, PsycINFO, SOCIOFILE, IPA (International Pharmaceutical Abstracts), Cochrane Library und EMBASE zuletzt am 30. September 2004 als Update zu vorherigen Recherchen durchgeführt (Angaben zur Suchstrategie in der Publikation vorhanden, vorherige Recherchen am 1. September 1993, 12. Dezember 1993, 1. Juni 1994, 30. Juni 1995, 28. Februar 1997, 31. Juli 1998 und 15. August 2001).

Es wurden außerdem zur Identifikation von weiteren Studien die Studienautoren in 1994, 1997, 1998 und zuletzt in 2001 kontaktiert.

##### **Methodik der Berichterstellung und Informationssynthese**

Die Volltexte der Publikationen wurden unabhängig von zwei Reviewern durchgeschaut und selektiert. Die Studiendaten zum Studiendesign, zur Population, zu den verglichenen Technologien und Ergebnissen wurden von einem Reviewer extrahiert. Die extrahierten Daten wurden zumindest von einem weiteren Reviewer bestätigt. Die Geheimhaltung der Patientenzuteilung in die Interventionsgruppen in den Studien wurde bewertet. Es wurde keine quantitative Informationssynthese der Studien durchgeführt, die Informationssynthese erfolgte ausschließlich deskriptiv.

##### **Berücksichtigte Studien**

Einbezogen wurden alle RCT ohne „Confounding“, die Compliance bzw. Adherence fördernde Maßnahmen hinsichtlich der Medikamenteneinnahme sowohl in Bezug auf Compliance bzw. Adherence als auch auf Therapieeffekte untersuchten. In diesen Studien sollten Ergebnisse für mindestens 80 % der Patienten im Follow-up sowie ein zumindest 6-monatiger Follow-up für Studien mit signifikanten klinischen Ergebnissen präsentiert werden. Es wurden insgesamt 57 RCT mit 67 untersuchten Interventionen in die Bewertung einbezogen.

##### **Beschriebene Studienparameter**

Folgende Parameter wurden für die einzelnen eingeschlossenen Studien konsequent nach vorgegebenem Schema beschrieben:

- Methodik: Randomisierungsverfahren, Bewertung der Geheimhaltung der Patientenzuteilung in die Studienarme
- Patienten: Wichtigste Angaben zu Patientenpopulationen
- Interventionen: Ausführliche Angaben zu den angewendeten Interventionen
- Endpunkte: Compliance-Rate und zugehörige Messmethode, klinische Endpunkte mit zugehöriger Variabilität, sowie statistische Signifikanz der Ergebnisunterschiede zwischen den Gruppen
- Anmerkungen der Autoren

### Untersuchte Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance bzw. Adherence

Folgende Maßnahmen bzw. Strategien zur Verbesserung der Compliance unter Berücksichtigung des Therapieerfolges wurden in den einbezogenen klinischen Studien bewertet:

- Bessere Unterweisung der Patienten (durch mündliches, schriftliches und visuelles Material) und programmiertes Lernen
- Beratung über Krankheit, Wichtigkeit der Therapie und Compliance, mögliche Nebenwirkungen sowie „Empowerment“-Kurse (Kurse zur Stärkung der eigenen Kräfte).
- Automatisierte telefonische und computergestützte Patientenbeobachtung (Monitoring) und -beratung
- Manuelle telefonische Verlaufskontrolle
- Familientherapie
- Maßnahmen zur Erhöhung des Einnahmekomforts (zu Hause oder am Arbeitsplatz)
- Vereinfachung der Dosierung
- Stärkere Einbeziehung von Patienten in die Behandlung durch Selbstkontrolle verschiedener Gesundheitsparameter
- Erinnerungen, Anpassung der Interventionen an tägliche Gewohnheiten
- Spezielle Erinnerungsverpackungen
- Dosisverteilungseinheiten und Einnahmeplan
- Einnahme- und Nachfüllerinnerungen
- Patientenstärkung und Belohnung für verbesserte Adherence und Therapieerfolg
- Verschiedene Arzneiformen (z. B. Tabletten vs. Sirup)
- Kriseninterventionen bei Bedarf (z. B. beim versuchtem Selbstmord, aggressivem und destruktivem Verhalten)
- Unmittelbare Kontrolle der Medikamenteneinnahme (durch Fachpersonal oder Familienmitglieder)
- Gesundheitsbetreuung durch Laien
- Umfangreiche pharmazeutische Betreuungsleistungen
- Psychologische Therapie, z. B. kognitive Verhaltenstherapie

Insgesamt 31 von 67 untersuchten Interventionen in 57 einbezogenen Studien zeigten eine signifikante Verbesserung der Compliance bzw. Adherence und 22 Interventionen zeigten eine signifikante Verbesserung in den klinischen Endpunkten. Ergebnisse für den jeweiligen Indikationsbereich werden getrennt präsentiert (s. u.).

#### 6.4.2.3 Ergebnisse der einzelnen Maßnahmen

Im Weiteren werden einzelne Compliance bzw. Adherence fördernde Interventionen, die in der vorher genannten Übersicht<sup>35</sup> betrachtet wurden, beschrieben. Um nicht-signifikante Studienergebnisse nicht als Nachweis der Nullhypothese (fehlende Wirkung) überzubewerten, werden hier nur Maßnahmen mit signifikanten Ergebnissen erwähnt. Eine kurze Übersicht aller Interventionen findet sich in den Tabellen.

##### 6.4.2.3.1 Maßnahmen bei Kurzzeittherapie

Es wurden acht RCT mit neun berücksichtigten Interventionen bei Kurzzeittherapie in die Bewertung einbezogen (drei RCT für die Behandlung von *Helicobacter pylori* Infektionen, zwei RCT für die akute Behandlung mit Antibiotika bei Erwachsenen und ein RCT bei Kindern, ein RCT für die Behandlung von Malaria bei Kindern und ein RCT für die Therapie des saisonbedingten Asthmas und allergischer Rhinitis, Tabelle 3).

Vier Interventionen in drei RCT zeigten sowohl eine signifikante Verbesserung der Compliance als auch einen signifikanten Effekt auf den Therapieerfolg, eine weitere Intervention (in einem weiteren RCT) nur eine signifikante Verbesserung der Compliance.

Die spezifische Beratung der Eltern von ein- bis 15-jährigen Kindern bezüglich der Wichtigkeit der korrekten zehntägigen Einnahme von Penicillin bei Streptokokken-Pharyngitis mit Aushändigung einer schriftlichen Unterweisung wies eine signifikante Verbesserung der Compliance (gemessen wurde die antibakterielle Aktivität mittels eines Urintests) und des Therapieerfolgs (definiert als Kulturwachstum neun Tage sowie drei und sechs Wochen nach der Behandlung) im Vergleich zur üblichen Elternunterweisung ohne Aushändigung einer schriftlichen Unterweisung auf. Diese Ergebnisse stammen aus einem RCT von 1972. Die Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen war für die Autoren der systematischen Übersichtsarbeit aus der Studienbeschreibung unklar und es gab keine Hinweise in der Studie über eine Verblindung der Ergebnismessung.

In einem anderen RCT (von 2002) waren bei *Helicobacter pylori* positiven Patienten mit geplanter einwöchiger ambulanter Dreimedikamententherapie die Beratung durch einen Klinikpharmazeuten mit Aufklärung über Erkrankung, Therapie und Wichtigkeit der Compliance (Dauer: ca. 9,5 Minuten), Aushändigung einer Informationsbroschüre und eines Tagebuchs zur Compliance sowie anschließendem telefonischem Anruf zum Zweck der Beratung drei Tage nach dem Behandlungsanfang signifikant wirksamer hinsichtlich der Verbesserung der Compliance (gemessen durch Tablettenzählung) und des Therapieerfolgs (identifiziert durch Harnstoff-Atemtest) verglichen mit der Kontrollgruppe ohne diese Maßnahmen. Die Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen wurde von den Autoren der systematischen Übersicht als adäquat eingestuft. (Anmerkung: In zwei weiteren RCT zur Behandlung von *Helicobacter pylori* war die Compliance bereits in den Kontrollgruppen sehr hoch).

Ein Kurztraining mit Aushändigung einer schriftlichen Unterweisung zur Anwendung eines Sprays sowohl mit als auch ohne zusätzlichen einstündigen Unterricht (Diavortrag über Erkrankung und Therapie durch einen erfahrenen Allergologen) zeigte bei Patienten mit Pollenallergie, die zur achtwöchigen Behandlung mit Mometazonfuroat-Spray eingewiesen wurden, eine signifikante Verbesserung der Compliance (gemessen durch Patientenselbstschätzung) und des Therapieerfolgs (definiert durch signifikant seltenere Asthmasymptomatik und signifikant seltenere Anwendung von Bronchodilatoren als Notfallmedikation) im Vergleich zur alleinigen Herstellerinformation. Diese Ergebnisse stammen aus einem RCT von 2001. Die Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen war für die Autoren der systematischen Übersicht aus der Studienbeschreibung unklar.

In einem weiteren RCT (von 2001) wies die Anwendung eines vorgepackten Medikamentenbehälters mit wasserlöslichen Chloroquin-Tabletten bei der Malariabehandlung bei von bis zu fünf Jahre alten Kindern eine bessere Compliance auf als die Behandlung mit Chloroquin-Sirup; es zeigte sich aber kein Effekt auf den Therapieerfolg. Die schlechtere Compliance bei Sirupgabe wurde von den Autoren durch Überdosierung des Sirups seitens der Eltern erklärt. Es wurde keine Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen verwendet.

**Tabelle 3: Maßnahmen bei Kurzzeittherapie**

<b>Patienten</b>	<b>Technologien</b>	<b>Ergebnisse</b>
Kinder mit Streptokokken Pharyngitis und Verordnung von 10-tägiger Behandlung mit Penicillin. Patientenalter unter 15 Jahre	- Spezifische Elternberatung über die Wichtigkeit der 10-tägigen Einnahme von Penicillin bei Streptokokken Pharyngitis mit schriftlichen Instruktionen (n = 100) - Normale Elternunterweisung (Fragen beantwortet) ohne schriftliche Instruktionen (n = 100)	Signifikante Effekte auf Compliance (Urintest) und Therapieerfolg (Kulturwachstum) für spezifische Beratung mit Fragenbeantwortung und schriftlichen Instruktionen
Patienten mit Akuterkrankungen und Verordnung von Behandlung mit Erythromycin, Patientenalter über 18 Jahre	- Beratung über Nebenwirkungen des Medikaments (n = 50) - Keine Beratung (n = 48)	Kein Nachteil hinsichtlich Compliance und Nebenwirkungen

Fortsetzung Tabelle 3: Maßnahmen bei Kurzzeittherapie

Patienten	Technologien	Ergebnisse
Helicobacter pylori positive Patienten mit Verordnung von 10-tägiger Therapie mit 3 Medikamenten (Omeprazol, Amoxicillin, Metronidazol), Patientenalter über 18 Jahre	- Medikamentenabgabe in Medikamentendispenser sowie nach dem Medikamenteneinnahmeplan (n = 60) - Keine Medikamentenabgabe in Medikamentendispenser und -einnahmeplan (n = 59)	Kein Effekt auf Compliance (hoch in beiden Gruppen) und Therapieerfolg
Helicobacter pylori positive Patienten mit Verordnung von 7-tägiger Therapie mit 4 Medikamenten (Omeprazol, Bismut subsalicylat, Metronidazol, Tetrazyklin-Hydrochlorid)	- Gründliche Beratung (15 Min.) durch Klinikpharmazeuten über Erkrankung, antibakterielle Standardtherapie und Telefonanruf zur Überprüfung der Compliance 2-3 Tage nach Behandlungsbeginn (n = 163) - Weniger gründliche Beratung (5 Min.) und kein Anruf (n = 162)	Kein Effekt auf Compliance (hoch in beiden Gruppen) und Therapieerfolg
Helicobacter pylori positive Patienten mit Verordnung von 7-tägiger Therapie mit 3 Medikamenten (Lansoprazol, Amoxicillin, Clarithromycin)	- Beratung durch Klinikpharmazeuten über Erkrankung, Therapie und Wichtigkeit der Compliance, Aushändigung der Informationsbroschüre und des Compliance-Tagesbuchs sowie Telefonanruf zum Zweck der Beratung 3 Tage nach dem Behandlungsanfang (n = 38) - Keine Beratung, keine Aushändigung der Informationsbroschüre und des Compliance-Tagesbuchs sowie kein Anruf (n = 38)	Verbesserung der Compliance (Medikamentenzählung) und des Therapieerfolgs („Harnstoff-Atemtest“) bei Beratung mit Anruf
Kinder bis 5 Jahre mit Verordnung von Malariabehandlung mit Chloroquin (einbezogen n = 301)	- Wasserlösliche Tabletten (n = 155) - Sirup (n = 144)	Compliance höher bei Tabletten (Überdosierung von Sirup seitens der Eltern), kein Unterschied im Therapieerfolg
Patienten mit Indikation zur Behandlung mit Makrolid Antibiotika (Azithromycin, 6-mal 250 mg). Patientenalter: über 18 Jahre (einbezogen n = 77)	- Kostenlose Medikamentengabe in einer Notfallklinik (n = 38) - Medikamentenverschreibung mit der Möglichkeit, das Medikament 8 Wohnblöcke von der Klinik entfernt kostenlos zu erhalten (n = 36)	Kein Unterschied in Compliance und Therapieerfolg
Patienten mit saisonbedingtem Asthma und allergischer Rhinitis (Pollenallergie) mit Verordnung von 8-wöchiger Behandlung mit Mometasonfuroat-Spray. Patientenalter: 12-60 Jahre	- Kurztraining und Aushändigung schriftlicher Instruktionen zur Anwendung vom Spray (n = 35) - Zusätzlich 1-stündige Unterricht (Diavortrag) durch erfahrenen Allergologen über Erkrankung und Therapie (n = 36) - Nur Herstellerinformation (n = 30)	In den Gruppen mit Unterricht und Kurztraining war die selbst berichtete Compliance signifikant besser, Asthmasymptomatik und die Anwendung der Notfallmedikation (Bronchodilatoren) signifikant seltener als in der Gruppe ohne diese Interventionen

#### 6.4.2.3.2 Änderungen der Dosisverteilung bei Langzeittherapie

In allen drei RCT zur Vereinfachung des Dosierungsschemas (zwei RCT – Behandlung von Hypertonie, ein RCT – Therapie von Männern mit hohem Risiko für koronare Herzkrankheit) wurde eine Verbesserung der Compliance bei seltenerer Gabe von Medikamenten festgestellt (ein- vs. zweimal täglich bzw. zwei- vs. viermal täglich, Tabelle 4).

Nur ein RCT wies eine signifikante Verbesserung des Therapieerfolgs (Lipidprofil in Blut, seltener Gesichtsrötung) unter täglich zweimaliger Einnahme von Niacin mit kontrollierter (verlangsamter) Freisetzung vs. viermal täglicher Einnahme von regulärem Niacin bei Männern unter 65 Jahren mit hohem Risiko für koronare Herzkrankheit auf. Die Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapie-

gruppen war allerdings für die Autoren der systematischen Übersicht aus der Studienbeschreibung nicht ersichtlich.

**Tabelle 4: Änderungen der Dosisverteilung bei Langzeittherapie**

Patienten	Technologien	Ergebnisse
Männer unter 65 Jahre mit hohem Risiko für koronare Herzkrankheit und nach 12-monatiger Therapie mit Lovastatin, Colestipol und Niacin (4-mal täglich mit regulärer Freisetzung)	- 2-mal täglich Niacin mit kontrollierter Freisetzung (n = 31) - 4-mal täglich Niacin mit regulärer Freisetzung (n=31) (Crossover nach 8 von 16 Monaten)	Compliance 95 % bei kontrollierter vs. 85 % bei regulärer Freisetzung (p < 0,001, Medikamentenzählung) Signifikante Verbesserung im Blutlipidprofil nach 16 Monaten
Patienten mit mittelschwerer primärer Hypertonie (diastolischer Blutdruck 90 bis 110 mmHg, unter Kontrolle mit Monotherapie)	- Enapril: 1-mal täglich 20 mg (A) - Enapril: 2-mal täglich 10 mg (B) Therapieregime nach Einleitungsphase in 4 Studienarmen (Phase - 4 Wochen): ABB, BAA, ABA, BAB (n = 4 * 27)	Compliance signifikant besser bei Gabe 1-mal täglich. Kein Unterschied im Therapieerfolg nach 16 Wochen.
Patienten mit mittelschwerer Hypertonie unter Kontrolle mit Metoprolol oder Propranolol	- Betaloc: 1-mal täglich 200 mg (n = 196) - Betaloc: 2-mal täglich 100 mg (n = 193)	Compliance signifikant unterschiedlich Kein Unterschied im Therapieerfolg nach 10 Wochen

#### 6.4.2.3.3 Maßnahmen bei der Therapie von Asthma und / oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

Aus zehn RCT zu verschiedenen Maßnahmen bei Langzeittherapie von Asthma (Einschlusskriterium in allen Studien) und / oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (Einschlusskriterium nur in zwei Studien) zeigten zwei RCT signifikante Effekte sowohl auf die Compliance als auch auf den Therapieerfolg, zwei RCT signifikante Effekte nur auf die Compliance und ein RCT nur auf den Therapieerfolg (Tabelle 5).

Eine einstündige Beratung zwei Wochen nach Therapiebeginn bei über 18 Jahre alten Patienten mit akuter Asthmasymptomatik sowie weitere halbstündige Beratungen dieser Patienten durch eine Krankenschwester in jeweils sechswöchigen Intervallen waren signifikant wirksamer bei der Patientensubgruppe mit schweren Anfällen nach sechs Monaten hinsichtlich der Verbesserung der selbst berichteten Compliance und bei allen Patienten hinsichtlich des Therapieerfolgs (signifikant besserer Lungenfunktionstest, weniger Symptome, weniger Arbeitsunfähigkeitstage und ärztliche Konsultationen) im Vergleich zu keiner Beratung. Die Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen wurde von den Autoren der systematischen Übersicht als adäquat eingestuft.

