

**Literaturstudie über den aktuellen Stand
der wissenschaftlichen Forschung zum
Zusammenhang zwischen Arzneimittel-
adherence und klinischen Ergebnissen**

**Sanicare-BIAG-Studie zum Thema
„Medikamenten-Zuzahlungen, Adhärenz und
Krankheitsverlauf“**

Bad Laer / Bremen

Jens Holst

27.9.2010

Inhalt

Executive Summary	3
Abstract	5
Einleitung	6
Material und Methode	8
Krankheitsbezogene zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse	10
Chronische Krankheiten insgesamt	10
Hypertonus	10
Diabetes mellitus	11
Hyperlipoproteinämie	13
Kardiovaskuläre Erkrankungen	15
Herzinsuffizienz	16
Psychiatrische Erkrankungen	16
Osteoporose	17
Gesamtschau der Ergebnisse	18
Studientypen und Endpunkte	19
Ergebnisse nach Studientypen	20
Bewertung datenbankbasierter Studienergebnisse	21
Mögliche Einwände und andere Einflussgrößen	21
Bibliografie	26
Anhang 1: Methodische Vorüberlegungen	47
Anhang 2: Detaillierte Darstellung der Literaturlauswertung	49
Chronische Erkrankungen insgesamt	49
Hypertonus	53
Diabetes mellitus	61
Hyperlipoproteinämie	72
Kardiovaskuläre Erkrankungen	85
Herzinsuffizienz	93
Gastroprotektive Therapie	94
Asthma and COLD	96
Osteoporose	96
Psychiatrische Erkrankungen	100
HIV/AIDS	104
Pädiatrie	105
Patientenzufriedenheit	105
Anhang 2: Tabellarische Darstellung der Studienergebnisse	107

Executive Summary

Eine gemeinsam von der Versandapotheke Sanicare und dem Bremer Institut für Arbeitsschutz und Gesundheitsförderung GmbH (BIAG) durchgeführte wissenschaftliche Studie untersucht die Chancen, durch verminderte Arzneimittelzuzahlungen die Erfolge medikamentöser Behandlungen zu verbessern. Neben der empirischen Erfassung des Einnahmeverhaltens von Sanicare-KundInnen umfasst die Untersuchung über „Medikamenten-Zuzahlungen, Adhärenz und Krankheitsverlauf“ eine Literaturstudie über den aktuellen Stand der Adherence-Forschung über den Zusammenhang zwischen Therapietreue und krankheitsbezogenen Outcomes einschließlich der Sterblichkeit und der anfallenden Gesundheitsausgaben. Im Mittelpunkt stehen bei dieser Untersuchung die epidemiologisch und volkswirtschaftlich bedeutsamsten chronischen Erkrankungen wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen, kardio- und zerebrovaskuläre sowie andere Herzkrankheiten.

Mittlerweile liegen vielfältige empirische Belege für die These vor, dass die ordnungsgemäße Einnahme evidenzbasierter medikamentöser Therapien nicht nur die klinische Entwicklung bestehender Erkrankungen positiv beeinflusst und die Sterblichkeit verringert, sondern auch bei primärpräventiver Anwendung durch Beeinflussung von Risikofaktoren das Auftreten von Krankheiten und Komplikationen verzögern kann. Mangelnde Therapietreue – sei es durch vorzeitigen Abbruch einer als wirksam belegten Behandlung oder durch unregelmäßige bzw. suboptimale Dosierung – führt hingegen zu erhöhter Morbidität und Mortalität sowie schlechteren klinischen Outcomes, höheren Komplikationsraten und stärkeren krankheitsassoziierten Belastungen der PatientInnen. Die derzeitige Studienlage liefert zwar zunehmende Evidenz für das Kostendämpfungspotenzial guter Arzneimitteladherence, noch ist jedoch nicht abschließend zu klären, ob verbesserte Adherence tatsächlich zur Senkung der Gesundheitsausgaben beiträgt oder für das Gesundheitswesen ausgabenneutral ist. Insgesamt verspricht die Verbesserung der Adherence durch Abbau hemmender Faktoren wie komplizierter Medikamententherapien, unerwünschter Wirkungen und nicht zuletzt Arzneimittelzuzahlungen mehr Gesundheit zu geringeren oder maximal gleichen Gesundheitsausgaben.

Die knapp 80 im Rahmen dieser Literaturanalyse ausgewerteten Studien liefern vielfältige und überzeugende Evidenz dafür, dass Wirksamkeit und Erfolg medikamentöser Behandlungen wesentlich von der Therapietreue bzw. vom Einnahmeverhalten der PatientInnen abhängen. Dies zeigen sowohl etliche klinische Untersuchungen als auch Beobachtungsstudien auf Grundlage von Versicherten- oder Patientendatenbanken. Es lässt sich feststellen, dass gute Adherence im Sinne einer mindestens 80-prozentigen Einnahme verordneter Arzneimittel zu signifikant besseren klinischen Ergebnissen führt als mäßige und schlechte Therapietreue. Bei guter Therapietreue sinken die Chancen auf prognostisch ungünstige physiologische und Laborparameter nahezu um die Hälfte, die Aussichten auf medizinischen Behandlungsbedarf um ein Drittel und die Gefahr zu sterben um 60 % gegenüber Vergleichspersonen, die ihre verordneten Medikamente unzureichend einnehmen. In mehreren Studien lässt sich sogar eine lineare Beziehung zwischen dem Ausmaß der Adherence und dem Therapieerfolg erkennen.

Entsprechend zeigen die meisten der hier analysierten Untersuchungen, dass eingeschränkte (< 80 %) und insbesondere schlechte Adherence (< 20-50 %) mit signifikant schlechteren Outcomes verbunden ist. Wer Arzneimitteltherapien vorzeitig abbricht oder in unzureichender Dosierung einnimmt, lebt deutlich gefährlicher als solche LeidensgenossInnen, die als therapietreu gelten. So steigen bei eingeschränkter Therapietreue die Gefahren ungünstiger Risikofaktoren um 50 %, medizinischen Behandlungsbedarfs um gut 80 % und das Mortalitätsrisiko um 60 %. Suboptimale oder gar fehlende Adherence erweist sich als ursächlicher Faktor für schlechtere klinische Parameter und Krankheitsverläufe.

Diese Literaturstudie über den Zusammenhang zwischen Adherence und Outcome basiert auf einer Datenbank-Suche beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Infor-

mation (DIMDI) sowie der ergänzenden gezielten Auswertung einschlägiger medizinischer und gesundheitswissenschaftlicher Fachzeitschriften. Nach Sichtung, Auswahl, Auswertung und Systematisierung der publizierten wissenschaftlichen Untersuchungen erfolgten die qualitative und quantitative Analyse der Studienergebnisse sowie die übergreifende Auswertung von insgesamt 77 Studien, in die klinische oder administrative Daten von mehr als zwei Millionen Personen eingeflossen sind. Dabei zeigen neben klinischen insbesondere große Beobachtungsstudien statistisch signifikante Einflüsse der Therapietreue auf klinisch relevante Ergebnisse und die Gesundheitsausgabenbilanz.

Ein Teil der herangezogenen Untersuchungen beschränkt sich auf die Messung von physiologischen Parametern oder Laborwerten, denen eine Vorhersagekraft für den klinischen Verlauf zukommt. In anderen Fällen geschieht dies gemeinsam mit der Erfassung klinischer Verlaufparameter im engeren Sinne wie dem Eintritt bestimmter Diagnosen oder die Häufigkeit behandlungsbedürftiger Ereignisse. Eine größere Zahl von Studien misst Einflüsse der Adherence auf die Sterblichkeit bei Personen mit bestimmten Erkrankungen sowie die Kosten, die trotz erhöhter Arzneimittelausgaben bei therapietreuen ProbandInnen insgesamt geringer ausfallen können.

Zwar lassen sich in mehreren placebo-kontrollierten Studien bessere Outcomes in Folge von Medikamentenadherence nicht nur bei Personen beobachten, die therapietreu gegenüber dem Wirkstoff sind, sondern auch bei jenen, die regelmäßig und zuverlässig Placebo einnahmen. Für diesen so genannten Healthy-Adherer-Effekt gibt es verschiedene Ursachen und Erklärungen, aber er ist auch keineswegs in allen Studien zu erkennen und sicherlich teilweise den besonderen Bedingungen klinischer Studien geschuldet. Insgesamt sind die deutlichen Hinweise auf den Einfluss der Adherence auf den klinischen Verlauf mit dem Healthy-Adherer-Effekt nicht hinreichend zu erklären. In Anbetracht der vielen unterschiedlichen und auf verschiedenen Rekrutierungsverfahren beruhenden Studien und der multiplen Regressionsverfahren, die in den meisten Fällen auch krankheitsbezogene Daten wie Schweregrad oder Begleiterkrankungen berücksichtigen, erscheint auch ein entsprechender Selektionsbias als grundsätzliche methodische Fehlerquelle eher unwahrscheinlich, auch wenn er in einzelnen Untersuchungen eine Rolle spielen kann. Außerdem zeigte diese Literaturstudie zwar eine gewisse Tendenz zu signifikanteren Ergebnissen bei solchen Studien, die personelle oder finanzielle Unterstützung der Pharma-Industrie erhalten hatte; insgesamt ließ sich aber kein systematischer Einfluss von Pharma-Sponsoring auf die Studienergebnisse erkennen.

Abstract

Hintergrund: Trotz wachsender Gesundheitsausgaben lassen die Auswirkungen des medizinischen Fortschritts bei der Versorgung der Volkskrankheiten bisher zu wünschen übrig. Fehlende Wirksamkeit in Verbindung mit dem Wirtschaftlichkeitsgebot hat das Augenmerk zunehmend auf die Adherence gegenüber medizinischen Therapien gelenkt. Ansätze einer patientenseitigen Steuerung und vor allem Patientenzuzahlungen geraten zunehmend in den Verdacht, die Therapietreue negativ zu beeinflussen und damit medizinisch mögliche Erfolge bei chronischen Erkrankungen zu verhindern.

Material und Methoden: Die hier dargestellte Literaturanalyse erfolgte durch eine Datenbankrecherche in Kombination mit einer gezielten manuellen Suche nach Publikationen über den Zusammenhang zwischen der Therapietreue bei der Medikamenteneinnahme und klinischen Outcomes in wissenschaftlichen Zeitschriften. Nach mehrschrittiger Überprüfung der Relevanz der gefundenen Literaturstellen für die spezifische Fragestellung erfolgte die Auswertung und zusammenfassende Protokollierung der geeigneten und relevanten Studien. Eine qualitative und quantitative Analyse von Studienergebnissen und übergreifende Auswertung der Untersuchungen des Zusammenhangs von Adherence, Krankheitsverlauf und Therapieerfolg schließt diese Analyse ab.

Ergebnisse: Die zunächst mit den kombinierten Begriffen „medication adherence“ und „clinical outcomes“ begonnene Literaturrecherche erwies sich als sehr unspezifisch und lieferte über 5.000 Quellen; die anschließend durchgeführte erneute Suche unter zusätzlicher Eingabe weiterer Suchbegriffe wie „drug“, „compliance“ oder „mortality“ wiederum reduzierte die Ergebnisse drastisch auf teilweise Null gefundene Artikel. Daher erfolgte die Literaturrecherche ausgehend von den aktuellsten der eingangs gefundenen Papers im weiteren Verlauf zunehmend über die gezielte manuelle Suche aufgrund bibliografischer Verweise der ausgewerteten Artikel. Zum jetzigen Zeitpunkt sind 77 Studien ausgewertet und ihre Ergebnisse sowohl in tabellarischer Form in englischer Sprache als auch in deutsch zusammengefasst.

Die Auswertung konzentriert sich auf Studien über den Zusammenhang zwischen Therapietreue und klinischen Ergebnisse bei den gesellschaftlich relevantesten chronischen Krankheiten Bluthochdruck, Diabetes mellitus, kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie Fettstoffwechselstörungen. Bis auf fünf dieser Untersuchungen (Simulationen, Modellrechnungen auf Grundlage empirischer Daten) waren die wissenschaftlichen Untersuchungen patientenbezogen, wobei die Probandenzahl extrem zwischen 2 und 625.620 variierte (Mittelwert: 280501, Stand.abw.: 80.980, Median: 2.741 PatientInnen). In der Mehrzahl handelt es sich um retrospektive Kohortenstudien, die wiederum zumeist auf der Auswertung von Krankenversicherungs- oder populationsbezogenen Datenbanken beruhen.

Insgesamt ergeben sich überzeugenden empirische Hinweise, dass die ordnungsgemäße Einnahme evidenzbasierter medikamentöser Therapien die klinische Entwicklung bestehender Erkrankungen positiv beeinflusst, die Sterblichkeit verringert, zur Kosteneinsparung beitragen kann und bei primärpräventiver Anwendung durch Beeinflussung von Risikofaktoren das Auftreten von Krankheiten und Komplikationen verzögern kann. Mangelnde Therapietreue – sei es durch vorzeitigen Abbruch einer als wirksam belegten Behandlung oder durch unregelmäßige bzw. suboptimale Dosierung – erhöht die Morbidität und Mortalität, die Komplikationsraten und die krankheitsassoziierte Belastung der PatientInnen. Zudem verspricht die Verbesserung der Adherence mehr Gesundheit zu geringeren oder maximal gleichen Gesundheitsausgaben.

Schlussfolgerungen: Trotz einzelner abweichender Studienergebnisse liegt für evidenzbasiert wirksame Arzneimitteltherapien eine wachsende Fülle von empirischen Belegen vor, dass Therapietreue das Auftreten und die klinische Entwicklung chronischer Krankheiten positiv beeinflusst, die Sterblichkeit verringert und zur Kostendämpfung beitragen kann.

Einleitung

Seit vielen Jahren gelten Arzneimittel- und andere Zuzahlungen gemeinhin als geeignete gesundheitspolitische Steuerungsinstrumente zur Kostendämpfung. Dahinter steht die verbreitete Annahme, Patientenselbstbeteiligungen entlasteten die Versicherungen von Ausgaben und hielten die PatientInnen zu einer „vernünftigen“ Inanspruchnahme an. Wie in praktisch allen Ländern Europas sowie in anderen Industrie-, Schwellen- und Entwicklungsländern sind auch in Deutschland die Zuzahlungen in den letzten Jahren kontinuierlich gestiegen. So müssen gesetzlich Versicherte hierzulande für jedes verschreibungspflichtige Medikament 10 % des Preises aus der eigenen Tasche zahlen, wobei die Eigenbeteiligung mindestens 5 und maximal 10 Euro beträgt. Obwohl diese Beträge vielfach als geringfügig gelten, schlagen Zuzahlungen insbesondere bei chronisch Kranken, die dauerhaft auf mehrere Arzneimittel angewiesen sind, teils erheblich im Familienbudget zu Buche.

Mittlerweile weiß man aus vielfältigen Untersuchungen in verschiedenen Ländern, dass Selbstbeteiligungen das Einnahmeverhalten der Patienten und deren Therapietreue (traditionell als Compliance und heute vermehrt als Adherence bezeichnet) negativ beeinflussen können. Im Unterschied zum eher paternalistischen Konzept der Compliance, dem bloßen Einhalten der ärztlichen Anordnungen, beschreibt Adherence das Ausmaß, in welchem das Therapieverhalten der Personen mit professionell-ärztlichen Empfehlungen übereinstimmt (Sackett/Haynes 1976, Aldebot et al. 2009, S. 580). Choo et al. (2001, S. 619) empfehlen folgende Formulierung: Adherence beschreibt „das Ausmaß, in dem die tatsächliche Arzneimittelverbrauchsrate der empfohlenen Rate entspricht.“¹ Ärztliche Therapieempfehlungen stehen nämlich nicht automatisch mit den individuellen Lebensweisen, Vorstellungen und Präferenzen im Einklang, und ein gemeinsam zwischen TherapeutIn und PatientIn verabreiteter Behandlungsweg verspricht bessere Aussichten auf Umsetzung im richtigen Leben der Betroffenen als bloße Anordnung. Gerade die anfallenden Kosten führen vielfach dazu, dass die Menschen entweder ganz auf verordnete Medikamente verzichten oder sie nur in verminderter Dosis einnehmen, um länger mit einer Packung auszukommen und Geld zu sparen.

Vor allem in der nordamerikanischen Literatur gerät denn auch die bisherige Vorstellung von den kosten dämpfenden Wirkungen der Zuzahlungen zunehmend ins Wanken. Dazu trägt insbesondere die wachsende Diskrepanz zwischen dem medizinisch-therapeutischen Fortschritt und dessen teilweise ernüchternder Umsetzung bei der wachsenden Zahl chronisch kranker Patienten bzw. dem geringen Effekt auf den Gesundheitszustand der Bevölkerung bei. Zunehmend gerät in das Blickfeld der beteiligten Wissenschaften, dass die Wirksamkeit evidenzbasierter medikamentöser Therapien im „richtigen Leben“ teilweise erheblich von den Befunden in klinischen Studien abweicht. Auch wenn sich Arzneimittel in klinischen Studien als wirksam erweisen, den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen und die Mortalität verringern, sind diese Ergebnisse nicht unmittelbar auf die Behandlung chronischer Erkrankungen außerhalb klinischer Studien übertragbar. Denn die Ergebnisse sind naturgemäß auch vom häuslichen Einnahmeverhalten der betroffenen Personen und ihrer Therapietreue abhängig, die klinische Studien nicht angemessen erfassen können (vgl. Caro/Payne 2000).²

Daher geraten heute Fragen der Therapietreue bzw. Adherence zunehmend in den Blickpunkt der Gesundheitswissenschaften wie der politischen EntscheidungsträgerInnen. Neuere Erkenntnisse aus der Versorgungsforschung zeigen, dass die mangelhafte oder eingeschränkte Einhaltung evidenzbasierter Behandlungsempfehlungen die Erfolge medikamentöser Therapien gefährden kann. Dies ist besonders bei solchen Erkrankungen der Fall, wo erwiesenermaßen hoch wirksame Medikamente zur Verfügung stehen, und betrifft in erster Linie die

¹ „...: the extent to which the actual rate of medication consumption corresponds to the recommended rate.“

² Eine eingehendere Betrachtung von systematischen Einschränkungen klinischer Studien findet sich z.B. bei Pablos-Méndez et al. 1998.

wichtigsten Volkskrankheiten Bluthochdruck, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Fettstoffwechselstörung und Diabetes mellitus, aber auch HIV/AIDS, TransplantationspatientInnen und andere Erkrankte. Die klinische und Versorgungsforschung liefern immer mehr Hinweise darauf, dass eingeschränkte Therapietreue zu vermehrten Gesundheitsproblemen, vorzeitigem Tod und nicht zuletzt zu höheren Kosten führen kann. Verschiedene Faktoren haben hemmenden Einfluss auf die Therapietreue betroffener PatientInnen, beispielsweise geringe Bildung, Begleiterkrankungen und unerwünschte Wirkungen sowie komplizierte Medikamententherapien und nicht zuletzt die Arzneimittelkosten, die zumeist in Form von Zuzahlungen anfallen (s. z.B. Cole et al. 2006, Gibson et al. 2006). Auch Depression und andere psychische Probleme (Ziegelstein et al. 1998, Gehl et al. 2005, Parakh et al. 2007) beeinträchtigen die Therapietreue, was insbesondere bei solchen Erkrankungen zu berücksichtigen ist, die häufig von depressiven Verstimmungen begleitet sind bzw. Depressionen verstärken oder auslösen können (s. z. B. Whooley 2006).

“Schlechte Adherence gegenüber der verordneten Medikamenteneinnahme ist für eine substanzielle Verschlechterung von Krankheiten, für Tod und gesteigerte Gesundheitsausgaben in den USA verantwortlich”, fassen die beiden us-amerikanischen Mediziner Lars Osterberg und Terrence Blaschke die derzeitige Erkenntnislage in einem Leitartikel im *New England Journal of Medicine* zusammen. Zwischen einem und zwei Dritteln aller arzneimittelbedingten Krankenhausaufnahmen in den USA seien demnach durch schlechte Therapietreue bedingt, was jährliche Kosten von annähernd 100 Milliarden US-Dollar verursache. “TeilnehmerInnen klinischer Studien, die sich nicht an Arzneimittel- oder Placeboverordnungen halten, haben eine schlechtere Prognose als Versuchspersonen, die Therapievorgaben einhalten. Therapietreue sowohl gegenüber Medikamenten- als auch gegenüber Placebo-Regimen verspricht daher bessere Ergebnisse, und die Erhebung der Adherencedaten von Versuchspersonen gilt heute als essenzieller Teil klinischer Studien” (Osterberg/Blaschke 2005, S. 488).

Die wissenschaftliche Studie mit dem Titel „Medikamenten-Zuzahlungen, Adhärenz und Krankheitsverlauf“ führte die Versandapotheke Sanicare gemeinsam mit dem Bremer Institut für Arbeitsschutz und Gesundheitsförderung GmbH (BIAG) durch. Sie geht der Frage nach, ob sich Evidenz für einen Zusammenhang zwischen der Höhe anfallender Medikamentenzuzahlungen und dem Therapieerfolg bei chronischen Erkrankungen nachweisen lässt. Auf Grund der Komplexität dieser Fragestellung erfolgte die Unterteilung der Studie in zwei Teilaspekte. In Ergänzung der unmittelbaren empirischen Erfassung der Auswirkungen verminderter Zuzahlungen auf die Therapietreue an Hand von Kundenbefragungen erfolgte eine systematische Auswertung wissenschaftlicher Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Adherence und Krankheitsverlauf.

Die Literaturstudie geht dabei der Fragestellung nach, ob und inwieweit die Therapietreue bei der Einnahme von Arzneimitteln Einfluss auf den klinischen Verlauf insbesondere chronischer Erkrankungen hat. Dahinter steht die Hypothese, dass gute Adherence zu günstigerem Krankheitsverlauf und zu geringerer Sterblichkeit beiträgt und eingeschränkte Therapietreue die Behandlungsergebnisse verschlechtert. Wenn diese Hypothese stimmt, ließe sich daraus folgern, dass höhere Medikamentenzuzahlungen die Adherence und damit die klinischen Ergebnisse medikamentöser Therapien negativ beeinflussen und der Abbau von Selbstbeteiligungen zu einer Verbesserung der bisher unzureichenden Behandlungserfolge vor allem bei chronischen Krankheiten beitragen würde.

Die hier vorgelegten Ergebnisse der Literaturstudie im Rahmen der Studie „Medikamenten-Zuzahlungen, Adhärenz und Krankheitsverlauf“ geben einen Überblick über den aktuellen Stand der Adhärenz-Forschung in Bezug auf den Zusammenhang Therapietreue und krankheitsbezogenen Outcomes einschließlich der Sterblichkeit. Sie beginnt mit einer Darstellung der Methode und des ausgewerteten Materials. Es folgt eine sehr knappe Zusammenfassung der einbezogenen wissenschaftlichen Untersuchungen geordnet nach Erkrankungen und

unterteilt nach den wichtigsten Studienendpunkten. Daran schließen sich eine zusammenfassende Gesamtschau der Ergebnisse, eine kurze Beschreibung der verschiedenen Studientypen und Endpunkte sowie die Ergebnisdarstellung in Abhängigkeit vom Studiendesign an. Die Literaturstudie umfasst zudem eine Darstellung und kritische Bewertung der verschiedenen in der Adherence-Forschung angewandten Studienansätze sowie eine Diskussion von potenziellen Einflussgrößen und Confoundern. Grundsätzliche methodische Vorüberlegungen sowie eine detaillierte Beschreibung und Auswertung aller hier berücksichtigten Studien an Hand der jeweils zu Grunde liegenden Pathologien und und in der chronischen Reihenfolge ihrer Veröffentlichung sowie eine tabellarische Darstellung sind dem Hauptteil dieses Berichts angehängt.

Material und Methode

Die hier vorgestellte Literaturlauswertung basiert auf einer initialen Datenbankrecherche beim Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) mit den kombinierten Suchbegriffen „medication adherence“ und „clinical outcome“, die zunächst mehr als 5.000 Ergebnisse zeigte. Diese Menge an auffindbaren Studien erforderte eine weitere Einengung durch Erweiterung bzw. Präzisierung der Suchbegriffe; allerdings führte dieser Ansatz nicht zu einem brauchbaren Ergebnis. Die Eingabe zusätzlicher Suchbegriffe wie „drug“, „treatment“, „economic outcome“ oder „mortality“ in die Recherche reduzierte die Suchergebnisse sehr drastisch und teilweise bis auf Null, so dass diese Analyse zunächst bei der umfangreichen, aber wenig spezifischen Ergebnisliste der DIMDI-Datenbankrecherche ansetzte.

Die Literaturlauswertung begann dabei mit einer ersten Sichtung der chronologisch nach ihrem Erscheinen geordneten, in der Literaturrecherche aufgefundenen Papers, sofern der Titel auf einen Bezug zur untersuchten Fragestellung hinwies. Die Auswertung erfolgte in vier Schritten: 1. einleitendes Screening der Artikel, 2. formale Durchsicht der Abstracts, 3. Volltextlektüre mit Sichtung der Bibliografie und 4. Artikelauswertung in tabellarischer Form in englischer und als Freitext in deutscher Sprache.

Im Zuge des 1. Schritts ließen sich Publikationen aus dem Bereich der Veterinärmedizin oder anderer Disziplinen außerhalb der Humanmedizin bzw. Gesundheitswissenschaften, solche mit allenfalls marginalem Bezug zu Compliance oder Adherence, mit erkennbarer Fokussierung auf Adherenceprobleme und -verbesserungsansätze ohne Betrachtung von Outcomes sowie solche mit Bezug auf die Einhaltung von Therapieempfehlungen (*adherence to guidelines*) ausschließen. Die Sichtung der Abstracts im zweiten Schritt erlaubte den Ausschluss weiterer Papers, überwiegend auf Grund des inhaltlichen Bezugs auf die Einhaltung von Richtlinien und fehlender Aussagen über den Zusammenhang zwischen Adherence und klinischen Ergebnissen. Mangelnde Relevanz für die Forschungsfrage führte auch im dritten Schritt zum Ausschluss weiterer per Datenbankrecherche auffindig gemachter Publikationen, wobei hierbei eine gezielte Auswertung von Literaturverweisen erfolgte, die studienrelevante Aussagen versprochen.

Wegen der geringen Spezifität der DIMDI-Recherche erwies sich die manuelle Suche nach wissenschaftlichen Publikationen in anderen Suchmaschinen als ebenso sinnvolle wie ergiebige Ergänzung der Datenbanksuche. Besonders hilfreich und zielführend war die zusätzliche Auswertung der Literaturverzeichnisse sowohl der eingeschlossenen Papers als auch einschlägiger Publikationen zum Thema Adherence, die sich als ungeeignet für die spezifische Forschungsfrage dieser Analyse erwiesen hatten.

Die hier vorliegende Literaturlauswertung konzentriert sich auf Studien über den Zusammenhang zwischen Therapietreue und klinischen Ergebnissen bei den gesellschaftlich relevantesten chronischen Krankheiten, nämlich bei Bluthochdruck, Diabetes mellitus, kardio- und ze-

rebrovaskulären Erkrankungen, Fettstoffwechselstörungen sowie bei chronischen Erkrankungen insgesamt. Hinzu kommen ein umfangreicherer Überblick über Befunde bei Osteoporose sowie die Auswertung einzelner Studien zu anderen Erkrankungen. Entsprechend der pathologiebezogenen Vorgehensweise erfolgte die zusammenfassende Ergebnisdarstellung entlang den verschiedenen Erkrankungen, für die relevante Erkenntnis über den Zusammenhang zwischen Adherence und Outcome vorliegen. Im Rahmen dieses Papers erfolgt die Ergebnisdarstellung in zusammengefasster und komprimierter Form, und zwar differenziert nach unmittelbar klinikbezogenen, intermediären und finanziellen Studienendpunkten. Eine detaillierte Beschreibung und Analyse der verschiedenen Studien findet sich im Anhang 1; darüber hinaus vermittelt die tabellarische Darstellung der Studienformen,- ansätze und –ergebnisse in englischer Sprache in Anhang 2 einen den komprimierten Überblick über die Vielzahl analysierter Untersuchungen.

Krankheitsbezogene zusammenfassende Darstellung der Studienergebnisse

Chronische Krankheiten insgesamt

Klinisches Outcome:

Eine größere Beobachtungsstudie aus den frühen 1990er Jahren konnte bei Verwendung eines umfangreichen Katalogs aus 22 psychosozialen und gesundheitlichen Indikatoren keinen konsistenten Zusammenhang zwischen Medikamentenadherence und Ergebnissen aufzeigen (Hays et al. 1994). Die Auswertung einer langfristigen, großen Querschnittsstudie lieferte hingegen nicht nur Hinweise auf eine Abhängigkeit der Adherence vom Einkommen und ihre umgekehrte Proportionalität zum Umfang des Krankenversicherungsschutzes, sondern vor allem auf einen Zusammenhang zwischen primär kostenbedingter Therapietreue und subjektiv wahrgenommenem klinischem Verlauf bei Personen mit längerfristiger Medikamenteneinnahme (Mojtabai und Olfson 2003). Auch die retrospektive Auswertung einer sehr großen Kohorte zeigte bei den vier chronischen Erkrankungen Diabetes mellitus, Hypercholestinämie, Bluthochdruck und chronische Herzinsuffizienz bei therapietreuen PatientInnen signifikant niedrigere stationären Aufnahmezeiten und dadurch bedingte Kosteneinsparungen im Vergleich zu mäßiger oder schlechter Adherence, die bei Diabetes und Fettstoffwechselstörungen die Mehrausgaben für Medikamente übertrafen und zu Nettoeinsparungen führten (Sokol et al. 2005). Schließlich ließ sich in einer sehr großen prospektiven Kohortenstudie nachweisen, dass die zuzahlungsbedingte Verminderung der Adherence gegenüber Hypertonus-, Diabetes- und lipidsenkenden Mitteln das Risiko von Krankenhausaufnahmen, Notfallbehandlungen und Praxisbesuchen sowie die Sterblichkeit erhöhte und die Mehrausgaben für die zusätzlichen Behandlungen die auf Grund Kostenübernahmegrenzen erzielten Einsparungen bei den Arzneimittelausgaben nahezu kompensierten (Hsu et al. 2006).

Indirekte Parameter:

Eine mittelgroße Kohortenstudie einer Managed-Care-Versicherung (HMO) in den USA zeigte einen signifikanten und nahezu linearen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Therapietreue und den HbA1c- und LDL-Werten bei PatientInnen mit Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Bluthochdruck (Pladevell et al. 2004). Die mehrzeitige Intervention in Form von Schulungen und Apothekerberatung führte nicht nur zu intermittierenden Adherencesteigerungen, sondern war prospektiv auch mit signifikanten Verbesserungen des durchschnittlichen systolischen Blutdrucks und des LDL-Cholesterins verbunden (Jeannie Lee et al. 2006)).

Hypertonus

Klinisches Outcome:

Eine kleinere prospektive Längsschnittinterventionsstudie lieferte eher schwache Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Therapietreue und Sterblichkeit (Morisky et al. (1983), während eine weitere kleine retrospektive Kohortenvergleichsstudie einen signifikanten Zusammenhang zwischen eingeschränkter Therapietreue und stationärer Wiederaufnahme aufzeigte (Maronde et al. 1989). Eine ebenfalls kleine klinische Doppelblindstudie belegte, dass unregelmäßiges Einnahmeverhalten medikamentenabhängig zu messbaren Einschränkungen der Wirksamkeit von Blutdruckmedikamenten führen kann (Johnson 1994). Und bei einer mittelgroßen retrospektiven Datenbankstichprobenstudie stellte sich heraus, dass gute Compliance bei Monotherapie eines Hypertonus die Aussichten auf normalisierte Blutdruckwerte im Vergleich zu PatientInnen mit suboptimaler Einhaltung der Therapievorgaben um 45 % vergrößert (Bramley et al. (2006). Eine große retrospektive Kohortenobservationsstudie wies einen Einfluss der Adherence gegenüber Antihypertensiva auf die Blutdruckeinstellung nach, denn bei eingeschränkt therapietreuen PatientInnen erhöhte sich nicht nur das Risiko patholo-

gischer RR-Werte um 20 %, sondern das von Krankenhausaufnahmen um fast 50 % (Wu et al. 2010).

Ein Vergleich von Survey-Daten von Populationen ohne effiziente Blutdrucktherapie mit Daten einer Längsschnittkohortenstudie (Framingham) lieferte Hinweise auf ca. 86.000 vermiedene Todesfälle sowie 572.000 vermiedene stationäre Schlaganfall- und 261.000 Herzinfarktbehandlungen durch effiziente Blutdruckbehandlung mit guter Adherence pro Jahr allein in den USA, woraus sich eine Kosten-Nutzen-Relation von 10:1 für Männer und 6:1 für Frauen ergibt (Cutler et al. 2007). Eine kleinere randomisierte Interventionskontrollstudie belegte zwar nur eine diskrete Überlegenheit von Adherence-fördernden Programmen bei den qualitätsadjustierten Lebensjahren, wohl aber signifikante Einsparungen bei den Pro-Kopf-Gesundheitsausgaben von HypertonikerInnen (Brunenberg et al. 2007). Bei HypertonikerInnen ließ sich in einer größeren datenbankbasierten Kohortenstudie ein positiver Zusammenhang zwischen der Therapietreue gegenüber Blutdrucksenkern und Statinen und einem verminderten KHK-Risiko aufzeigen (Ho et al. 2008b). Eine weitere größere datenbankbasierte retrospektive Kohortenstudie lieferte einerseits Hinweise darauf, dass gute Adherence steigende Gesundheitsausgaben und längere Krankheitstage bei vorher kostengünstigen Versicherten verursachte, aber andererseits bei vorher „teuren“ Versicherten sowohl zu geringeren Gesundheitsausgaben als auch zum Rückgang der Fehltagelänge führte; Therapietreue zahlt sich daher vermutlich am ehesten bei chronisch kranken Personen aus, nicht aber bei eher gesunden Personen (Lynch et al. 2009). Eine soeben publizierte, sehr große datenbankbasierte retrospektive Kohortenstudie, die primär Unterschieden bei den Gesundheitsausgaben von HypertonikerInnen nachging (s.u.), konnte ein Jahr nach dokumentierter Blutdruckbehandlung signifikante Unterschiede bei der stationären Aufnahme- und der Notfallbehandlungsrate zwischen guten und schlechten Adherern feststellen (Pittman et al. 2010).

Indirekte klinische Parameter:

Eine kleinere retrospektive HMO-Datenbankstudie zeigte einen signifikanten und nahezu linearen Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Nichteinhaltung der Therapievorgaben und den HbA1c- und LDL-Werten.

Kosten:

In einer großen retrospektiven Datenbank-Kohortenstudie ließ sich errechnen, dass therapietreue PatientInnen deutlich niedrigere Gesundheitsausgaben verursachten als solche mit eingeschränkter Adherence oder TherapieabbrecherInnen (Rizzo et al. 1997). Die bereits erwähnte, sehr große datenbankbasierte retrospektive Kohortenstudie zeigte ein Jahr nach dokumentierter Blutdruckbehandlung signifikante Unterschiede bei den Gesundheitsausgaben für BlutdruckpatientInnen zwischen sehr, mittelgradig und wenig therapietreuen PatientInnen (Pittman et al. 2010).

Diabetes mellitus

Klinische Outcomes:

Eine kleine retrospektive Kohortenstudie zu Auswirkungen der Adherence bei jugendlichen DiabetikerInnen zeigte einen signifikanten Zusammenhang zwischen der eingenommenen Insulinmenge und dem intermediären Variable HbA1c, sondern vor allem auch mit der Häufigkeit stationärer Behandlungen wegen diabetischer Stoffwechsellstörungen und anderen diabetesbedingten Komplikationen (Morris et al. 1997). Eine kleine quasi-experimentelle Prä-Post-Längsschnittkohortenstudie belegte, dass Adherence v.a. gegenüber ACE-Hemmern, aber auch gegenüber diabetesrelevanten Kontrollen insbesondere bei PatientInnen mit hohen Ausgangswerten das HbA1c senkte und zu einer Senkung der Ausgaben führte, was teilweise durch eine Verlagerung von stationären zu ambulanten Behandlungen begründet war (Cranor

et al. 2003). Eine mittelgroße abrechnungsdatenbasierte Längsschnittkohortenstudie stellte fest, dass die Therapietreue bei älteren DiabetikerInnen stärkster Prädiktor für eine geringere Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und vor allem für niedrigere jährliche Gesundheitsausgaben ist (Balkrishnan et al. 2003).

Eine große retrospektive Kohortenstudie belegte bei DiabetikerInnen einen nennenswerten Zusammenhang zwischen Adherence und intermediären Variablen wie Blutdruck-, -fett- und -zuckerwerten, der Häufigkeit stationärer Behandlungen und der Sterblichkeit (Hsu 2006). Ähnliche Ergebnisse lieferte auch eine mittelgroße retrospektive Kohortenstudie auf Grundlage von HMO-Abrechnungsdaten, denn auch hier zeigte sich, dass Therapietreue gegenüber oralen Antidiabetika im Folgejahr die Wahrscheinlichkeit stationärer Aufnahmen verringerte (Lau/Nau 2004).

Adherencesteigerungen in Folge von Zuzahlungssenkungen waren in einer größeren prospektiven Studie im Rahmen einer arbeitgebergetragenen Versicherung mit einer Abnahme der Notfall-, Krankenhaus- sowie der KHK-bedingten stationären Behandlungen und mit sinkenden Ausgaben für chronisch kranke MitarbeiterInnen verbunden, da die zusätzlichen Kosten vermeidbarer kardiovaskulärer Ereignisse bei Weitem die durch mangelnde Adherence eingesparten Arzneimittelkosten überwogen (Mahoney 2005).

Eine mittelgroße retrospektive Kohortenstudie stellte für Managed-Care-versicherte DiabetikerInnen fest, dass die durch Umstellung von Einzelspritzen auf Pens erzielbare Adherence-Verbesserung signifikant die Häufigkeit von Unterzuckerung sowie hypoglykämiebedingte Rettungsstellen- und Arztbesuche verringerte und die jährlichen Pro-Kopf-Gesundheitsausgaben deutlich reduzierte (Chan Lee et al. 2006). In einer mittelgroßen retrospektiven Kohortenstudie mit Diabetikerinnen, die zusätzlich an KHK litten, verringerte gute Therapietreue gegenüber Statinen sowie ACE-Hemmern oder Angiotensin-Antagonisten die Sterblichkeit signifikant, während dieser Zusammenhang bei β -Blockern statistisch nicht signifikant war (Ho et al. 2006c).

Indirekte Parameter:

Lange Jahre galt der HbA1c-Wert nicht nur als zuverlässiger Messwert für die längerfristige Wirksamkeit der jeweiligen antidiabetischen Therapie bei juvenilen wie bei Typ-2-DiabetikerInnen, sondern auch als Prädiktor für das Auftreten diabetesassoziierter Komplikationen sowie für den Bedarf an medizinischer Behandlung und die Gesundheitsausgaben (z.B. Wagner et al. 2001). Entsprechend untersuchten mehrere Studien den Zusammenhang zwischen der Adherence gegenüber der verordneten Diabetesmedikation und diesem indirekten Outcome-Indikator (Hays et al. 1994, Morris et al. 1997, Cranor et al. 2003, Pladevell et al. 2004, Hsu et al. 2006, Elis et al. 2008, Rozenfeld et al. 2008), wobei sich allerdings nur wenige Untersuchungen auf diesen Laborwert beschränkten, sondern ihn gemeinsam mit klinischen Parametern untersuchten.

Eine nur etwas kleinere, retrospektive Beobachtungsstudie zeigte eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen Therapietreue und HbA1c, denn mit jeder 10-prozentigen Adherence-Verbesserung sank der Wert um durchschnittlich 0,1 Prozentpunkte, wobei dieser Effekt bei Metformin stärker war als bei Sulfonylharnstoffen, Thiazolidinen, α -Glucosidasehemmern und/oder Meglitinid (Rozenfeld et al. 2008). Eine sehr große datenbankbasierte retrospektive Kohortenstudie zeigte beim Vergleich zwischen DiabetikerInnen mit guter und schlechter Adherence einen signifikant höheren Anteil therapietreuer PatientInnen, die Zielwerte für HbA1c, Blutdruck und Blutfette erreichten, als bei den eingeschränkt therapietreuen Personen (Elis et al. 2008).

Bei der Betrachtung diabetesrelevanter Laborparameter gehen die hier angeführten Studien allerdings von einer grundsätzlichen positiven Korrelation zwischen dem Erreichen von Ziel-

werten und klinischem Verlauf aus. Allerdings fordern neuere Untersuchungen zumindest eine differenzierte Sichtweise dieses Zusammenhangs (Jeffocate 2003) oder belegen sogar unerwünschte Wirkungen in Form einer erhöhten Mortalität bei einer sehr strengen, am HbA1c-Wert orientierten Blutzuckereinstellung (Currie et al. 2010, ACCORD 2008, ADVANCE 2008). Aus diesem Grunde ist die Auslegung einer positiven Korrelation zwischen Adherence und „guten“ Laborwerten“ als Hinweis auf einen entsprechenden Zusammenhang zwischen Therapietreue und klinischem Verlauf mit einer gewissen Skepsis zu beurteilen.

Kosten:

Eine mittelgroße retrospektive datenbankbasierte Kohortenstudie wies signifikant höhere Kosten auf Grund von mangelnder Therapietreue, Behandlungsabbruch und wechselnden Behandlungsschemata im Vergleich anhaltender und ordnungsgemäßer Einnahme von Blutdruckmitteln nach (Rizzo et al. 1997). Eine sehr große datenbankbasierte retrospektive Kohortenstudie weist auf eine adherence-bedingte Verringerung der gesamten durchschnittlichen Pro-Kopf-Gesundheitsausgaben bei DiabetikerInnen um mehr als 6 % hin, wobei der Unterschied bei den krankheitsunabhängigen Ausgaben bei Sulfonylharnstoffen und Pioglitazon größer war als bei Metformin. Der Unterschied der Pro-Kopf-Ausgaben zwischen therapietreuen und nicht therapietreuen PatientInnen ist offenbar primär durch die nicht direkt diabetesbezogenen Kosten bedingt, bei denen sich nur ein Einsparpotenzial von 2,4 % zeigte (Hansen et al. 2010).

Hyperlipoproteinämie

Klinische Outcomes:

Eine frühe größere, multizentrische, randomisierte, doppelblinde und placebo-kontrollierte Studie zeigte bei HerzinfarktpatientInnen, die nach dem ersten akuten Ereignis einen Blutfettsenker vom Typ der Fibrate einnahmen, eine umgekehrte Korrelation zwischen guter Adherence und Fünfjahresmortalität, die sich allerdings auch bei der Placebo-Gruppe beobachten ließ (The Coronary Drug Project 1980). Eine weitere größere randomisierte, doppelblinde und Placebo kontrollierte Studie zeigte zunächst einen nahezu linearen Zusammenhang zwischen der Adherence bei der Einnahme von lipidsenkenden Fibraten und den Werten für kardial schädliche Blutfette, deren Spiegel bei guter Adherence um 10 – 35 % und bei sehr guter Therapietreue sogar um 13 - 44 % sanken, und dem protektiv wirksamen HDL-Cholesterin, das durchschnittlich um 12 % anstieg und bei therapietreuen Personen deutlich höher war als bei solchen mit eingeschränkter Adherence. Die weitere Analyse wiederum zeigte, dass eine HDL-Erhöhung um 8 % die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit um durchschnittlich 23 % reduzierte, eine Senkung der LDL-Werte um 7 % führte zu einem Rückgang der KHK-Inzidenz um 22 %, eine Reduzierung von Nicht-HDL-Cholesterin um 10 % zu einer Verringerung um 22 % sowie eine 24-prozentige Senkung der Triglyceridwerte zu KHK-Reduktion um 12 %. Eine kombinierte Senkung von LDL und Triglyceriden bei gleichzeitiger HDL-Erhöhung reduzierte die Inzidenz der kardialen Endpunkte um 27 % (Manninen et al. 1988).

Eine große doppelblinde, randomisierte und Placebo kontrollierte prospektive Kohortenstudie bestätigte, dass gute Adherence gegenüber Pravastatin signifikant die kardiale wie generelle Sterblichkeit sowie die Inzidenz von Koronarereignissen verringerte und bei sehr hoher Compliance mit niedriger nicht-kardiovaskulärer Sterblichkeit verbunden war. Weiterführende pharmakoökonomische Analysen zeigten überraschenderweise bei den wenig therapietreuen Personen deutlich höhere Arzneimittelausgaben zur Vermeidung von KHK-Fällen als bei jenen mit guter Adherence (West of Scotland Study Group 1997).

Bei der groß angelegten retrospektiven Auswertung einer vielseitigen, verknüpften Datenbank erwies sich eine Statintherapie bei HerzinfarktpatientInnen nur bei guter bis sehr guter Ad-

herence als erfolgreich im Sinne einer signifikanten Verringerung des Reinfarkttrisikos und ursachenunabhängiger Todesfälle, während eine Statinbehandlung mit eingeschränkter Therapietreue keine Reduktion dieser beiden Endpunkte nach sich zog (Wei et al 2002).

Eine andere mittelgroße retrospektive Kohortenstudie zeigte insbesondere bei jüngeren Personen eine signifikante positive Korrelation zwischen Therapietreue und verminderter Inzidenz von Herzinfarkten und instabiler Angina pectoris (Blackburn et al. 2005), während eine ebenfalls mittelgroße prospektive Kohortenstudie einen Zusammenhang zwischen der Persistenz bei SchlaganfallpatientInnen und der Einjahresmortalität belegte, die bei Therapieabbruch signifikant erhöht war (Colvicchi et al. 2007). Vergleichbar ist das Ergebnis einer großen, in eine Datenbankanalyse eingebetteten Fall-Kontroll-Studie, dass neu mit Statinen behandelte, herzgesunde PatientInnen bei guter Adherence nach dem Ablauf von mindestens einem Jahr einem signifikant geringeren Risiko einer koronaren Herzerkrankung ausgesetzt waren als nicht oder eingeschränkt therapietreue Personen (Bouchard et al. 2007).

Eine mittelgroße mehrjährige, quasi-experimentelle, Prä-Post-Interventions-Längsschnittstudie verglich bei DiabetikerInnen mit Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörung sowohl intermediäre Indikatoren als auch den klinischen Verlauf und die Ausgaben vor und nach dem Abbau von Zuzahlungen und der Einführung von Schulungsprogrammen. Aus der deutlichen Steigerung des Medikamentenverbrauchs schlossen sie auf eine verbesserte Adherence. Darunter kam es nicht nur zur Verbesserung von Blutdruckwerten und Laborparametern, vor allem war nach der kombinierten Intervention eine Halbierung des Risikos kardio- oder zerebrovaskulärer Ereignisse sowie der komplikationsbedingten Rettungsstellen- oder Krankenhausbesuche zu beobachten; zugleich gingen die komplikationsbezogenen Gesundheitsausgaben um 46,5 % und der Anteil der Behandlungskosten für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse an den gesamten medizinischen Kosten von 30,6 auf 19 % zurück (Bunting et al. 2008).

Eine sehr große, datenbankbasierte dreijährige Kohortenstudie mit eingebetteter Fall-Kontroll-Analyse lieferte überzeugende Hinweise darauf, dass Adherence bei der Statineinnahme vor allem bei älteren PatientInnen nach mindestens einjähriger Therapie das Risiko ischämischer Schlaganfälle signifikant reduziert (Perreault et al. 2009). Eine weitere sehr große Analyse der gleichen Datenbanken bestätigte nicht nur, dass mangelnde Adherence die Wahrscheinlichkeit zerebrovaskulärer Ereignisse erhöht, sondern dass wenig therapietreue Personen auch einem größeren Risiko ausgesetzt waren, an koronarer Herzkrankheit und chronischer Herzinsuffizienz zu erkranken und deswegen in stationäre Behandlung zu kommen (Dragomir et al. 2010).

Eine weitere retrospektive Datenbankstudie mit Einschluss einer sehr großen Kohorte zeigte in Bezug auf stationäre Behandlungen wegen ischämischer Herzkrankheit eine kontinuierliche Abnahme des Risikoverhältnisses zwischen guten und schlechteren Adherern bei der Einnahme von Statinen, wobei im Unterschied zu anderen Studien hier der Unterschied zwischen sehr und nicht ganz so therapietreuen Personen verhältnismäßig gering ausfiel (Corrao et al. 2010). Eine ebenfalls recht große mehrjährige Kohortenstudie zeigte einerseits, dass die Adherence gegenüber einer Kombinationsbehandlung mit Statinen und Omega-3-Fettsäuren schlechter war als bei einer Statin-Monotherapie und andererseits sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention einen signifikanten Einfluss der Therapietreue auf das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse (Origasa 2010).

Indirekte Parameter:

Eine mittelgroße retrospektive Kohortenstudie unter DiabetikerInnen belegte eine signifikante positive Assoziation zwischen Adherence und LDL-Werten, und therapietreue PatientInnen hatten um 56 - 78 Prozent größere Aussichten auf Blutfettwerte im Zielbereich (Parris et al. 2005).

Kosten:

Eine größere retrospektive Datenanalyse medizinischer und pharmazeutischer Abrechnungen konnte im Zusammenhang mit guter Adherence bei der Einnahme von Lipidsenkern keinen positiven Effekte auf krankheitsrelevante Ereignissen und vor allem im ersten Jahr einer Statin-Therapie keine Kosteneinsparungen ermitteln (Urquhart 1999). Und eine sehr große retrospektive Datenbankanalyse belegte nicht nur einen schlechteren klinischen Verlauf bei wenig therapietreuen PatientInnen, sondern errechnete auch höhere Ausgaben pro Krankenhausaufenthalt und trotz geringer Medikamentenausgaben insgesamt eine erhebliche finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem (Origasa et al. 2010).