Bei über 18 Jahre alten Patienten mit expiratorischer Stenoseatmung, die zur antiasthmatischen Therapie angewiesen wurden, erwies sich die Aushändigung einer Informationsbroschüre zusammen mit persönlicher Beratung, Besuch einer Asthma-Unterstützungsgruppe und Telefonanrufen im Follow-up sowohl in Bezug auf die Compliance als auch auf den Therapieerfolg als wirksamer gegenüber der alleinigen Ausgabe der Informationsbroschüre. Diese Studie verwendete drei Instrumente zur Messung der Adherence (Geschicklichkeit der Inhalatorenanwendung, Selbsteinschätzung der Compliance und Einschätzung durch das Studienpersonal) und vier Skalen zur Messung klinischer Endpunkte (Schwere der Asthmasymptomatik, psychologisch-psychosomatische Aspekte, Anzahl asthmatischer Episoden und Beeinträchtigung des täglichen Lebens). Welche Instrumente dabei signifikante Ergebnisse zeigten, ist jedoch unklar. Die Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen war für die Autoren der systematischen Übersicht aus der Studienbeschreibung nicht ersichtlich (dieser RCT wurde in der Ergebnisdarstellung der Übersichtsarbeit von den Autoren nicht beschrieben; Angaben stammen aus Tabellen).

In einer anderen Studie über Patienten mit Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung zeigte ein Programm mit pharmazeutischer Betreuung (d. h. Weiterleitung der Patientendaten einschließlich der Kontrollwerte des Lungenfunktionstests bei Kontrollen an den Pharmazeuten) nach zwölf Monaten einen signifikanten Effekt auf den Therapieerfolg (Luftgeschwindigkeit bei Ausatmung)

aber keine signifikante Verbesserung der Compliance (gemessen an zwei Skalen bei Interviews) im Vergleich zur Kontrollgruppe. Ergebnisse für weitere klinische Endpunkte, darunter Lebensqualität, unterschieden sich allerdings nicht signifikant zwischen den Gruppen. Auch bei dieser Studie war die Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen für die Autoren der systematischen Übersicht aus der Studienbeschreibung nicht ersichtlich.

Drei weitere Interventionen in Form verschiedener Patientenschulungen in zwei RCT konnten eine signifikante Verbesserung der Compliance bei Patienten mit Asthma nachweisen, allerdings wurde kein Effekt auf den Therapieerfolg nachgewiesen.

**Tabelle 5: Maßnahmen bei der Therapie von Asthma und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung**

Patienten	Technologien	Ergebnisse
Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma und Verordnung von Therapie mit einem entzündungshemmenden Spray. Patientenalter über 16 Jahre	- Übliche Patientenschulung, mündlicher Handlungsplan möglich (n = 54) - Zusätzliche Patientenschulung (1 Stunde) und Handlungsplan auf der Basis eines Lungenfunktionstests, n = 50) - Zusätzliche Patientenschulung (1 Stunde) und Behandlungsplan auf der Basis der Asthmasymptomatik (n = 45)	Kein Effekt auf Compliance und Therapieerfolg nach 12 Monaten
Patienten mit akuter Asthmasymptomatik in einer Notfallklinik und mit Verordnung von antiasthmatischer Therapie. Patientenalter über 18 Jahre	- 1-stündige Beratung 2 Wochen nach Therapieanfang sowie weitere halbstündige Beratungen jeweils durch eine Krankenschwester in 6-wöchigen Intervallen (n = 103) - Keine Beratungen (n = 108)	Compliance signifikant besser bei schweren Anfällen in der Beratungsgruppe. Signifikant besserer Lungenfunktionstest, weniger Symptome, Arbeitsunfähigkeitstage und Konsultationen nach 6 Monaten
Patienten mit akuter Verschlimmerung der Asthmasymptomatik, mit Verordnung von antiasthmatischer Therapie und ohne vorherige Teilnahme an einem Asthmaschulungsprogramm. Patientenalter über 18 Jahre	- Patientenschulung und Behandlungsplan je nach Atmungswerten und Asthmasymptomatik durchgeführt von einem Arzt im Rufbereitschaftsdienst (n = 30) - Zusätzlich Teilnahme an einem 2-wöchigen Schulungsprogramm zur Steigerung der Selbstkompetenz (n = 33)	Kein Effekt auf Compliance und Therapieerfolg nach 12 Monaten
Patienten mit Asthma oder mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (separat) unter Beobachtung vom Hausarzt und mit Inhalationstherapie. Patientenalter 18 - 70 Jahre	- 2 x 2-stündige Patientenschulungen (Arzt, Pharmazeut), jeweils 1 oder 2 individuelle 40-minütige Schulungen durch Krankenschwestern und Psychotherapeuten, Erstellung eines individuellen Behandlungsplans (n = 71) - Keine Patientenschulung und kein individueller Handlungsplan (n = 71)	Kein Effekt auf Compliance und Therapieerfolg nach 12 Monaten (nur bei per Protokoll Auswertung signifikante Ergebnisse im Lungenfunktionstest bei Asthmatikern)
Patienten mit Asthma unter Beobachtung vom Kinderarzt (alle 4 Monate) und mit vorhergehender mehr als 2-monatiger Inhalationstherapie. Patientenalter: 11-18 Jahre	- Zusätzlich: individuelle Unterweisungen bezüglich Erkrankung und Therapie durch einen Kinderarzt (mit Einbeziehung der Werte des Lungenfunktionstests) und durch eine Fachkrankenschwester (nach 3 Arztbesuchen, ca. 30 Minuten) sowie Sitzungen in Patientengruppen (jeweils 1 Woche danach, ca. 90 Minuten, n = 58) - Keine zusätzliche Intervention (n = 54)	Kein Effekt auf Compliance und Therapieerfolg nach 12 Monaten (nach 2 Jahren signifikant bessere Compliance, allerdings bei einem niedrigerem Follow-up von 77 %)
Stationäre Patienten mit akutem Asthma mit Verordnung von antiasthmatischer Therapie ohne vorherige Teilnahme an einem Asthma Schulungsprogramm. Patientenalter: 16-72 Jahre	- Mindestens 2 individuelle Sitzungen (ca. 30 Minuten) mit einer Krankenschwester über Erkrankung und Therapie, Erstellung eines individuellen Handlungsplans, Aushändigung von Informationsbroschüren (n = 40) - Keine zusätzliche Intervention (n = 40)	Keine signifikante Verbesserung der Compliance und des Therapieerfolgs nach 6 Monaten (Compliance für $\beta$ -Agonist-Inhalation niedriger)

Fortsetzung Tabelle 5: Maßnahmen bei der Therapie von Asthma und chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

Patienten	Technologien	Ergebnisse
Patienten mit Asthma oder mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung unter ambulanter antiasthmatischer Therapie, nach 4-stündiger Patientenschulung durch einen Pharmazeuten und mit telefonischer Kontrolle 1-mal im Monat. Patientenalter: über 18 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Weiterleitung der Patientendaten bei Kontrollen (einschließlich Kontrollwerte des Lungenfunktionstests) an Pharmazeut (n = 447)</li> <li>- Keine Weiterleitung der Patientendaten bei Kontrollen an den Pharmazeuten, Lungenfunktionstest durchgeführt (n = 363)</li> <li>- Keine Weiterleitung der Patientendaten bei Kontrollen an den Pharmazeuten und keine Lungenfunktionstests (n = 303)</li> </ul>	Kein Effekt auf Compliance und gesundheitsbezogene Lebensqualität nach 12 Monaten. Luftgeschwindigkeit bei Ausatmung signifikant höher bei pharmazeutischer Betreuung als in der Kontrollgruppe.
Patienten mit Asthma unter antiasthmatischer Therapie. Patientenalter: 2-18 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Patientenschulung und schriftlicher Behandlungsplan, 3 telefonische Anrufe innerhalb der ersten 3 Monate (n = 28)</li> <li>- Keine zusätzliche Intervention (n = 28)</li> </ul>	Signifikanter Effekt auf die Compliance (Verbesserung in der Anwendung der Medikamente). Kein Effekt auf den Therapieerfolg
Patienten mit mittelschwerem oder moderatem Asthma unter antiasthmatischer Therapie. Patientenalter: 18-65 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Übliche Patientenschulung (n = 13)</li> <li>- Informationstonband (n = 10)</li> <li>- Broschüre des „National Heart, Lung and Blood Institute“ (n = 12)</li> <li>- Informationstonband und Broschüre des Nationalen Herz, Lungen und Blut Instituts (n = 11)</li> </ul>	Signifikanter Effekt auf die Compliance (Nachfüllung der Medikamente) bei Aushändigung der Broschüre mit und ohne Tonband vs. übliche Intervention nach 6 Monaten. Kein Effekt auf den Therapieerfolg
Patienten mit expiratorischer Stenoseatmung und mit Verordnung von antiasthmatischer Therapie Patientenalter über 18 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Informationsbroschüre, Selbsthilfearbeitsheft, persönliche Beratung, Besuch der Asthma-unterstützungsgruppe, Telefonanrufe im Follow up (n = 132)</li> <li>- Informationsbroschüre (n = 135)</li> </ul>	Signifikanter Effekt auf Compliance und Therapieerfolg (keine weiteren Angaben)

#### 6.4.2.3.4 Maßnahmen bei der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen

Ein signifikanter Effekt von Maßnahmen sowohl auf die Compliance als auch auf den Therapieerfolg bei der langfristigen Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen wurde in einer von neun RCT zu dieser Indikation festgestellt (Tabelle 6). Drei weitere RCT konnten lediglich einen signifikanten Effekt auf die Compliance nachweisen. Insgesamt drei RCT (alle zu Interventionen bei Hypertonie) wurden bei der Ergebnispräsentation von den Autoren der Übersichtsarbeit im Text nicht beschrieben, die Angaben stammen aus Tabellen.

In einer Studie über Patienten mit Hypercholesterinämie, die Lipidsenker verschrieben bekommen hatten, erfolgte in beiden Gruppen eine mündliche Aufklärung durch den Arzt über Hypercholesterinämie und ihre Kontrolle, eine Aushändigung von Broschüren mit Diätempfehlungen sowie eine Dosisüberprüfung und -anpassung der Lipidsenker nach drei Monaten. Zusätzliche Telefonanrufe in einer Studiengruppe zur Erfassung der jeweiligen Compliance und entsprechende Empfehlungen nach sieben bis zehn Tagen sowie nach zwei und vier Monaten wiesen eine signifikante Verbesserung der Compliance (Zählung der Medikamente) und des Therapieerfolgs (signifikante Verbesserung des Serumcholesterinspiegels) nach sechs Monaten im Vergleich zur Strategie ohne zusätzliche Interventionen auf. Bei dieser Studie wurde die Geheimhaltung der Patientenanzahl in die Therapiegruppen von den Autoren der systematischen Übersicht als adäquat bezeichnet.

Drei RCT zeigten für weitere Interventionen lediglich einen signifikanten Effekt auf die Compliance ohne Effekt auf den Therapieerfolg, davon zwei Studien bei Patienten mit Hypertonie und eine Studie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit.



Tabelle 6: Maßnahmen bei der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen

Patienten	Technologien	Ergebnisse
Männliche Beschäftigte einer Stahlfabrik mit Hypertonie ohne Compliance (Tabletteneinnahme < 80 %) und ohne Therapieerfolg (diastolischer Blutdruck > 90 mmHg) nach 6 Monaten	- Patientenschulung (Blutdruckmessung, Medikamenteneinnahme im Alltag), Beratung alle 2 Wochen am Arbeitsplatz mit „Handlungsverstärkung“, Belohnung mit Blutdruckmessgerät bei Compliance und Therapieerfolg (n = 20) - Keine Intervention (n = 18)	Signifikanter Effekt auf die Compliance und kein Effekt auf den Therapieerfolg (im Text wird im Gegensatz zur Tabelle über einen Nachweis auf den Therapieerfolg berichtet)
Ambulante Patienten mit Hypertonie (systolischer Blutdruck > 160 mm Hg oder diastolischer Blutdruck > 90 mm Hg). Patientenalter: über 60 Jahre	- 1-mal pro Woche zwischen den Visiten beim Hausarzt erfolgt Anruf durch telefongesteuertes Computersystem mit Übermittlung der Blutdruckmesswerte, Fragenbeantwortung, Aufklärung und Beratung zur Motivationserhöhung (n = 156) - Keine Intervention (n = 145)	Signifikanter Effekt auf die Compliance und kein Effekt auf den Therapieerfolg (bei mehreren Adjustierungen signifikante Effekte auf die Compliance und den diastolischen Blutdruck)
Ambulante Patienten mit Hypertonie unter antihypertensiver Therapie mit mangelnder Compliance. Patientenalter: 20–80 Jahre	- Präparate in Spezialpackungen, die die gleichzeitige Entnahme einer Dosis aller verschriebenen Medikamente aus einer einzigen Packung erlauben (n = 86) - Präparate in Einzelpackungen (n = 85)	Kein signifikanter Effekt auf Compliance (selbst berichtet und Medikamentenzählung) und Therapieerfolg (Blutdruck)
Patienten unter antihypertensiver Therapie aber ohne Normalisierung des diastolischen Blutdrucks. Patientenalter: 35-65 Jahre	- Selbstkontrolle des Blutdrucks (n = 34) - Kontrolle des Blutdrucks bei monatlichen Hausbesuchen (n = 33) - Sowohl Selbstkontrolle des Blutdrucks als auch Kontrolle des Blutdrucks bei monatlichen Hausbesuchen (n = 35) - Keine Intervention (n = 34)	Kein signifikanter Effekt auf Compliance (Interview und Medikamentenzählung) und Therapieerfolg (Blutdruck)
Männliche Beschäftigte einer Stahlfabrik mit erhöhtem Blutdruck (diastolischer Blutdruck > 95 mmHg) ohne vorherige Therapie	- Überwachung des Blutdrucks durch Betriebsarzt während der Arbeitszeit (n = 37) - Detaillierte Aufklärung hinsichtlich Hypertonie und Therapie (n = 28) - Sowohl Überwachung des Blutdrucks durch Betriebsarzt während der Arbeitszeit als auch detaillierte Aufklärung hinsichtlich Hypertonie und Therapie (n = 44) - Keine Intervention (n = 25)	Kein signifikanter Effekt auf Compliance (selbst berichtet, Medikamentenzählung sowie biochemische Messungen in Blut und Urin) und Therapieerfolg (Blutdruck)
Patienten unter Standardversorgung für koronare Herzkrankheit. Patientenalter: über 60 Jahre	- Monatliche (je 2 Stunden) Schulungen über Krankheit und Therapie in Gruppen unter Leitung von 2 Mentoren (n = 165) - Keine zusätzliche Intervention (n = 154)	Signifikante Verbesserung der (selbst berichteten) Compliance in der Mentorgruppe. Kein Effekt auf den Therapieerfolg
Stationäre Patienten mit Verordnung von Therapie mit Antikoagulantien (Warfarin oder Acenocoumarol, 1-mal täglich). Patientenalter: über 18 Jahre	- Standardaufklärung: minimale Information über Antikoagulantien und Notwendigkeit der Compliance (n = 43) - Intensive Aufklärung: umfangreiche Information, darunter visuelle, über Antikoagulantien und Notwendigkeit der Compliance. Unterstützung bei täglichen Visiten durch Ärzte und Krankenschwestern (n = 43)	Kein signifikanter Effekt auf Compliance und Therapieerfolg nach 3 Monaten
Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen, nach Entlassung aus dem Krankenhaus mit Statin-Therapie.	- Monatlicher Hausbesuch durch einen Pharmazeuten mit Aufklärung, Beratung sowie Messung des Gesamtcholesterins im Blutserum (n = 45) - Standardversorgung ohne weitere Interventionen (n = 49)	Kein signifikanter Effekt auf Compliance und Therapieerfolg nach 6 Monaten

Fortsetzung Tabelle 6: Maßnahmen bei der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen

Patienten	Technologien	Ergebnisse
Patienten mit Hypercholesterinämie mit Verschreibung von Lipidsenkern	- Mündliche Aufklärung durch einen Arzt über Hypercholesterinämie und deren Kontrolle, Aushändigung einer Broschüre mit Diätempfehlungen sowie Dosisanpassung des Lipidsenkers nach 3 Monaten wenn angezeigt (n = 63) - Zusätzlich: Telefonanrufe nach 7-10 Tagen sowie nach 2 und 4 Monaten zur Erfassung der jeweiligen Compliance und der Abgabe daran orientierter Empfehlungen (n = 63)	Signifikante Verbesserung der Compliance (Zählung der Medikamente) sowie signifikante Verbesserung des Serumcholesterinspiegels unter der Nachsorge mit Telefonanrufen nach 6 Monaten

#### 6.4.2.3.5 Maßnahmen bei der Therapie von Diabetes mellitus

Ein signifikanter Effekt von Maßnahmen sowohl auf die Compliance als auch auf den Therapieerfolg bei der langfristigen Therapie von Diabetes mellitus wurde in einer von zwei RCT zu dieser Indikation festgestellt (Tabelle 7).

Bei ambulanten Patienten unter 75 Jahren mit Diabetes mellitus erwiesen sich Anrufe alle zwei Wochen von einem automatischen telefonischen System (Eingabe von Blutzuckermesswerten, Abspielen von vorgefertigten Patienteninformationen) sowie telefonische Beratung durch eine Krankenschwester bei Problemfällen als wirksamer hinsichtlich der Verbesserung der Compliance (selbst berichtete Compliance) und des Therapieerfolgs (signifikant niedrigere HbA1c-, und Blutglukosewerte sowie signifikant weniger diabetische Symptome) als keine Intervention. Die Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen wurde von den Autoren der systematischen Übersicht als adäquat eingestuft.

In dem zweiten RCT wurde nur ein signifikanter Effekt auf die Compliance nachgewiesen, ein Effekt auf den Therapieerfolg blieb aus.