Kardiovaskuläre ErkrankungenKlinisches Outcome:

Eine relativ kleine, randomisierte Kontrollstudie konnte zeigen, dass interventionsbedingt verbesserte Adherence gegenüber der üblichen Herzinsuffizienzmedikation bei Betroffenen zu einer messbaren Verbesserung belastungsbezogener klinischer Parameter führte (Goodyer et al. 1995). Eine größere multizentrische, randomisierte Placebo kontrollierte Doppelblindstudie belegte nicht nur eine um ein Drittel geringere (koronare) Einjahressterblichkeit von InfarktpatientInnen mit β -Blocker-Behandlung im Vergleich zur Placebo-Gruppe, sondern auch innerhalb der Verumgruppe eine 2,6-fach höhere Mortalität bei schlechter Compliance im Vergleich zu therapietreuen PatientInnen; aber auch in der Placebo-Gruppe war die Sterblichkeit der therapietreuen Personen 2,3 Mal geringer als bei eingeschränkter Adherence (Beta Blocker Heart Attack Trial Research Group 1982; Horwitz et al. 1990).

In einer mittelgroßen prospektiven Kohortenstudie führte eine per Serumspiegel erfasste gute Adherence gegenüber Digitalis bei PatientInnen mit Vorhofflimmern und Herzinsuffizienz neben einer Verbesserung der linksventrikulären Auswurffraktion auch zu weniger und kürzeren Krankenhausaufenthalten und einer deutlichen Verringerung der Mortalität auf nahezu die Hälfte im Vergleich zu eingeschränkt therapietreuen PatientInnen (Miura et al. 2001). Und eine sehr große retrospektive Datenbankanalyse konnte zeigen, dass bei KHK-PatientInnen gute Adherence bei der Einnahme von Thrombozytenaggregationshemmern, β -Blockern und Lipidsenkern signifikant und bei der Einnahme von ACE-Hemmern nicht signifikant die Sterblichkeit verringerte (Newby et al. 2006).

Im Rahmen einer mittelgroßen prospektiven Kohortenstudie war zu erkennen, dass die Häufigkeit von KHK-bedingtem Tod, Herzinfarkten und Schlaganfällen von der subjektiv erfassten Therapietreue abhängig war und das Risiko von nicht adhärennten PatientInnen fast doppelt so hoch ist wie bei den therapietreuen (Gehi et al. 2007). Eine große, bevölkerungsbasierte, zweieinhalbjährige Längsschnittbeobachtungsstudie zeigte nicht nur, dass die Adherence gegenüber Statinen besser war als gegenüber β -Blockern und vor allem Ca-Antagonisten, sondern bei den erstgenannten Medikamentenklassen einen Einfluss der Therapietreue auf die Mortalitätsrate; so senkte gute Adherence bei der Statinbehandlung die Mortalität im Vergleich zu nicht therapietreuen Personen um 50 % und zu eingeschränkt therapietreuen um 25 %; bei β -Blockern war der Zusammenhang zwischen Adherence und Mortalität gering ausgeprägt und bei Ca-Antagonisten gar nicht zu beobachten (Rasmussen et al. 2007).

Die Auswertung eines prospektiven Herzinfarktregisters mit mittelgroßer Patientenzahl zeigte nicht nur einen hohen Anteil zumindest partieller Therapieabbrecher nach akutem Myokardinfarkt, sondern bei diesen vor allem auch eine deutlich erhöhte Einjahresmortalität (Ho et al. 2006b). Eine recht große datenbankbasierte Kohortenstudie zeigte bei Personen mit KHK einen Zusammenhang zwischen guter Statin-Adherence und Einsparungen bei den Gesundheitsausgaben, die in erster Linie aus einer Verringerung der stationären Leistungen resultier-

ten (Ho et al 2008). Die Analyse einer HMO-Datenbank wies auf statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen suboptimaler Statin-Adherence und der Gesamtsterblichkeit hin, zeigte aber keine Korrelation mit nicht-tödlichen kardialen Komplikationen (McGinnis et al. 2009).

Unter der Annahme, eine Abschaffung aktueller Zuzahlungen führe zu einer Adherence-Steigerung von derzeit 50 auf 63 bis 76 %, errechneten Wissenschaftler aus Harvard für die USA einen Rückgang der Todesfälle um 1,1, der nicht-tödlichen Reinfarkte um 13,1 bzw. Schlaganfälle um 1,2 und der stationären Wiederaufnahmen wegen chronischer Herzinsuffizienz um 6,6 Fälle pro 100 HerzinfarktpatientInnen mit Pro-Kopf-Einsparungen von annähernd 6.000 US\$. Bei der konservativeren Annahme eines nur 13-prozentigen Adherence-Anstiegs ergäbe sich die Vermeidung von 0,4 Todesfällen, 5,7 nicht-tödlichen Myokardinfarkten, 0,5 Schlaganfällen und von 1,8 erneuten herzinsuffizienzbedingten stationären Aufnahmen pro 100 PatientInnen mit einem Pro-Kopf-Einsparpotenzial von fast 1.200 US\$ (Choudhry et al. 2007). Eine ähnliche Modellrechnung, diesmal nach dem Markov-Modell, lieferte Hinweise auf einen lebensverlängernde und Kosten senkende Effekt der Abschaffung von Zuzahlungen, der sich ebenfalls aus den hypothetischen Adherence-Gewinnen ableitet (Choudhry 2008a). Eine recht große bevölkerungsbasierte Kohortenstudie lieferte Hinweise darauf, dass ältere HerzinfarktpatientInnen mit eingeschränkter oder schlechter Adherence einem mit 44 bzw. 80 % signifikant größeren Risiko ausgesetzt sind, im ersten Jahr nach dem akuten Ereignis zu sterben, als solche mit guter Therapietreue (Jackevicius et al. 2008).

Herzinsuffizienz

Klinische Outcomes:

Eine große randomisierte, doppelt-verblindete, kontrollierte, über dreijährige klinische Studie lieferte Hinweise auf die positive Wirkung guter Adherence auf den Krankheitsverlauf, die Häufigkeit stationärer Aufnahmen und die ursachenunabhängige Gesamtsterblichkeit von älteren HerzinsuffizienzpatientInnen, wobei das adjustierte Risikoverhältnis bei guter Adherence keinen nennenswerten Unterschied zwischen der Verum- und der Placebogruppe aufwies (Granger et al. 2005). Und eine sehr große retrospektive unselektierte Kohortenstudie mit individueller Datenbankverknüpfung zeigte zum einen während des zehnjährigen Erfassungszeitraums einen Rückgang der Krankenhaus- und der Einjahressterblichkeit und zum anderen eine relativ gute Persistenz bei eingeschränkter Compliance; trotzdem war ein signifikanter Zusammenhang zwischen Therapieabbrüchen und erhöhter Fünfjahresmortalität zu erkennen, die bei Abbrechern von ACE-Hemmern und AT-II-Blockern 37 %, bei β -Blockern 25 % und bei Statinen sogar 88 % höher war als bei therapietreuen PatientInnen (Gislason et al. 2007).

Psychiatrische Erkrankungen

Klinische Outcomes:

In einer größeren prospektiven natürlichen Beobachtungsstudie korrelierte die Therapietreue gegenüber Psychopharmaka nicht nur mit der Häufigkeit von Krankenhaus- und akuten psychiatrischen Behandlungen, sondern auch mit etlichen sozialen und lebensqualitätsbezogenen Faktoren wie Lebensbedingungen, Alkoholgebrauch, Zufriedenheit und Gefängnisaufenthalten (Ascher-Svanum et al. 2006).

Kosten:

Eine quasi-experimentelle, retrospektive Kohortenstudie ließ einen deutlichen Rückgang des Gebrauchs von psychiatrischen Medikamenten für die Zeit der passageren Anwendung von Zuzahlungen erkennen, in dessen Folge es zu einem massiven, nach Abschaffung der Selbst-

beteiligung reversiblen Anstieg der Gesundheitsausgaben für psychiatrisch Kranke kam (Somerai et al. 1994). Die retrospektive kombinierte, aber nur sehr kurzfristige Auswertung von Krankenversicherungs- und Arbeitsanwesenheitsstatistiken lieferte Hinweise darauf, dass die Therapietreue gegenüber Antidepressiva bei ArbeitnehmerInnen mit Depression oder depressiver Verstimmung aufgrund der vermehrten Einnahme eher höhere direkte Kosten verursachte; da innerhalb eines Monats auch schwerlich konsekutive klinische Änderungen zu erwarten sind; es fanden sich auch keine indirekten Kosteneinsparungen, da signifikant niedrigere Absentismuskosten die deutlich höheren Präsentismus-bedingten Kosten kompensierten (Birnbach et al. 2010).

Osteoporose

Klinische Outcomes:

Eine sehr große retrospektive Kohortenstudie auf Grundlage von Versicherungsabrechnungsdaten zeigte, dass gute Adherence gegenüber verschiedenen Osteoporosetherapeutika das Risiko von Schenkelhals- und Wirbelfrakturen sowie die Zahl der Arztbesuche und der ambulanten wie stationären Krankenhausbehandlungen verringerte, was mit erheblichen Kosteneinsparungen verbunden war, wobei dieser Effekt bei Östrogen erheblich stärker war als bei Bisphosphonaten (McCombs et al. 2004). Die AutorInnen gehen allerdings weder auf den fragwürdigen klinischen Wert von Knochendichtemessungen noch auf unerwünschte Wirkung durch die Behandlung postmenopausaler Frauen mit Östrogen ein.

Eine weitere vergleichbar große Kohortenstudie bestätigte die positive Auswirkung längerfristig sehr guter Adherence auf eine signifikante Reduzierung der Frakturrate um ein Viertel; auch unter Berücksichtigung der zeit- bzw. altersabhängig variablen Wahrscheinlichkeit von Knochenbrüchen reduzierte gute Adherence das Frakturrisiko um 18,7 % (Hazard Ratio = 0,81, $p = 0,0009$) (Caro et al. 2004). Eine weitere sehr große retrospektive datenbankbasierte Kohortenstudie zeigte, dass Frauen, die ihre Bisphosphonat-Therapie vorzeitig ab- oder länger unterbrachen bzw. in unzureichender Dosis einnahmen, eine signifikant höhere Hüftgelenk- und Wirbelkörperfrakturrate aufwiesen als Frauen mit guter Adherence (Siris et al. 2006)

Indirekte Parameter:

Eine kleinere klinische Prä-Post-Kohortenstudie konnte eine positive Korrelation zwischen der Adherence gegenüber Östrogenen oder Bisphosphonaten und der Knochendichte belegen (Yood et al. 2003). Allenfalls sehr geringe Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Adherence und Osteoporoseentwicklung liefert indes eine kleinere, vergleichsweise diffus dargestellte klinische Vergleichstudie zwischen verschiedenen Wirkstoffen bzw. ihrer Kombination, die zudem ausschließlich intermediäre Größen wie Laborparameter und Knochendichtemessungsergebnisse verwendet (Gorai et al. 2010).

Gesamtschau der Ergebnisse

Die Literaturschau umfasst zum jetzigen Zeitpunkt insgesamt 77 Studien, die sich überwiegend auf die großen Volkskrankheiten Hypertonus, kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus und Fettstoffwechselstörungen sowie auf chronische Krankheiten insgesamt beziehen; hinzu kommen mehrere Studien zur Beziehung zwischen Adherence und klinischem Verlauf bei Osteoporose sowie einzelne Untersuchungen zu anderen Pathologien. Abgesehen von fünf Studien, die auf Simulationen und Modellrechnungen auf Grundlage empirischer Daten beruhen, war die überwiegende Zahl wissenschaftlicher Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Adherence und Outcome patientenbezogen, wobei die Probandenzahl extrem zwischen 2 und 625.620 variierte (Mittelwert: 280501, Stand.abw.: 80.980, Median: 2.741 PatientInnen).

Die Analyse der vorliegenden wissenschaftlichen Literatur zur Frage des Einflusses guter Adherence auf den Krankheitsverlauf liefert überzeugende empirische Evidenz, dass gute Therapietreue im Sinne einer empfohlenen bzw. verordneten medikamentösen Behandlung zu besseren klinischen Ergebnissen bzw. Verläufen, zu geringerer Sterblichkeit und tendenziell auch zu geringeren Gesundheitsausgaben führt. Bis auf wenige Ausnahmen ist sowohl in klinischen als auch in zumeist datenbankbasierten Beobachtungsstudien zu erkennen, dass gute Adherence den Verlauf chronischer Erkrankungen signifikant positiv beeinflusst (P-Werte zwischen $< 0,0001$ und $0,06$).

Mit Hilfe multivariater Regressionsanalysen lässt sich in einer Reihe Studien zudem zeigen, dass Therapietreue ein unabhängiger Prädiktor für das Erreichen verschiedener klinisch relevanter Endpunkte ist, eingeschränkte Adherence die Gefahr negativer klinischer Ergebnisse und Verläufe erhöht und ein statistisch nachweisbarer Zusammenhang zwischen beiden Faktoren besteht. So sind in den entsprechenden Studien die Aussichten auf medizinischen Behandlungsbedarf bei schlechter Adherence etwa anderthalb Mal so hoch wie bei guter Therapietreue (Mittelwert der Odds Ratios 1,5), bei den verschiedenen physiologischen und Laborparametern fast doppelt so groß (Mittelwert OR 1,94) und die Gefahr zu sterben um zwei Drittel höher als bei Vergleichspersonen, die ihre verordneten Medikamente zuverlässig einnehmen.

Andere Studien berechnen das Risikoverhältnis bzgl. der jeweiligen Endpunktereignisse zwischen Gruppen mit unterschiedlicher Therapietreue und kommen zu vergleichbaren statistischen Belegen für den Einfluss der Adherence auf den klinischen Verlauf. Bei eingeschränkter Therapietreue steigt die Hazard Ratio, also das Verhältnis der relativen Risiken verschiedener Adherence-Gruppen, bei medizinischen Behandlungen um gut 80 % (Mittelwert der Hazard Ratios 1,83) und bei klinischen Ereignissen bzw. Komplikationen um mehr als die Hälfte (MW der HR 0,52). Das Sterblichkeitsrisiko schließlich war bei eingeschränkter bzw. schlechter Adherence in den analysierten Studien um durchschnittlich gut 60 % erhöht. Suboptimale oder gar fehlende Adherence erweist sich damit als erklärende bzw. ursächliche Variable für schlechtere klinische Outcomes.

Zwar ist nicht immer zweifelsfrei zu unterscheiden, ob die positiven Effekte guter Therapietreue ursächlich auf die medikamentöse Behandlung oder auch auf andere Einflussfaktoren zurückzuführen ist. Unabhängig von der Art der Adherence-Messung war Therapietreue mit besseren klinischen Ergebnissen assoziiert und erwies sich in fast allen hier analysierten Studien als unabhängiger Prädiktor für bessere physiologische und klinische Ergebnisse, für ein niedrigeres Sterberisiko und mehrheitlich auch für geringere Gesamtausgaben trotz adherence-bedingter höherer Arzneimittelkosten.

Studientypen und Endpunkte

Den überwiegenden Teil der insgesamt 77 herangezogenen Untersuchungen machten die 42 bzw. 54,5 % mehrheitlich retrospektiven datenbankbasierten Kohortenstudien auf der Grundlage von Versicherungs- und anderen personen- bzw. patientenbezogenen Daten aus, wobei eine Untersuchung die Auswertung von Krankenakten mit strukturierten Interviews kombinierte. Bei sechs Untersuchungen handelte es sich um Längsschnitts- und bei vier um Querschnittsstudien, eine weitere kombinierte beide Designs; hinzu kamen zwölf randomisierte klinische Kontrollstudien sowie eine klinische Prä-Post-Studie und drei quasi-experimentelle Untersuchungen. 33 Studien waren retrospektiv, während elf einen prospektiven Ansatz verfolgten; bei drei weiteren Studien handelte es sich um Modellrechnungen auf Grundlage anderweitiger empirischer Funde und bei einer weiteren um eine virtuelle Kohortenstudie.

Die hier vorliegende Auswertung der wissenschaftlichen Literatur zur Frage des Zusammenhangs zwischen Therapietreue und klinischen Ergebnissen schließt nicht nur solche Untersuchungen ein, die klinische Ereignisse im engen Sinne als Endpunkte definierten, da deren Anzahl deutlich niedriger ist und die Erfassung klinischer Befunde bzw. Ereignisse oftmals nur einen unter mehreren Studienendpunkten darstellt. Neben klinischen Ereignissen im engen Sinne erfassen etliche Studien nämlich zusätzlich auch Laborwerte, physiologische Parameter oder andere diagnostische Ergebnisse, die insbesondere bei chronischen Erkrankungen als Prädiktoren des klinischen Verlaufs gelten und mit diesem in engem Zusammenhang stehen. Des Weiteren ergänzen die Endpunkte Sterblichkeit und Gesundheitsausgaben in mehreren Fällen die Erfassung rein klinischer Ergebnisse. Als Größe zur Abschätzung des klinischen Verlaufs untersuchen etliche Studien auch die Auswirkungen der Adherence auf die Häufigkeit bzw. Intensität der Nutzung des Gesundheitswesens, und zwar unter der nachvollziehbaren Annahme, dass die Anzahl von Arzt- und Rettungswachenbesuchen sowie die Häufigkeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten den klinischen Verlauf abbilden.

Tabelle 1: Endpunkte der Studien zur Adherence und Outcome

Endpunkte		Anzahl
Generell	Spezifisch	
Intermediäre Parameter	Physiologische und Laborwerte	25
Klinischer Verlauf	Komplikationshäufigkeit ³	23
	Krankenhausaufnahmen	17
	Rettungswachenbesuche	3
	Arztbesuche	3
Sterblichkeit ⁴		20
Kosten:	Direkte Gesundheitsausgaben	17
	Indirekte Gesundheitsausgaben	3

Daher ist das Spektrum der Studienendpunkte in den hier analysierten Untersuchungen relativ heterogen. Die hier ausgewerteten 77 Studien definieren Zielgrößen als Endpunkte, die mit dem Krankheitsverlauf in Verbindung stehen. Diese reichen von eher indirekten Krankheitsindikatoren⁵ über die Inanspruchnahme verschiedener medizinischer Versorgungseinrichtungen⁶ bis zu klar umrissenen klinischen

³ Sieben Studien definieren eher allgemeine und 18 klinisch klar definierte Komplikationen.

⁴ Bei 15 dieser Studien sind auch intermediäre und/oder klinische Parameter erfasst, Fünf beschränken sich auf die Messung der Mortalität.

⁵ Dies sind je nach betrachteter Erkrankung (diastolische und systolische) mittlere Blutdruckwerte, Belastbarkeit und Gehstrecken, Blutzucker-, HbA1c-, Blutfett- und andere Laborwerte sowie Knochendichte – und – stoffwechselfparameter.

⁶ Arzt- und Rettungswachenbesuche sowie Krankenhausaufnahmen.

Befunden. Ein Drittel der hier betrachteten Studien beschränkt sich dabei auf die Erfassung intermediärer klinischer Parameter als potenzielle Prädiktoren des Krankheitsverlaufs, und knapp jede vierte Untersuchung definiert die Überlebensdauer bzw. Sterblichkeit als Endpunkt. Die vorangehende Tabelle 1 vermittelt einen Überblick über die verschiedenen Endpunkte zur Erfassung des Outcomes.⁷

Ergebnisse nach Studientypen

Neun der zwölf randomisierten Kontrollstudien weisen auf signifikante Einflüsse der Therapietreue auf physiologische Parameter bzw. den klinischen Verlauf und die Mortalität hin. Die gemessenen Effekte sind zwar unterschiedlich deutlich zu erkennen, aber statistisch signifikant mit P-Werten zwischen unter 0,0001 und 0,06. Bei einer Studie erstreckt sich die Signifikanz nur auf den Zusammenhang zwischen Adherence und intermediären Parametern, aber nicht auf klinische Ergebnisse, und bei vier Studien stellt die Adherence nur einen unter mehreren abhängigen Variablen dar, so dass sich ihr Einfluss auf den klinischen Verlauf nicht klar von dem anderer Einflussgrößen abgrenzen lässt. Bei zwei Studien ist ein „*healthy-adherer effect*“ (s.u.) (BHAT) Research Group 1982 bzw. Horwitz 1990 und West of Scotland Study Group 1997), bei letzterer zugleich aber auch ein „*sick-adherer effect*“ zu beobachten.⁸

Eine nicht-randomisierte Prä-Post-Interventionsstudie verweist auf signifikante Assoziationen zwischen Adherence und Knochenstoffwechselfparametern, bleibt aber den Nachweis einer tatsächlichen klinischen Relevanz und vor allem die Abwägung gegenüber relevanten potenziellen unerwünschten Wirkungen schuldig (Yood et al. 2003; vgl. insb. Black et al. 2010). Die drei quasi-experimentellen Studien (zwei Längsschnitts- und eine retrospektive Untersuchung) erfassen kleine bis mittelgroße Populationen und liefern signifikante Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Therapietreue und klinischen und finanziellen Ergebnissen; allerdings ist bei einer dieser Untersuchungen die Adherence nur eine von mehreren Einflussvariablen.

Bei den Längsschnittstudien zeigte sich bis auf eine Ausnahme eine signifikante bis hochsignifikante Korrelation zwischen der Arzneimitteladherence und den jeweils untersuchten laborchemischen und physiologischen sowie den klinischen Zielgrößen einschließlich der Sterblichkeit; in vier dieser Studien erwies sich die Therapietreue als Prädiktor für klinische Ereignisse bzw. medizinischen Behandlungsbedarf. Bei den vier Querschnittstudien⁹ zeigt nur eine Untersuchung einen signifikanten Zusammenhang zwischen Adherence und Outcome einschließlich einer erhöhten Eintrittswahrscheinlichkeit klinischer Ereignisse bei eingeschränkter Therapietreue. Die übrigen drei Untersuchungen, bei denen die Erfassung der Therapietreue nicht durch Berechnung der verfügbaren Tagesdosen, sondern durch Patientenbefragung erfolgte, betrachten eher unpräzise Endpunkte und ließen allenfalls schwache bzw. vereinzelte Korrelationen zwischen der Medikamentenadherence und den jeweiligen Endpunkten erkennen.

⁷ Diese Zusammenstellung ist summarisch und schließt Mehrfachnennungen bei Vorliegen verschiedener Endpunkten ein.

⁸ In dieser randomisierten Kontrollstudie zur Wirkung von Pravastatin zeigt sich zum einen ein vergleichbares Outcome zwischen wenig therapietreuen ProbandInnen der Verum- und Placebogruppe, zum anderen aber auch ein schlechteres Abschneiden der guten Placebo-Adherer im Vergleich zu den wenig therapietreuen Personen der Placebogruppe (West of Scotland Study Group 1997).

⁹ Bei diesem Studiendesign besteht das Risiko, wichtige Einflussfaktoren, die auf die klinischer Outcomes wirken können, möglichen nicht zu erfassen, so dass die Aussagekraft grundsätzlich eingeschränkt bleibt und vor allem keine Kausalitätsnachweise erfolgen können.

Bewertung datenbankbasierter Studienergebnisse

Bei der Betrachtung datenbankbasierter Studien ist zu bedenken, dass die Abrechnungsdaten von Krankenversicherern oder anderen Finanzierungsinstitutionen und insbesondere die darin enthaltenen Arzneimittelangaben prinzipiell keine direkten Erkenntnisse über den klinischen Verlauf bzw. die Schwere der jeweils betrachteten oder möglicher Begleiterkrankungen erlauben und nur bedingt die Anwendung eines experimentellen Designs mit Randomisierung zulassen. Der in solchen und anderen Studien meist verwendete Anteil der mit Medikamenten abgedeckten Tage (*proportion of days covered*, PDC) gilt als guter Näherungswert zur Erfassung der Therapietreue. Dem liegt die Annahme zu Grunde, bei bestehender Pflicht zu Arzneimittelselbstbeteiligungen bestünde wenig Veranlassung für PatientInnen, die gegen Zuzahlung erworbenen Medikamente nicht einzunehmen. Die verschreibungsadäquat terminierte Einlösung von Folgerezepten sei demnach Ausdruck des ordnungsgemäßen Verbrauchs der erhaltenen Medikamente, sprich guter Adherence, während die verspätete Rezepteinlösung auf eine geringere als die verordnete Medikamenteneinnahme und somit auf verminderte Therapietreue hinweise.

Dabei ist allerdings zu bedenken, dass beispielsweise in Deutschland etwa die Hälfte der verordneten Arzneimittel ungenutzt in den Hausapotheken lagern (Holst 2007, S. A996). Nach Schätzungen landen jährlich bis zu 30.000 Tonnen nicht mehr benötigter Arzneimittel oder jede fünfte von 1,6 Milliarden in Verkehr gebrachten Packungen aus Privathaushalten auf dem Müll (Lücke-David 2009; SVR 2001, S. 46f). Der gemeinhin als sehr hoch eingeschätzte Anteil ungenutzter verordneter Medikamente legt Zweifel an der Annahme nahe, dass verschriebene bzw. eingelöste keineswegs zuverlässig mit eingenommenen Arzneimitteln gleichzusetzen sind. Entsprechend sind auch pharmako-epidemiologische Analysen auf Grundlage von eingereichten Rezepten mit einer gewissen Vorsicht zu betrachten, da nicht zuverlässig zu erfassen ist, ob die gegen Rezept ausgelieferte Arzneimittelmenge auch tatsächlich den Verbrauch widerspiegelt. Vor allem bei großen Datensätzen sind sie aber prinzipiell dafür geeignet, Hinweise auf Veränderungen beim Medikamentenverbrauch zu erfassen (vgl. Cramer 1995, S. 168).

In Anbetracht vielfacher anderer Faktoren, die auf die Nutzung von Arzneimitteln Einfluss haben, ist diese etlichen Studien zugrunde liegende Annahme, die PDC würde zuverlässig die tatsächliche Adherence widerspiegeln, grundsätzlich mit Zurückhaltung zu bewerten. Denn auch nach dem Erhalt von Medikamenten bestehen verschiedene Risiken, die zur Nicht-Einnahmen führen können; gleichzeitig bestehen für PatientInnen gute Gründe, ihren BehandlerInnen die unzuverlässige Einnahme verschweigen zu wollen. So kommen beispielsweise nicht erfasste Einflüsse auf den Anteil der Tage, an denen Arzneimittel zur Verfügung standen, oder andere Einflussfaktoren der Adherence als Confounder in Betracht, die klinische Ergebnisse beeinflussen können (Corrao et al. 2010, S. 301). Die eingeschränkte kausalitätsbezogene Aussagekraft von ausschließlich bzw. vorrangig arzneimittelbezogenen Datensätzen und die Möglichkeit nicht oder unzureichend erfasster potenzieller Confounder raten vor allem bei Datenbankanalysen mit nur einer Quelle zur Vorsicht bei der Ableitung von Kausalzusammenhängen. Die kombinierte Auswertung von Versicherungs- und Krankenaktendaten einer Kohorte erlaubt weiter gehende Schlussfolgerungen sowie eine bessere Erfassung und die statistische Berücksichtigung möglicher Einflussfaktoren.

Mögliche Einwände und andere Einflussgrößen

Ein zentraler Einwand gegen die in vielen Studien beobachteten Hinweise auf bzw. statistischen Belege für den positiven Einfluss guter Adherence auf physiologische und klinische Ergebnisse, geringere Mortalität und niedrigere Gesundheitsausgaben begründet sich auf dem „*healthy user bias*“ bzw. spezifischer dem „*healthy adherer effect*“. Wiederholt war insbe-

sondere bei älteren Placebo-kontrollierten Studien zu beobachten, dass auch Therapietreue gegenüber Placebo mit besseren Ergebnissen assoziiert war (Coronary Drug Project 1980, Beta Blocker Heart Attack Trial (BHAT) Research Group 1982 bzw. Horwitz 1990, Irvine et al. 1999, Granger et al. 2005, Gehi et al. 2007, Dragomir et al. 2010, u.a.; vgl. auch Petiti 1994). Auch verhält sich die Therapietreue bei der Einnahme von Arzneimitteln proportional zur Inanspruchnahme von Vorsorgeuntersuchungen und Impfungen, was den Schluss nahe legt, dass ein Zusammenhang zwischen der Einhaltung von Behandlungsempfehlungen bei chronischen Erkrankungen und der Inanspruchnahme anderer Leistungen besteht (Brookhart et al. 2007, S. 350f).¹⁰ Eine Meta-Analyse aus dem Jahr 2006 verweist auf eine Adherence-bedingte Reduktion der Sterblichkeit, die sowohl bei der Einnahme wirksamer Arzneimittel (Odds Ratio 0,55, 95 % Konfidenzintervall 0,49 - 0,62) als auch in der Placebo-Gruppe (OR 0,56, 0,43 - 0,74) zu beobachten war (Simpson et al. 2006).¹¹ Der Placebo-Effekt ist lange bekannt, vielfach beschrieben (Beecher 1955) und beruht vermutlich auf unterschiedlichen Faktoren im Zusammenhang mit Krankheit und Heilungserwartungen, auf emotionalen und kognitiven Prozesse, positiver Interaktion zwischen BehandlerIn und PatientIn und anderen Einflussfaktoren. Der Healthy-Adherer-Effekt lässt sich zumindest teilweise auf die bekannten Placebo-Wirkung zurückführen (vgl. Chewning 2006).

In anderen Fällen muss man den Healthy-Adherer-Effekt vermutlich auch als Ausdruck potenziell schädigender Wirkungen von Arzneimitteln werten, die zwar im Sinne der Indikation wirksam sind, aber keine positiven oder gar schädigende Auswirkungen auf andere klinische Ergebnisse oder die Überlebenszeit haben können. Das Beispiel des lange Zeit umstrittenen Fettsenkers Clofibrat (Coronary Drug Project 1980), der günstigenfalls nur geringen Effekt auf klinische Endpunkte hat (RCSSP 1971) oder sogar zu einer erhöhten Sterblichkeit führen kann (Oliver et al. 1984), ist ein Beispiel für einen solchen Pseudo-Healthy-Adherer-Effekt. Gleiches könnte auch bei der Osteoporosebehandlung mit Biphosphonaten der Fall sein, wo eine soeben erschienene Studie auf die Möglichkeit therapiebedingter atypischer Frakturen hinweist (Black et al. 2010).

Ein vergleichbares Phänomen könnte allerdings auch andersherum bei Studien gelten, die aus dem fehlenden Zusammenhang zwischen Adherence auf klinischen Outcomes für einzelne Substanzklassen bei gleichzeitig signifikanter Korrelation bzw. statistischem Einfluss für andere Arzneimittel schließen, dass kein Healthy-Adherer-Effekt vorliegt. So zeigt eine große kanadische Studie, dass Therapietreue bei der Einnahme von Statinen mit einer deutlichen und von β -Blockern mit einer mäßigen Verringerung der Sterblichkeit von HerzinfarktpatientInnen assoziiert ist, aber nicht bei der Einnahme von Ca-Kanal-Blockern, was die AutorInnen als Gegenargument gegen den Healthy-Adherer-Effekt werten (Rasmussen et al. 2007). Hierzu ist allerdings anzumerken, dass die Evidenz der Wirksamkeit von Ca-Antagonisten in der Hypertonusbehandlung von HerzinfarktpatientInnen sehr widersprüchlich ist und bei dieser Gruppe unübersehbare Hinweise auf eine erhöhte Letalität bestehen (z.B. Yusuf/Furberg 1987, Buring et al. 1995, Psaty et al. 1995; Tuomilehto et al. 1999, Wassertheil-Smoller et al. 2004), was zumindest partiell mit dem deutlichen Unterschied zwischen kurz- und langwirksamen Ca-Kanalblockern zu erklären ist (vgl. Eliot 1998). Auch in der Untersuchung von Rasmussen et al. (2007) findet sich keine Differenzierung zwischen kurz- und protrahiert wirksamen Ca-Antagonisten, so dass der fehlende Zusammenhang zwischen Adherence und klinischen Ergebnissen auch Ergebnis der Kombination von Healthy-Adherer-Effekt und me-

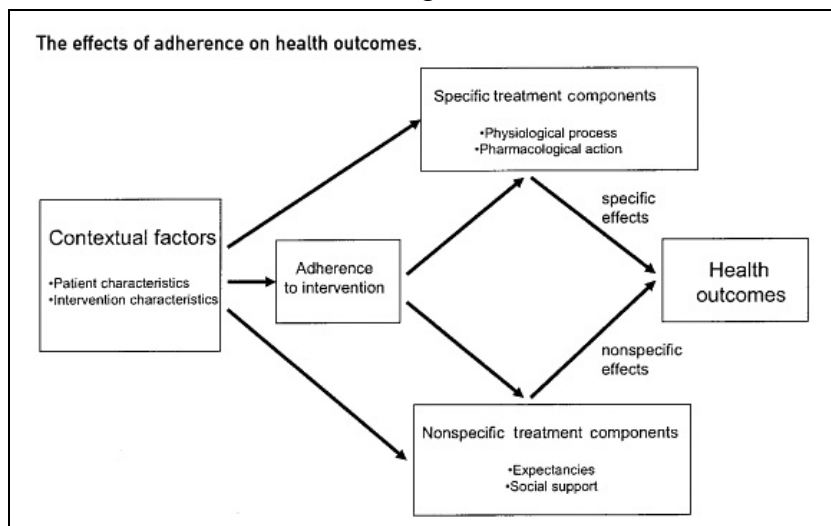
¹⁰ Die Hazard Ratios (HR) lagen für den PSA-Test bei 1,57 (95 % Konfidenzintervall (KI): 1,17 - 2,19), für Tests nach okkultem Blut im Stuhl bei 1,31 (95 % KI: 1,12 - 1,53), für Mammografie-Screenings bei 1,22 (95% KI: 1,09 - 1,38), für Grippeimpfungen bei 1,21 (95 % KI: 1,12 - 1,31) und bei Pneumokokken-Impfungen bei 1,46 (95 % KI: 1,17 - 1,83).

¹¹ Therapietreue gegenüber Medikamenten mit schädigender Wirkung war hingegen mit erhöhter Mortalität assoziiert (OR 2,90, 1,04 to 8,11) (Simpson et al. 2006).

dikamentenbedingt erhöhter Sterblichkeit sein könnte, die sich gegenseitig neutralisieren (vgl. Parakh et al. 2007 und Kinjo et al. 2007).

Zweifellos ist das Adherence-Verhalten auch mit unspezifischen oder begleitenden Faktoren medizinischer Behandlungen assoziiert, und die aktuelle Placebo-Forschung liefert eine Reihe psychologischer, lern-theoretischer, kognitiver und zunehmend auch neurobiologischer Faktoren, die sowohl die Wirkung von „Schein-,Medikamenten als auch den Healthy-Adherer-Effekt zu erklären versuchen (vgl. Czajkowski et al. 2009, S. 721ff). Im Vergleich zu solchen mit eingeschränkter Adherence legen Personen mit guter Therapietreue gegenüber Placebo möglicherweise oder vermutlich auch andere Verhaltensweisen an den Tag, die positive Auswirkungen auf Blutdruck, -fettwerte oder andere prognostisch günstige präventiven Parameter sowie auf den klinischen Verlauf haben. Auch können positive und hohe Erwartungen von Seiten der PatientInnen unspezifische Verhaltensmuster oder Begleittherapien aktivieren, die sich positiv auf den klinischen Verlauf der Grunderkrankung auswirken (vgl. Horwitz/Horwitz 1993, S. 1866; Han 2009, S. 922). Grundsätzlich erscheint daher eine Korrelation zwischen zuverlässig verordnungsgemäßer Medikamenteneinnahme und Adherence gegenüber anderen potenziell gesundheitsförderlichen Maßnahmen oder Verhaltensweisen nachvollziehbar und wahrscheinlich. Wer es schafft, regelmäßig seinen Lipidsenker in korrekter Dosierung einzunehmen, wird vermutlich auch andere Bereiche seines Lebens zuverlässiger gestalten können. Andererseits ist natürlich auch nicht auszuschließen, dass kurzfristig bedarfsabhängig erhöhte Dosierungen mit dem Ziel, die Auswirkungen exzessiver Nahrungsaufnahme zu kompensieren, zu einer falsch positiven Einschätzung der Compliance führt.

Grafik 1: Klinische Auswirkungen der Adherence



Quelle: Czajkowski et al. 2009, S. 720

Gute Therapieadhärenz kann also ein Surrogatparameter für ein insgesamt gesünderes Gesundheitsverhalten und Ausdruck eines bewussteren Umgangs mit der eigenen Gesundheit sein. PatientInnen, die ihre Medikamente regelmäßig einnehmen, scheinen auch sonst ihre Gesundheit beispielsweise durch gesunde Ernährung, sportliche Aktivität und die Meidung von Noxen positiver zu beeinflussen als eingeschränkt oder gar nicht therapietreue Personen. Solche Faktoren erfassen allerdings weder

prospektive noch retrospektive Studien systematisch und vor allem nicht vollständig (vgl. Ho et al. 2009, S. 3030). Außerdem ist Adherence abhängig von persönlichen Eigenschaften wie Ordnungssinn, regelmäßiger Lebensführung, positiver Grundstimmung bzw. fehlender Depression sowie nicht zuletzt von der Qualität der Arzt-Patienten-Beziehung (vgl. Holst 2007). Hauptsächliche Wirkungsmechanismen sind bedingte Reflexe, Erwartungshaltungen, Bedeutungszuschreibungen durch die PatientInnen und nicht zuletzt der Applikationsform, Einnahmefreundlichkeit und Verträglichkeit.

Um das Ausmaß des Healthy-Adherer-Effekte zu bestimmen, ergänzten Ho et al. (2008) ihre retrospektive Kohortenstudie über den Zusammenhang zwischen Therapietreue gegenüber kardialen Medikamenten und klinischem Verlauf bei KHK-PatientInnen für eine relevante

Untergruppe (6.041 von insgesamt 15.767 ProbandInnen) um die Messung eines möglichen Zusammenhangs zwischen Adherence gegenüber gastroprotektiven Medikamenten (Protonenpumpenhemmer und H₂-Antagonisten) und den klinischen Endpunkten ihrer Untersuchung. Aus der fehlenden Korrelation zwischen dem Einnahmeverhalten bei dieser Medikamentenklasse und irgendeinem der Studienverlaufsparameter schließen sie, dass der Healthy-Adherer-Effekt keine große Rolle spielen kann. Diese Schlussfolgerung ist allerdings aus medizinisch-pharmakologischer Sicht kaum nachvollziehbar, denn weder von Protonenpumpenhemmern noch von H₂-Antagonisten eine Beeinflussung kardiovaskulärer Endpunkte (kardiale Sterblichkeit, stationäre Behandlung aus kardiovaskulärer Ursache oder koronare Revaskularisierung) zu erwarten ist und die Mortalität aufgrund von gastrointestinalen Ereignissen in dieser Gruppe auch eher gering sein dürfte.

Insgesamt spricht wenig für die Hypothese, die geringeren Komplikationsraten und besseren Ergebnisse von therapietreuen PatientInnen könnten auf einen positiven Selektionsbias in klinischen und versorgungswissenschaftlichen Studien zurückgehen, da deren Erkrankungen weniger schwerwiegend seien (Horwitz/Horwitz 1993, S. 1866; Han 2009, S. 922). Denn die Beobachtung, dass die unter den Bedingungen klinischer Studien erzielten Ergebnisse nur bedingt auf die reale Welt übertragbar sind, gelten natürlich auch für den Placebo-Arm kontrollierter Studien und es ist sehr wahrscheinlich, dass StudienteilnehmerInnen sowohl in der Verum- als auch in der Placebo-Gruppe Verhaltensweisen an den Tag legen, die im „richtigen Leben“ nicht unbedingt gegeben sind. Methodisch ist außerdem gegen einen solchen Bias einzuwenden, dass bei den meisten Adherence-Outcome-Studien die Adjustierung der jeweiligen Ergebnisse nach verschiedenen möglichen Einflussfaktoren einschließlich des Schweregrads der primären und der Begleiterkrankung(en) erfolgt (z.B. Vestbo et al. 2009). Zudem liegen mittlerweile mehrere Studien vor, die keine Hinweise auf diesen Healthy-Adherer-Effekt liefern (neben der genannten Untersuchung von Rasmussen et al. 2007 z.B. Granger et al. 2005, Cadarette et al. 2010). Gegen einen Healthy-Adherer-Effekt spricht zudem die Beobachtung, dass gute Therapietreue gegenüber Placebo gelegentlich auch zu schlechteren klinischen Ergebnissen führen kann als die unzuverlässige Einnahme (West of Scotland Study Group 1997).

Verschiedene Untersuchungen weisen zum Beispiel bei HerzinfarktpatientInnen auf einen wichtigen Confounder für die Adherence gegenüber evidenzbasierter medikamentöser Sekundärprophylaxe hin. Insbesondere vorbestehende und gleichzeitig manifeste psychische Probleme bzw. Erkrankungen sind bei der Betrachtung des Zusammenhangs zwischen Adherence und klinischem Verlauf bei koronarer Herzkrankheit als wichtige Confounder anzusehen (Gehi 2005, Whooley 2006). Besonders depressive Stimmungslagen oder manifeste Depressionen sind wichtige Prädiktoren für unzuverlässige Medikamenteneinnahme bzw. eingeschränkte Therapietreue bei KHK-PatientInnen. So zeigte eine ältere, vergleichsweise kleine Studie der medizinischen Fakultät der Universität Washington, dass depressive PatientInnen ihre verordnete Medikation nur an 45 % [\pm 31 %, Streuung 0 – 95 %] der Tage einnahmen, während dieser Anteil in der Vergleichsgruppe bei 69 % [\pm 27 %, Streuung 10 – 100 %] lag (Carney et al. 1995, S. 89). Dieselben AutorInnen zeigten für ein Kollektiv von 55 InfarktpatientInnen, dass die Einnahme von ASS bei Patienten ohne nennenswerte depressive Symptome mit 69 % der verschriebenen Tagesdosen signifikant besser war als bei solchen mit Depression, wo die Adherence nur bei 45 % lag (ibid.). Ziegelstein und Kollegen (1998) beobachteten bei knapp einem Viertel der eingeschlossenen 144 Personen mit Myokardinfarkt, die drei Tage sowie vier Monate nach dem akuten Ereignis deutliche Depressionshinweise boten, nicht nur eine schlechtere Adherence, sondern auch eine verringerte Verhaltensanpassung im Sinne einer Sekundärprävention.

Zu achten ist auch auf einen besonderen Confounder, der in der Wissenschaftsdebatte zunehmend in den Blickpunkt gerät, nämlich einer Korrelation zwischen positiven Untersuchungs-

ergebnissen und Unterstützung durch ArzneimittelherstellerInnen (s. Bourgeois et al. 2010, vgl. auch Chimonas et al. 2010). Deshalb erfolgte auch eine Überprüfung der Studienergebnisse auf eine mögliche Koinzidenz zwischen personeller und vor allem finanzieller Unterstützung durch die Pharma-Industrie und den Ergebnissen der Studien über den Zusammenhang zwischen Adherence und klinischen bzw. paraklinischen bzw. intermediären Ergebnissen. Von den insgesamt 77 Studien waren 34 von einem Unternehmen der Pharmaindustrie gefördert: 12 in Form finanzieller Unterstützung, 13 durch direkte Beteiligung Beschäftigter an den Untersuchungen oder Publikationen sowie neun mit personeller und finanzieller Unterstützung.¹² Immerhin 31 wissenschaftliche Untersuchungen entstanden ohne erkennbare Beteiligung von Pharmaunternehmen; bei den übrigen 13 Studien war keine Angabe über direkte oder indirekte Beteiligung der Arzneimittelindustrie zu finden oder zu ermitteln.

Bei Studien, die signifikante Hinweise auf einen Einfluss der Arzneimitteltherapietreue auf den klinischen Verlauf bzw. physiologische oder Laborparameter liefern, bestand kein nennenswerter Unterschied zwischen pharma-unterstützten und –unabhängigen Analysen. Auch ist in der Gesamtschau der Anteil von Untersuchungen, bei denen sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen Adherence und klinischen bzw. intermediären Outcomes erkennbar ist, bei pharma-unterstützten (55,6 %)¹³ nicht höher als bei unabhängigen Studien (55,9 %)¹⁴. Allerdings verweisen die von Arzneimittelherstellern geförderten Untersuchungen deutlich häufiger auf hoch-signifikante Beziehungen zwischen Therapietreue und klinischem Verlauf und seltener auf schwache oder gar fehlende Zusammenhänge. Denn während 20 % der pharma-geförderten Studien hoch-signifikante Ergebnisse erbrachten, war dieser Anteil bei pharma-unabhängigen Untersuchungen mit 11,8 % deutlich geringer. Anders herum lieferten 17,6 % der unabhängigen Studien nur schwach signifikante und 8,8 % sogar negative Ergebnisse im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen Adherence und Outcome, während dies nur auf jeweils 2,2 % der von Pharma-Herstellern unterstützten Analysen zutraf. Zudem waren bei 20 % der pharma-geförderten und nur bei 8,8 % der unabhängigen Studien ungewöhnliche Methoden oder stark modelllastige Ansätze zu erkennen.

In der Gesamtbewertung lässt sich somit zwar bei der formal-quantitativen Studieneauswertung nur ein mäßiger Einfluss der Pharma-Förderung auf die Ergebnisse von Studien über den Zusammenhang von Therapietreue und den verschiedenen Eckpunkten klinischer Parameter, klinischem Verlauf, Sterblichkeit und Gesundheitsausgaben erkennen. Bei der qualitativen Analyse der Untersuchungen nach Aussagekraft und Signifikanz besteht jedoch in pharma-geförderten Studien eine stärkere Tendenz zu deutlichen Befunden als in pharma-unabhängigen Untersuchungen.

¹² Die Beschäftigung in anderen als pharmaproduzierenden Unternehmen ist nur dann als personelle Beteiligung gewertet, wenn diese primär Auftragsforschung für Pharma-Unternehmen übernehmen (z.B. PPD Development), aber nicht bei Arbeitgebern, die anderweitige enge Verbindungen zu diesem Industriezweig aufweisen (wie z.B. Analysis Group Inc.).

¹³ Bei den insgesamt 45 pharma-geförderten waren 10 Studien mit finanzieller, 10 mit personeller und 5 mit finanzieller und personeller Unterstützung durch Pharma-Unternehmen.

¹⁴ Dies gilt für 19 der insgesamt 34 Untersuchungen, die keinen Hinweis auf Unterstützung durch die Pharmaindustrie enthielten.

Bibliografie

- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group (ACCORD) (2008). Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 358 (24), S. 2545-2559 (<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0802743>).
- ADVANCE Collaborative Group (2008). Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 358 (24), S. 2560-2572 (<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0802987>).
- Adams, Alyce; Soumerai, Stephen; Ross-Degnan, Dennis (2001). The Case for a Medicare Drug Coverage Benefit: A Critical Review of the Empirical Evidence. *Ann Rev Publ Health* 22 (1), S. 49-61 (<http://arjournals.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev.publhealth.22.1.49>).
- ADVANCE Collaborative Group (2008). Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *NEJM* 358 (24), S. 2560-2572 (<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0802987>).
- Al-Eidan, Fahad; McElnay, James; Scott, M. G.; McConnell, J. B. (2002). Management of *Helicobacter pylori* eradication – the influence of structured counselling and follow-up. *Brit J Clin Pharm* 53 (2), S. 163-171 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118951815/PDFSTART>).
- Alonso-Coell, Pablo; López García-Franco, Alberto; Guyatt, Gordon; Moynihan, Ray (2008). Drugs for pre-osteoporosis: prevention or disease mongering? *BMJ* 336 (7636), S. 126-129 (<http://www.bmj.com/cgi/reprint/336/7636/126>).
- Antman, Elliott; Anbe, Daniel; Armstrong, Paul; Bates, Eric; Green, Lee; Hand, Mary; Hochman, Judith; Krumholz, Harlan; Kushner, Frederick; Lamas, Gervasio; Mullany, Charles; Ornato, Joseph; Pearle, David; Sloan, Michael; Smith, Sidney ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction-Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circ* 150 (5), S. 588-636 (http://ovidsp.tx.ovid.com/sp-3.2.2/ovidweb.cgi?WebLinkFrameset=1&S=LJLJFPIEKODDMHLKNCIDLNFGCFEJFAA00&returnUrl=http%3a%2f%2fovidsp.tx.ovid.com%2fsp-3.2.2%2fovidweb.cgi%3f%26TOC%3dS.sh.15.17.22.27%257c20%257c50%26FORMAT%3dTOC%26FIELDS%3dTOC%26S%3dLJLJFPIEKODDMHLKNCIDLNFGCFEJFAA00&directlink=http%3a%2f%2fgraphics.tx.ovid.com%2fovftpdfs%2fFPDDNCGCNFLKKO00%2ffs047%2fovft%2flive%2fgv024%2f00003017%2f00003017-200408030-00020.pdf&filename=ACC%2fAHA+Guidelines+for+the+Management+of+Patients+With+ST-Elevation+Myocardial+Infarction-Execu-tive+Summary%3a+A+Report+of+the+American+College+of+Cardiology%2fAmerican+Heart+Associa-tion+Task+Force+on+Practice+Guidelines+%28Writing+Committee+to+Revise+the+1999+Guidelines+for+the+Management+of+Patients+With+Acute+Myocardial+Infarction%29.&link_from=S.sh.15.17.22.27%7c20&pdf_key=B&pdf_index=S.sh.15.17.22.27).
- Ascher-Svanum, Haya; Faries, Douglas; Zhu, Baojin; Ernst, Frank; Swartz, Marvin; Swanson, Jeff (2006). Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry* 67 (3), S. 453-460.
- Badamgarav, Enkhe; Fitzpatrick, Lorraine (2006). A New Look at Osteoporosis Outcomes: The Influence of Treatment, Compliance, Persistence, and Adherence. *Mayo Clinic Proceedings* 81 (8), S. 1009-1912 (<http://www.mayoclinicproceedings.com/content/81/8/1009.full.pdf+html>).
- Bae, Yun-Jeong; Kim, Tae-Bum; Jee, Young-Koo; Park, Heung-Woo; Chang, Yoon-Seok; Cho, Sang-Heon; Cho, You-Sook; Moon Hee-Bom (2009). Severe asthma patients in Korea overestimate their adherence to inhaled corticosteroids. *J Asthma* 46 (6), S. 591-595 (<http://informahealthcare.com/doi/pdfplus/10.1080/02770900902980908>).