Tabelle 7: Maßnahmen bei der Therapie von Diabetes mellitus

Patienten	Technologien	Ergebnisse
Ambulante Patienten mit Diabetes mellitus, Patientenalter: < 75 Jahre	- Alle 2 Wochen Anruf von einem automatisierten Telefonsystem mit Eingabe von Blutzuckermesswerten, Abhören von vorgefertigten Patienteninformationen. Bei Problemfällen telefonische Beratung durch eine Krankenschwester (n = 137) - Keine Intervention (n = 143)	Signifikant wenige selbst berichtete Probleme mit der Compliance in der Interventionsgruppe. Signifikant niedrigere Werte des HbA1c, der Blutglukose und signifikant weniger diabetische Symptome in der Interventionsgruppe
12-17 Jahre alte Patienten mit Diabetes mellitus Typ I unter Insulin-Therapie, nach Schulung zum Selbstmanagement sowie unter täglicher Selbst- und ärztlicher Kontrolle alle 3 Monate	- 10 Sitzungen „Behavioral-Family Systems Therapy“ (4 Therapiekomponenten: Problemlösung, Kommunikationsfähigkeit, kognitive Restrukturierung und Familientherapie). 100 USD Belohnung bei Besuch aller Sitzungen sowie der Nachuntersuchungen (n = 38) - 10 Sitzungen in Familiengruppen mit je 2-5 Familien (wenige Inhalte), 100 USD Belohnung bei Besuch aller Sitzungen sowie der Nachuntersuchungen (n = 40) - Keine zusätzliche Intervention (n = 41)	Compliance unter „Behavioral-Family Systems Therapy“ verglichen mit der Kontrollgruppe nach 6 und 12 Monaten signifikant besser. Kein Effekt auf Therapieerfolg nach 6 und 12 Monaten (in der Tabelle wird über signifikanten Effekt bei Intervention vs. Kontrolle auf einer subjektiven Messskala für Patient-Erwachsen Beziehung nach 6 und 12 Monaten berichtet).

HbA1c = Hämoglobin A1c. USD = US-Dollar.

### 6.4.2.3.6 Maßnahmen bei der Therapie von HIV-Infektionen

Von sechs RCT zu verschiedenen Maßnahmen in der langfristigen Therapie von HIV-Patienten wies nur ein RCT einen signifikanten Effekt sowohl auf die Compliance als auch auf den Therapieerfolg auf, zwei weitere RCT nur einen signifikanten Effekt auf die Compliance (Tabelle 8).

Eine individuelle Beratung, Anpassung der Therapie an die Lebensweise, telefonische Fragenbeantwortung sowie monatliche Besuche in einer HIV-Tagesklinik zeigten eine signifikante Verbesserung der Compliance (gemessen durch strukturierte Interviews, Selbsteinschätzung) und eine signifikante Reduktion der Viruslast im Vergleich zur üblichen Patientenversorgung bei HIV-Patienten (Viruslast > 5000 Kopien / ml) unter Kombinationstherapie mit Indinavir, Zidovudin und Lamivudin. Die Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen ist von den Autoren der systematischen Übersicht als unklar eingestuft worden.

**Tabelle 8: Maßnahmen bei der Therapie von HIV-Infektionen**

Patienten	Technologien	Ergebnisse
HIV-Patienten (Viruslast > 5000 Kopien / ml und Anzahl CD4 + Lymphozyten < 600*10 <sup>6</sup> /L) unter Kombinationstherapie mit Indinavir, Zidovudin und Lamivudin	- Individuelle Beratung, Anpassung der Therapie an Lebensweise, telefonische Fragenbeantwortung, monatliche Besuche in einer HIV-Tagesklinik (n = 60) - Übliche Patientenversorgung (n = 120)	Signifikante Verbesserung der Compliance (strukturierte Interviews, Selbsteinschätzung). Signifikante Reduktion der Viruslast
Ambulante HIV-Patienten unter hochaktiver antiretroviraler Therapie	- Übliche Patientenversorgung (n = 61) - Zusätzlich „psychoedukative“ Intervention mit Aufklärung über Krankheit und Therapie, Bestimmung und Anpassung der Dosis zusammen mit dem Patienten. Erlernen der Strategien zur Problembewältigung, telefonische Unterstützung vom „Follow Up“ (n = 55)	Kein signifikanter Effekt auf Compliance und Therapieerfolg nach 48 Wochen (signifikante Effekte nur in der per-Protokoll-Auswertung)
HIV-Patienten (> 18 Jahre) unter antiviraler Kombinationstherapie	- 3 individuelle Sitzungen mit Krankenschwestern (Patientenschulung und Beratung, je 45-60 Minuten, auf Basis der Motivationspsychologie, n = 100) - Keine Angaben zur Intervention (n = 102)	Signifikante Verbesserung der Compliance (Selbsteinschätzung). Kein signifikanter Effekt auf den Therapieerfolg nach 6 Monaten
Kinder mit HIV (Alter: 1,5-12 Jahre) unter antiretroviraler Therapie	- 8 Hausbesuche innerhalb von 3 Monaten zwecks Aufklärung und Patientenschulung durch erfahrene Krankenschwestern (n = 20) - Standardpatientenversorgung durch Ärzte, Krankenschwestern und Sozialarbeiter bei Krankenhausbesuchen (alle 3 Monate, n=17)	Signifikante Verbesserung der Compliance (Medikamentennachfüllrate). Kein signifikanter Effekt auf den Therapieerfolg nach 11 Monaten
In der Forschung unterrepräsentierte Erwachsenengruppen von HIV-Patienten unter antiretroviraler Therapie	- übliche Beratung (Beschreibung der Medikamente und Einnahmehinweise, Notwendigkeit der Compliance, n = 99) - Zusätzlich 4 Module von Schulungen (1 Sitzung pro Woche) durch geschultes Fachpersonal mit Aufklärung über Krankheit und Therapie, Stärkung der Compliance und Kompetenz zur Problembewältigung (n = 96)	Kein signifikanter Effekt auf Compliance und Therapieerfolg nach 24 Wochen
HIV-Patienten (Viruslast unter 50 Kopien / ml) unter mindestens 3 verschiedenen antiretroviralen Medikamenten mit 2 unterschiedlichen Wirkmechanismen	- Standardversorgung durch monatliche Arztbesuche mit Kontrolle des Therapieablaufs, Laborwerte und Nebenwirkungen (n = 28) - zusätzlich insgesamt 3-25 Sitzungen mit einem Psychotherapeuten auf Basis der kognitiven Verhaltenstherapie (n = 32)	Kein signifikanter Effekt auf Compliance und Therapieerfolg nach 12 Monaten, bei jedoch hoher Compliance in beiden Gruppen

HIV = Humaner Immundefizienzvirus.

#### 6.4.2.3.7 Maßnahmen bei der Therapie psychischer Erkrankungen

Ein signifikanter Effekt von Compliance steigernden Maßnahmen sowohl in Bezug auf die Compliance als auch auf den Therapieerfolg bei der langfristigen Therapie psychischer Erkrankungen wurde in sechs von 13 RCT zu dieser Indikation festgestellt (bei einem dieser RCT scheint es sich allerdings um vorläufige Ergebnisse eines anderen RCT zu handeln). Zwei weitere RCT konnten nur einen signifikanten Effekt auf den Therapieerfolg nicht aber auf die Compliance nachweisen und wiederum ein anderer RCT nur einen signifikanten Effekt auf die Compliance nicht aber auf den Therapieerfolg (Tabelle 9). Insgesamt zwei RCT wurden in der Ergebnispräsentation des Artikels von den Autoren nicht beschrieben; die Angaben stammen aus Tabellen.

Bei an Schizophrenie erkrankten Patienten, die unter Therapie mit Neuroleptika stehen, zeigte sich in zwei verschiedenen RCT eine bessere Compliance (in beiden Studien subjektive Messungen) und ein besserer Therapieerfolg hinsichtlich der Rückfallrate. Diese Effekte wurden sowohl bei der Familientherapie verglichen mit der individuellen Therapie als auch bei Schulung der Familienangehörigen (neun Sitzungen ein Mal pro Monat, Dauer je anderthalb bis drei Stunden, Workshops alle drei Monate) und Notfallintervention bei Bedarf verglichen mit keiner Intervention beobachtet. Die Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen war für die Autoren der systematischen Übersicht in den Studienbeschreibungen bei der ersten Studie nicht ersichtlich. Die zweite Studie verwendete keine Geheimhaltung der Patientenzuordnung.

Auch die so genannte „kulturell modifizierte Familientherapie“ (soziokultureller Ansatz bei der Schulung von Familienangehörigen über Krankheit, Medikamentenanwendung und Steigerung der Kompetenz zur Problemlösung) bei Patienten mit Schizophrenie war nach zwölf Monaten bezüglich der Compliance (gemessen an einer Sechs-Punkte-Skala) und dem Therapieerfolg (Reduktion des Patientenanteils mit Verschlimmerung der Symptomatik, Verbesserung der Globalfunktion bei den Patienten sowie Reduktion der Familienbelastung) signifikant wirksamer als eine Familienverhaltens-therapie. Die Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen wurde von den Autoren der systematischen Übersicht als unklar bezeichnet. Es wurde außerdem die Intervention durch unterschiedliche Psychiater in den beiden Interventionsgruppen bemängelt.

Bei stationären Patienten mit akuter Psychose erwiesen sich vier bis sechs Sitzungen „Compliance Therapie“ (basierend auf Motivationsinterviews) als signifikant wirksamer hinsichtlich der Compliance (gemessen an einem Sieben-Punkte-Score nach sechs und zwölf Monaten) und dem Therapieerfolg (gemessen anhand einer Verbesserung in einer psychiatrischen Ratingskala nach sechs Monaten sowie in der Globalfunktion nach sechs und zwölf Monaten) im Vergleich zur gleichen Anzahl Sitzungen mit unspezifischer Beratung ohne Medikationsbesprechung. Dieser RCT wurde offensichtlich in zwei Publikationen (als vorläufige Ergebnisse und Endergebnisse) präsentiert. Die Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen wurde von den Autoren der systematischen Übersicht in beiden Publikationen als adäquat angesehen.

In einer weiteren Studie wurde ein Programm bei ambulanten Patienten mit Depression oder Angst-erkrankung untersucht. Dieses beinhaltete Patientenschulungen, Aushändigung von Videoinfor-mationsmaterial und schriftlichen Informationen, zwei Hausbesuche durch einen Facharzt (je 90 und 60 Minuten), drei Telefonanrufe, vier persönliche E-Mails, die Durchführung eines Rückfallprä-ventionsprogramms einschließlich Ausfüllen einer speziellen Checkliste zum Gesundheitsstatus und zur Selbsteinschätzung der Compliance. Das Programm bewirkte eine signifikant bessere Compliance (gemessen an einer subjektiven dichotomen Skala) und einen signifikant besseren Therapieerfolg (Verbesserung der depressiven Symptomatik) nach zwölf Monaten verglichen mit der üblichen Patientenversorgung mit zwei bis vier Arztbesuchen. Die Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen war für die Autoren der systematischen Übersicht anhand der Studienbeschrei-bung nicht ersichtlich.

In zwei weiteren RCT über Patienten mit Schizophrenie unter medikamentöser Therapie konnte für ein Programm mit Familienberatung und Schulung eine signifikante Rückfallreduktion nach 18 Monaten im Vergleich zu keiner Familienintervention nachgewiesen werden; ein Effekt auf die Compliance blieb jedoch aus. In einem dieser RCT wurden Familienberatung und Schulung bei Entlassung und nachfolgend alle drei Monate durchgeführt, in dem anderen erfolgte diese Intervention monatlich für

45 Minuten. Die Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen war für die Autoren der systematischen Übersicht in den Studienbeschreibungen der beiden Studien unklar.

Eine komplexe Intervention mit Patientenberatungen, Aushändigung von Broschüren, welche über die medikamentöse Therapie und den Medikamentendispenser informierten, Anpassungen der Medikamentengabe an die Patientengewohnheiten, Tagebuchführung sowie Erinnerungen an Termine und Medikamentennachfüllung per E-Mail brachte im Vergleich zu keiner Intervention signifikante Effekte auf die Compliance (Messinstrument nicht angegeben) ohne den Therapieerfolg (Rate der Anfälle) signifikant zu beeinflussen.

**Tabelle 9: Maßnahmen bei der Therapie von psychischen Erkrankungen**

<b>Patienten</b>	<b>Technologien</b>	<b>Ergebnisse</b>
Männer mit Schizophrenie bei Entlassung aus der Klinik, Durchschnittsalter: 24 Jahre	- Familienberatung und Schulung bei Entlassung und danach alle 3 Monate (n = 42) - Keine Familienintervention (n = 41)	Kein signifikanter Effekt auf die Compliance, signifikante Rückfallreduktion nach 18 Monaten
Patienten mit Schizophrenie unter Therapie mit Neuroleptika	- Familientherapie (n = 17) - Individuelle Therapie (n = 15)	Signifikante Effekte auf Compliance (Interview) und Therapieerfolg (Rückfallreduktion)
Patienten mit Schizophrenie unter medikamentöser Therapie	- Familienberatung und Schulung, je 45 Minuten monatlich (n = 34) - Keine Familienintervention (n = 29)	Kein signifikanter Effekt auf die Compliance, signifikante Rückfallreduktion nach 18 Monaten
Ambulante Patienten mit funktionaler Psychose unter 6-monatiger neuroleptischer Therapie	- Individuelle halbstrukturierte Schulung mit Aufklärung und Beratung, besondere Hervorhebung von Nebenwirkungen (n = 28) - Übliche Patientenversorgung (n = 28)	Kein signifikanter Effekt auf Compliance und Therapieerfolg
Stationäre Patienten mit Psychose und Diagnose „Schizophrenie“, Patientenalter: 18-65 Jahre	- 5 Sitzungen „Compliance-Therapie“ (Änderung des kognitiven Verhaltens), je 30-60 Minuten (n = 39) - 5 Sitzungen mit unspezifischer Beratung, je 30-60 Minuten (n = 35)	Kein signifikanter Effekt auf Compliance und Therapieerfolg
Stationäre Patienten mit akuter Psychose, überwiegend mit der Diagnose „Schizophrenie“, Patientenalter 18-65 Jahre (vorläufige Ergebnisse des nachfolgenden RCT?)	- 4-6 Sitzungen „Compliance Therapie“ (basierend auf Motivationsinterviews, n = 25) - 4-6 Sitzungen mit unspezifischer Beratung ohne Medikationsbesprechung (n = 22)	Signifikanter Effekt auf Compliance (7-Punkte-Score) und Therapieerfolg (Verbesserung in kurzer psychiatrischer Rating-Skala sowie der Globalfunktion) nach 6 Monaten
Stationäre Patienten mit akuter Psychose, überwiegend mit der Diagnose „Schizophrenie“, Patientenalter 18-65 Jahre (Endergebnisse des obigen RCT?)	- 4-6 Sitzungen „Compliance-Therapie“ (basierend auf Motivationsinterviews, n=39) - 4-6 Sitzungen mit unspezifischer Beratung ohne Medikationsbesprechung (n=35)	Signifikante Effekte sowohl auf die Compliance (7-Punkte-Skala) als auch auf den Therapieerfolg (Verbesserung der Globalfunktion) nach 12 Monaten
Patienten mit Schizophrenie unter medikamentöser Therapie, Patientenalter: 18-49 Jahre	- 8 Sitzungen auf Basis der standardisierten interaktiven Lernmethode, 1-mal pro Woche in Gruppen von je 5-8 Teilnehmern, getrennt für Patienten und Verwandte (n = 23) - Übliche Patientenversorgung (n = 23)	Kein signifikanter Effekt auf Compliance und Therapieerfolg
Aus der Klinik entlassene Patienten mit der Diagnose Schizophrenie, die unter medikamentöser Therapie stehen und über die letzten 4 Wochen in einer stabilen Phase sind, Patientenalter: 17-55 Jahre	- Kulturell modifizierte Familientherapie: soziokulturelle Familienschulung über Krankheit, Medikamentenanwendung und Steigerung der Kompetenz zur Problemlösung (n=80) - Familienverhaltenstherapie (n=86) (unterschiedliche Psychiater in den beiden Interventionsgruppen)	Signifikante Effekte sowohl auf die Compliance (6-Punkte-Skala) als auch auf den Therapieerfolg (Reduktion der Familienbelastung, der Symptome einer Verschlimmerung sowie Verbesserung der Globalfunktion) nach 12 Monaten

Fortsetzung Tabelle 9: Maßnahmen bei der Therapie von psychischen Erkrankungen

Patienten	Technologien	Ergebnisse
Patienten mit Schizophrenie unter medikamentöser Therapie mit Haloperidoldecanoat (in einem 3. Studienarm - Therapie nach Bedarf)	- 9 Sitzungen (1-mal monatlich, je 1,5-3 Stunden) psychologische Familienschulung, Workshops alle 3 Monate, Notfallintervention bei Bedarf (n = 127) - Keine Intervention (n = 105)	Signifikante Effekte sowohl auf die Compliance (subjektive dichotome Skala) als auch auf den Therapieerfolg (Reduktion der Rückfallrate)
Patienten mit Depression unter Anfangstherapie mit Dothiepin oder Amitriptylin, Alter >18 Jahre	- Informationsbroschüre zur Medikamentenanwendung (n = 53) - 2 Beratungen (2. und 8. Woche) durch Krankenschwestern (n = 52) - Informationsbroschüre zur Medikamentenanwendung sowie 2 Beratungen (2. und 8. Woche) durch Krankenschwestern (n = 53) - Keine Intervention (n = 55)	Kein signifikanter Effekt auf Compliance und Therapieerfolg (signifikante Verbesserung der selbst berichteten Compliance nur nach 12 Wochen für Beratung vs. keine Intervention)
Ambulante Patienten mit Depression oder Angsterkrankung, die Verordnung für medikamentöse Therapie erhalten haben, Patientenalter: 18-80 Jahre	- Patientenschulung, Aushändigung von schriftlichen Informationen und Videoinformationen, 2 Hausbesuche durch einen Facharzt (je 90 und 60 Minuten), 3 Telefonanrufe, 4 persönliche E-Mails, Durchführung eines Rückfallpräventionsprogramms mit Ausfüllen einer speziellen Checkliste (N = 194) - Übliche Patientenversorgung: 2-4 Arztbesuche in 6 Monaten (n = 192)	Signifikante Effekte sowohl auf die Compliance (subjektive dichotome Skala) als auch auf den Therapieerfolg (depressive Symptome) nach 12 Monaten
Erwachsene ambulant versorgte Epilepsiepatienten, die Verordnung für medikamentöse Therapie erhalten haben	- Patientenberatung, Informationsbroschüren, Medikamentendispenser, Tagebuch, Anpassung der Medikamentengabe an Patientengewohnheiten sowie E-Mail-Erinnerungen an Termine und Medikamentenachfüllung (n = 27) - Keine Intervention (n = 26)	Signifikanter Effekt auf die Compliance (unklar). Kein signifikanter Effekt auf den Therapieerfolg (selbst berichtete Anfälle)

? = unklar: gleiche Autoren, Patientengruppen, Interventionen, unterschiedliche Patientenzahl und Follow-up.

#### 6.4.2.3.8 Maßnahmen bei Langzeittherapie für weitere Indikationen

In sechs RCT zu verschiedenen Maßnahmen bei der langfristigen Therapie für weitere Indikationen (zwei RCT zu älteren Patienten, zwei zu rheumatischer Arthritis, ein RCT zu hormonaler Kontrazeption und ein RCT zu Tuberkulose) wiesen zwei RCT einen signifikanten Effekt auf die Compliance auf, allerdings kein RCT einen signifikanten Effekt auf den Therapieerfolg (Tabelle 10).

Eine signifikante Verbesserung der Compliance zeigte sowohl eine strukturierte Beratung über Depot-Medroxyprogesteronacetat-Kontrazeptiva im Vergleich zur Routineberatung bei gebärfähigen Frauen im Alter von 18 bis 35 Jahren als auch sieben halbstündige individuelle Patientenschulungen auf Basis der Selbstvertrauentheorie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis unter D-Penicillamin-Therapie im Vergleich zur Aushändigung einer Informationsbroschüre

Tabelle 10: Maßnahmen bei Langzeittherapie für weitere Indikationen

Patienten	Technologien	Ergebnisse
Gebärfähige Frauen im Alter von 18-35 Jahren mit Einwilligung zur Kontrazeption durch Injektionen von Depot-Medroxyprogesteronacetat	- Strukturierte Beratung vor Beginn der Anwendung bezüglich Wirkungsmechanismus und Nebenwirkungen des Depot-Medroxyprogesteronacetats. Audiovisuelle Information, falls Frauen sich wegen Besorgnissen in der Klinik melden (n = 175) - Routineberatung ohne zusätzliche Interventionen (n = 175)	Signifikante Verbesserung der Compliance (gesunkene Abbruchrate der Medikamentenanwendung). Kein Effekt auf den Therapieerfolg
Aus einer geriatrischen Klinik entlassene über 75 Jahre alte Patienten mit 4 oder mehr verschriebenen Medikamenten (im Arztbrief)	- Hausbesuch durch einen Pharmazeuten 7-14 Tage nach der Entlassung zur Überprüfung der Medikamenteneinnahme und Compliance, zur Aufklärung und Beratung, bei Bedarf Arztkontakt. Vereinbarung weiterer Hausbesuche nach Ermessen (n = 165) - Keine Intervention (n = 151)	Kein signifikanter Effekt auf Compliance und Therapieerfolg nach 6 Monaten
Ambulant versorgte über 65 Jahre alte Patienten mit 3 oder mehr verschriebenen Medikamenten	- Patienteninterviews durch einen Pharmazeuten mit Anwendung von „Pharmacist’s Management of Drug-related Problems“ und des „Subjective, Objective Assessment and Plan“-Berichts für weitere Handlungsanweisungen (n = 159) - Traditionelle Versorgung (n = 204)	Kein signifikanter Effekt auf Compliance und Therapieerfolg nach 12 Monaten
Patienten mit rheumatoider Arthritis, die Verordnung für Therapie mit Sulfasalazin erhalten haben	- 4 (2-stündige) Sitzungen in Gruppen mit Lebenspartnern (Aufklärung, Beratung, Schulung, Patientenvertrag) im ersten Monat sowie 2 weitere Sitzungen nach 4 und 8 Monaten (n = 29) - Aushändigung einer Informationsbroschüre über rheumatoide Arthritis (n = 31)	Kein signifikanter Effekt auf Compliance und Therapieerfolg nach 12 Monaten
Patienten mit rheumatoider Arthritis, die Verordnung für Therapie mit D-Penicillamin erhalten haben; Alter > 18 Jahre	- Aushändigung einer Informationsbroschüre über rheumatoide Arthritis (n = 49) - 7 halbstündige individuelle Sitzungen (Patientenschulungen auf Basis der Selbstvertrauenstheorie) in 6 Monaten durch Fachkrankenschwestern (n = 51)	Signifikante Verbesserung der Compliance. Kein Effekt auf den Therapieerfolg
Patienten mit neu diagnostizierter Sputum-positiver Tuberkulose, die Verordnung für medikamentöse Therapie erhalten haben, Patientenalter > 15 Jahre	- Medikation unter 2-monatiger Aufsicht von Gesundheitsfachkräften (6-mal pro Woche, danach selbstkontrollierte Medikation (n = 170) - Medikation unter Aufsicht von Familienangehörigen (n = 165) - Selbstkontrollierte Medikation (n = 162)	Kein signifikanter Effekt auf Compliance und Therapieerfolg nach 12 Monaten

## 6.4.3 Diskussion

### 6.4.3.1 Methodische Aspekte

Viele Primärstudien messen lediglich die Auswirkungen der Maßnahmen auf die Compliance ohne aber den Therapieerfolg zu betrachten. Die Verbesserung der Compliance bzw. Adherence bedeutet aber nicht automatisch, dass die Maßnahme selbst mehr Nutzen als Schaden verursacht (ein Beispiel sind Antiarrhythmika, die zwar Arrhythmien verminderten aber die Mortalitätsrate erhöhten). Die Wichtigkeit der gleichzeitigen Betrachtung sowohl der Verbesserung der Compliance bzw. Adherence als auch des Therapieerfolgs wurde bei der Themenstellung und bei der Literaturrecherche bzw. –selektion zugrunde gelegt.

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer durch die durchgeführte Recherche identifizierten aktuellen systematischen Übersicht, deswegen muss hier auf die methodischen Aspekte der Literaturrecherche, der systematischen Übersichtsarbeit und der zugrunde liegenden Primärstudien eingegangen werden.

#### **6.4.3.1.1 Literaturrecherche**

Die Suchstrategie für den vorliegenden HTA-Bericht wurde in den wichtigsten medizinischen Datenbanken durchgeführt und zielte darauf ab, die aktuellsten publizierten systematischen Literaturübersichten zu identifizieren. Es kann aber nicht komplett ausgeschlossen werden, dass eine wichtige Datenquelle nicht identifiziert wurde. Die Literatur zu dieser Fragestellung in den medizinischen Datenbanken ist wegen traditioneller Orientierung auf klinische Fragestellungen bislang nicht ideal indexiert.

#### **6.4.3.1.2 Übersichtsarbeit**

Die medizinische Bewertung basiert auf der systematischen Literaturübersicht von Haynes et al.<sup>35</sup> zu Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen in der Arzneimitteltherapie. Die Literaturrecherche wurde in dieser Übersicht in den wichtigsten Datenbanken für englischsprachige Publikationen ohne weitere Einschränkung bis September 2004 als Aktualisierung (Update) zu mehreren vorherigen Recherchen durchgeführt und scheint vollständig und aktuell zu sein.

Von 57 einbezogenen RCT wurden allerdings bei der Studienbeschreibung von den Autoren der systematischen Übersicht nur 50 RCT beschrieben. Weitere sieben Studien wurden bei der Ergebnispräsentation nicht erwähnt. Informationen zu diesen RCT konnten nur aus den Tabellen der Übersicht entnommen werden. Bei einem von 57 RCT scheint es sich um vorläufige Ergebnisse eines anderen RCT zu handeln.

Zwar wurden die in den Primärstudien durchgeführten Interventionen in der systematischen Übersichtsarbeit kurz dargelegt, dennoch können die genauen Inhalte und die tatsächliche Qualität der in den Studien durchgeführten Interventionen aus der vorliegenden Beschreibung nur eingeschränkt beurteilt werden. Die Auswertung von Primärstudien war bei den für die Durchführung des Berichts gegebenen Rahmenbedingungen nicht möglich.

Der Begriff Adherence wird in der zugrunde liegenden systematischen Übersicht dem Terminus der Compliance gleich gesetzt. Es ist aus den Studienbeschreibungen nicht immer klar, in welchen der einbezogenen Publikationen die therapeutische Anweisungen und Strategien auf die Möglichkeit und Wünsche des Patienten abgestimmt wurden und in welchen nicht.

Ein weiterer zu erwähnender Aspekt ist, dass primäre Forschungshypothesen der einbezogenen RCT in der Übersicht nicht genannt sind, was die Bewertung dieser Studienergebnisse erschwert. Unklar ist ebenso, ob die untersuchten Endpunkte vor oder nach dem Studienbeginn definiert wurden.

Eine Metaanalyse wurde in der systematischen Übersicht nicht durchgeführt. Dies wäre allerdings bei der gegebenen Datenlage (unterschiedliche Compliance-Messinstrumente und klinische Endpunkte in den Studien) kaum möglich gewesen.

#### **6.4.3.1.3 Primärstudien**

Die mangelnde Berichtsqualität primärer Studien erschwert die Interpretation und die Übertragbarkeit der Studienergebnisse. Die Qualität der Beschreibung des Rekrutierungsprozesses und der Patientenbeteiligung, des Randomisierungsverfahrens und der Patientenverblindung, der Patientencharakteristika sowie der Mess- und Auswertungsinstrumente sind die wichtigsten Komponenten einer guten Berichtsqualität einer Studie.

Viele der berücksichtigten Studien litten an mangelnder Berichtsqualität hinsichtlich Beschreibung der untersuchten Interventionen. In manchen Studien sind die Angaben zu den untersuchten Interventionen unvollständig. Oft wurde die Kontrollintervention lediglich als „übliche“ bzw. „Standard-“ Patientenversorgung bezeichnet. Falls eine solche „übliche“ Intervention Aspekte der Compliance bzw. Adherence mitberücksichtigt, kann sie allein erfolgreich sein und den Effekt der in der Studie untersuchten Intervention nivellieren.

Insbesondere bei den bis 1998 publizierten Studien fehlen Angaben zur Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen. Es stellt sich manchmal die Frage, ob solche Studien eine randomisierte Patientenzuteilung hatten oder ob zur Beteiligung an der Studie Patienten nur durch



Zufallprinzip aus der Bezugspopulation ausgewählt wurden (hier wird in der Literatur manchmal auch der Begriff „randomisierte Studie“ verwendet).

In vielen Studien wurden Schätzungen des Arzneimittelverbrauchs seitens der Patienten zur Bestimmung der Compliance bzw. Adherence eingesetzt. Es wurde gezeigt, dass bei Selbsteinschätzung die Compliance bzw. Adherence im Vergleich zu biochemischen Methoden etwa zweifach sowie verglichen mit Zählung der Medikamente etwa 1,3- bis zweifach überschätzt wird. Dieser Effekt kann unter anderem einen Unterschied in der Compliance zwischen den Behandlungsgruppen nivellieren.

Auch bei der Messung der Erfolgsparameter wurden zum Teil sehr ungenaue indirekte (z. B. Anwendungshäufigkeit von Bronchodilatoren als Notfallmedikation) und subjektive (z. B. psychiatrische Ratingskala) oder zwar objektive aber klinisch nicht relevante Parameter (z. B. Lipidprofil) verwendet. In vielen Studien fehlen außerdem noch Angaben zur Verblindung der Ergebnismessung. Nicht verblindete Ergebnismessung erhöht die Wahrscheinlichkeit für verzerrte Ergebnisse.

Die statistische Power der Studien (Fähigkeit Studienforschungshypothese nachweisen) hängt von der Anzahl der Patienten in den Studienarmen und von den Eintrittswahrscheinlichkeiten der in diesen Studien untersuchten Ereignisse ab. In vielen berücksichtigten Studien wurde eine sehr niedrige Patientenanzahl einbezogen (in 22 RCT unter 60 Patienten). Deswegen sollen nicht-signifikante Ergebnissen dieser Studien nicht als Nachweis der Nullhypothese (fehlende Wirkung) überbewertet werden. Es muss daher bei nicht-signifikanten Ergebnissen bedacht werden, dass Unterschiede existieren und der wahre Wert relevant sein könnte.

Außerdem sollten auch signifikante Studienergebnisse nicht überschätzt werden. Sie können durch Zufall (alpha-Fehler) oder durch systematische Fehler (Bias) z. B. durch das Studiendesign entstehen und so zu Verzerrungen der Studienergebnisse zugunsten der einen oder anderen Behandlungsalternative führen. Es muss bei signifikanten Ergebnissen außerdem bedacht werden, dass der wahre Wert trotzdem für die Klinik wenig relevant sein kann.

In den Studien zu bemängeln sind außerdem fehlende Betrachtung der bedeutendsten klinischen Endpunkte (z. B. Tod), relativ kurze Untersuchungszeiträume (maximal ein Jahr) und fehlende Beobachtung nach Beendigung der Intervention (Nachhaltigkeit des erzielten Effekts). Nicht bekannt ist auch, ob der erzielte Effekt durch die Intervention selbst oder durch erhöhte unspezifische Aufmerksamkeit gegenüber der Untersuchungsgruppe erzielt wurde.

#### **6.4.3.1.4 Übertragbarkeit**

Die ermittelte Evidenz stammt überwiegend aus im Ausland durchgeführten Studien. Solche Evidenz dürfte nicht immer problemlos auf die klinische Praxis in Deutschland übertragbar sein (z. B. Studien zu bestimmten ethnischen Gruppen). Schwierig ist außerdem die Frage nach der Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf in den Studien nicht direkt untersuchte Patientengruppen.

Mehrere der untersuchten Interventionen waren komplex und laborintensiv, für die Durchführung der Maßnahmen wurde zusätzliches Studienpersonal finanziert. Es ist deshalb unklar, ob diese Interventionen in der alltäglichen Praxis in Deutschland durchführbar sind. Das System des Gesundheitswesens hat einen wesentlichen Einfluss auf die für die Compliance bzw. Adherence oft entscheidenden Aspekte wie die Dauer der einzelnen Arzt-Patient-Beziehung und ihre Kontinuität, die Höhe der Leistungserstattung, weitere einbezogene Akteure (z. B. Apotheken) und die Ebene der Kommunikation (z. B. Telefonanrufe).

#### **6.4.3.2 Interpretation der Ergebnisse**

Im Weiteren werden je nach Indikation die im Ergebnisabschnitt beschriebenen Studien hinsichtlich ihrer methodischen Qualität (Kapitel 6.4.3.1, „Methodische Aspekte“) diskutiert und dementsprechend die in den Studien aufgeführten Ergebnisse bezüglich ihrer Verlässlichkeit überprüft (unterteilt).

#### 6.4.3.2.1 Maßnahmen bei Kurzzeittherapie

Insgesamt zeigten bei Kurzzeittherapie vier nicht sehr komplizierte Interventionen (in drei RCT) sowohl eine signifikante Verbesserung der Compliance bzw. Adherence als auch einen signifikanten Effekt auf den Therapieerfolg.

Signifikante Ergebnisse zeigte die spezifische Beratung der Eltern von ein- bis 15-jährigen Kindern bezüglich der Wichtigkeit der korrekten zehntägigen Einnahme von Penicillin bei Streptokokken-Pharyngitis mit Aushändigung einer schriftlichen Unterweisung im Vergleich zur üblichen Elternunterweisung. Positiv anzumerken ist, dass sowohl die Compliance als auch der Therapieerfolg in dieser Studie mit objektiven Instrumenten gemessen wurden (entsprechend Urin- und Kulturwachstumsmessung). Allerdings werfen die fehlenden Angaben zur Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen bzw. zur Verblindung der Ergebnismessung Bedenken über die methodische Qualität dieser (1972 publizierten) Studie und über die Verlässlichkeit der Studienaussagen auf.

Auch die Beratung mit Aufklärung über Erkrankung, Therapie und Wichtigkeit der Compliance, Aushändigung einer Informationsbroschüre und eines Tagebuchs zur Compliance sowie anschließender telefonischer Beratung im Follow-up waren signifikant wirksamer („Harnstoff-Atemtest“ Test) bei *Helicobacter pylori* positiven Patienten mit geplanter Dreimedikamententherapie verglichen mit keiner dieser Interventionen. Methodisch scheint diese Studie gut zu sein. Ihre Ergebnisse stehen nicht im Widerspruch zu den Ergebnissen der beiden weiteren Studien zur Behandlung von *Helicobacter pylori*. In diesen RCT war die Compliance bereits in den Kontrollgruppen sehr hoch, was den Wirksamkeitsnachweis der untersuchten Interventionen erschwert haben konnte.

Ebenfalls erfolgreich war ein Kurztraining mit Ausgabe einer schriftlichen Unterweisung zur Anwendung eines Mometazonfuroat-Sprays sowohl mit als auch ohne zusätzlichen Unterricht (Diavortrag über Erkrankung und Therapie) im Vergleich zur alleinigen Herstellerinformation bei Patienten mit Pollenallergie. Die methodische Qualität dieser Studie ist wegen fehlender Angaben zur Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen und der Anwendung subjektiver Methoden bei der Ergebnismessung durch die Patienten, insbesondere bei der Messung des Therapieerfolgs (Häufigkeit der Asthmasymptomatik und Anwendungshäufigkeit von Bronchodilatoren als Notfallmedikation), gemindert. Die Verlässlichkeit der Studienaussagen ist dadurch eingeschränkt.