- Balkrishnan, Rajesh; Rajagopalan, Rukmini; Camacho, Fabian; Huston, Sally; Murray, Frederick; Anderson, Roger (2003). Predictors of medication adherence and associated health care costs in an older population with type 2 diabetes mellitus: A longitudinal cohort study. *Clin Ther* 25 (11), S. 2958-2971.
- Balkrishnan, Rajesh (2005). The Importance of Medication Adherence in Improving Chronic-Disease Related Outcomes. *Med Care* 43 (6), S. 517-520.
- Ballif, Marie; Ledergerber, Bruno; Battegay, Manuel; Cavassini, Matthias; Bernasconi, Enos; Schmid, Patrick; Hirschel, Bernard; Furrer, Hansjakob; Rickenbach, Martin; Opravil, Milos; Weber, Rainer (2009). Impact of previous virological treatment failures and adherence on the outcome of antiretroviral therapy in 2007. *PloS one* 4 (12), S. e8275/200 (<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0008275>).
- Bangsberg DR, Perry, Charlebois ED, Clark RA, Roberston M, Zolopa AR, Moss A. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS* 2001 15 (9), S. 1181-1183.
- Bates, Gerald; Connaughton, V; Watts, G (2009). Non-adherence to statin therapy: a major challenge for preventive cardiology. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 10 (18), S. 2973-2985 (<http://www.ingentaconnect.com/content/apl/eop/2009/00000010/00000018/art00004>).
- Beecher, Henry (1955). The powerful placebo. *JAMA* 159 (17), S. 1602-1606 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/159/17/1602>).
- Begh, Rachna; Aveyard, Paul; Upton, Pemmey; Bhopal, Raj; White, Martin; Amos, Amanada; Prescott, Robin; Bedi, Raham; Barton, Pelham; Fletcher, Monica; Gill, Paramjit; Zaidi, Qaim; Sheikh, Aziz (2009). Promoting smoking cessation in Bangladeshi and Pakistani male adults: design of a pilot cluster randomised controlled trial of trained community smoking cessation workers. *Trials* 10 (1):71 (<http://www.trialsjournal.com/content/pdf/1745-6215-10-71.pdf>).
- Bender, Bruce; Rand, Cynthia (2004). Medication non-adherence and asthma treatment cost. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4 (3), S. 191-195.
- Benedetti, Fabrizio; Mayberg, Helen; Wager, Tor; Stohler, Christian; Zubieta, Jon-Kar (2005). Neurobiological Mechanisms of the Placebo Effect. *J Neurosci* 25 (45), S. 10390-10402 (<http://www.jneurosci.org/cgi/reprint/25/45/10390>).
- Benner, Joshua; Chapman, Richard, Petrilla, Allison, Tang, Simon, Rosenberg, Noah, Schwartz, Sanford (2009). Association between prescription burden and medication adherence in patients initiating antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Am J Health Syst Pharm* 66 (16):1471-1477.
- Beta Blocker Heart Attack Trial Research Group (1982). A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction: mortality results. *JAMA* 247 (12), S. 1707-1714 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/247/12/1707>).
- Birnbaum, Howard; Ben-Hamadi, Rym; Kelley, David; Hsieh, Matthew; Seal, Brian; Kantor, Evan; Cremieux, Pierre; Greenberg, Paul (2010). Assessing the Relationship Between Compliance With Antidepressant Therapy and Employer Costs Among Employees in the United States. *J Occup Envir Med* 52 (2), S. 115-124.
- Black, Dennis; Kelly, Michael; Genant, Harry; Palermo, Lisa; Eastell, Richard; Bucci-Rechtweg, Christina; Cauley, Jane; Chung Leung, Ping; Boonen, Steven; Santora, Arthur; de Papp, Anne; Bauer, Douglas, Fracture Intervention Trial and HORIZON Pivotal Fracture Trial Steering Committees (2010). Bisphosphonates and Fractures of the Subtrochanteric or Diaphyseal Femur. *N Engl J Med* 362 (19), S. 1761-1771 (<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1001086>).
- Blackburn, David; Dobson, Roy; Blackburn, James; Wilson, Thomas (2005). Cardiovascular morbidity associated with nonadherence to statin therapy. *Pharmacotherapy* 25 (8), S. 1035-1043.
- Blanco, M, Nombela, F, Castellano, s M; Rodriguez-Yáñez, M; García-Gil, M; Leira, R; Lizasoain, I; Serena, J; Vivancos, José; M.A. Moro, Dávalos, Antonio; Castillo, José (2007). Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology* 69 (9), S. 904 -910 (<http://www.neurology.org/content/full/69/9/904>).

- Bouchard, Marie-Hélène; Dragomir, Alice; Blais, Lucie; Bérard, Anick; Pilon, Danielle; Perreault, Sylvie (2007). Impact of adherence to statins on coronary artery disease in primary prevention. *Br J Clin Pharmacol* 63 (6), S. 698-708 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/117977654/PDFSTART>).
- Bourgeois, Florence; Murthy, Srinivas; Mandl, Kenneth (2010). Outcome Reporting Among Drug Trials Registered in ClinicalTrials.gov. *Ann Int Med* 153 (3), S. 158-166 (<http://www.annals.org/content/153/3/158.full.pdf+html>).
- Boyko, Alexej (2010). Clinical effects and tolerability of high-dose, high-frequency recombinant interferon beta-1a in patients with multiple sclerosis: maximizing therapy through long-term adherence. *Expert opinion on biological therapy* 10 (4); S. 653-566 (<http://www.ingentaconnect.com/content/apl/ebt/2010/00000010/00000004/art00014>).
- Braithwaite, Scott; Kozal, Michael; Chang, Chung Chou; Roberts, Mark; Fultz, Shawn; Goetz, Matthew; Gibert, Cynthia; Rodriguez-Barradas, Maria; Mole, Larry; Justice, Amy Adherence, virological and immunological outcomes for HIV-infected veterans starting combination antiretroviral therapies. *AIDS* 21 (12), S. 1579-1589.
- Bramley, Thomas; Gerbino, Philip; Nightengale, Brian; Frech-Tamas, Feride (2006). Relationship of Blood Pressure Control to Adherence With Antihypertensive Monotherapy in 13 Managed Care Organizations. *J Man Care Pharm* 12 (3), S. 239-245 (http://www.amcp.org/data/jmcp/Research_239-245.pdf).
- Brookhart, Alan; Patrick, Amanda; Dormuth, Colin; Avorn, Jerry; Shrank, William; Cadarette, Suzanne; Solomon, Daniel (2007). Adherence to Lipid-lowering Therapy and the Use of Preventive Health Services: An Investigation of the Healthy User Effect. *Am J Epidemiol* 166 (3), S. 348-354 (<http://aje.oxfordjournals.org/cgi/reprint/166/3/348>).
- Brown, Sherwood; Carmody, Thomas; Schmitz, Joy; Caetano, Raul; Adinoff, Bryon; Swann, Alan; Rush, John (2009). A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study of Naltrexone in Outpatients With Bipolar Disorder and Alcohol Dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 33 (11), S. 1863-1869 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/122542540/PDFSTART>).
- Brunenberg, Daniel; Wetzels, Gwenn; Nelemans, Patricia; Dirksen, Carmen; Severens, Johan; Stoffers, Henri; Schouten, Jan; Prins, Martin; de Leeuw, Peter; Joore, Manuela (2007). Cost effectiveness of an adherence-improving programme in hypertensive patients. *Pharmacoecoon* 25 (3), S. 239-251 (<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=3&hid=107&sid=0e78550d-6a50-44ae-9fee-8ffd7ef3ec17%40sessionmgr104>).
- Bunting, Barry; Smith, Benjamin; Sutherland, Susan (2008). The Asheville Project: clinical and economic outcomes of a community-based long-term medication therapy management program for hypertension and dyslipidemia. *J Am Pharm Assoc* 48 (1), S. 23-31 (<https://www.americanhealthcare.com/AHC/Portals/0/documents/Asheville%20Project%201--JAPhA%20CV%20Jan%202008%20Bunting%20article.pdf>).
- Buring, Julie ; Glynn, Robert; Hennekens, Charles (1995). Calcium Channel Blockers and Myocardial Infarction: A Hypothesis Formulated but Not Yet Tested. *JAMA* 274 (8):654-655 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/274/8/654>).
- Burton, Simon (2006). Symptom domains of schizophrenia: the role of atypical antipsychotic agents. *J Psychopharm* 20 (6 suppl), S. 6-19 (http://jop.sagepub.com/cgi/reprint/20/6_suppl/6).
- Cadarette, Suzanne; Solomon, Daniel; Katz, Jeffrey; Patrick, Amanda; Brookhart, Alan (2010). Adherence to osteoporosis drugs and fracture prevention: no evidence of healthy adherer bias in a frail cohort of seniors. *Osteopor Int* (online first) (<http://springerlink.metapress.com/content/30r8315h61047761/fulltext.pdf>).
- Cantrell, Christopher Ron; Eaddy, Michael ; Manan B.; Regan, Timothy S.; Sokol, Michael (2006). Methods for Evaluating Patient Adherence to Antidepressant Therapy: A Real-World Comparison of Adherence and Economic Outcomes. *Med Care* 44 (4), S. 300-303.

- Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, Rich MW, Jaffe AS. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol* 1995 14 (), S. 88-90.
- Caro, Jaime; Ishak, Khajak; Huybrechts, Krista; Raggio, Gabriel; Naujoks, Christel (2004). The impact of compliance with osteoporosis therapy on fracture rates in actual practice. *Osteoporos Int* 15 (12), S. 1003-1008 (<http://springerlink.metapress.com/content/0pt197p8l7rj6x66/fulltext.pdf>).
- Caro, Jaime; Payne, Krista (2000). Real-world effectiveness of antihypertensive drugs. *CMAJ* 162 (2), S. 190-191 (<http://www.cmaj.ca/cgi/reprint/162/2/190>).
- Carroll, Christopher; Feldman, Stephen; Camacho, Fabian; Balkrishnan, Rajesh (2004). Better medication adherence results in greater improvement in severity of psoriasis. *Br J Dermatol* 151 (4), S. 895-897 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118747459/PDFSTART>).
- Caylà, Joan; Rodrigo, Teresa; Ruiz-Manzano, Juan; Caminero, José; Vidal, Rafael; García, José; Blanquer, Rafael; Casals, Marti, the Working Group on Completion of Tuberculosis Treatment in Spain (Study ECUTTE). Tuberculosis treatment adherence and fatality in Spain. *Respiratory research* 10, 121 (<http://respiratory-research.com/content/pdf/1465-9921-10-121.pdf>).
- Chambers, Sharon; Rahman, Anisur; Isenberg, David (2007). Treatment adherence and clinical outcome in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 46 (6), S. 895-898 (<http://rheumatology.oxfordjournals.org/cgi/reprint/46/6/895>).
- Chewning, Betty (2006). The healthy adherer and the placebo effect. *BMJ* 333 (7557), S. 18-19 (<http://www.bmj.com/content/333/7557/18.full.pdf>).
- Chimonas, Susan; Frosch, Zachary; Rothman, David (2010). From Disclosure to Transparency. The Use of Company Payment Data. *Arch Intern Med* (online first) (<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/archinternmed.2010.341v1>).
- Choo, Peter; Rand, Cynthia; Inui, Thomas; Ting Lee, Mei-Ling; Canning, Claire; Platt, Richard (2001). Derivation of adherence metrics from electronic dosing records. *J Clin Epidemiol* 54 (6), S. 619-626.
- Choudhry, Niteesh; Avorn, Jerry; Antman, Elliot; Schneeweiss, Sebastian; Shrank, William (2007). Should patients receive secondary prevention medications for free after a myocardial infarction? An economic analysis. *Health Aff* 26 (1), S. 186-194 (<http://content.healthaffairs.org/cgi/reprint/26/1/186>).
- Choudhry, Nitesh; Patrick, Amanda; Antman, Elliott; Avorn, Jerry; Shrank, William (2008a). Cost-Effectiveness of Providing Full Drug Coverage to Increase Medication Adherence in Post Myocardial Infarction Medicare Beneficiaries. *Circ* 117 (10), S. 1261-1268 (<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/117/10/1261>).
- Choudhry, Niteesh; Winkelmayr, Wolfgang (2008b). Medication adherence after myocardial infarction: a long way left to go. *J Gen Intern Med* 23 (2), S. 216-218 (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2359176/pdf/11606_2007_Article_478.pdf).
- Choudhry, Niteesh (2009). Copayment Levels and Medication Adherence: Less Is More. *Circ* 119 (3), S. 365-367 (<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/119/3/365.pdf>).
- Choudhry, Niteesh (2010). Relationship Between High Cost Sharing and Adverse Outcomes: A Truism That's Tough to Prove. *Am J Man Care* 16 (4), S. 287-289 (http://www.ajmc.com/media/pdf/AJMC_10aprChoudhryEdt_287to89.pdf).
- Chisholm-Burns, Marie; Spivey Christina; Rehfeld, Rick; Zawaideh, Mona; Roe, Denise; Guessner, Rainer (2009). Immunosuppressant Therapy Adherence and Graft Failure Among Pediatric Renal Transplant Recipients. *Am J Transplant* 9 (11), S. 2497-2504 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/122547174/PDFSTART>).
- Clowes, Jackie; Peel, Nicola; Eastell, Richard (2004). The Impact of Monitoring on Adherence and Persistence with Antiresorptive Treatment for Postmenopausal Osteoporosis: A Randomized Con-

trolled Trial. *Clin Epidem Metab* 89 (3), S. 1117-1123
(<http://jcem.endojournals.org/cgi/reprint/89/3/1117>).

Cobden, David; Niessen, Louis; Barr, Charles; Rutten, Frans; Redekop, Ken (2010). Relationships among Self-Management, Patient Perceptions of Care, and Health Economic Outcomes for Decision-Making and Clinical Practice in Type 2 Diabetes. *Value Health* 13 (1), S. 138-147
(<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/122564309/PDFSTART>).

Col, Nananda; Fanale, James; Kronholm, Penelope (1990). The Role of Medication Noncompliance and Adverse Drug Reactions in Hospitalizations of the Elderly. *Arch Intern Med* 150 (4), S. 841-845
(<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/150/4/841>).

Cole, Alexander; Norman, Heather; Weatherby, Lisa; Walker, Alexander (2006). Drug Copayment and Adherence in Chronic Heart Failure: Effect on Cost and Outcomes. *Pharmacother* 26 (8), S. 1157-1164
(<http://www.atypon-link.com/PPI/doi/pdf/10.1592/phco.26.8.1157>).

Corrao, Giovanni; Conti, Valentino; Merlino, Luca; Catapano, Alberico; Mancina, Giuseppe (2010). Results of a retrospective database analysis of adherence to statin therapy and risk of nonfatal ischemic heart disease in daily clinical practice in Italy. *Clin Ther* 32 (2), S. 300-310.

Coronary Drug Project Research Group (1980). Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the Coronary Drug Project. *N Engl J Med* 303 (18), S. 1038-1041
(<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM198010303031804>).

Cotter, Gad; Shemesh, Eyal; Zehavi, Miriam; Dinur, Irit; Rudnick, Abraham; Milo, Olga; Vered, Zvi; Krakover, Rikardo; Kaluski, Edo; Kornberg, Abraham (2004). Lack of aspirin effect: aspirin resistance or resistance to taking aspirin? *Am Heart J* 147 (2), S. 293-300.

Cramer, Joyce (1995). Partial medication compliance: the enigma in poor medical outcomes. *Am J Manag Care* 1 (2), S. 45-52
(http://www.ajmc.com/media/pdf/AJMC1995OctCramer167_174.pdf).

Cramer, Joyce (2004). A Systematic Review of Adherence With Medications for Diabetes. *Diab Care* 27 (5), S. 1218-1224
(<http://care.diabetesjournals.org/content/27/5/1218.full.pdf+html>).

Cramer, Joyce; Roy, Anuja; Burrell, Anita; Fairchild, Carol; Fuldeore, Mahesh; Ollendorf, Daniel; Wong, Peter (2008). Medication Compliance and Persistence: Terminology and Definitions. *Value Health* 11 (1), S. 44-47
(<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1524-4733.2007.00213.x/pdf>).

Cranor, Carole; Bunting, Barry; Christensen, Dale (2003). The Asheville Project: Long-Term Clinical and Economic Outcomes of a community Pharmacy Diabetes Care Program. *J Am Pharm Ass* 43 (2), S. 173-184
(http://healthmaprx.com/yahoo_site_admin/assets/docs/Cranor31.90105431.pdf).

Currie, Craig; Peters, John; Tynan, Aodán; Evans, Marc; Heine, Robert; Bracco, Oswaldo; Zagar, Tony; Poole, (2010). Chris Survival as a function of HbA1c in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Lancet* 375 (9713), 481-489.

Cutler, David; Long Genia; Berndt, Ernst; Royer, Jimmy; Fournier, Andrée-Anne; Sasser, Alicia; Cremieux, Pierre (2007). The value of antihypertensive drugs: a perspective on medical innovation. *Health Aff* 26 (1), S. 97-110
(<http://content.healthaffairs.org/cgi/reprint/26/1/97> +
<http://content.healthaffairs.org/cgi/content/full/26/1/97/DC1>;
<http://www.medscape.com/viewarticle/550448>).

Cutler, David; Everett, Wendy (2010). Thinking Outside the Pillbox - Medication Adherence as a Priority for Health Care Reform. *NEJM* 362 (17), S. 1533-1555
(<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMp1002305>).

Czajkowski, Susan; Chesney, Margaret; Smith, Ashley (2009). Adherence and the placebo effect. In: Shumaker, Sally; Ockene, Judith; Riekert, Kristin (eds). *The Handbook of Health Behavior Change*. 3rd Ed., Springer Publishing, New York: S. 713-734
(http://books.google.de/books?id=4jRNJKzlhWc&pg=PA710&lpg=PA710&dq=Czajkowski+Chesney+Smith+%22Adherence+and+the+placebo+effect%22&source=bl&ots=FkSbHGRPOU&sig=G5mneFu-toCSfrUu9rz8jwGLE8U&hl=de&ei=7hiWTIaiLoHIswbym_xa&sa=X&oi=book_result&ct=result&r

[esnum=1&ved=0CBYQ6AEwAA#v=twopage&q=Czajkowski%20Chesney%20Smith%20%22Adherence%20and%20the%20placebo%20effect%22&f=true\).](#)

da Costa, Irene; Rapoff, Michael; Lemanek, Kathleen; Goldstein, Gerald (1997). Improving adherence to medication regimens for children with asthma and its effect on clinical outcome. *J Appl Behav Anal* 1997 30 (4), S. 687-691 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1284084/pdf/9433792.pdf>).

Denhaerynck, Kris; Dobbels, Fabienne; Cleemput, Irina; Desmyttere, Ariane; Schäfer-Keller, Petra; Schaub, Stefan; Geest, Sabina de (2005). Prevalence, consequences, and determinants of nonadherence in adult renal transplant patients: a literature review. *Transpl Int* 2005; 18 (10), S. 1121-1133 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118703712/PDFSTART>).

DiMatteo, Robin; Giordani, Patrick; Lepper, Heidi; Croghan, Thomas (2002). Patient Adherence and Medical Treatment Outcomes A Meta-Analysis. *Med Care* 40 (9), S. 794-811 (<http://www.jstor.org/stable/3768145>).

Dobbels, Fabienne; Damme-Lombaert, Rita; Vanhaecke, Johan; Geest, Sabina de (2005). Growing pains: non-adherence with the immunosuppressive regimen in adolescent transplant recipients. *Pediatr Transplant* 9 (3), S. 381-390 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118712388/PDFSTART>).

Dormuth, Colin; Glynn Robert; Neumann, Peter; Maclure, Maöcolm; Brookhart, Allen; Schneeweiss, Sebastian (2006). Impact of two sequential drug cost sharing policies on the use of inhaled medications in older patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Clin Ther* 28 (6), S. 964-978.

Dormuth, Colin; Patrick, Amanda; Shrank, William; Wright, James; Glynn, Robert; Sutherland, Jenny; Brookhart, Alan (2009). Statin Adherence and Risk of Accidents: A Cautionary Tale. *Circ* 119 (15), S. 2051-2057 (<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/119/15/2051>).

Downs, John; Clearfield, Michael; Weis, Stephen; Whitney, Edwin; Shapiro, Deborah; Beere, Polly; Langendorfer, Alexandra; Stein, Evan; Kruyer, William; Gotto Jr, Antonio, for the AFCAPS/TexCAPS Research Group (1998). Primary Prevention of Acute Coronary Events With Lovastatin in Men and Women With Average Cholesterol Levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. *JAMA* 279 (20), S. 1615-1622 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/279/20/1615>).

Dragomir, Alice; Côté, Robert; White, Michel; Lalonde, Line; Blais, Lucie; Bérard, Amik; Perreault, Sylvie (2010). Relationship between Adherence Level to Statins, Clinical Issues and Health-Care Costs in Real-Life Clinical Setting. *Value Health* 13 (1), S. 87-94 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/122564306/PDFSTART>).

Duh, Mei-Sheng; Gosselin, Antoine; Luo, Roger; Lohoues, Herve; Lewis, Barbara; Crawley, Joseph (2009). Impact of Compliance With Proton Pump Inhibitors on NSAID Treatment. *Am J Man Care* 15 (10), S. 681-688 (http://www.ajmc.com/media/pdf/AJMC_09Oct_Duh_681to688.pdf).

Eaddy, Michael; Grogg, Amy; Locklear, Julie (2005). Assessment of compliance with antipsychotic treatment and resource utilization in a medicaid population. *Clin Ther* 27 (2), S. 263-272.

Eliot, Liuse (2008). The Calcium Channel Blocker Controversy - A Caution to Physicians and Pharmacists. *J Pharm Pharmaceut Sci* 1 (1), S. 13-14 (<http://www.ualberta.ca/~csp/JPPS1%281%29/L.Eliot/Eliot.pdf>).

Elis, Avishay; Rosenmann, L; Chodick, G; Heymann, A.D.; Kokia, E; Shalev, V (2008). The association between glycemic, lipids and blood pressure control among Israeli diabetic patients. *QJM* 101 (4), S. 275-280 (<http://qjmed.oxfordjournals.org/cgi/reprint/101/4/275>).

Epstein, Leonhard (1984). The direct effects of compliance on health outcome. *Health Psychol* 3 (4), S. 385-393 (<http://psycnet.apa.org/journals/hea/3/4/385/>).

Fairman, Kathleen; Curtiss, Frederic (2008). Still Looking for Health Outcomes in All the Wrong Places? Misinterpreted Observational Evidence, Medication Adherence Promotion, and Value-Based Insurance Design. *J Man Care Pharm* 15 (6), S. 501-507 (<http://www.amcp.org/data/jmcp/501-507.pdf>).

Ferguson, Neil; Donnelly, Christl; Hooper, J; Ghani, Azra; Fraser, Christophe; Bartley, L.M; Rode, R.A; Vernazza, P; Lapins, D; Mayer, S.L; Anderson, R.M (2005). Adherence to antiretroviral therapy and its impact on clinical outcome in HIV-infected patients. *J Roy Soc Interface* 2 (4), S. 349-363 (<http://rsif.royalsocietypublishing.org/content/2/4/349.full.pdf+html>).

Fischbach, Wolfgang; Malfertheiner, Peter; Hoffmann, Jörg; Bolten, Wolfgang; Kist, Manfred; Kozletzko, Sibylle (2009). *Helicobacter pylori* und gastroduodenale Ulkuskrankheit (*Clinical Practice Guideline: Helicobacter Pylori and Gastrointestinal Ulcer Disease*). *Dtsch Arztebl Int* 106 (49), S. 801-808 (<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=heft&id=66942>).

Fitch, Kathryn; Iwasaki, Kosuke; Pyenson, Bruce (2008): Value based insurance designs for diabetes drug therapy. Milliman Client Report, New York (<http://www.milliman.com/expertise/healthcare/publications/rr/pdfs/vbid-diabetes-drug-therapy-RR12-01-08.pdf>).

Fung, Vicki; Mangione, Carol; Huang, Jie; Turk, Norman; Quiter, Elaine; Schmittziel, Julie; Hsu, John (2010). Falling into the Coverage Gap: Part D Drug Costs and Adherence for Medicare Advantage Prescription Drug Plan Beneficiaries with Diabetes. *Health Serv Res* 46 (2), S. 355-375 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/123228392/PDFSTART>).