#### 6.4.3.2.2 Änderungen der Dosisverteilung bei Langzeittherapie

Zwar wurde bei allen untersuchten Interventionen zur Vereinfachung des Dosierungsschemas bei Langzeittherapie eine Verbesserung der Compliance bei seltenerer Gabe von Medikamenten festgestellt, allerdings wies nur eine Maßnahme eine signifikante Verbesserung des Therapieerfolgs auf. Zweimal tägliche Einnahme von Niacin in kontrollierter Freisetzung war viermal täglicher Einnahme von regulärem Niacin bei Männern unter 65 Jahre mit hohem Risiko für koronare Herzkrankheit überlegen. Methodisch weist diese Studie durch fehlende Angaben zur Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen einen wichtigen Mangel auf. Der Therapieerfolg wurde zwar objektiv durch Änderung des Blutlipidprofils festgestellt, diese kann allerdings aus klinischer Sicht durchaus klinisch irrelevant sein.

#### 6.4.3.2.3 Maßnahmen bei der Therapie von Asthma und / oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung

Drei Interventionen zeigten signifikante Effekte auf den Therapieerfolg bei der Therapie von Asthma und / oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung.

Mehrmalige Beratungen waren signifikant wirksamer als keine Beratungen bei über 18 Jahre alten Patienten mit akuter Asthmasymptomatik. Signifikant besserer Lungenfunktionstest, weniger Symptome, weniger Arbeitsunfähigkeitstage und ärztliche Konsultationen wurden bei dieser Intervention im Vergleich zu keiner Beratung festgestellt. Methodisch weist diese Studie ein gutes Niveau auf und die Studienaussagen sind als zuverlässig einzustufen.

Der zweite RCT wurde in der Ergebnisdarstellung der Übersichtsarbeit von den Autoren nicht beschrieben (Angaben stammen aus den Tabellen). Bei über 18 Jahre alten Patienten mit ex-

piratorischer Stenoseatmung erwies sich ein Programm mit Aushändigung einer Informationsbroschüre, persönlicher Beratung, Besuch einer Asthma-Unterstützungsgruppe und Telefonanrufen im Follow-up als wirksamer gegenüber alleiniger Ausgabe der Informationsbroschüre. Welche Messinstrumente signifikante Ergebnisse erzeugten, ist aus den vorliegenden Angaben unklar. Darüber hinaus bringen fehlende Abgaben zur Geheimhaltung der Patientenzuordnung zusätzliche Unsicherheit bei der Ergebnisinterpretation dieser Studie und schwächen ihre Aussagekraft.

Eine pharmazeutische Betreuung bei Patienten mit Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung zeigte einen signifikanten Effekt auf den Therapieerfolg gemessen an einer objektiven Skala (Luftgeschwindigkeit bei Ausatmung) ohne signifikante Verbesserung der Compliance. Der fehlende Unterschied in der Verbesserung der Compliance könnte allerdings durch ein subjektives und dadurch ungenaues Messinstrument (Interview) erklärt werden. Auch bei dieser Studie ist die Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen nicht ersichtlich und deshalb fraglich. Die Verlässlichkeit der Studienaussagen ist eingeschränkt.

#### **6.4.3.2.4 Maßnahmen bei der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen**

Nur eine Intervention bei der langfristigen Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen zeigte einen signifikanten Effekt sowohl auf die Compliance als auch auf den Therapieerfolg. Bei dieser Intervention handelt es sich um Telefonanrufe im Follow-up zur Erfassung der jeweiligen Compliance und Gabe telefonischer Empfehlungen bei Patienten mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Es wurden in dieser Studie objektive Messinstrumente der Compliance (Zählung der Medikamente) und des Therapieerfolgs (Serum-Cholesterinspiegel) angewendet, Randomisierungsverfahren wurde beschrieben und keine methodischen Mängel verzeichnet. Deshalb scheint diese Studie methodisch gut zu sein und die Studienaussagen sind als zuverlässig einzustufen. Der erreichte Therapieerfolg kann allerdings aus klinischer Sicht durchaus irrelevant sein.

#### **6.4.3.2.5 Maßnahmen bei der Therapie von Diabetes mellitus**

Ein signifikanter Effekt sowohl auf die Compliance als auch auf den Therapieerfolg bei der langfristigen Therapie von Diabetes mellitus wurde bislang nur für die automatisierte telefonische Patientenbeobachtung und -beratung festgestellt. Anrufe alle zwei Wochen von einem automatisierten telefonischen System sowie telefonische Beratung bei Problemfällen erwiesen sich als wirksamer gegenüber keiner Intervention bei unter 75 Jahre alten Patienten mit Diabetes mellitus. Diese Studie wurde auf gutem methodischem Niveau durchgeführt. Es wurden unter anderem objektive Instrumente zur Messung des Therapieerfolgs angewendet (HbA1c, Blutglukose) und das Randomisierungsverfahren wurde beschrieben. Die Studienaussagen sind daher als zuverlässig einzustufen.

#### **6.4.3.2.6 Maßnahmen bei der Therapie von HIV-Infektionen**

Bei der Therapie von HIV-Infektionen wies nur eine Intervention einen signifikanten Effekt sowohl auf die Compliance als auch auf den Therapieerfolg auf. Ein Programm mit individueller Beratung, Anpassung der Therapie an die Lebensweise, telefonischer Fragenbeantwortung sowie mit monatlichen Besuchen zeigten eine signifikante Reduktion der Viruslast im Vergleich zur üblichen Patientenversorgung. Fehlende Klarheit über die Geheimhaltung der Patientenzuordnung und fehlende Verblindung der Ergebnismessung in der Studie mindern die Aussagekraft der Studienergebnisse.

#### **6.4.3.2.7 Maßnahmen bei der Therapie psychischer Erkrankungen**

Insgesamt für sieben Interventionen bei der Therapie psychischer Erkrankungen wurde ein signifikanter Effekt von Compliance bzw. Adherence steigernden Maßnahmen in Bezug auf den Therapieerfolg festgestellt, für zwei dieser Interventionen konnte allerdings kein signifikanter Effekt auf die Compliance nachgewiesen werden.

Erfolgreich in Bezug auf den Therapieerfolg zeigten sich für fünf verschiedene Interventionen der Familientherapie bei Patienten mit Schizophrenie. Solche Interventionen waren Familientherapie (ohne konkrete Beschreibung) verglichen mit der individuellen Therapie, Schulung der Familienange-

hörigen (mit Notfallintervention bei Bedarf) verglichen mit keiner Intervention, „kulturell modifizierte Familientherapie“ verglichen mit Familienverhaltenstherapie sowie Familienberatung mit Schulung im Vergleich zu keiner Familienintervention. In zwei dieser Studien mit jeweils kleiner Patientenzahl konnte ein Effekt auf die Compliance jedoch nicht nachgewiesen werden. Obwohl die Ergebnismessung in den Studien subjektiv erfolgte, die Geheimhaltung der Patientenzuordnung bei vielen RCT unklar war oder gar nicht angewendet wurde, spricht die Konsistenz der Ergebnisse aus mehreren Studien eher für eine Wirksamkeit der Familieninterventionen bei Patienten mit Schizophrenie.

Bei stationären Patienten mit akuter Psychose erwiesen sich mehrmalige „Compliance Therapie“-Sitzungen (basierend auf Motivationsinterviews) als signifikant wirksamer im Vergleich zur gleichen Anzahl Sitzungen mit unspezifischer Beratung, abgesehen von geringer Patientenzahl in der Studie. Zwar wurden Compliance und Therapieerfolg in diesem RCT auf subjektiven Skalen gemessen, die Geheimhaltung der Patientenzuordnung in die Therapiegruppen war aber adäquat und die Studienergebnisse sind daher als zuverlässig einzustufen.

Für ein weiteres Programm bei Patienten mit Depression oder Angsterkrankung sind die signifikanten Studienergebnisse allerdings als weniger verlässlich einzustufen, da neben der subjektiven Ergebnismessung auch die Geheimhaltung der Patientenzuordnung in der Studie nicht ersichtlich ist. Das Programm beinhaltete Patientenschulungen, Aushändigung von Video- und schriftlichen Informationen, Hausbesuche, Telefonanrufe, persönliche E-Mails, die Durchführung eines Rückfallpräventionsprogramms und wurde mit der üblichen Patientenversorgung mit zwei bis vier Arztbesuchen verglichen.

#### **6.4.3.2.8 Maßnahmen bei Langzeittherapie für weitere Indikationen**

Für weitere Indikationen bei der langfristigen Therapie konnte bislang kein RCT einen signifikanten Effekt auf den Therapieerfolg nachweisen. Das schließt aber nicht aus, dass es bei weiteren Indikationen wirksame Interventionen gibt. Solche Interventionen wurden bislang einfach noch nicht untersucht bzw. konnten durch die Recherche nicht identifiziert werden.

#### **6.4.3.3 Beantwortung der Forschungsfragen**

- *Welche Strategien zur Beeinflussung der Compliance bzw. Adherence bei der medikamentösen Therapie gibt es, die den Therapieerfolg verbessern? Wie effizient sind diese Strategien im Hinblick auf den Therapieerfolg?*

Es gibt in der Arzneimitteltherapie Compliance bzw. Adherence fördernde Maßnahmen mit positivem Effekt auf den Therapieerfolg.

Als verlässlich sind die Ergebnisse für folgende Interventionen einzustufen:

- Beratung mit Aushändigung einer Informationsbroschüre und eines Tagebuchs zur Compliance sowie mit anschließender telefonischer Beratung im Follow-up bei *Helicobacter pylori* positiven Patienten,
- Wiederholte Beratungen bei über 18 Jahre alten Patienten mit akuter Asthmasymptomatik,
- Telefonanrufe zur Erfassung der Compliance und Abgabe daran orientierter Empfehlungen bei der Therapie kardiovaskulärer Erkrankungen,
- Anrufe von einem automatischen telefonischen System sowie telefonische Beratung bei Problemfällen bei unter 75 Jahre alten Diabetikern,
- Verschiedene Maßnahmen der Familientherapie bei Patienten mit Schizophrenie einschließlich Schulung der Familienangehörigen (und Notfallintervention bei Bedarf), „kulturell modifizierter Familientherapie“ und Familienberatung mit Schulung,
- Wiederholte „Compliance Therapie“-Sitzungen (basierend auf Motivationsinterviews) bei stationären Patienten mit akuter Psychose.

Mit etwas größeren Bedenken hinsichtlich ihrer Wirksamkeit wegen schlechterer methodischer Qualität der zugrunde liegenden Studien sind folgende Maßnahmen zu nennen:

- Spezifische Beratung der Eltern von ein- bis 15-jährigen an Streptokokken-Pharyngitis erkrankten Kindern mit Aushändigung einer schriftlichen Unterweisung,

- Ein Kurztraining mit Ausgabe einer schriftlichen Unterweisung zur Anwendung eines Sprays (sowohl mit als auch ohne zusätzlichen Diavortrag) bei Patienten mit Pollenallergie,
- Zweimal tägliche Einnahme von Niacin in kontrollierter Freisetzung (vs. viermal tägliche Einnahme von regulärem Niacin) bei Männern unter 65 Jahre mit hohem Risiko für koronare Herzkrankheit,
- Ein Programm mit Aushändigung einer Informationsbroschüre und persönlicher Beratung, mit Besuch einer Unterstützungsgruppe und Telefonanrufen bei über 18 Jahre alten Patienten mit expiratorischer Stenoseatmung,
- Pharmazeutische Betreuung bei Patienten mit Asthma oder chronisch obstruktiver Lungenerkrankung,
- Ein Programm mit individueller Beratung, Anpassung der Therapie an die Lebensweise, telefonischer Fragenbeantwortung und monatlichen Klinikbesuchen bei HIV-Patienten
- Ein Programm mit Patientenschulungen, Aushändigung von Video- und schriftlichen Informationen, Hausbesuchen, Telefonanrufen, persönlichen E-Mails, mit der Durchführung eines Rückfallpräventionsprogramms bei Patienten mit Depression oder Angsterkrankung.

Die Gemeinsamkeit dieser Interventionen liegt in gehäuften Kontakt von Leistungserbringern mit Patienten im Laufe der Therapie hinsichtlich ihre Compliance bzw. Adherence.

Die Stärke des Effekts der Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen auf den Therapieerfolg ist aus den vorliegenden Informationsquellen nicht abzuschätzen.

## 6.5 Gesundheitsökonomische Bewertung

### 6.5.1 Methodik

#### 6.5.1.1 Informationsquellen und Recherchestrategie

Die Literaturrecherche wurde in medizinischen, darunter auch gesundheitsökonomisch relevanten, elektronischen Datenbanken von der DAHTA@DIMDI nach Absprache der Suchstrategie mit den Autoren durchgeführt. Folgende spezielle Datenbanken für HTA-Berichte und systematische Übersichtsarbeiten wurden durchsucht: DAHTA, INAHTA, die NHS-EED Datenbank (NHSEED), die NHS-CRD-DARE Datenbank (CDAR94) und die Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR93). In den weiteren medizinischen elektronischen Datenbanken MEDLINE (ME00), EMBASE (EM00), EMBASE Alert (EA08), SciSearch (IS90), Social SciSearch (IN73), BIOSIS (BA90), AMED (CB85), MEDIKAT (MK77), Global Health (AZ72), ETHMED (ED93), SOMED (SM78), CAB Abstracts (CV72), CCMed (CC00), GMS (GA03), Cochrane Library Central (CCTR93) sowie in den Datenbanken des Deutschen Ärzteblatts (AR96), des Karger- (KR03), des Kluwer- (KL97), des Springer - (SP97 und SPPP) und des Thieme-Verlags (TV01) wurde die Literaturrecherche auf die Jahre ab 2002 sowie auf die Sprachen Deutsch und Englisch beschränkt. Die Literaturrecherche wurde mit dem grips-open-Kommandomodus und nach den geltenden Anforderungen der DAHTA@DIMDI vorgenommen.

Entsprechend den Anforderungen der DAHTA@DIMDI<sup>21</sup> wurde die Literaturrecherche dokumentiert (Auswahl der Datenbanken, Suchbegriffe, Beschreibung der Suchstrategie und der Booleschen Verknüpfungen, Anzahl der Zwischenergebnisse) und alle Literaturangaben wurden elektronisch gespeichert.

#### 6.5.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Zur Gewährleistung der Nachvollziehbarkeit wurden in die Bewertung nach Vorgaben der DAHTA@DIMDI<sup>21</sup> ausschließlich veröffentlichte Daten aufgenommen.

Die Auswertung der Literaturrecherche erfolgte analog zum medizinischen Teil der Arbeit in drei Schritten. In der ersten Sichtung wurden die Titel der identifizierten Veröffentlichungen betrachtet, in der zweiten die Zusammenfassungen und anschließend in der dritten die vollständigen Veröffentlichungen.

Bei den ersten beiden Sichtungen wurden Literaturstellen zu gesundheitsökonomischen Publikationen nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn mindestens eines der folgenden Merkmale zutraf:

- a) Es handelte sich in der Publikation nicht um eine Evaluation von zumindest einer oder mehrerer Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen.
- b) Es handelte sich bei der Publikation nicht um eine systematische Übersicht von Studien mit gesundheitsökonomischen Analysen.

Bei der dritten Sichtung (Volltexte) wurden ausschließlich systematische Übersichten von Studien mit gesundheitsökonomischen Analysen in die Bewertung einbezogen, die primär Compliance bzw. Adherence fördernde Maßnahmen mit keiner Intervention oder die verschiedenen Maßnahmen untereinander verglichen.

### 6.5.1.3 Informationssynthese

Die in der einbezogenen systematischen Übersichtsarbeit bewerteten Studien wurden beschrieben. Studienpopulation, Technologien, klinische und gesundheitsökonomische Ergebnisse sowie die in den Studien angewandten Messinstrumente wurden tabellarisch dargestellt.

Die Informationssynthese erfolgte ausschließlich deskriptiv.

## 6.5.2 Ergebnisse

### 6.5.2.1 Ergebnisse der quantitativen Recherche

Die Literaturrecherche der DAHTA@DIMDI fand im Januar 2007 statt und ergab 1448 Treffer. Es wurden insgesamt 1448 Titel und 53 Zusammenfassungen durchgesehen. 51 Publikationen wurden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt und eine systematische Übersichtsarbeit mit Angaben für sechs Studien wurde in die Bewertung einbezogen (Tabelle 11).

Tabelle 11: Ergebnisse der Literaturrecherche zur ökonomischen Bewertung

		N Treffer
Literaturrecherche des DIMDI		
	HTA-Berichte	1419
	Ökonomische Publikationen	29
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)		
	HTA-Berichte	1419
	Ökonomische Publikationen	29
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)		
	HTA-Berichte	46*
	Ökonomische Publikationen	7
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung)		
	HTA-Berichte	46
	Ökonomische Publikationen	5
		<b>N Publikationen</b>
Durchgesehene Publikationen im Volltext (3. Sichtung)		51
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Volltexte		50
Insgesamt eingeschlossen		1

DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. HTA = Health Technology Assessment.

N = Anzahl. \* - Für einige ausgewählte Treffer fehlen Zusammenfassungen.

### 6.5.2.2 Beschreibung der einbezogenen Übersichtsarbeit

**Cleemput, I; Kesteloot, K; DeGeest, S. A review of the literature on the economics of non-compliance: room for methodological improvement. In Health Policy. 2002, 59: 65-94<sup>16</sup>.**

### Fragestellung

Literaturübersicht über die Gesundheitsökonomie der Non-Compliance.

## Literaturrecherche

Eine systematische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken MEDLINE (von 1974 bis 2000), CINAHL (von 1982 bis 2000) und PsycINFO (von 1966 bis 2000), durchgeführt (Angaben zu Schlüsselwörtern der Suchstrategie sind in der Publikation aufgeführt). Zur Identifikation weiterer Studien wurden zusätzlich die Referenzlisten der identifizierten Artikel überprüft.

## Methodik der Berichterstellung und Informationssynthese

In dem methodischen Teil der systematischen Übersicht fehlt jegliche Information zur Methodik der Studienelektion, Datenextraktion, Studienbewertung und Informationssynthese.