García-de-Olalla, Patricio; Knobel, Hernando; Carmona, Alexia; Guelar, Ana; López-Colomé, José; Caylà, Joan (2002). Impact of adherence and highly active antiretroviral therapy on survival in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 30 (1), S. 105-110 (http://ovidsp.ovid.com/sp-3.2.1/ovidweb.cgi?WebLinkFrameset=1&S=AADPPDFBFIHFFJLHFNDLKBFHAPBHAA00&returnUrl=http%3a%2f%2fovidsp.ovid.com%2fsp-3.2.1%2fovidweb.cgi%3f%26TOC%3dS.sh.15.17.22.31%257c14%257c50%26FORMAT%3dtoe%26FIELDS%3dTOC%26S%3dAADPPDFBFIHFFJLHFNDLKBFHAPBHAA00&directlink=http%3a%2f%2fgraphics.ovid.com%2fovtpdfs%2fPDHFFNFHKBLHFI00%2ffs024%2fovt%2flive%2fvgv013%2f00126334%2f00126334-200205010-00014.pdf&filename=Impact+of+Adherence+and+Highly+Active+Antiretroviral+Therapy+on+Survival+in+HIV-Infected+Patients.&link_from=S.sh.15.17.22.31|14&pdf_key=B&pdf_index=S.sh.15.17.22.31).

Geest, Sabina de; Dobbels, Fabienne; Fluri, C, Paris, W, Troosters, T (2005). Adherence to the therapeutic regimen in heart, lung, and heart-lung transplant recipients. *J Cardiovasc Nurs* 20 (5S), S. S88-S98).

Geest, Sabina de; Abraham, I; Moons, P; Vandeputte, M; Cleemput, J van; Evers, G; Daenen, W; Vanhaecke, Johan (1998). Late acute rejection and subclinical noncompliance with cyclosporine therapy in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 17 (9), S. 854-863 ().

Geest, Sabinade, Schafer-Keller, Petra; Denhaerynck, Kris; Thannberger, Nicole; Köfer, Susanne; Bock, Andreas; Surber, Christian; Steiger, Jürg (2006). Supporting medication adherence in renal transplantation (SMART): a pilot RCT to improve adherence to immunosuppressive regimens. *Clin Transplant* 20 (3), S. 359-368 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118572892/PDFSTART>).

Gehi, Anil; Ali, Sadia; Na, Beeya; Whooley, Mary (2007). Self-reported Medication Adherence and Cardiovascular Events in Patients With Stable Coronary Heart Disease: The Heart and Soul Study. *Arch Intern Med* 167 (16), S. 1798-1803 (<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/167/16/1798>).

Gibson, Teresa; Tami, Mark; Axelsen, Kirsten; Baser, Onur; Rublee, Dale; McGuigan, Kimberly (2006). Impact of statin copayments on adherence and medical care utilization and expenditures, *Am J Manag Care* 12 (12 Spec. Issue), S. SP11–SP19 (http://www.ajmc.com/files/articlefiles/AJMC_06DecspeclGibsonSP11.pdf).

Gleason, Patrick; Starner, Catherine; Gunderson, Brent; Schafer, Jeremy; Sarran, Scott (2009). Association of Prescription Abandonment with Cost Share for High-Cost Specialty Pharmacy Medications. *J Man Care Pharm* 15 (8), S. 648-658 (<http://www.amcp.org/data/jmcp/648-658.pdf>).

- Goldman, Dana; Joyce, Geoffrey; Karaca-Mandi, Pinar (2006). Varying Pharmacy Benefits With Clinical Status: The Case of Cholesterol-lowering Therapy. *Am J Manag Care* 12 (1), S. 21-28 (http://www.ajmc.com/files/articlefiles/AJMC_06janGoldman21to28.pdf).
- Goldman, Dana; Joyce, Geoffrey; Zheng, Yuhui (2007). Prescription Drug Cost Sharing. Associations With Medication and Medical Utilization and Spending and Health. *JAMA* 298 (1), S. 61-69 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/298/1/61>).
- Goldstein, Jay; Howard, Kimberly, Walton, Surrey, McLaughlin, Trent; Kruzikas, Denise (2006). Impact of adherence to concomitant gastroprotective therapy on nonsteroidal-related gastroduodenal ulcer complications. *Clin Gastroenterol Hepatol* 4 (11), S. 1337-1345 (<http://www.cghjournal.org/article/S1542-3565%2806%2900817-2/pdf>).
- Goodyer, Larry; Miskelly, Francis; Milligan, Paul (1995). Does encouraging good compliance improve patients clinical condition in heart failure? *Br J Clin Pract* 49 (4), S. 173-176.
- Gorai, Itsuo; Tanaka, Yaku; Hattori, Shin; Iwaoki, Yasuhisa (2009). Assessment of adherence to treatment of postmenopausal osteoporosis with raloxifene and/or alfacalcidol in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Metab* 28 (2), S. 176-184 (<http://springerlink.metapress.com/content/u48822300267t01m/fulltext.pdf>).
- Graham, David; Lew, Ginger; Malaty, Hoda (1992). Factors influencing the eradication of *Helicobacter pylori* with triple therapy. *Gastroenterology* 102 (2), S. 493-496 ([http://www.gastrojournal.org/article/0016-5085\(92\)90095-G/pdf](http://www.gastrojournal.org/article/0016-5085(92)90095-G/pdf)).
- Granger, Bradi; Swedberg, Karl; Ekman, Inger; Granger, Christopher; Olofsson, Bertil; McMurray, John; Yusuf, Salim; Michelson, Eric; Pfeffer, Marc, and for the CHARM investigators (2005). Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial. *Lancet* 366 (9502), S. 2005-2011.
- Han; Mei Lan (2009). Medication adherence in COPD: what have we learned? *Thorax* 64 (11), S. 922-923 (<http://thorax.bmj.com/content/64/11/922.full.pdf>).
- Haynes, Brian; Ackloo, Elizabeth; Sahota, Navdeep; McDonald, Heather-Pauline; Yao, Xiaomei (2008). Interventions for enhancing medication adherence. *Cochr Datab Syst Rev* 4 (http://mrw.interscience.wiley.com/cochrane/clsysrev/articles/CD000011/pdf_fs.html).
- Hays, Ron; Kravitz, Richard; Mazel, Rebecca; Sherbourne, Cathy Donald; DiMatteo, Robin; Rogers, William; Greenfield, Sheldon (1994). The impact of patient adherence on health outcomes for patients with chronic disease in the medical outcomes study. *J Behav Med* 17 (4), S. 347-360 (<http://springerlink.metapress.com/content/q2367454x04p35h6/fulltext.pdf>).
- Heart Protection Study Collaborative Group (2002). MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 360 (9326), S. 7-22.
- Heeschen, Christopher; Hamm, Christian; Laufs, Ulrich; Snapinn, Steven; Böhm, Michael; White, Harvey (2002). Withdrawal of statins increases event rates in patients with acute coronary syndromes. *Circ* 105 (12), S. 1446-1452 (<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/105/12/1446>).
- Hendershot, Christian; Stoner, Susan; Pantalone, David; Simoni, Jane (2009). Alcohol Use and Antiretroviral Adherence: Review and Meta-Analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 52 (2), S. 180-202.
- Hepke, Kera; Martus, Mary; Share, David (2004). Costs and utilization associated with pharmaceutical adherence in a diabetic population. *Am J Manag Care* 10 (2 Pt 2), S. 144-151 (<http://www.ajmc.com/media/pdf/AJMC2004febPrt2Hepke144.pdf>).
- Hibbard, Judith; Stockard, Jean; Mahoney, Eldon; Tusler, Martin (2004) Development of the Patient Activation Measure (PAM): Conceptualizing and Measuring Activation in Patients and Consumers. *Health Serv Res* 39 (4, pt. 1), S. 1005-1026 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118752985/PDFSTART>).

Hibbard, Judith; Mahoney, Eldon; Stockard, Jean; Tusler, Martin (2005). Development and Testing of a Short Form of the Patient Activation Measure. *Health Serv Res* 40 (6, p. 1), S. 1918-1930 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118685457/PDFSTART>).

Hiligsmann, Mickaël; Rabenda, Véronique; Gathon, Henry-Jean; Ethgen, Olivier; Reginster, Jean-Yves (2010). Potential clinical and economic impact of nonadherence with osteoporosis medications. *Calcified tissue international* 86 (3), S. 202-210 (<http://springerlink.metapress.com/content/m25704237840683j/fulltext.html>).

Hill, Jackie; Bird, Howard; Johnson, Stephen (2001). Effect of patient education on adherence to drug treatment for rheumatoid arthritis: a randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 60 (9), S. 869-875 (<http://ard.bmj.com/content/60/9/869.full.pdf>).

Hillier, Teresa; Stone, Katie; Bauer, Doug; Rizzo, Joanne; Pedula, Kathryn; Cauley, Jane; Ensrud, Kristine; Hochberg, Marc; Cummings, Steve (2007). Evaluating the Value of Repeat Bone Mineral Density Measurement and Prediction of Fractures in Older Women. *The Study of Osteoporotic Fractures. Arch Intern Med* 167 (2), S.155-160 (<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/167/2/155>).

Ho, Michael; Rumsfeld, John; Masoudi, Frederick; McClure, David; Plomondon, Mary; Steiner, John; Magid, David (2006a). Effect of Medication Nonadherence on Hospitalization and Mortality Among Patients With Diabetes Mellitus. *Arch Intern Med* 166 (17), S. 1836-1841 (<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/166/17/1836>).

Ho, Michael; Spertus, John; Masoudi, Frederick; Reid, Kimberly; Peterson, Eric; Magid, David; Krumholz, Harlan; Rumsfeld, John (2006b). Impact of medication therapy discontinuation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med* 166 (17), S. 1842-1847 (<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/166/17/1842>).

Ho, Michael; Magid, David; Masoudi, Frederick; McClure, David; Rumsfeld, John (2006c). Adherence to cardioprotective medications and mortality among patients with diabetes and ischemic heart disease. *BMC Cardiovascular Disorders* 6:48 (<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2261-6-48.pdf>).

Ho, Michael; Magid, David; Shetterly, Susan; Olson, Karl; Maddox, Thomas; Peterson, Pamela; Masoudi, Frederick; Rumsfeld, John (2008). Medication nonadherence is associated with a broad range of adverse outcomes in patients with coronary artery disease. *Am Heart J* 155 (4), S. 772-779.

Ho, Michael; Maddox, Thomas; Shetterly, Susan; Rumsfeld, John; Magid, David (2008a). The costs of healthcare associated with medication non-adherence. *Circulation* 117 (21), e460. Abstract (<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/117/21/e409>).

Ho, Michael; Maddox, Thomas; Ross, Colleen; Magid, David; Rumsfeld, John (2008b). Medication Adherence Is Associated With Lower Framingham 10-year Chd Risk Score. *Circulation* 117 (21), e434. Abstract (<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/117/21/e409>).

Ho, Michael; Bryson, Chris; Rumsfeld, John (2009). Medication Adherence: Its Importance in Cardiovascular Outcomes. *Circ* 119 (23), S. 3028-3035 (<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/119/23/3028>).

Hogarty, Gerard; Goldberg-Rockville, Solomon (1973). Drug and Sociotherapies in the Aftercare of Schizophrenic Patients: One-Year Relapse Rates. *Arch Gen Psychiatry* 28 (1), S. 54-64 (<http://archpsyc.ama-assn.org/cgi/reprint/28/1/54>).

Hogg, Robert; Heath, Katherine; Bangsberg, David; Yip, Benita; Press, Natasha; O'Shaughnessy, Michael; Montaner, Julio Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *AIDS* 16 (7), S. 1051-1058.

Holst, Jens (2007). Therapietreue: „Auch eine Bringschuld des Versorgungssystems“. *Dt Ärztebl* 104 (15), pp. A-996-998/B-886-888/C-843-845 (<http://www.aerzteblatt.de/v4/archiv/artikel.asp?src=heft&id=55242>)

Hope, Chris; Wu, Jingwei; Tu, Wanzhu; Young, Jessica; Murray, Michael (2004). Association of medication adherence, knowledge, and skills with emergency department visits by adults 50 years or older with congestive heart failure. *Am J Health-Syst Pharm* 61 (19), S. 2043-2049 ().

- Horwitz, Ralph; Viscoli, Catherine; Berkman, Lisa; Donaldson, Robert; Horwitz, Sarah; Murray, Caroline; Ransohoff, David; Sindelar, Jody (1990). Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet* 336 (8714), S. 542-545.
- Horwitz, Ralph; Horwitz, Sarah (1993). Adherence to treatment and health outcomes. *Arch Intern Med* 153 (16), S. 1863-1868 (<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/153/16/1863>).
- Howell, Nicola; Trotter, Robert; Mottram, David; Rowe, Philip (2004). Compliance with statins in primary care. *Pharm J* 272 (1), S. 23-27 (http://www.pharmj.com/pdf/papers/pj_20040110_compliance.pdf).
- Hsu, John; Price, Mary; Huang, Jie; Brand, Richard; Fung, Vicki; Hui, Rita; Fireman, Bruce; Newhouse, Joseph; Selby, Joseph (2006a). Unintended Consequences of Caps on Medicare Drug Benefits. *N Engl J Med* 354 (22), S. 2349-2359 (<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMs054436>).
- Ireland, Rebecca (2006). Medication adherence by patients with chronic heart failure. *Nat Rev Card* 3 (3), S. 119-120 (<http://www.nature.com/nrcardio/journal/v3/n3/pdf/npcardio0468.pdf>).
- Irvine, Jane; Baker, Brian; Smith, Janice; Jandciu, Stacey; Paquette, Miney; Cairns, John; Connolly, Stuart; Roberts, Robin; Gent, Michael; Dorian, Paul (1999). Poor Adherence to Placebo or Amiodarone Therapy Predicts Mortality: Results From the CAMIAT Study. *Psychosomatic Medicine* 61 (4), S. 566-575 (<http://www.psychosomaticmedicine.org/cgi/reprint/61/4/566>).
- Ito, Matthew; Delucca, Gina; Aldridge, Martha (2001). The Relationship Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goal Attainment and Prevention of Coronary Heart Disease-Related Events. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 6 (2) S. 129-135 (<http://cpt.sagepub.com/content/6/2/129.full.pdf+html>).
- Jackevicius, Cynthia; Li, Ping; Tu, Jack (2008). Prevalence, Predictors, and Outcomes of Primary Nonadherence After Acute Myocardial Infarction. *Circ* 117 (8), S.1028-1036 (<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/117/8/1028>).
- Järvinen, Teppo; Sievänen, Harri; Khan, Karim; Heinonen, Ari; Kannus, Pekka (2008). Shifting the focus in fracture prevention from osteoporosis to falls. *BMJ* 336 (7636), S. 124-126 (<http://www.bmj.com/cgi/reprint/336/7636/124>).
- Jeffcoate, Stephen (2003). Diabetes control and complications: the role of glycated haemoglobin, 25 years on. *Diabetic Med* 21 (7), S. 657-665 (<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1464-5491.2003.01065.x/pdf>).
- Jerant, Anthony; DiMatteo, Robin; Arnsten, Julia; Moore-Hill, Monique; Franks, Peter (2007). Self-Report Adherence Measures in Chronic Illness: Retest Reliability and Predictive Validity. *Med Care* 46 (11), S. 1134-1139.
- Johnson, Richard; Mulooly, John; Greenlick, Merwyn (1990). Morbidity and medical care utilization of old and very old persons. *Health Serv Res* 25 (4), S. 639-665 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1065650/pdf/hsresearch00080-0078.pdf>).
- Johnson, Brian; Whelton, Andrew (1994). A Study Design for Comparing the Effects of Missing Daily Doses of Antihypertensive Drugs. *Am J Therap* 1 (4), S. 260-267.
- Karve, Sudeep; Cleves, Mario; Helm, Mark; Hudson, Teresa; West, Donna; Martin, Bradley (2007). An Empirical Basis for Standardizing Adherence Measures Derived From Administrative Claims Data Among Diabetic Patients. *Med Care* 46 (11), S. 1125-1133.
- Kennedy, Jae; Erb, Christopher (2002). Prescription Noncompliance due to Cost Among Adults With Disabilities in the United States. *Am J Public Health* 92 (7), S. 1120-1124 (<http://ajph.aphapublications.org/cgi/reprint/92/7/1120>).
- Kinjo, Mitsuyo; Kinjo, Kiyoshi; Iwata, Isao; Setoguchi, Soko (2007). Mortality and Adherence to Pharmacotherapy After Acute Myocardial Infarction. *JAMA* 297 (17), S. 1877a-1878 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/297/17/1877-a>).
- Koster, Ellen; Raaijmakers, Jan; Koppelman, Gerard; Postma, Dirkje; van-der-Ent, Cornelis; Koster, Leo; Bracke, Madelon; Maitland-van-der-Zee, Anke-Hilse (2009). Pharmacogenetics of

- anti-inflammatory treatment in children with asthma: rationale and design of the PACMAN cohort. *Pharmacogenomics* 10 (8), S. 1351-1361 (<http://www.futuremedicine.com/doi/pdf/10.2217/pgs.09.79>).
- Kozma, Chris; Weiden, Peter (2009). Partial Compliance with Antipsychotics Increases Mental Health Hospitalizations in Schizophrenic Patients: Analysis of a National Managed Care Database. *Am Health Drug Benef* 2 (1), S. 31-38 (http://www.ahdbonline.com/docs/Jan_2009/Kozma_01_09.pdf).
- Kripalani, Sunil; Yao, Xiaomei; Haynes, Brian (2007). Interventions to Enhance Medication Adherence in Chronic Medical Conditions. A Systematic Review. *Arch Intern Med* 167 (6), S. 540-549 (<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/167/6/540>).
- Lage, Maureen; Gross, Gary; Brewster, Corrine; Spalitto, Anthony (2009). Outcomes and costs of patients with persistent asthma treated with beclomethasone dipropionate hydrofluoroalkane or fluticasone propionate. *Advances in Therapy* 56 (8), S. 762-775 (DOI: [10.1007/s12325-009-0056-z](https://doi.org/10.1007/s12325-009-0056-z)).
- Lage, Maureen; Hassan, Mariam (2009). The relationship between antipsychotic medication adherence and patient outcomes among individuals diagnosed with bipolar disorder: a retrospective study. *Ann Gen Psychiatry* 8: 7 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2649921/pdf/1744-859X-8-7.pdf>).
- Lakatos, Peter-Laszlo (2009). Prevalence, predictors, and clinical consequences of medical adherence in IBD: How to improve it? *World J Gastroentero* 15 (34), S. 4234-4239 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2744179/pdf/WJG-15-4234.pdf>).
- Lau, Denys; Nau, David (2004). Oral Antihyperglycemic Medication Nonadherence and Subsequent Hospitalization Among Individuals With Type 2 Diabetes. *Diab Care* 27 (9), S. 2149-2153 (<http://care.diabetesjournals.org/content/27/9/2149.full.pdf+html>).
- Lee, Jeannie; Grace, Karen; Taylor, Allen (2006). Effect of a Pharmacy Care Program on Medication Adherence and Persistence, Blood Pressure, and Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*; 296 (21), S. 2563-2571 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/296/21/2563>).
- Lee, Won-Chan; Balu, Sanjeev; Cobden, David; Joshi, Ashish; Pashos, Chris (2006). Medication Adherence and the Associated Health-Economic Impact Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Converting to Insulin Pen Therapy: An Analysis of Third-Party Managed Care Claims Data. *Clin Ther* 28 (10), S. 1712-1725.
- Lee, Won-Chan; Balu, Sanjeev; Cobden, David; Joshi, Ashish; Pashos, Chris (2006). Effect of a Pharmacy Care Program on Medication Adherence and Persistence, Blood Pressure, and Low-Density Lipoprotein Cholesterol: A Randomized Controlled Trial - Correction. *Clin Ther* 28 (11), S. 1968-1969.
- Liberopoulos, Evangelos; Daskalopoulou, Stella; Mikhailidis, Dimitri (2005). Early Statin Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Hell J Cardiol* 46 (1), S. 5-8 (http://www.helleniccardiol.com/archive/full_text/2005/1/2005_1_5.pdf).
- Liberopoulos, Evangelos; Florentin, Matilda; Mikhailidis, Dimitri; Elisaf, Moses (2008). Compliance with lipid-lowering therapy and its impact on cardiovascular morbidity and mortality. *Expert Opinion on Drug Safety*. 7 (6), S. 717-725 (<http://www.ingentaconnect.com/content/apl/eds/2008/00000007/00000006/art00009>).
- Lischko, Amy; Burgess, James (2010). Knowledge of Cost Sharing and Decisions to Seek Care. *Am Journal Man Care* 16 (4), S. 298-304 (http://www.ajmc.com/media/pdf/AJMC_10aprLischko_298to304.pdf).
- Litaker, David; Ritter, Cory; Ober, Scott; Aron, David (2005). Continuity of Care and Cardiovascular Risk Factor Management: Does Care by a Single Clinician Add to Informational Continuity Provided by Electronic Medical Records? *Am J Manag Care* 11 (11), S. 689-696 (http://www.ajmc.com/media/pdf/AJMC05Nov_Litaker689to696.pdf).

Llorca, Pierre-Michel (2008). Partial compliance in schizophrenia and the impact on patient outcomes. *Psych Res* 161 (2), S. 235-247.

Loh, Andreas; Leonhart, Rainer; Wills, Celia; Simon, Daniela; Härter, Martin (2006). The impact of patient participation on adherence and clinical outcome in primary care of depression. *Pat Ed Coun* 65 (1), S. 69-78.

Lücke-David, Susanne (2009). Jährlich müssen Tonnen von Altmedikamenten entsorgt werden. **** (<http://www.heise.de/tp/r4/artikel/30/30879/1.html>).

Luscher, T; Vetter, H; Siegenthaler, W; Vetter, W. (1985). Compliance in hypertension: facts and concepts. *J Hypertens Suppl* Apr 3 (1), S. 3-9.

Lund-Hetland, Merete; Christensen, Ib Jarle; Tarp, Ulrik; Dreyer, Lene; Hansen, Annette; Tønder Hansen, Ib; Kollerup, Gina; Linde, Louise; Lindegaard, Hanne; Engling Poulsen, Uta; Schlemmer, Annette; Vendelbo Jensen, Dorte; Jensen, Signe; Hostenkamp, Gisela; Østergaard, Mikkel All Departments of Rheumatology in Denmark (2010). Direct comparison of treatment responses, remission rates, and drug adherence in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, etanercept, or infliximab: Results from eight years of surveillance of clinical practice in the nationwide Danish DANBIO registry. *Arthr Rheum* 62 (1), S. 22-32 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/123227156/PDFSTART>).

Lynch, Wendy; Markosyan, Karine; Melkonian, Arthur; Pesa, Jacqueline; Kleinman, Nathan (2009). Effect of antihypertensive medication adherence among employees with hypertension. *Am Journal Manag Care* 15 (12), S. 871-880 (http://www.ajmc.com/media/pdf/AJMC_09Dec_Lynch_871to880.pdf).

Machtinger, Edward; Bangsberg, David (2006). Adherence to HIV Antiretroviral Therapy. HIV InSite Knowledge Base Chapter, University of California, San Francisco (<http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-03-02-09>).

Maciejewski, Matthew; Bryson, Chris; Perkins, Mark; Blough, David; Cunningham, Francesca; Fortney, John; Krein, Sarah; Stroupe, Kevin; Sharp, Nancy; Liu, Chuan-Fen (2010). Increasing Copayments and Adherence to Diabetes, Hypertension, and Hyperlipidemic Medications. *Am J Man Care* 16 (1), S. e21-e34 (http://www.ajmc.com/media/pdf/AJMC_2010janMaciej_WEB_e20to34.pdf).

Mahoney, John (2005). Reducing Patient Drug Acquisition Costs Can Lower Diabetes Health Claims. *Am J Man Care* 11 (5), Suppl., S. S170-S176 (<http://www.ajmc.com/supplement/managed-care/2005/2005-08-vol11-n5Suppl/Aug05-2114pS170-S176>).

Manninen, Vesa; Elo, Olli; Frick, Heikki; Haapa Kauko; Heinonen, Olli; Heinsalmi, Pertti; Helo, Pekka; Huttunen, Jussi; Kaitaniemi, Pertti; Koskinen, Pekka; Mäenpää, Hanna; Mälkönen, Marjatta; Mänttari, Matti; Norola, Seppo; Pasternack, Amos; Pikkariainen, Jarmo; Romo, Matti; Sjöblom, Tom; Nikkilä, Esko (1988). Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 260 (5), S. 641-651 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/260/5/641>).

Mänttari, Matti; Elo, Olli; Frick, Heikki; Haape, Kauko; Heinonen, Olli; Heinsalmi, Pertti; Helo, Pekka; Huttunen, Jussi; Kaitaniemi, Pertti; Koskinen, Pekka; Manninen, Vesa; Mäenpää, Hanna; Mälkönen, Marjatta; Norola, Seppo; Pasternack, Amos; Pikkariainen, Jarmo; Romo, Matti; Sjöblom, Tom; Nikkilä, Esko (1987). The Helsinki Heart Study: Basic design and randomization procedure. *EurHeart J* 8 (suppl I), S. 1-29 (http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/8/suppl_I/1.full.pdf+html).