## Berücksichtigte Studien

Einbezogen wurden Studien über die Gesundheitsökonomie der Non-Compliance von Patienten, darunter waren sechs Studien mit gesundheitsökonomischen Bewertungen der Compliance fördernden Maßnahmen.

## Beschriebene Studienparameter

Folgende Parameter einzelner eingeschlossener Studien wurden tabellarisch dargestellt:

- Studienpopulation
- Messinstrumente der Compliance
- Berücksichtigte Kostenpositionen
- Bewertete Endpunkte
- Zusammenfassung der Ergebnisse

Die in den Studien angewandten Interventionen wurden im Text kurz dargestellt. Die Informationssynthese erfolgte deskriptiv.

### 6.5.2.3 Beschreibung der in die Übersichtsarbeit einbezogenen Studien

Es wurden in die Übersichtsarbeit insgesamt sechs Analysen mit gleichzeitiger Bewertung von Kosten und klinischen Konsequenzen von Compliance steigernden Maßnahmen einbezogen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Studien zur Gesundheitsökonomie

Patienten und Interventionen	Medizinische Parameter und Kosten	Ergebnisse
Compliance-Programme für Patientenkohorten mit Hypertonie, Diabetes mellitus, koronarer Herzkrankheit und Depression bei Berufstätigen (Studiendesign unklar Arbeitgeberperspektive, PY 1996)	Unklar. Vermutlich wird das Erreichen der 100 %-igen Compliance vs. der erhobenen (selbst berichteten) Compliance und die Vermeidung indikationsbedingter AU-Tage durch Interventionen angenommen. Keine Investitionskosten berücksichtigt Medikamentenkosten aus „Medical care Expenditure Survey“, Angaben in USD 2000	Kosten des jährlichen Produktivitätsgewinns pro Berufstätigen: 256 USD für Hypertonie, 561 USD für koronare Herzkrankheit, 1413 USD für Diabetes mellitus und 1666 USD für Depression
Interventionen für Malaria-Prävention bei Schwangeren in Malawi: bCP+oM, bCP+nM, nCP+oM, nCP+nM (Vermutlich Kohortenstudie, PY 1993)	Änderung der Compliance (Urin-Test), Medikamentenkosten = Preise, Unterrichtsmaterialkosten, Kosten des Trainings in Kommunikationstechniken (berücksichtigt nur Zusatzkosten)	Kosten-Wirksamkeit (Kosten pro zusätzlicher Frau mit Compliance) : 1,67 USD für bCP+oM, 1,27 USD für bCP+nM, 1,20 USD für nCP+oM und 1,48 USD für nCP+nM

Fortsetzung Tabelle 12: Studien zur Gesundheitsökonomie

Patienten und Interventionen	Medizinische Parameter und Kosten	Ergebnisse
Interventionen der Gesundheitsbildung bei Erwachsenen mit Asthma: 30 min. persönliche Aufklärung, 60 min. Selbsthilfegruppe, 2 telefonische Anrufe zur Patientenverstärkung (Vermutlich Kohortenstudie, PY 1990)	Änderung in selbst berichteter Compliance Personalkosten (Stundenlohn mal Interventionsdauer), Druckkosten der Broschüre, Angaben in USD 2000	Kosten-Wirksamkeit: (Kosten pro Einheit der Verbesserung in Adherence-Score) 96,09 USD für Intervention, 243,68 USD für Kontrolle
Intervention (Motivationsinterview und Wahrnehmungsansatz) zur Steigerung der Compliance bei Patienten mit Psychose (Vermutlich Kohortenstudie, PY 1998)	Gemessen: selbst berichtete Compliance Einstellung zur Intervention sowie Globalfunktion; Krankenhauskosten (staatliche Statistik), ambulante Kosten (Stundenlohn mal Dauer mal Anzahl der Kontakte)	Kein signifikanter Unterschied in Kosten zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nach 18 Monaten. Selbst berichtete Compliance und Globalfunktion in der Interventionsgruppe signifikant besser
Interventionen für Patienten mit Hypertonie: Aufklärung über Therapie, Verstärkung durch Familienmitglieder, Steigerung des Selbstvertrauens Kombination der Methoden (Triage) (Studiendesign unklar, PY 1982)	Selbst berichtete Compliance; vermiedene direkte und indirekte Kosten	Verhältnis der Gesamtkosten: 2,2 für Verstärkung durch Familienmitglieder bei Depressiven vs. Aufklärung bei allen Patienten; 1,24 für Verstärkung durch Familienmitglieder und Aufklärung vs. andere Kombinationen
Compliance Intervention bei ambulanten geriatrischen Patienten (Vermutlich nicht-kontrollierte Kohortenstudie, PY 1999)	Änderung im physischen Status (SF-36), Gesundheitszustand (QWB) und QALY; Personalkosten (Stundenlohn mal Interventionsdauer, MFS), indirekte Kosten (Anwendungszahl mal Standardpreis, MFS)	Kosten / QALY = 10600 USD Kosten pro Einheit der Verbesserung im physischen Status = 97 USD

AU-Tage = Arbeitsunfähigkeitstage. bCP / nCP = Bitteres / Nicht-bitteres Chloroquin-Phosphat. MFS = „Medicare Free Schedule“. oM / nM = Originale / Neue Mitteilung. PY = Publikationsjahr. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr. QWB = Quality of Well Being-Skala (Instrument zur Bewertung der Lebensqualität). SF-36 = Short-Form-36 (Fragebogen zur krankheitsübergreifenden Erfassung gesundheitsbezogener Lebensqualität). USD = US-Dollar.

Bei zwei Analysen konnte anhand der Publikation nur indirekt festgestellt werden, auf welche Studientypen sich diese Analysen stützen und wie das genaue Studiendesign aussah. Es handelte sich in beiden Studien um so genannte „Kosten-Nutzen-Analysen“, in denen die entstandenen Kosten dem generierten Nutzen, ausgedrückt in monetären Einheiten, gegenübergestellt werden.

In einer Studie für Patienten mit Hypertonie wurden die Interventionen Aufklärung über Therapie, Stärkung (Reinforcement) durch Familienmitglieder, Steigerung des Selbstbewusstseins durch Änderung der Kontrollüberzeugungen sowie ihre verschiedenen Kombinationen bewertet. Die Patienten wurden in die einzelnen Behandlungsgruppen je nach ihrem Depressionsgrad zugewiesen (d. h. kein RCT). Das Verhältnis der entstandenen direkten zu den vermiedenen indirekten Kosten bei der Kombination von Stärkung (Reinforcement) durch Familienmitglieder und Aufklärung betrug 1,24 und erwies sich als die wirksamste Kombination der Interventionen hinsichtlich der erreichten Adherence. Das entsprechende Kostenverhältnis bei Stärkung durch Familienmitglieder für depressive Hypertoniepatienten betrug 2,2 und war somit erfolgreicher in Bezug auf das Kosten-Nutzen-Verhältnis als die alleinige Aufklärung aller Patienten mit Hypertonie. Die Perspektive der Kostenbetrachtung wurde nicht genannt.

In der zweiten Analyse wurde der jährliche Produktivitätsgewinn pro Berufstätigen mit Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Diabetes mellitus und Depression bei Durchführung eines Compliance-Programms errechnet. Die Wirksamkeit des Programms wurde nicht geprüft, sondern nur angenommen (d. h. es handelt sich um eine reine gesundheitsökonomische Simulations-Modellierung). Dabei wurden die Kostenverhältnisse ausschließlich aus der Arbeitgeberperspektive betrachtet und die



Investitionskosten blieben unberücksichtigt. Der jährliche Produktivitätsgewinn betrug 256 USD für Hypertonie, 561 USD für koronare Herzkrankheit, 1413 USD für Diabetes mellitus und 1666 USD für Depression.

Drei weitere Analysen wurden vermutlich auf Basis kontrollierter Kohortenstudien durchgeführt (explizite Angaben fehlen in der Übersichtsarbeit). In zwei dieser Studien wurden die durch die Compliance fördernden Interventionen verursachten Kosten den Verbesserungen der Compliance gegenübergestellt (Kosten-Wirksamkeit-Analyse), in der dritten Studie wurden Kosten und klinische Effekte unabhängig betrachtet (Kosten-Outcome-Analyse).

Bei der ersten Studie ging es um den Vergleich zweier Compliance fördernder Gesundheitsbildungsinformationen (ursprüngliche vs. neue) für die Malariaprävention bei Schwangeren in Malawi, die entweder bitteres oder nicht bitteres Chloroquin erhielten. Die Berechnungen wurden aus der Perspektive des Gesundheitsministeriums durchgeführt. Bei der Prävention mit bitterem Chloroquin betragen die Kosten je zusätzlicher Schwangerer mit Compliance (gemessen durch Urintest) für die ursprüngliche Intervention 1,67 USD und für die neue Intervention 1,27 USD. Die entsprechenden Kosten bei der Prävention mit nicht bitterem Chloroquin betragen für die ursprüngliche Intervention 1,20 USD und für die neue Intervention 1,48 USD. Dies führt aus ökonomischer Sicht zu einer Favorisierung von nicht bitterem Chloroquin mit den entsprechenden ursprünglichen Gesundheitsbildungsinterventionen (Kostenangaben in der Tabelle und im Text unterscheiden sich).

Die zweite Studie verglich Interventionen der Gesundheitsbildung bei Erwachsenen mit Asthma (30-minütige persönliche Aufklärung, 60-minütige Selbsthilfegruppe, zwei telefonische Anrufe zur Patientenstärkung) mit einer Kontrollgruppe ohne diese Interventionen. Die Perspektive der Kostenbetrachtung wurde nicht genannt. Die Verbesserung im angewandten selbst berichteten Adherence-Score war deutlich größer in der Interventionsgruppe (44 % vs. 2 %) und kostete pro zusätzliche Score-Einheit 96 USD in der Interventionsgruppe gegenüber fast 244 USD in der Kontrollgruppe.

In der dritten Studie wurde eine Compliance fördernde Intervention auf Basis eines Motivationsinterviews und kognitiven Ansatzes bei Patienten mit Psychose untersucht. Kosten und klinische Effekte wurden in dieser Studie unabhängig betrachtet. Die Perspektive der Kostenbetrachtung wurde auch in dieser Studie nicht genannt. Es konnte kein signifikanter Kostenunterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe nach 18 Monaten festgestellt werden. Die selbst berichtete Compliance und die Globalfunktion (eine der subjektiven Skalen zur Messung des Gesundheitszustands) erwiesen sich in der Interventionsgruppe als signifikant besser.

Eine der berücksichtigten Publikationen wurde bei der Studienbeschreibung in der Übersichtsarbeit überhaupt nicht erwähnt, so dass die Information aus der entsprechenden Tabelle stammt. Bei dieser Studie handelt es sich vermutlich um eine nicht kontrollierte Kohortenstudie, die Compliance Interventionen bei ambulanten geriatrischen Patienten betrachtete. Die Perspektive der Kostenbetrachtung wurde nicht genannt. Die in dieser Studie ermittelten Kosten pro durch eine Compliance fördernde Intervention gewonnene QALY betragen 10600 USD, die Kosten pro Einheit der Verbesserung im physischen Status 97 USD (Kosten-Nutzwert-Analyse).

## **6.5.3 Diskussion**

### **6.5.3.1 Methodische Aspekte**

#### **Literaturrecherche**

Die Suchstrategie des vorliegenden Berichtes wurde in den wichtigsten medizinischen, darunter auch gesundheitsökonomisch relevanten Datenbanken durchgeführt. Allerdings ist unabhängig von einer breit angelegten Literaturrecherche eine unvollständige Literaturberücksichtigung nicht komplett auszuschließen.

#### **Übersichtsarbeit**

Die von Cleemput et al.<sup>16</sup> in drei Datenbanken (darunter MEDLINE) durchgeführte Literaturrecherche ist nicht vollständig (es fehlen wichtige Datenbanken wie NHS HEED, DARE) und nicht mehr aktuell (Recherche in 2000). Die Angaben in der Publikation zur Suchstrategie sind unzureichend.

Die Beschreibung der in die Übersichtsarbeit einbezogenen Analysen war außergewöhnlich schlecht. Eine von sechs berücksichtigten Analysen wurde bei der Studienbeschreibung überhaupt nicht erwähnt (die Information stammt aus der entsprechenden Tabelle). Das Design der zu Grunde liegenden Studien ist für vier Analysen nur zu vermuten und für zwei Analysen völlig unklar. Die Primärhypothesen der einbezogenen Studien wurden nicht genannt.

Die genauen Inhalte und die tatsächliche Qualität der in den Studien durchgeführten Interventionen konnten aus der vorliegenden kurzen Beschreibung nur in eingeschränktem Maß beurteilt werden. Es handelt sich bei den Interventionen ausschließlich um Compliance nicht aber um Adherence fördernde Maßnahmen.

### **Primärstudien**

Die Bewertung der in die Übersichtsarbeit von Cleemput et al.<sup>16</sup> einbezogenen Studien war schwierig, da ihre Beschreibung, wie oben bereits erwähnt wurde, außergewöhnlich schlecht war.

Die berücksichtigten Studien wiesen viele Mängel auf. Klinische Annahmen stammten aus veralteten Informationsquellen niedriger Evidenzgrade, zum Teil aus unkontrollierten klinischen Studien oder reinen Modellierungen. Keine Studie genügte den Anforderungen eines RCT. Die Angaben zu Kostenannahmen fehlen in der Publikation, bei den genannten Währungen (in drei Studien), handelt es sich um USD. Diese Kostenannahmen stammten aus der Zeit vor 2000 und wurden im besten Fall (in zwei Studien) auf das Jahr 2000 umgerechnet. Keine Studie gab Kosten für die Compliance bzw. Adherence fördernden Interventionen in Euro an und / oder bezog sich auf Maßnahmen im Rahmen des deutschen Gesundheitssystems. Für viele Studien wurde in der Primärpublikation auch die Perspektive der Kostenbetrachtung nicht angegeben. Die in diesen Studien ermittelten Wirksamkeits- und Kostenschätzer sind aus den oben genannten Gründen nicht auf die aktuelle Situation in Deutschland übertragbar.

#### **6.5.3.2 Interpretation der Ergebnisse**

Zusammengefasst können aus den vorliegenden Daten momentan keine Aussagen zu Kosten-Nutzen-Relationen der im Hinblick auf den Therapieerfolg erfolgreichen Strategien zur Beeinflussung der Compliance bzw. Adherence bei der medikamentösen Therapie gemacht werden.

Bei der Studie über Interventionen bei Patienten mit Hypertonie handelt es sich unabhängig von klinisch interessanten Ergebnissen vor allem um die Publikation einer Studie niedrigen Evidenzgrads (Kohortenstudie mit vorab unterschiedlichen Patienten).

Bei der Studie über ein Compliance-Programm bei Berufstätigen mit Hypertonie, koronarer Herzkrankheit, Diabetes mellitus und Depression geht es um eine reine Modellierung mit nicht überprüften klinischen Annahmen.

Die Studie zu Malariaprävention bei Schwangeren ist neben methodischen Schwächen nicht relevant für das deutsche Gesundheitssystem.

In der Studie über Patienten mit Psychose konnte kein signifikanter Kostenunterschied zwischen Interventions- und Kontrollgruppe festgestellt werden. Durch eine parallele signifikante Verbesserung der Globalfunktion kann nur die Vermutung geäußert werden, dass die untersuchte Intervention sich als Kosten sparend erweisen könnte.

Die Kohortenstudie zur Gesundheitsbildung bei Erwachsenen mit Asthma nannte nur die Kosten pro zusätzliche Compliance-Score-Einheit ohne Hinweis, ob der Therapieerfolg bei der Intervention beeinflusst wurde.

Über die Interventionen bei ambulanten geriatrischen Patienten kann noch wenig gesagt werden, da relevante Informationen zur den zu Grunde liegenden Studie fehlen. Die Verbesserung durch eine Compliance bzw. Adherence fördernde Intervention ausgedrückt in QALY wäre ein sehr wichtiges Ergebnis, das bislang für keine Intervention im RCT festgestellt werden konnte.

Die vorliegenden Ergebnisse führen allerdings zu Hinweisen, dass die Compliance bzw. Adherence fördernden Interventionen sich als kostengünstig erweisen können, was in weiteren gesundheitsökonomischen Bewertungen überprüft werden sollte.

Für eine gesundheitsökonomische Bewertung der erfolgreichen Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen für das deutsche Gesundheitssystem wäre eine Durchführung von qualitativ guten gesundheitsökonomischen Primärstudien oder eine eingehende gesundheitsökonomische Modellierung mit Berücksichtigung der medizinischen Ergebnisse aus den vorliegenden RCT und Einbeziehung aktueller Preise und Kosten in Deutschland erforderlich.

### 6.5.3.3 Beantwortung der Forschungsfragen

- *Wie ist die Kosten-Nutzen-Relation der Strategien zur Beeinflussung der Compliance bzw. Adherence mit Verbesserung des Therapieerfolgs bei der medikamentösen Therapie?*

Aus den vorliegenden Daten können momentan keine Aussagen zur Kosten-Nutzen-Relation der im Hinblick auf den Therapieerfolg erfolgreichen Strategien zur Beeinflussung der Compliance bzw. Adherence bei der medikamentösen Therapie gemacht werden.

Die vorliegenden Ergebnisse können allerdings als Hinweise gewertet werden, dass die Compliance bzw. Adherence fördernden Interventionen sich als kostengünstig erweisen könnten, was in weiteren gesundheitsökonomischen Bewertungen überprüft werden sollte.

## 6.6 Ethisch-soziale und juristische Bewertung

### 6.6.1 Methodik

Bei der durchgeführten Literaturrecherche (Angaben zu Informationsquellen und Recherchestrategie siehe medizinische Bewertung) wurde nach Publikationen zu expliziter Betrachtung von organisatorischen, ethisch-sozialen und juristischen Aspekten bei Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen für den deutschen Kontext gesucht.

Außerdem wurde per Handsuche im Internet mit Hilfe einer Suchmaschine (Google) ebenfalls nach solchen Publikationen mit Hilfe der Schlagwörter „Compliance“, „Adherence“, „Pharmacotherapy“, „Drugs“ und „Ethik“ gesucht.