Margolis, Karen; Dunn, Kay; Simpson, Lara; Ford, Charles; Williamson, Jeff; Gordon, David; Einhorn, Paula; Probstfield, Jeffrey, For the ALLHAT Collaborative Research Group (2009). Coronary heart disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive black and non-black patients randomized to pravastatin versus usual care: The Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *Am Heart Journal* 158 (6), S. 948-955.

Maronde, Robert; Chan, Linda; Larsen, Frances; Strandberg, Lee; Laventurier, Marc; Sullivan, Sean (1989). Underutilization of Antihypertensive Drugs and Associated Hospitalization. *Med Care* 27 (12), S. 1159-1166 (<http://www.jstor.org/stable/3765174>).

Mays, Jim; Brenner, Monica; Neuman, Tricia; Cubanski, Juliette; Claxton, Gary (2004). Estimates of MEDICARE Beneficiaries' Out-of-Pocket Drug Spending in 2006. Modeling the Impact of the MMA. The Henry J. Kaiser Family Foundation/Actuarial Research Corporation, Menlo Park/Columbia (<http://www.kff.org/medicare/upload/Report-Estimates-of-Medicare-Beneficiaries-Out-Of-Pocket-Drug-Spending-in-2006-Modeling-the-Impact-of-the-MMA.pdf>).

Mazzaglia, Giampiero; Ambrosioni, Ettore; Alacqua, Marianna; Filippi, Alessandro; Sessa, Emiliano; Immordino, Vincenzo; Borghi, Claudio; Brignoli, Ovidio; Caputi, Achille; Cricelli, Claudio; Mantovani, Lorenzo (2009). Adherence to Antihypertensive Medications and Cardiovascular Morbidity Among Newly Diagnosed Hypertensive Patients. *Circ* 120 (16), S. 1598-1605 (<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/120/16/1598>).

McCabe, Caitlin; Kirchner, Cheryl; Zhang, Huiling; Daley, Jennifer; Fisman, David (2009). Guideline-Concordant Therapy and Reduced Mortality and Length of Stay in Adults With Community-Acquired Pneumonia: Playing by the Rules. *Arch Int Med* 169 (16), S. 1525-1531 (<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/169/16/1525>).

McCann, Terence; Lu, Sai (2009). Medication adherence and significant others' support of consumers with schizophrenia in Australia. *Nurs Health Sci* 11 (3), S. 228-234 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/122352075/PDFSTART>).

McCombs, Jeffrey; Thiebaud, Patrick; McLaughlin-Miley, Connie; Shi, Jinhai (2004). Compliance with drug therapies for the treatment and prevention of osteoporosis. *Maturitas* 48 (3), S. 271-287.

McDermott, Mary-McGrae; Schmitt, Brian; Elisabeth Wallner, (1997). Impact of Medication Non-adherence on Coronary Heart Disease Outcomes: A Critical Review. *Arch Intern Med* 157 (17), S: 1921-1929 (<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/157/17/1921>).

McDermott; Mary-McGrae; Schmitt; Brian; Wallner, Elisabeth (1997). Impact of Medication Non-adherence on Coronary Heart Disease Outcomes: A Critical Review. *Arch Intern Med* 157 (17), S. 1921-1929 (<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/157/17/1921>).

McGinnis, Brandy; Olson, Kari; Magid, David; Bayliss, Elizabeth; Korner, Eli; Brand, David; Steiner, John (2007). Factors Related to Adherence to Statin Therapy. *Ann Pharmacother* 41 (11), S. 1805-1811 (<http://www.theannals.com/cgi/reprint/41/11/1805>).

Margolis, Karen; Dunn, Kay; Simpson, Lara; Ford, Charles; Williamson, Jeff; Gordon, David; Einhorn, Paula; Probstfield, Jeffrey for the ALLHAT Collaborative Research Group (2009). Coronary heart disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive black and non-black patients randomized to pravastatin versus usual care: The Antihypertensive and Lipid Lowering to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *Am Heart Journal* 158 (6), S. 948-955.

McGinnis, Brandy; Olson, Kari; Delate, Thomas; Stolpart, Ryan (2009). Statin Adherence and Mortality in Patients Enrolled in a Secondary Prevention Program. *Am J Man Care* 15 (10), S. 689-695 (http://www.ajmc.com/media/pdf/AJMC_09Oct_McGinnis689to695.pdf).

McGrae McDermott, Mary; Schmitt, Brian; Wallner, Elisabeth (1997). Impact of medication non-adherence on coronary heart disease outcomes. *Arch Intern Med* 157 (17), S. 1921-1929 (<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/157/17/1921>).

Mihalko, Shannon; Brenes, Gretchen; Farmer, Deborah; Katula, Jeffrey; Balkrishnan, Rajesh; Bowen, Deborah (2004). Challenges and innovations in enhancing adherence. *Controlled Clinical Trial* 25 (5), S. 447-457.

Milgrom, Henry; Bender, Bruce; Ackerson, Lynn; Bowry, Pamela; Smith, Bernita; Rand, Cynthia (1996). Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 98 (6, pt. 1), S. 1051-1057.

Miura, Takamori; Kojima, Ryoji; Mizutani, Masaru; Shiga, Yukio; Takatsu, Fumimaro; Suzuki, Yochio (2001). Effect of digoxin non-compliance on hospitalization and mortality in patients with heart failure in long-term therapy: a prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 57 (1), S. 77-83.

- Mojtabai, Ramin; Olfson Mark (2003). Medication Costs, Adherence, And Health Outcomes Among Medicare Beneficiaries. *H Aff* 22 (4), S. 220-229 (<http://content.healthaffairs.org/cgi/reprint/22/4/220>).
- Morisky, Donald; Levine, David; Green, Lawrence; Shapiro, Sam; Russell, Patterson; Smith, Craig (1983). Five-year blood pressure control and mortality following health education for hypertensive patients. *Am J Public Health* 73 (2), S. 153-162 (<http://ajph.aphapublications.org/cgi/reprint/73/2/153?view=long&pmid=6849473>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1650522/pdf/amjph00637-0043.pdf>).
- Morrison, Alan; Glassberg, Helene (2003). Determinants of the cost-effectiveness of statins. *J Manag Care Pharm* 9 (), S. 544-551 (<http://www.amcp.org/data/jmcp/Formulary%20Review-544-551.pdf>).
- Morris, Andrew; Boyle, Douglas; McMahon, Alex; Greene, Stephen; MacDonald, Thomas; Newton, Ray, for the DARTS/MEMO Collaboration (1997). Adherence to insulin treatment, glycemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 350 (9090), S. 1505–1510, 1997
- Mosca, Lori; Collins, Peter; Herrington, David; Mendelsohn, Michael; Pasternak, Richard; Robertson, Rose Marie; Schenck-Gustafsson, Karin; Smith, Sidney; Taubert, Kathryn; Wenger, Nanette (2001). Hormone replacement therapy and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 104 (4), S. 499-503 (<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/104/4/499>).
- Mosen, David; Schmittiel, Julie; Hibbard, Judith; Sobel, David; Remmers, Carol; Bellows, Jim (2007). Is Patient Activation Associated With Outcomes of Care for Adults With Chronic Conditions?. *J Ambulatory Care Manage* 30 (1), S. 21-29.
- National Business Group on Health (2009). NBGH survey finds recession driving many American workers to make lifestyle changes to help control health care costs. NBGH, Washington DC (<http://www.businessgrouphealth.org/pdfs/PRESS%20CONFERENCE-%20RECESSION%20IMPACT%20ON%20EMPLOYEES%20052009.pdf>).
- Newby, Kristin; LaPointe, Nancy; Chen, Anita; Kramer, Judith; Hammill, Bradley; DeLong, Elizabeth; Muhlbaier, Lawrence; Califf, Robert (2006). Long-term adherence to evidence-based secondary prevention therapies in coronary artery disease. *Circ* 113 (2), S. 203-212 (<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/113/2/203>).
- Nunes, V; Neilson, J; O'Flynn, N; Calvert, N; Kuntze, S; Smithson, H; Benson, J; Blair, J; Bowser, A; Clyne, W; Crome, P; Haddad, P; Hemingway, S; Horne, R; Johnson, S; Kelly, S; Packham, B; Patel, M; Steel, J (2009). Clinical Guidelines and Evidence Review for Medicines Adherence: involving patients in decisions about prescribed medicines and supporting adherence. National Collaborating Centre for Primary Care and Royal College of General Practitioners, London ().
- Oliver, Michael; Heady, J; Morris, J; Cooper, (1984). WHO cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease with clofibrate to lower serum cholesterol: final mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Lancet* 324 (8403), S. 600-604.
- Origasa, Hideki; Yokoyama, Mitsuhiro; Matsuzaki, Masunori; Saito, Yasushi; Matsuzawa, Yuji (2010). Clinical importance of adherence to treatment with eicosapentaenoic acid by patients with hypercholesterolemia. *Japanese Circulation Journal* 74 (3); p. 510-517 (<http://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/74/3/510/pdf>).
- Osterberg, Lars; Blaschke, Terrence (2005). Adherence to Medication. *N Engl J Med* 353 (5), S. 487-497 (<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMra050100>).
- Otsuki (<http://pediatrics.aappublications.org/cgi/reprint/124/6/1513>).
- Ovbiagele, Bruce; Campbell, Stephen; Faiz, Ali; Chambless, Lloyd (2010). Relationship between non-specific prescription pill adherence and ischemic stroke outcomes. *Cerebrovasc Dis* 29 (2), S.146-153 (<http://content.karger.com/ProdukteDB/produkte.asp?Aktion=ShowPDF&ArtikelNr=262311&Ausgabe=253715&ProduktNr=224153&filename=262311.pdf>).

- Pablos-Mendéz, Ariel; Barr, Graham; Shea, Stephen (1998). Run-in periods in randomized trials. *JA-MA* 279 (3), S. 222-225 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/279/3/222>).
- Palepu, Anita; Tyndall, Mark; Joy, Ruth; Kerr, Thomas; Wood, Evan; Press, Natasha; Hogg, Robert; Montaner, Julio (2006). Antiretroviral adherence and HIV treatment outcomes among HIV/HCV co-infected injection drug users: The role of methadone maintenance therapy. *Drug Alc Depend* 84 (2), S. 188-194.
- Parakh, Kapil; Ziegelstein, Roy; Thombs, Brett; Fauerbach, James (2007). Mortality and Adherence to Pharmacotherapy After Acute Myocardial Infarction. *JAMA* 297 (17), S. 1877 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/297/17/1877>).
- Parris, Elisabeth; Lawrence, David; Mohn, Lisa; Long, Laura (2005). Adherence to statin therapy and LDL cholesterol goal attainment by patients with diabetes and dyslipidemia. *Diab Care* 28 (3), S. 595-599 (<http://care.diabetesjournals.org/content/28/3/595.full.pdf+html>).
- Parry, Michael; Wright, Pamela; Stewart, Julie; McLeod, Gavin; Tucker, James; Weinberg, Amy (2005). Impact of an Adherence Program on the Health and Outlook of HIV-Infected Patients Failing Antiretroviral Therapy, *J Int Ass Phys AIDS Care (JIAPAC)* 4 (3), S. 59-65 (<http://jia.sagepub.com/cgi/reprint/4/3/59>).
- Paterson, David; Swindells, Susan; Mohr, Jeffrey; Brester, Michelle; Vergis, Emanuel; Squier, Cheryl; Wagener, Marilyn; Singh, Nina (2000). Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 133 (1), S. 21-30 (<http://www.annals.org/content/133/1/21.1.full.pdf+html>).
- Amanda Patrick, Alan Brookhart, Elena Losina, John Schousboe, Suzanne Cadarette, Helen Mogun Daniel Solomon The Complex Relation between Bisphosphonate Adherence and Fracture Reduction. *J Clin Endocrinol Metab* 95 (7), S. 3251-3259 (<http://jcem.endojournals.org/cgi/content/full/95/7/3251>).
- Penston, James (1994). Helicobacter pylori eradication – understandable caution but no excuse for inertia. *Aliment Pharmacol Ther* 8 (4), S. 369-389 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/119275911/PDFSTART>).
- Perreault, Sylvie; Ellia, Laura; Dragomir, Alice; Côté, Robert; Blais, Lucie; Bérard, Anick; Lalonde, Lyne (2009). Effect of statin adherence on cerebrovascular disease in primary prevention. *Am J Med* 122 (7), S. 647-655.
- Perron, Brian; Zeber, John; Kilbourne Amy; Bauer Mark (2009). A brief measure of perceived clinician support by patients with bipolar spectrum disorders. *J Nerv Ment Dis* 197 (8), S: 574-579.
- Peterson, Andrew; Sanoski, Cynthia; McGhan, William (2002). Total direct medical and drug costs of non-adherence to statin therapy within the first year of treatment: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research [abstract]. *Value Health* 5 (3), S. 167 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118924438/PDFSTART>).
- Peterson, Andrew; McGhan, William (2005). Pharmacoeconomic Impact of Non-Compliance with Statins. *Pharmacoecon* 23 (1), S. 13-25.
- Petitti, Diana (1994). Coronary heart disease and estrogen replacement therapy. Can compliance bias explain the results of observational studies? *Ann Epidemiol* 4 (2), S. 115-118.
- Peveler, Robert; George, Charles; Kinmonth, Ann-Louise; Campbell, Michael (1999). Effect of antidepressant drug counselling and information leaflets on adherence to drug treatment in primary care: randomised controlled trial. *BMJ* 319 (7210), S. 612-615 (<http://www.bmj.com/cgi/reprint/319/7210/612>).
- Philipson, Tomas; Mozaffari, Essy; Maclean, John-Ross (2010). Pharmacy Cost Sharing, Antiplatelet Therapy Utilization, and Health Outcomes for Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am Journal Man Care* 16 (4), S. 290-297 (http://www.ajmc.com/media/pdf/AJMC_10apr_Philipson290to297.pdf).
- Pinsky, Brett; Takemoto, Sumiyo; Lentine, Krista; Burroughs, Thomas; Schnitzler, Mark; Salvalaggio, Paolo (2009). Transplant Outcomes and Economic Costs Associated with Patient Noncompliance to

Immunosuppression. *Am Journal of Transpl* 9 (11), S. 2597-2606

(<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/122652356/PDFSTART>).

Pittman, Donald; Tao, Zhuliang; Chen, William; Stettin, Glen (2010). Antihypertensive Medication Adherence and Subsequent Healthcare Utilization and Costs. *Am J Manag Care* 16 (8), S. 568-576

(http://www.ajmc.com/media/pdf/AJMC_10aug_Pittman_568to576.pdf).

Pizzo, Philip; Robichaud, Kathleen; Edwards, Brenda; Schumaker, Cathie; Kramer, Barnett; Johnson, Alicia (). Oral antibiotic prophylaxis in patients with cancer: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *J Pediatr* 102 (1), S. 125-133.

Pladevall, Manel; Williams, Keoki; Potts, Lisa-Ann; Divine, George; Xi, Hugo; Elston-Lafata, Jennifer (2004). Clinical outcomes and adherence to medications measured by claims data in patients with diabetes. *Diab Care* 27 (12), S. 2800-2805

(<http://care.diabetesjournals.org/content/27/12/2800.full.pdf+html>).

Ponieman, Diego; Wisnivesky, Juna; Leventhal, Howard; Musumeci-Szabó, Tamara; Halm, Ethan (2009). Impact of positive and negative beliefs about inhaled corticosteroids on adherence in inner-city asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 103 (1), S. 38-42.

Psaty, Bruce; Koepsell, Thomas; Wagner, Edward; LoGerfo, James; Inui, Thomas (1990). The Relative Risk of Incident Coronary Heart Disease Associated With Recently Stopping the Use of β -Blockers. *JAMA* 263 (12), S. 1653-1657 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/263/12/1653>).

Psaty, Bruce; Heckbert, Susan; Koepsell, Thomas; Siscovick, David; Raghunathan, Trivellore; Weiss, Noel; Rosendaal, Frits; Lemaitre, Rozenn; Smith, Nicholas; Wahl, Patricia; Wagner, Edward; Furberg, Curt (1995). The Risk of Myocardial Infarction Associated With Antihypertensive Drug Therapies. *Bruce JAMA* 274 (8), S. 620-625 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/274/8/620>).

Puschner, Bernd; Angermeyer, Matthias; Leese, Morven; Thornicroft, Graham; Schene, Aart; Kikkert, Martijn; Burti, Lorenzo; Tansella, Michele; Becker, Thomas (2009). Course of adherence to medication and quality of life in people with schizophrenia. *Psych Res* 165 (3), S. 224-233.

Rasmussen, Jeppe; Chong, Alice; Alter, David (2007). Relationship Between Adherence to Evidence-Based Pharmacotherapy and Long-term Mortality After Acute Myocardial Infarction. *JAMA* 297 (2), S. 177-186 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/297/2/177>).

Rasmussen, Jeppe; Alter, David (2007). Mortality and Adherence to Pharmacotherapy After Acute Myocardial Infarction - Reply. *JAMA* 297 (17), S. 1878 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/297/17/1878>).

Ray, Wayne; Daugherty, James; Griffin, Marie (2002). Lipid-lowering agents and the risk of hip fracture in a Medicaid population. *Inj Prev* 8 (4), S. 276-279 (<http://injuryprevention.bmj.com/content/8/4/276.full.pdf>).

Research Committee of the Scottish Society of Physicians (RCSSP) (1971). Ischaemic Heart Disease: A Secondary Prevention Trial Using Clofibrate. *Research Committee of the Scottish Society of Physicians. BMJ* 4 (5790), S. 775-784 (<http://www.bmj.com/content/4/5790/775.full.pdf>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1799730/pdf/brmedj02681-0021.pdf>).

Richardson, Jean; Shelton, David; Krailo, Mark; Levine, Alexandra (1990). The effect of compliance with treatment on survival among patients with hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 8 (2), S. 356-364 (<http://jco.ascopubs.org/cgi/reprint/8/2/356>).

Rizzo, John; Simons, Robert (1997). Variations in compliance among hypertensive patients by drug class: implications for health care costs. *Clin Ther* 19 (6), S. 1446-1457.

Robinson, Rebecca; Long, Stacey; Chang, Stella; Able, Stephen; Baser, Onur; Obenchain, Robert; Swindle, Ralph (2006). Higher Costs and Therapeutic Factors Associated With Adherence to NCQA HEDIS Antidepressant Medication Management Measures: Analysis of Administrative Claims. *J Man Care Pharm* 12 (1), S. 43-54 (http://www.amcp.org/data/jmcp/research_43-54.pdf).

Rohland, Barbara; Rohrer, James; Richards, Christopher (2000). The long-term effect of outpatient commitment on service use. *Adm Policy Ment Health* 27 (6), S. 383-394

(<https://commerce.metapress.com/content/g3728162q0012506/resource-secured/?target=fulltext.pdf&sid=sfpbdiuobaxxfo45oa5u4zrb&sh=www.springerlink.com>).

Rossouw, Jacques (2000). Debate: the potential role of estrogen in the prevention of heart disease in women after menopause. *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 1 (3), S. 135-138.

Rozenfeld, Yelena; Hunt, Jacquelyn; Plauschinat, Craig; Wong, Ken (2008). Oral Antidiabetic Medication Adherence and Glycemic Control in Managed Care. *Am J Man Care* 14 (2), S. 71-75 (http://www.ajmc.com/media/pdf/AJMC_08feb_Rozenfeld_71to75.pdf).

Rudnicka, Alicja; Ashby, Deborah; Brennan, Patrick; Meade, Tom (2003). Thrombosis prevention trial: Compliance with warfarin treatment and investigation of a retained effect. *Arch Intern Med* 163 (12), S. 1454-1460 (<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/163/12/1454>).

Sabaté, Eduardo (200). Adherence to Long-Term Therapy. Evidence for Action. WHO, Genf (<http://whqlibdoc.who.int/publications/2003/9241545992.pdf>).

Sachverständigenrat für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen (SVR) (2002). Addendum zum Gutachten 2000/2001: Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit - Band I bis III: Zur Steigerung von Effizienz und Effektivität der Arzneimittelversorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Nomos, Baden-Baden (<http://www.svr-gesundheit.de/Gutachten/Gutacht01/addendum.pdf>; <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/14/082/1408205.pdf>).

Sacks, Frank; Pfeffer, Mark; Moye, Lemuel; Rouleau, Jean; Rutherford, John; Cole, Thomas; Brown, Lisa; Waenica, Wayne; Arnold, Malcolm; Wun, Chuan-Chuan; Davis, Barry; Braunwald, Eugene, for the Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators (1996). The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels: Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med* 335 (14), S. 1001-1009 (<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199610033351401>).

Scandinavia Simvastatin Survival Study group (1994). Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344 (8934), S. 1383-1389.

Schectman, Joel; Nadkarni, Mohan; Voss, John (2002). The Association Between Diabetes Metabolic Control and Drug Adherence in an Indigent Population. *Diab Care* 25 (6), S. 1015-1021 (<http://care.diabetesjournals.org/content/25/6/1015.full.pdf+html>).

Schiff, Gordon; Fung, Sharon; Speroff, Theodore; McNutt, Robert (2003). Decompensated heart failure: symptoms, patterns of onset, and contributing factors. *Am J Med* 2003;114 (8), S. 625-630.

Scichilone, Nicola; Contino, Adele; Battista Figlioli, Giovanni; Paglino, Giuseppe; Bellia, Vincenzo (2010). Patient perspectives in the management of asthma: improving patient outcomes through critical selection of treatment options. *Patient preference and adherence* 4, S. 17-23 (<http://www.dovepress.com/patient-perspectives-in-the-management-of-asthma-improving-patient-out-peer-reviewed-article-PPA>; <http://www.dovepress.com/getfile.php?fileID=5732>).

Sedjo, Rebecca; Cox, Emily (2008). Lowering Copayments: Impact of Simvastatin Patent Expiration on Patient Adherence. *Am J Man Care* 14 (12), S. 813-818 (http://www.ajmc.com/media/pdf/AJMC_08dec_Sedjo_813to818.pdf).

Shalev, Varda; Chodick, Gabriel; Silber, Haim; Kokia, Ehud; Jan, Joseph; Heymann, Anthony (2009). Continuation of statin treatment and all-cause mortality: a population-based cohort study. *Arch Intern Med* 169 (3), S. 260-268 (<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/169/3/260>).

Shepherd, James; Cobbe, Stuart; Ford, Ian; Isles, Christopher; Lorimer, Ross; Peter Macfarlane, James Mckillop, ; Christopher Packard, (1995). Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia: West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 333 (20), S. 1301-1307 (<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199511163332001>).

Sherbourne, Cathy-Donald; Hays, Ron; Ordway, Lynn; DiMatteo, Robin; Kravitz, Richard (). Antecedents of Adherence to Medical Recommendations: Results from the Medical Outcomes Study. *J*

Behav Med 15 (5), S. 447-468

(<http://springerlink.metapress.com/content/q1w7301m55086570/fulltext.pdf>).

Simpson, Scott; Eurich, Dean; Majumdar, Summit; Padwal, Rajdeep; Tsuyuki, Ross; Varney, Janice; Johnson, Jeffrey (2006). A meta-analysis of the association between adherence to drug therapy and mortality. *BMJ* 333 (7557), S. 15-21 (<http://www.bmj.com/cgi/reprint/333/7557/15>; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1488752/pdf/bmj33300015.pdf>).

Siris ES, Harris ST, Rosen CJ, et al (2006). Adherence to bisphosphonate therapy and fracture rates in osteoporotic women: relationship to vertebral and nonvertebral fractures from 2 US claims databases. *Mayo Clin Proc* 81 (8), S. 1013-1022

(<http://www.mayoclinicproceedings.com/content/81/8/1013.full.pdf+html>).

Snider, Melissa; Kalbfleisch, Stephen; Carnes, Cynthia (2009). Initial experience with antiarrhythmic medication monitoring by clinical pharmacists in an outpatient setting: a retrospective review. *Clin Ther* 31 (6), S. 1209-18.

Soest, Eva van; Sturkenboom, Miriam; Dieleman, Jeanne; Verhamme, Katia; Siersema, Peter; Kuipers, Ernst (2007). Adherence to gastroprotection and the risk of NSAID-related upper gastrointestinal complications. *Aliment Pharmacol Ther* 26 (2), S. 265-275

(<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/117987799/PDFSTART>).

Soest, Eva van; Sturkenboom, Miriam; Dieleman, Jeanne; Verhamme, Katia; Siersema, Peter; Kuipers, Ernst (2007). Adherence to gastroprotection and the risk of NSAID-related upper gastrointestinal ulcers and hemorrhage. In: Soest Eva van. *Gastric Acid-related Disorders and Drugs. An epidemiological perspective*. Chapter 7, S. 95-111

(http://publishing.eur.nl/ir/repub/asset/12159/080215_Soest,%20Eva%20Marianne%20van.pdf).

Sokol, Michael; McGuigan, Kimberley; Verbrugge, Robert; Epstein, Robert (2005). Impact of medication adherence on hospitalization risk and healthcare cost. *Med Care* 43 (6), S. 521-530.