Die Auswertung der Literaturrecherche erfolgte analog zum medizinischen Teil der Arbeit in drei Schritten. In der ersten Sichtung wurden die Titel der identifizierten Veröffentlichungen betrachtet, in der zweiten die Zusammenfassungen und in der dritten dann die vollständigen Veröffentlichungen.

Bei den ersten beiden Sichtungen wurden Literaturstellen zu organisatorischen, ethisch-sozialen bzw. juristischen Publikationen nur dann aus der weiteren Analyse ausgeschlossen, wenn mindestens eines der folgenden Merkmale zutrif:

- a) Es handelt sich in der Publikation nicht um eine Evaluation von zumindest einer oder mehrerer Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen.
- b) Es handelte sich bei der Publikation nicht explizit um eine ethische, soziale, organisationsbezogene bzw. juristische Bewertung.

Bei der dritten Sichtung (Volltexte) wurde nach Publikationen gesucht, die explizit organisatorische, ethische, soziale oder juristische Aspekte bei Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen für den deutschen Kontext betrachteten.

### 6.6.2 Ergebnisse

Die Literaturrecherche der DAHTA@DIMDI fand im Januar 2007 statt und ergab elf Treffer. Es wurden insgesamt elf Titel und drei Zusammenfassungen durchgesehen. Zwei Publikationen wurden zur Durchsicht im Volltext ausgewählt. Es konnte keine Publikation in die Bewertung einbezogen werden (Tabelle 13). Die Handsuche im Internet brachte keine relevanten Treffer.

Tabelle 13: Ergebnisse der Literaturrecherche zur ethisch-sozialen und juristischen Bewertung

	N Treffer
Literaturrecherche des DIMDI	11
Durchgesehene Titel (1. Sichtung)	11
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Titels	8
Durchgesehene Zusammenfassungen (2. Sichtung)	3
Ausgeschlossen nach Durchsicht der Zusammenfassung	1
Ausgewählt zur Durchsicht im Volltext (3. Sichtung)	2
	<b>N Publikationen</b>
Durchgesehene Publikationen im Volltext (3. Sichtung)	2
Ausgeschlossen nach Durchsicht des Volltexts	2
Insgesamt eingeschlossen	0

DIMDI = Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. N = Anzahl.

### 6.6.3 Diskussion

Zwar konnte bei der Literaturrecherche keine relevante Publikation primär zu ethischen Aspekten identifiziert werden, allerdings wird diskutiert, dass die Compliance bzw. Adherence steigernden Maßnahmen die Unabhängigkeit und Privatsphäre der Patienten einschränken können<sup>35</sup>. Aus dieser Sicht ist die „partizipative Entscheidungsfindung“ bei der Patient-Arzt-Beziehung bei der Entscheidung über eine angemessene medizinische Behandlung von besonderer Bedeutung.

Über den Zugang von verschiedenen sozialen Schichten und ethnischen Gruppen zu Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen fehlen Daten für Deutschland. Es kann daher nur spekuliert werden, dass im Alltag eher Menschen mit höherem Bildungsniveau solche Maßnahmen angeboten bekommen bzw. nutzen werden. Aus der Tatsache, dass in Deutschland Menschen aus den unteren Sozialschichten sieben Jahre früher als Menschen aus höheren Schichten an einer chronischen Krankheit leiden<sup>41</sup> und Gründe für Non-Compliance bzw. Non-Adherence nur zum Teil an Patienten selbst liegen<sup>79</sup>, ist es wichtig zu beachten, dass der Zugang zu wirksamen Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen möglichst für alle sozialen Schichten garantiert wird.

Die meisten der (im Bezug auf den Therapieerfolg) erfolgreichen Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen gehören organisatorisch zu den Leistungen der so genannten „Sprechmedizin“ und sollen z. B. in Hausarztpraxen durchgeführt werden. Es gibt in Deutschland eine lange Diskussion über eine unzureichende Finanzierung solcher Leistungen.

### 6.6.4 Beantwortung der Forschungsfragen

- Welche ethisch-sozialen und juristischen Implikationen sind beim Einsatz der Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen mit Verbesserung des Therapieerfolgs bei der medikamentösen Therapie zu beachten?

Bei Einsatz von Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen sind die Unabhängigkeit und die Privatsphäre der Patienten ohne Einwilligung so wenig wie möglich einzuschränken und den Zugang zu solchen Maßnahmen für alle sozialen Schichten zu garantieren.

## 6.7 Zusammenfassende Diskussion aller Ergebnisse

Die WHO hat 2003 die Adherence beeinflussenden Faktoren in fünf Gruppen (Dimensionen) zusammengefasst (Kapitel 6.2.3 „Faktoren, die die Compliance bzw. die Adherence beeinflussen“). In den publizierten Studien wurden allerdings überwiegend auf Patienten- und Therapiebezogene Faktoren fokussiert. Es ist wichtig zu betonen, dass Compliance bzw. Adherence zum großen Teil auch von Gesundheitssystem beeinflusst wird. Das System des Gesundheitswesens hat einen wesentlichen Einfluss auf die für die Compliance bzw. Adherence oft entscheidenden Aspekte wie die Dauer der einzelnen Arzt-Patient-Beziehung und ihre Kontinuität, die Höhe der Leistungserstattung, weitere

einbezogene Akteure (z. B. Apotheken) und die Ebene der Kommunikation (z. B. Telefonanrufe)<sup>79</sup>. Solche Maßnahmen wurden bislang noch nicht adäquat untersucht.

## 6.8 Schlussfolgerungen

Es können in der Arzneimitteltherapie Compliance bzw. Adherence fördernde Maßnahmen mit positivem Effekt auf den Therapieerfolg angewendet werden. Der prinzipielle Inhalt dieser Maßnahmen ist in der vorliegenden Arbeit dargelegt, zur Anwendung der jeweiligen Intervention durch Leistungserbringer sollte allerdings ihre Beschreibung in den jeweiligen Primärstudien herangezogen werden. Die Gemeinsamkeit aller dieser Interventionen liegt in gehäuftem Kontakt von Leistungserbringern und Patienten im Laufe der Therapie hinsichtlich ihre Compliance bzw. Adherence. Die Stärke des Effekts der Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen auf den Therapieerfolg ist aus den vorliegenden Informationsquellen allerdings nicht abzuschätzen. Weitere qualitativ gute randomisierte Studien mit objektiver Compliance- bzw. Adherence- und Ergebnismessung sind für viele Indikationen wünschenswert.

Aus den vorliegenden Daten können keine Aussagen zur Kosten-Nutzen-Relation der im Hinblick auf die Therapie erfolgreichen Strategien zur Beeinflussung der Compliance bzw. Adherence bei der medikamentösen Therapie gemacht werden. Diese Relation sollte in entsprechenden hochwertigen gesundheitsökonomischen Bewertungen (Studien und Modellierungen) untersucht werden.

Bei Einsatz von Compliance bzw. Adherence fördernden Maßnahmen sind die Unabhängigkeit und die Privatsphäre der Patienten ohne Einwilligung so wenig wie möglich einzuschränken und den Zugang zu solchen Maßnahmen für alle sozialen Schichten zu garantieren.

## 7 Literaturverzeichnis

1. O. N. Special report: interventions to improve patient adherence with medications for chronic cardiovascular disorders. TEC bulletin (Online) 2003; 20(3): 30-32.
2. O. N. Adherence to guidelines in ambulatory patients with mild heart failure and associated organisational factors (project) (Brief record). The Netherlands Organisation for Health Research and Development 2005.
3. O. N. Development of organizational interventions to improve compliance with guidelines on depression and anxiety in primary care (project) (Brief record). The Netherlands Organisation for Health Research and Development 2005.
4. Amico KR, Harman JJ, Johnson BT. Efficacy of antiretroviral therapy adherence interventions: a research synthesis of trials, 1996 to 2004 (Provisional record). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2006.
5. Banning M. Enhancing concordance with prescribed medication in older people. Nursing older people 2004; 16(1): 14-17.
6. Banning M. Enhancing older people's concordance with taking their medication. British journal of nursing (Mark Allen Publishing) 2004; 13(11): 669-674.
7. Bennett JW, Glasziou P, Del Mar C, De Looze F. A computerised prescribing decision support system to improve patient adherence with prescribing. A randomised controlled trial. Australian family physician 2003; 32(8): 667-671.
8. Bennett JW, Glasziou PP. Computerised reminders and feedback in medication management: a systematic review of randomised controlled trials. The Medical journal of Australia 2003; 178(5): 217-222.
9. Bennett SJ, Lane KA, Welch J, Perkins SM, Brater DC, Murray MD. Medication and dietary compliance beliefs in heart failure. Western journal of nursing research 2005; 27(8): 977-993.
10. Bergman-Evans B. AIDES to improving medication adherence in older adults. Geriatric nursing (New York, N.Y.) 2006; 27(3): 174-182.
11. Butz AM. Evidence-based practice: what is the evidence for medication adherence in children? Journal of pediatric health care : official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners 2006; 20(5): 338-341.
12. Byrne N, Regan C, Livingston G. Adherence to treatment in mood disorders. Current opinion in psychiatry 2006; 19(1): 44-49.
13. Chen E, Cole SW, Kato PM. A review of empirically supported psychosocial interventions for pain and adherence outcomes in sickle cell disease (Provisional record). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2004.
14. Chewning B. The healthy adherer and the placebo effect. BMJ (Clinical research ed.) 2006; 333(7557): 18-19.
15. Chue PS, Heeg BM, Buskens E, van Hout BA. Modelling the impact of compliance on the costs and effects of long-acting risperidone in Canada (Structured abstract). Pharmacoeconomics 2005; 23(Supplement 1): 62-74.
16. Cleemput I, Kesteloot K, DeGeest S. A review of the literature on the economics of non-compliance: room for methodological improvement (Provisional record). Health Policy 2002; 59: 65-94.
17. Cockburn JD. A critical review of interventions to increase compliance with medication-taking, obtaining medication refills, and appointment- keeping in the treatment of cardiovascular disease (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2001.

18. Connor J, Rafter N, Rodgers A. Do fixed-dose combination pills or unit-of-use packaging improve adherence: a systematic review (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2006.
19. Cote JK, Godin G. Efficacy of interventions in improving adherence to antiretroviral therapy (Provisional record). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2006.
20. Cramer JA. Consequences of intermittent treatment for hypertension: the case for medication compliance and persistence (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2000.
21. DAHTA@DIMDI: Handbuch für Autoren zur Erstellung von HTA-Berichten. Köln, Deutschland, 2006.
22. DAHTA@DIMDI: Themenausschreibung für HTA-Berichte 2006-2. Köln, Deutschland, 2006.
23. Dolder CR, Lacro JP, Leckband S, Jeste D V. Interventions to improve antipsychotic medication adherence: review of recent literature (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2004.
24. Ebrahim S. Detection, adherence and control of hypertension for the prevention of stroke: a systematic review (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2000.
25. Ebrahim S. Detection, adherence and control of hypertension for the prevention of stroke: a systematic review (Structured abstract). Health Technology Assessment Vol.2: No.11 1998; 78.
26. Eijken M, Tsang S, Wensing M, Smet PA, Grol R P. Interventions to improve medication compliance in older patients living in the community: a systematic review of the literature (Provisional record). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2006.
27. Fischbach LA, Zanten SV, Dickason J. Meta-analysis: the efficacy, adverse events, and adherence related to first-line anti-Helicobacter pylori quadruple therapies (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2006.
28. Frankel HL, FitzPatrick MK, Gaskell S, Hoff WS, Rotondo MF, Schwab CW. Strategies to improve compliance with evidence-based clinical management guidelines (Provisional record). Journal of the American College of Surgeons 1999; 189(6): 533-538.
29. Giuffrida A. Should we pay the patient: review of financial incentives to enhance patient compliance (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2000.
30. Goldie SJ, Paltiel AD, Weinstein MC, Losina E, Seage GR, Kimmel AD, Walensky RP, Sax PE, Freedberg KA. Projecting the cost-effectiveness of adherence interventions in persons with human immunodeficiency virus infection (Structured abstract). American Journal of Medicine 2003; 115(8): 632-641.
31. Halpern V, Grimes DA, Lopez L, Gallo MF. Strategies to improve adherence and acceptability of hormonal methods for contraception. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006.
32. Hasford J, Behrend C, Sangha O. Vergleichende Analyse und Bewertung von Methoden zur Erfassung der Compliance. In: Petermann F (Ed). Compliance und Selbstmanagement. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, 1998, pp 21-45.
33. Haynes RB, McDonald H, Garg AX, Montague P. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. Cochrane database of systematic reviews (Online) 2002.
34. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. JAMA : the journal of the American Medical Association 2002; 288(22): 2880-2883.

35. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.
36. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane database of systematic reviews (Online)* 2005.
37. Healey A, Knapp M, Astin J, Beecham J, Kemp R, Kirov G, David A. Cost-effectiveness evaluation of compliance therapy for people with psychosis (Structured abstract). *British Journal of Psychiatry* 1998; 172: 420-424.
38. Heneghan CJ, Glasziou P, Perera R. Reminder packaging for improving adherence to self-administered long-term medications. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
39. Higgins B, Patel P, Bach DS. Effect of pharmaceutical services on adherence to criteria-for-use guidelines in the operating room (Provisional record). *American Journal of Health-System Pharmacy* 1999; 56(10): 977-982.
40. Higgins N, Regan C. A systematic review of the effectiveness of interventions to help older people adhere to medication regimes. *Age and ageing* 2004; 33(3): 224-229.
41. Holst J. "Auch eine Bringschuld des Versorgungssystems". *Deutsches Ärzteblatt* 2007; 104(15): A996-A998.
42. Iskedjian M, Einarson TR, MacKeigan LD, Shear N, Addis A, Mittmann N, Lane I A. Relationship between daily dose frequency and adherence to antihypertensive pharmacotherapy: evidence from a meta analysis (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2005.
43. Keeler BK, Robalino DA, Frank JC, Hirsch SH, Maly RC, Reuben DB. Cost-effectiveness of outpatient geriatric assessment with an intervention to increase adherence (Structured abstract). *Medical Care* 1999; 37(12): 1199-1206.
44. Kim CJ, Kang DH, Smith BA, Landers KA. Cardiopulmonary responses and adherence to exercise in women newly diagnosed with breast cancer undergoing adjuvant therapy. *Cancer nursing* 2006; 29(2): 156-165.
45. Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Medication adherence and persistence: a comprehensive review. *Advances in therapy* 2005; 22(4): 313-356.
46. Levin PF. Improving compliance with universal precautions (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2001.
47. McCombs JS, Thiebaud P, Laughlin-Miley C, Shi JH. Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis (Structured abstract). *Maturitas* 2004; 48(3): 271-287.
48. McDonald HP, Garg AX, Haynes RB. Interventions to enhance patient adherence to medication prescriptions: scientific review. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2002; 288(22): 2868-2879.
49. McIntosh AM, Conlon L, Lawrie SM, Stanfield AC. Compliance therapy for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
50. Morrison A. Interventions to improve antihypertensive drug adherence: a quantitative review of trials (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2002.
51. Mortimer A, Williams P, Meddis D. Impact of side-effects of atypical antipsychotics on non-compliance, relapse and cost (Structured abstract). *Journal of International Medical Research* 2003; 31(3): 188-196.
52. Munizza C. Patient adherence in the treatment of depression (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2003.
53. Murray MD, Morrow DG, Weiner M, Clark DO, Tu W, Deer MM, Brater DC, Weinberger M. A conceptual framework to study medication adherence in older adults. *The American journal of geriatric pharmacotherapy* 2004; 2(1): 36-43.



54. Nose M, Barbui C. Efficacia delle strategie per migliorare l'aderenza ai trattamenti nelle psicosi: revisione sistematica [Systemic review of clinical interventions for reducing treatment non-adherence in psychosis] (Provisional record). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2006.
55. Nose M, Barbui C, Gray R, Tansella M. Clinical interventions for treatment non-adherence in psychosis: meta-analysis (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2005.
56. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. The New England journal of medicine 2005; 353(5): 487-497.
57. Parsons S. A systematic review of randomized controlled trials that attempt to identify interventions that improve patient compliance with prescribed antipsychotic medication (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2001.
58. Peterson AM, Takiya L, Finley R. Meta-analysis of trials of interventions to improve medication adherence (Structured abstract). Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness 2004.
59. Pickett M, Mock V, Ropka ME, Cameron L, Coleman M, Podewils L. Adherence to moderate-intensity exercise during breast cancer therapy. Cancer practice 2002; 10(6): 284-292.
60. Piecoro LT, Potoski M, Talbert JC, Doherty DE. Asthma prevalence, cost, and adherence with expert guidelines on the utilization of health care services and costs in a state Medicaid population (Provisional record). Health Services Research 2001; 36(2): 357-371.
61. Rueda S, Park-Wyllie LY, Bayoumi AM, Tynan AM, Antoniou TA, Rourke SB, Glazier RH. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006.
62. Sanz EJ. Concordance and children's use of medicines. BMJ (Clinical research ed.) 2003; 327(7419): 858-860.
63. Scalera A, Bayoumi AM, Oh P, Risebrough N, Shear N, Tseng ALI. Clinical and economic implications of non-adherence to HAART in HIV infection (Brief record). Disease Management and Health Outcomes 2002; 10(2): 85-91.
64. Schedlbauer A, Schroeder K, Peters TJ, Fahey T. Interventions to improve adherence to lipid lowering medication. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004.
65. Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. Interventions for improving adherence to treatment in patients with high blood pressure in ambulatory settings. Cochrane Database of Systematic Reviews 2004.
66. Shiffman RN, Freudigman KA, Brandt CA, Liaw Y, Navedo DD. A guideline implementation system using handheld computers for office management of asthma: effects on adherence and patient outcomes (Structured abstract). Pediatrics 2000; 105(4): 767-773.
67. Simon SR, Gurwitz JH. Drug therapy in the elderly: improving quality and access. Clinical pharmacology and therapeutics 2003; 73(5): 387-393.
68. Simpson SH, Eurich DT, Majumdar SR, Padwal RS, Tsuyuki RT, Varney J, Johnson JA. A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. BMJ (Clinical research ed.) 2006; 333(7557): 15.
69. Thompson L. Adherence to cholesterol-lowering drugs in Saskatchewan (Structured abstract). Health Services Utilization and Research Commission (HSURC) 1997.
70. van Eijken M, Tsang S, Wensing M, de Smet PA, Grol RP. Interventions to improve medication compliance in older patients living in the community: a systematic review of the literature. Drugs & aging 2003; 20(3): 229-240.

71. Vermeire E, Wens J, Royen P, Biot Y, Hearnshaw H, Lindenmeyer A. Interventions for improving adherence to treatment recommendations in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.
72. Vik SA, Maxwell CJ, Hogan DB. Measurement, correlates, and health outcomes of medication adherence among seniors. *The Annals of pharmacotherapy* 2004; 38(2): 303-312.
73. Vlasnik JJ, Aliotta SL, DeLor B. Evidence-based assessment and intervention strategies to increase adherence to prescribed medication plans. *The Case manager* 2005; 16(2): 55-59.
74. Vlasnik JJ, Aliotta SL, DeLor B. Medication adherence: factors influencing compliance with prescribed medication plans. *The Case manager* 2005; 16(2): 47-51.
75. Volmer T, Kielhorn A. Compliance und Gesundheitsökonomie. In: Petermann F (Ed). *Compliance und Selbstmanagement*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, 1998.
76. Volmink J, Garner P. Interventions for promoting adherence to tuberculosis management. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000.
77. White TJ, Vanderplas A, Ory C, Dezii CM, Chang E. Economic impact of patient adherence with antidepressant therapy within a managed care organization (Structured abstract). *Disease Management and Health Outcomes* 2003; 11(12): 817-822.
78. Winnick S, Lucas DO, Hartman AL, Toll D. How do you improve compliance? *Pediatrics* 2005; 115(6): e718-e724.
79. World Health Organisation: *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. 2003.
80. Zygmunt A, Olfson M, Boyer CA, Mechanic D. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia (Structured abstract). *Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness* 2004.

## 8 Anhang

### 8.1 Literaturrecherche

Die Literaturrecherche wurde am 26. Januar 2007 durchgeführt.

Datenbanken: ME00 – MEDLINE, EM00 - EMBASE, EA08 - EMBASE Alert, IS90 – SciSearch, IN73 - Social SciSearch, BA90 - BIOSIS, CB85 - AMED, MK77 - MEDIKAT, DAHTA - DAHTA-Datenbank, INAHTA - INAHTA Datenbank, CDAR94 - NHS-CRD-DARE Datenbank, NHSEED - NHS-EED Datenbank, AZ72 - Global Health, ED93 - ETHMED, SM78 - SOMED, CV72 - CAB Abstracts, CC00 - CCMed, GA03 - GMS, CDSR93 - Cochrane Database of Systematic Reviews und CCTR93 - Cochrane Library Central, AR96 - Datenbank des Deutschen Ärzteblatts, KR03 – Datenbank des Karger-Verlags, KL97 - Datenbank des Kluwer-Verlags, SP97 - Datenbank des Springer-Verlags, SPPP – PrePrint Datenbank des Springer-Verlags, TV01 - Datenbank des Thieme-Verlags.

	Nr	Hits	Suchformulierung
C=	1	36337	DAHTA; INAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93
S=	2	12676	METHOD OR METHODS OR METHODIC?
	3	8205	STRATEGY OR STRATEGIES OR STRATEGIC?
	4	7899	PRACTICE OR PRACTICES
	5	103	METHODE OR METHODEN
	6	58	STRATEGIE OR STRATEGIEN
	7	18133	2 TO 6
	8	1306	COMPLIANCE
	9	503	ADHERENCE
	10	4	BEFOLGUNG OR BEFOLGEN
	11	27	EINHALTUNG OR EINHALTEN
	12	1680	8 TO 11
	13	282	PHARMACOTHERAPY OR PHARMACOTHERAPIE?
	14	3	ARZNEIMITTEL THERAPIE?
	15	284	13 TO 14
	16	40	<b>7 AND 12 AND 15</b>
C=	17	53656188	ME00; EM00; CB85; BA90; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; I178; ED93; AZ72; AR96; EA08; IS90; CC00; IN73; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01
S=	18	36653	CT=METHOD
	19	12	CT=STRATEGY
	20	47	CT=STRATEGIES
	21	2	CT=STRATEGIC
	22	60511	CT=METHODS
	23	2076	CT=PRACTICE
	24	15	CT=PRACTICES
	25	1100	CTG=METHODEN
	26	1107	CTG=METHODIK
	27	62782	18 TO 26
	28	3312	CT=COMPLIANCE
	29	216	CT=ADHERENCE
	30	11985	CT=COMPLIANCE, USER

## Fortsetzung: Literaturrecherche

	Nr	Hits	Suchformulierung
	31	23053	CT=COMPLIANCE,DRUG
	32	820	CTG=COMPLIANCE
	33	115	CTG=BEFOLGEN VON ANWEISUNGEN
	34	44009	28 TO 33
	35	3895	CT=PHARMACOTHERAPIES
	36	10967	CT=PHARMACOTHERAPY
	37	4978	CTG=ARZNEIMITTEL THERAPIE
	38	8935	CTG=ARZNEIMITTEL THERAPIE, ADJUVANTE
	39	349	CTG=ARZNEIMITTEL THERAPIE, COMPUTERGESTUETZTE
	40	28453	35 TO 39
	41	3	27 AND 34 AND 40
	42	421	34 AND 40
	43	421	41 OR 42
	44	230	43 AND PY>=2002
	45	208	44 AND LA=(ENGL OR GERM)
	46	203	check duplicates: unique in s=45
	47	203	46
	48	0	47 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	49	0	47 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	50	0	47 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
	51	0	47 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
	52	0	47 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
	53	0	47 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
	54	0	47 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
	55	0	47 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	56	0	47 AND HTA
	57	0	47 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	58	0	47 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
	59	0	47 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
	60	0	47 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
	61	0	47 AND EVALUATION #, MEDICAL?
	62	0	47 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?
	63	0	47 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
	64	0	48 TO 63
	65	203	47
	66	0	65 AND CT=REVIEW LITERATURE
	67	1	65 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
	68	0	65 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
	69	0	65 AND DT=REVIEW LITERATURE
	70	39	65 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
	71	9	65 AND REVIEW/TI
	72	0	65 AND REVIEW LITERATURE
	73	0	65 AND REVIEW SYSTEMATIC
	74	0	65 AND REVIEW ACADEMIC
	75	1	65 AND LITERATURE REVIEW

## Fortsetzung: Literaturrecherche

	Nr	Hits	Suchformulierung
	76	5	65 AND SYSTEMATIC REVIEW
	77	0	65 AND ACADEMIC REVIEW
	78	0	65 AND UEBERSICHTSARBEIT
	79	41	66 TO 78
	80	3	65 AND CT=META ANALYSIS
	81	3	65 AND CT=META-ANALYSIS
	82	2	65 AND DT=META-ANALYSIS
	83	8	65 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
	84	8	80 TO 83
	85	43	79 OR 84
	86	203	47
	87	17	86 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	88	0	86 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	89	0	86 AND CTG=RANDOMISIERUNG
	90	0	86 AND CT D RANDOM ALLOCATION
	91	0	86 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
	92	0	86 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
	93	0	86 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
	94	0	86 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
	95	2	86 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
	96	2	86 AND CT D PLACEBO?
	97	0	86 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
	98	0	86 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
	99	5	86 AND RCT
	100	33	86 AND (RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
	101	8	86 AND (RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	102	36	86 AND (RANDOMI%ED? ? STUD? OR RANDOMI%ED? ? TRIAL?)
	103	15	86 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
	104	0	86 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
	105	0	86 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
	106	2	86 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
	107	0	86 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
	108	0	86 AND EINFACH? ? ?BLIND?
	109	0	86 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
	110	0	86 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
	111	0	86 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
	112	4	86 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
	113	0	86 AND ZUFALL?
	114	0	86 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
	115	0	86 AND UEBERKREUZ?
	116	5	86 AND PLA#EBO?
	117	0	86 AND MASK?
	118	39	87 TO 117
	119	30	86 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)

## Fortsetzung: Literaturrecherche

	Nr	Hits	Suchformulierung
	120	3	86 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
	121	15	86 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
	122	1	86 AND CCT
	123	5	86 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	124	0	86 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
	125	36	86 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
	126	15	86 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
	127	52	119 TO 126
	128	10	86 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
	129	10	86 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
	130	11	86 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
	131	11	128 TO 130
	132	56	118 OR 127
	133	46	118 OR 131
	134	55	127 OR 131
	135	59	118 OR 127 OR 131
	136	203	47
	137	0	136 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
	138	0	136 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
	139	3	136 AND DT=VALIDATION STUDIES
	140	0	136 AND DT=REPORT
	141	29	136 AND DT=CLINICAL TRIAL
	142	3	136 AND DT=EVALUATION STUDIES
	143	0	136 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
	144	10	136 AND DT=MULTICENTER STUDY
	145	0	136 AND DT=TECHNICAL REPORT
	146	116	136 AND (STUDY OR STUDIE?)
	147	55	136 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
	148	43	136 AND REPORT?
	149	0	136 AND RESEARCH ARTICLE?
	150	0	136 AND TECHNICAL REPORT?
	151	132	137 TO 150
	152	150	64 OR 85 OR 135 OR 151
	153	203	47
	154	27	153 AND CT D ECONOMICS
	155	27	153 AND CTG D ÖKONOMIE
	156	0	153 AND CT D SOCIOECONOMICS
	157	0	153 AND CT D MODELS, ECONOMIC
	158	2	153 AND CT D ECONOMIC ASPECT
	159	2	153 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
	160	2	153 AND CT D HEALTH ECONOMICS
	161	28	153 AND CT D COST?
	162	14	153 AND CTG D KOSTEN?
	163	3	153 AND CT D EFFICIENCY?

## Fortsetzung: Literaturrecherche

	Nr	Hits	Suchformulierung
	164	13	153 AND CT D COST ANALYSIS
	165	28	153 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
	166	0	153 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE
	167	4	153 AND EFFICIENC?
	168	0	153 AND ECONOMIC EVALUATION?
	169	0	153 AND HEALTH CARE FINANCING?
	170	4	153 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	171	0	153 AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	172	2	153 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	173	0	153 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	174	0	153 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	175	2	153 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	176	0	153 AND (COST? ? MINIMI#ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	177	1	153 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYSIS?))
	178	5	153 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
	179	1	153 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	180	0	153 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	181	0	153 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	182	0	153 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	183	0	153 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
	184	0	153 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
	185	45	154 TO 184
	186	1	153 AND CT=PHARMACOECONOMICS
	187	1	153 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
	188	46	185 TO 187
	189	0	188 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOMEDICAL
	190	0	188 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
	191	0	188 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
	192	0	188 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?
	193	0	188 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
	194	0	188 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
	195	0	188 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
	196	0	188 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	197	0	188 AND HTA
	198	0	188 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
	199	0	188 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
	200	0	188 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
	201	0	188 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
	202	0	188 AND EVALUATION #, MEDICAL?
	203	0	188 AND EVALUATION #, BIOMEDICAL?

## Fortsetzung: Literaturrecherche

	Nr	Hits	Suchformulierung
	204	0	188 AND EVALUATION #, HEALTH CARE
	205	0	189 TO 204
	206	46	188
	207	0	206 AND CT=REVIEW LITERATURE
	208	1	206 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
	209	0	206 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
	210	0	206 AND DT=REVIEW LITERATURE
	211	5	206 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
	212	1	206 AND REVIEW/TI
	213	0	206 AND REVIEW LITERATURE
	214	0	206 AND REVIEW SYSTEMATIC
	215	0	206 AND REVIEW ACADEMIC
	216	0	206 AND LITERATURE REVIEW
	217	3	206 AND SYSTEMATIC REVIEW
	218	0	206 AND ACADEMIC REVIEW
	219	0	206 AND UEBERSICHTSARBEIT
	220	6	207 TO 219
	221	2	206 AND CT=META ANALYSIS
	222	2	206 AND CT=META-ANALYSIS
	223	0	206 AND DT=META-ANALYSIS
	224	4	206 AND (METAANALY? OR META ANALY? OR META#ANALY?)
	225	4	221 TO 224
	226	7	220 OR 225
	227	46	188
	228	2	227 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	229	0	227 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
	230	0	227 AND CTG=RANDOMISIERUNG
	231	0	227 AND CT D RANDOM ALLOCATION
	232	0	227 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
	233	0	227 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
	234	0	227 AND CT=SINGLE-BLIND METHOD
	235	0	227 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
	236	0	227 AND CT=DOUBLE-BLIND METHOD
	237	0	227 AND CT D PLACEBO?
	238	0	227 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
	239	0	227 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
	240	1	227 AND RCT
	241	5	227 AND (RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CONTROLLED? ? STUD?)
	242	2	227 AND (RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR RANDOMI%ED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	243	5	227 AND (RANDOMI%ED? ? STUD? OR RANDOMI%ED? ? TRIAL?)
	244	3	227 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
	245	0	227 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
	246	0	227 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
	247	0	227 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)



## Fortsetzung: Literaturrecherche

	Nr	Hits	Suchformulierung
	248	0	227 AND (TRIPLE#BLIND? OR TRIPLE BLIND?)
	249	0	227 AND EINFACH? ? ?BLIND?
	250	0	227 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
	251	0	227 AND ZWEIFACH? ? ?BLIND?
	252	0	227 AND DREIFACH? ? ?BLIND?
	253	1	227 AND ?BLIND##### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
	254	0	227 AND ZUFALL?
	255	0	227 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
	256	0	227 AND UEBERKREUZ?
	257	0	227 AND PLA#EBO?
	258	0	227 AND MASK?
	259	6	228 TO 258
	260	4	227 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
	261	1	227 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
	262	3	227 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
	263	0	227 AND CCT
	264	2	227 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	265	0	227 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
	266	6	227 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
	267	3	227 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
	268	9	260 TO 267
	269	3	227 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
	270	3	227 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
	271	3	227 AND PROSPE%TIVE (STUD? OR TRIAL?)
	272	3	269 TO 271
	273	10	259 OR 268
	274	9	259 OR 272
	275	10	268 OR 272
	276	11	259 OR 268 OR 272
	277	46	188
	278	0	277 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
	279	0	277 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
	280	1	277 AND DT=VALIDATION STUDIES
	281	0	277 AND DT=REPORT
	282	4	277 AND DT=CLINICAL TRIAL
	283	0	277 AND DT=EVALUATION STUDIES
	284	0	277 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
	285	1	277 AND DT=MULTICENTER STUDY
	286	0	277 AND DT=TECHNICAL REPORT
	287	26	277 AND (STUDY OR STUDIE?)
	288	11	277 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
	289	11	277 AND REPORT?
	290	0	277 AND RESEARCH ARTICLE?
	291	0	277 AND TECHNICAL REPORT?

## Fortsetzung: Literaturrecherche

	Nr	Hits	Suchformulierung
	292	29	278 TO 291
	293	29	205 OR 226 OR 276 OR 292
	294	203	47
	295	3	294 AND CT D ETHICS
	296	2	294 AND CT D MORALS
	297	1	294 AND CT D INFORMED CONSENT
	298	0	294 AND CT=MORALITY
	299	0	294 AND CT=SOCIAL JUSTICE
	300	0	294 AND CT=JUSTICE
	301	5	294 AND CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
	302	0	294 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
	303	0	294 AND CT=FREEDOM
	304	0	294 AND CT=ALTRUISM
	305	0	294 AND CT=HUMAN RIGHTS
	306	2	294 AND ETHIC?
	307	0	294 AND BIOETHIC?
	308	0	294 AND HUMAN RIGHTS
	309	0	294 AND MORAL?
	310	0	294 AND JUSTICE
	311	2	294 AND AUTONOMY
	312	1	294 AND BENEFICENC?
	313	2	294 AND ETHIK?
	314	0	294 AND ETHISCH?
	315	0	294 AND MENSCHENRECHTE
	316	11	295 TO 315
	317	132	<b>151 med. Studien</b>
	318	29	<b>292 ökonom. Studien</b>
	319	59	<b>135 med. RCT/CCT</b>
	320	11	<b>276 ökonom. RCT/CCT</b>
	321	43	<b>85 med. Reviews/Metaanalysen</b>
	322	7	<b>226 ökonom. Reviews/Metaanalysen</b>
	323	0	<b>64 med. HTA</b>
	324	0	<b>205 ökonom. HTA</b>
	325	150	<b>152 med. Gesamttreffer</b>
	326	29	<b>293 ökonom. Gesamttreffer</b>
	327	11	<b>316 Ethik/Recht</b>
	328	154	<b>325 TO 327 Gesamttreffer</b>

Eine zusätzliche Literaturrecherche in den Datenbanken für HTA-Berichte und für systematische Übersichte wurde am 14. Februar 2007 durchgeführt.

Datenbanken: DAHTA - DAHTA-Datenbank, INAHTA - INAHTA Datenbank, CDAR94 - NHS-CRD-DARE Datenbank, NHSEED - NHS-EED Datenbank, CDSR93 - Cochrane Database of Systematic Reviews.

	Nr	Hits	Suchformulierung
C=	1	37381	DAHTA; INAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93
S=	2	13058	METHOD OR METHODS OR METHODIC?
	3	8423	STRATEGY OR STRATEGIES OR STRATEGIC?
	4	8116	PRACTICE OR PRACTICES
	5	104	METHODE OR METHODEN
	6	58	STRATEGIE OR STRATEGIEN
	7	18664	2 TO 6
	8	1334	COMPLIANCE
	9	516	ADHERENCE
	10	4	BEFOLGUNG OR BEFOLGEN
	11	27	EINHALTUNG OR EINHALTEN
	12	1717	8 TO 11
	16	<b>1419</b>	<b>7 AND 12</b>



Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA@DIMDI) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.