Sorensen, Sonja; Baker, Talia; Fleurence, R; Dixon, J; Roberts, C.; Haider, S; Hughes, Dyfrig (2009). Cost and clinical consequence of antibiotic non-adherence in acute exacerbations of chronic bronchitis. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 13 (8), S. 945-954

(http://docstore.ingenta.com/cgi-bin/ds_deliver/1/u/d/ISIS/56081916.1/iatld/ijtld/2009/00000013/00000008/art00005/8F309A16A41DF9AF1270757325A0CFBFCFE1877953E.pdf?link=http://www.ingentaconnect.com/error/delivery&format=pdf).

Soumerai, Stephen; Ross-Degnan, Dennis; Avorn, Jerry; McLaughlin, Thomas; Choodnovskiy, Igor (1991). Effects of Medicaid Drug-Payment. Limits on Admission to Hospitals and Nursing Homes. *N Engl J Med* 325 (15), S. 1072-1077 (<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199110103251505>).

Soumerai, Stephen; McLaughlin, Thomas; Ross-Degnan, Dennis; Casteris, Christina; Bollini, Paola (1994). Effects of Limiting Medicaid Drug-Re-Imbursement Benefits on the Use of Psychotropic Agents and Acute Mental Health Services by Patients with Schizophrenia. *N Engl J Med* 331 (10), S. 650-655 (<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199409083311006>; <http://content.nejm.org/cgi/content/full/331/10/650>).

Stein, Murray; Cantrell, Christopher-Ron; Sokol, Michael; Eaddy, Michael; Shah, Manan (2006). Antidepressant Adherence and Medical Resource Use Among Managed Care Patients With Anxiety Disorders. *Psychiatr Serv* 57 (5), S. 673-680 (<http://ps.psychiatryonline.org/cgi/reprint/57/5/673>).

Steinberg, Stephanie; Faris, Richard; Chang, Cyril; Chan, Andrew; Tankersley, Mark (2010). Impact of adherence to interferons in the treatment of multiple sclerosis: a non-experimental, retrospective, cohort study. *Clin Drug Invest* 30 (2), S. 89-100

(<http://www.ingentaconnect.com/content/adis/cdi/2010/00000030/00000002/art00002>).

Stewart, Ronald (1991). Noncompliance in the elderly. Is there a Cure? *Drugs Aging* 1 (3), S. 163-167 ()

Sturkenboom, Miriam; Burke, Thomas; Tangelder, Marco; Dieleman Jeanne; Walton, S; Goldstein, Jay (2003). Adherence to proton pump inhibitors or H₂-receptor antagonists during the use of non-

- steroidal anti-inflammatory drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 18 (11-12), S. 1137-1147 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118880427/PDFSTART>).
- Sun, Shawn; Liu, Gordon; Christensen, Dale; Fu, Alex (2007). Review and analysis of hospitalization costs associated with antipsychotic nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States. *Current Medical Research and Opinion* 23 (10), S. 2305-2312 (<http://informahealthcare.com/doi/pdf/10.1185/030079907X226050>).
- Svarstad BL, Shireman TI, Sweeney JK (2001). Using drug claims data to assess the relationship of medication adherence with hospitalization and costs. *Psychiatr Serv* 52 (6), S. 805–811 (<http://psychservices.psychiatryonline.org/cgi/reprint/52/6/805>).
- Takemoto, Sumiyo; Pinsky, Brett; Schnitzler, Mark; Lentine, Krista; Willoughby, L; Burroughs, Thomas; Bunnapradist, S (2007). A retrospective analysis of immunosuppression compliance, dose reduction and discontinuation in kidney transplant recipients. *Am J Transplant*; 7 (12), S. 2704 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118499806/PDFSTART>).
- The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group (1998). Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 339 (19), S. 1349-1357 (<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199811053391902>).
- Thiebaud, Patrick; Patel, Birmal; Nichol, Michael; Berenbeim, David (2005). The effect of switching on compliance and persistence: the case of statin treatment. *Am J Manag Care* 11 (11), S. 670-674 (<http://www.ajmc.com/media/pdf/AJMC05NovThiebaud670to674.pdf>).
- Thieda, Patricia; Beard, Stephen; Richter, Anke; Kane, John (2003). An economic review of compliance with medication therapy in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Serv* 54 (4), S. 508–516 (<http://ps.psychiatryonline.org/cgi/reprint/54/4/508>).
- Townsend, Mary; Jackson, George; Smith, Rose; Wilson, Kenneth (). Association between pharmacy medication refill-based adherence rates and cd4 count and viral-load responses: A retrospective analysis in treatment-experienced adults with HIV. *Clin Ther* 29 (4), S. 711-716.
- Townsend, Lisa; Floersch, Jerry; Findling, Robert (2009). Adolescent attitudes toward psychiatric medication: the utility of the Drug Attitude Inventory. *J Child Psychol Psychiatry* 50 (12), S. 1523-1531 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/122518318/PDFSTART>).
- Tuomilehto, Jaakko; Rastenyte, Daiva; Birkenhäger, Willem; Thijs, Lutgarde; Antikainen, Riitta; Bullpitt, Christopher; Fletcher, Astrid; Forette, Françoise; Goldhaber, Adiv; Palatini, Paolo; Sarti, Cinzia; Fagard, Robert; Staessen, Jan, for The Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators (1999). Effects of Calcium-Channel Blockade in Older Patients with Diabetes and Systolic Hypertension. *N Engl J Med* 340 (9), S. 677-684 (<http://www.contentnejmorg.zuom.info/cgi/reprint/340/9/677.pdf>).
- Urquhart, John (1999). Pharmacoeconomic consequences of variable patient compliance with prescribed drug regimens. *Pharmacoeconomics* 15 (3), S. 217-228 (<http://web.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=3&hid=9&sid=6967b99f-0bd1-4415-b2ee-487bacd1bbb0%40sessionmgr13>).
- Valenstein, Marcia; Copeland, Laurel; Blow, Frederick; Mc-Carthy, John; Zeber, John; Gillon, Leah; Raymond Bingham, Thomas Stavenger (2002). Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med Care* 40 (8), S. 630–639 (<http://www.jstor.org/stable/3767616>).
- Verdoux, Hélène; Lengronne, Jocelyne; Liraud, Florence; Gonzales, Bianca; Assens, François; Abalan, François; van Os, Jim (2000). Medication adherence in psychosis: predictors and impact on outcome. A 2-year follow-up of first-admitted subjects. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 102 (3), S. 203-210 (<http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/119031542/PDFSTART>).
- Vestbo, Jorgen; Anderson, Juliw; Calverley, Peter; Celli, Bartolome; Ferguson, Gary; Jenkins, Christine; Knobil, K; Willits, L R; Yates, J C; Jones, P W (2009). Adherence to inhaled therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax* 64 (11), 939-943 (<http://thorax.bmj.com/content/64/11/939.full.pdf>).

Wagner, Edward; Sandhu, Nirmala; Newton, Katherine; McCulloch, David; Ramsey, Scott; Grothaus, Louis (2001). Effect of Improved Glycemic Control on Health Care Costs and Utilization. *JAMA* 285 (2), S. 182-189 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/285/2/182>).

Wal, Martje van der; Jaarsma, Tiny; van Veldhuisen, Dirk (2005) Non-compliance in patients with heart failure; how can we manage it?. *Eur J of Heart Failure* 7 (1), S. 5-17.

Walker, Elizabeth; Molitch, Mark; Kramer, Kaye; Kahn, Steven; Ma, Yong; Edelstein, Sharon; Smith, Kellie; Kiefer-Johnson, Mariana; Kitabchi, Abbas; Crandall, Jill (2006). Adherence to Preventive Medications: Predictors and outcomes in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* September 29 (9), S. 1997-2002 (<http://care.diabetesjournals.org/content/29/9/1997.full.pdf+html>).

Sarah Walker, ; Deborah Ford, ; Veronica Mulenga, ; Thomason, Margaret; Nunn, Andrew; Chintu, Chifumbe; Gibb, Diana; Bangsberg, David (2009). Adherence to Both Cotrimoxazole and Placebo is Associated with Improved Survival Among HIV-Infected Zambian Children. *AIDS Behav* 13 (1), S. 33-41 (<http://www.springerlink.com/content/v04g157108149283/fulltext.pdf>).

Ward, Alexandra; Ishak, Khajak; Proskorovsky, Inna; Caro, Jaime (2006). Compliance with refilling prescriptions for atypical antipsychotic agents and its association with the risks for hospitalization, suicide, and death in patients with schizophrenia in Quebec and Saskatchewan: a retrospective database study. *Clin Ther* 28 (11), S. 1912-1921.

Wassertheil-Smoller, Sylvia; Psaty, Bruce; Greenland, Philip; Oberman, Albert; Kotchen, Theodore; Mouton, Charles; Black, Henry; Aragaki, Aaron; Trevisan, Maurizio (2004). Association Between Cardiovascular Outcomes and Antihypertensive Drug Treatment in Older Women. *JAMA* 292 (23), S. 2849-2859 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/292/23/2849>).

Wei, Li; Wang, Jun; Thompson, Philip; Wong, Suzanne; Struthers, Allan; MacDonald, Thomas (2002). Adherence to statin treatment and readmission of patients after myocardial infarction: a six year follow up study. *Heart* 88 (3), S. 229-233 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1767352/pdf/hrt08800229.pdf>).

Weiden, Peter; Kozma, Chris; Grogg, Amy; Locklear, Julie (2004). Partial Compliance and Risk of Rehospitalization Among California Medicaid Patients With Schizophrenia. *Psychiatr Serv* 55 (8), S. 886-889 (<http://ps.psychiatryonline.org/cgi/reprint/55/8/886>).

West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCPSG) (1992). A coronary primary prevention study of Scottish men aged 45-64 Jahre: trial design. *J Clin Epidemiol* 45 (8), S. 849-860.

West of Scotland Coronary Prevention Study Group (WOSCPSG) (1997). Compliance and adverse event withdrawal: their impact on the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Eur Heart J* 18 (11), S. 1718-1724 (<http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/18/11/1718.full.pdf+html>).

White, Jeffrey; Vanderplas, Ann; Ory, Caron; Dezii, Christopher; Chang, Eunice Economic Impact of Patient Adherence with Antidepressant Therapy Within a Managed Care Organization. *Dis Man Health Outc* 11 (12), S. 817-822 ()

Wilson, Sandra; Strub, Peg; Buist, Sonia; Knowles, Sarah; Lavori, Philip; Lapidus, Jodi; Vollmer, William (2009). Better Outcomes of Asthma Treatment (BOAT) Study Group (2010). Shared treatment decision making improves adherence and outcomes in poorly controlled asthma. *Am Journal Resp Crit Care Med* 181 (6), S. 566-577 (<http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/reprint/181/6/566>).

Wong, Ian; Asherson, P.; Bilbow, A.; Clifford, S.; Coghill, D.; DeSoysa, R.; Hollis, C.; McCarthy, S.; Murray, M.; Planner, C.; Potts, L.; Sayal, K.; Taylor, E. (2009). Cessation of attention deficit hyperactivity disorder drugs in the young (CADDY) - a pharmacoepidemiological and qualitative study. *Health Technol Assess* 13 (50) (<http://www.hta.ac.uk/project/1513.asp>; <http://www.hta.ac.uk/fullmono/mon1350.pdf>).

Whooley, Mary (2006). Depression and cardiovascular disease: healing the broken-hearted. *JAMA* 295 (24), S. 2874-2881 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/295/24/2874>).

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initia-

tive randomized controlled trial. JAMA 288 (3), S. 321-333 (<http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/288/3/321>).

Wu, Pin-Hsuan; Yang, Chuh-Yuh; Yao, Zhi-Lian; Lin, Wei-Zhan; Wu, Li-Wei; Chang, Chih-Ching (2010). Relationship of blood pressure control and hospitalization risk to medication adherence among patients with hypertension in Taiwan. Am Journal Hypert 23 (2), S. 155-160 (<http://www.nature.com/ajh/journal/v23/n2/pdf/ajh2009210a.pdf>).

Yokoyama, Mitsuhiro; Origasa, Hideki (2003). Effects of eicosapentaenoic acid on cardiovascular events in Japanese patients with hypercholesterolemia: Rationale, design, and baseline characteristics. Am Heart J 146 (4), S. 613-620.

Yood, Roberta; Emani Srinivas; Reed, John; Lewis, Barbara; Charpentier, Mary; Lydick, Eva (2003). Compliance with pharmacologic therapy for osteoporosis. Osteoporos Int 14 (12), S. 965-968 (<http://springerlink.metapress.com/content/wbv2dpkaqvm66j8/fulltext.pdf>).

Young, Sean; Oppenheimer, Daniel (2009). Effect of communication strategy on personal risk perception and treatment adherence intentions. Psychol Health Med 14 (4), S. 430-442 (http://pdfserve.informaworld.com/882557_907399526_914059213.pdf).

Yusuf, Salim; Furberg, Curt (1987). Effects of calcium channel blockers on survival after myocardial infarction. Cardiovasc Drugs Ther 1 (4), S. 343-344 (<http://www.springerlink.com/content/p0163163t2766824/fulltext.pdf>).

Ziegelstein, Roy; Bush, David; Fauerbach, James; McGrae McDermott, Mary; Schmitt, Brian (1998). Depression, Adherence Behavior, and Coronary Disease Outcomes. Arch Intern Med 158 (7), S. 808-809 (<http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/158/7/808>).

Zyczynski, Tereza; Coyne, Karin (2000). Hypertension and current issues in compliance and patient outcomes. Curr Hypertens Rep 2 (6), S. 510-514.

Anhang 1: Methodische Vorüberlegungen

Ein grundsätzliches Problem bei der Begriffsbestimmung und vor allem bei der Interpretation von Adherence-Daten ergibt sich zunächst aus dem unterschiedlichen Verständnis von Therapietreue und ihrer verschiedenartigen Erfassung. Adherence gegenüber Arzneimitteltherapien lässt sich nämlich auf etwa zehn verschiedene Weisen messen, nämlich als Durchschnittswert, mittlere quadratische Adherenceratenabweichung, tägliche Adherence, tägliche Über- oder Unterdosierung, therapietreue Dosierung, späte Dosierung, Adherencezeitmessung sowie verspätete und frühzeitige Zeitmessung. Dabei liefert die Adherence-Messung auf Grundlage der bei Apotheken eingelösten Rezepte Informationen über die Häufigkeit und die Pünktlichkeit beim Erwerb verordneter Medikamente (Choo et al. 2001). Sofern ein einheitliches Apothekendatensystem besteht, ist diese eine zwar indirekte, aber relativ effektive und preisgünstige Methode zur Erfassung der Therapietreue. Adherenceraten lassen sich erfassen, ohne dass die PatientInnen sich dessen bewusst sein müssen, was durch Vermeidung des Hawthorne-Effekts¹⁵ die Zielsicherheit derartiger Beobachtungsstudien erhöht. Einschränkungen bei diesem Verfahren ergeben sich aus der Schwierigkeit bei der Klassifizierung ungewöhnlicher Rezepteinlösungsmuster und multipler sich widersprechender Medikamente, bei der Nutzung verschiedener Apotheken durch PatientInnen und der zugrunde liegende Annahme, dass Rezepteinlösung mit Medikamenteneinnahme gleichzusetzen sei (Balkrishnan 2005, S. 518).

Aus der Perspektive der Gesundheitsfinanzierung messen beispielsweise Krankenversicherungen den Gebrauch verschreibungspflichtiger Arzneimittel typischerweise als aggregierte Menge eingelöster Rezepte pro 1.000 Mitgliedern und Jahr. Im Unterschied dazu erfassen KlinikerInnen die Adherence der einzelnen PatientInnen an Hand der Einlösung der vom Arzt ausgestellten Rezepte. Adherence - aufgefasst als Rezepteinlösung - hängt mit Compliance – verstanden als Medikamenteneinnahmeverhalten - zusammen, das die gesundheitlichen und klinischen Ergebnisse steuert. Nutzung dagegen ist das entscheidende Maß im Zusammenhang mit Versicherungsleistungen und Ausgaben (Fitch 2008, S. 22f). Vielfach beruht die Erfassung des Medikamentenverbrauchs auch auf Informationen aus Versicherungs- und anderen Datenbanken und nicht auf spezifischeren Angaben aus Krankenakten, was Einfluss auf die Zuverlässigkeit der Daten und vor allem auf ihre Zuordnung zu Patientengruppen, pathologischen Bedingungen und anderen Gesundheitsparametern haben kann.

Eine der größten Herausforderungen bei der Messung der Adherence ist der bestehende Mangel an "Goldstandards". Die herkömmliche Methode, die Therapietreue mit Patienteninterviews, Fragebögen, Befragungen und Medikamententagebüchern zu erfassen, ist nur bedingt zuverlässig und verwertbar, da sie in aller Regel zur Überschätzung der Adherence führt (Urquhart 1994). So tendieren beispielsweise Frauen häufig dazu, die Einhaltung von Mammografieterminen zur Früherkennung von Karzinomen zu über- und die Zeit seit der letzten Untersuchung in der Erinnerung zu unterschätzen. Gleichermaßen steigt im Sinne der "Weißkittel-Compliance" in den Tagen vor einer Kontrolluntersuchung oder einem anderweitigen Arzttermin. Grundsätzlich unterliegen Selbst-Messungen einem Recall-Bias, so dass etliche WissenschaftlerInnen mittlerweile häufig biologische und chemische Marker verwenden, um die Adherence abzuschätzen; allerdings besteht auch hier die Gefahr von Verzerrungen und Fehlinterpretationen (Mihalko et al. 2004, p. 451). Bei der Untersuchung von Auswirkungen der Adherence auf die klinische Entwicklung einschließlich der Mortalität und der anfallen-

¹⁵ Seit den 1920er Jahren bekanntes, bei Experimenten in den Hawthorne-Werken im US-Bundesstaat Illinois entdecktes Phänomen gruppenbasierter Beobachtungsstudien, das dadurch entsteht, dass die TeilnehmerInnen einer Studie ihr natürliches Verhalten ändern, wenn sie wissen, dass sie an einer Studie teilnehmen und unter Beobachtung stehen.

den Kosten kommen unterschiedliche Studientypen zum Einsatz (nach Nunes et al. 2009, S. 31ff):

Kosten-Nutzenanalyse	Ökonomische Evaluierung mit Bemessung sowohl von Kosten als auch von Nutzen von Gesundheitsleistungen in gleichen monetären Einheiten. Übertrifft der Nutzen die Kosten, lässt sich aus der Evaluierung eine Empfehlung für eine bestimmte Therapie ableiten.
Kosten-Konsequenzenanalysen	Ökonomische Evaluierung, bei der für jede Intervention neben den Kosten auch verschiedene gesundheitsbezogene Ergebnisse erfasst sind, aber keine Gesamterfassung des Gesundheitsgewinns erfolgt.
Nutzwertanalyse	Form der Kosten-Effektivitätsanalyse, bei der die Effektivität in qualitäts-adjustierten Lebensjahren (QALYs) erfasst ist.
Ökonomische Evaluierung	Vergleichende Analyse verschiedener Gesundheitsstrategien (Interventionen oder Programme) im Hinblick auf ihre Kosten und Ergebnisse.
Markov-Modell	Modellierung zur Betrachtung größerer Mengen von Gesundheitszuständen, besonders geeignet für Erkrankungen, bei denen Ereignisse im Lauf der Zeit wiederholt auftreten können.

Erste wichtige Einblicke in und Erkenntnisse über Zusammenhänge zwischen Therapietreue und Krankheitsverlauf lieferten randomisierte kontrollierte Studien im Rahmen der klinischen und Arzneimittelforschung. Das zweitbeste Verfahren zur Abschätzung des Zusammenhangs zwischen Medikamenteneinnahme und klinischen Ergebnissen stellen quasi-experimentelle Versuche dar. Quasi-experimentelle Studien lassen sich wiederum in drei Gruppen unterteilen: (a) gut kontrolliert (well-controlled), (b) partiell kontrolliert (partially controlled) oder (c) Querschnittsstudien (cross-sectional analytic studies). Gut kontrollierte Studien schließen Zeitreihendesigns ein, die beispielsweise Auswirkungen veränderter Krankenversicherungsbedingungen wie Kostenübernahme und Zuzahlungen auf die Nutzung von Gesundheitsleistungen vor, während und nach der entsprechenden Maßnahme messen, und zwar nach Möglichkeit unter Verwendung ähnlicher Zeitreihen einer Vergleichsgruppe mit unveränderten Konditionen. Partiiell kontrollierte Studien umfassen sowohl wiederholte Messungen als auch Vorher-Nachher-Designs mit Vergleichsgruppen.

Querschnittsstudien (z.B. einmalige Surveys oder Datenbankanalysen) erfassen in der Regel ausschließlich Daten nach Umsetzung einer gesundheitspolitischen Maßnahme und wenden multivariate Analysen an, um die Beziehung zwischen einer möglichen Änderung der Medikamentenversorgung und jeweils betrachteten Ergebnissen zu einem bestimmten Zeitraum zu erfassen und dabei gegen den Einfluss anderer Faktoren abzugrenzen. Sie erfassen keine direkten Wirkungsbeziehungen, sondern ausschließlich statistische Zusammenhänge. Grundsätzlich ist zu bedenken, dass sich aus Querschnittsanalysen keine validen Kausalitäten ableiten lassen. Wie alle nicht-randomisierten Studien unterliegen sie einem potenziellen Selektionsbias und sind nur bedingt untereinander vergleichbar, was z.B. für Studien mit und ohne Erfassung der Medikamentenversorgung offensichtlich ist (Adams et al. 2001, p. 50).

Anhang 2: Detaillierte Darstellung der Literaturlauswertung

Chronische Erkrankungen insgesamt

Im Rahmen der prospektiven kombinierten Querschnitts- und Längsschnittsanalyse Medical Outcomes Study (MOS) der RAND Corporation aus Kalifornien erfolgte auch die Untersuchung möglicher Zusammenhänge zwischen der Einhaltung von ärztlichen Therapieempfehlungen und einer breiten Palette von gesundheitsbezogenen Ergebnisparametern (Hays et al. 1994). Eingeschlossen waren insgesamt 2.125 PatientInnen zwischen 31 und 55 Jahren, die Ende der 1980er Jahre bei 523 niedergelassenen InternistInnen, AllgemeinmedizinerInnen, EndokrinologInnen und KardiologInnen mit depressiven Symptomen, Bluthochdruck, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz oder Herzinfarkt in Behandlung waren. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über vier Jahre und die Endpunkte waren dabei insgesamt 22 unterschiedlicher klinische, soziale, emotionale und subjektive Indikatoren sowie der diastolische Blutdruck und der HbA1c-Wert, die sie für sechs verschiedene Erkrankungen analysierten.

Die WissenschaftlerInnen verwendeten die in Telefoninterviews ermittelten Selbsteinschätzungen der PatientInnen zur Erfassung der Therapietreue während der vorangegangenen vier Wochen, wobei die verordnete Arzneimitteleneinnahme ein Parameter unter mehreren ärztlichen Therapieempfehlungen darstellte. Die Gesamtadherence war der Durchschnittswert aus den verschiedenen Indikatoren, an die sich die befragten Personen erinnern konnten. Zudem untersuchten die kalifornischen WissenschaftlerInnen auch für jeden einzelnen Adherence-Indikator den Zusammenhang mit jedem einzelnen psychosozialen und gesundheitlichen Endpunkt. Als therapietreu definierten sie dabei solche PatientInnen, die Behandlungs- und Verhaltensempfehlungen zu mindestens 90 % einhielten. Bei der Analyse der Effekte der Arzneimitteladherence zeigten sich nur bei neun der insgesamt 132 erkrankungsspezifische analysierten Endpunkte statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen Adherence und Ergebnis, von denen allerdings nur sieben positiv und zwei negativ korreliert waren. Damit konnte diese Studie bei verschiedenen Krankheiten keinen konsistenten Zusammenhang zwischen Medikamentenadherence und einem allerdings recht heterogenen und weitgehend subjektiv bestimmten Katalog aus psychosozialen, klinischen und anderen gesundheitsrelevanten Parametern aufzeigen.

Mojtabai und Olfson (2003) werteten die Daten der *Health and Retirement Study* (HRS) aus dem Jahr 2000 aus. Dabei handelt es sich um eine seit 1992 laufende, langfristige Querschnittsstudie, die auf Befragung von zwischen 1931 und 1941 geborenen, selbständig lebenden US-AmerikanerInnen in zweijährigen Abständen basiert. Aus der Gesamtpopulation suchten die Forscher zunächst alle über 65-Jährigen Medicare-Versicherten (n = 10.413) und im weiteren Verlauf diejenigen heraus, die im Erfassungszeitraum Medikamente einnahmen (n = 8.704). Bei dieser Gruppe analysierten Mojtabai und Olfson die Antworten zu Fragen nach Gesundheitsstatus und -verlauf, Inanspruchnahme medizinischer Leistungen einschließlich Arzneimitteln und stationären Aufnahmen, Einkommen, Selbstbeteiligungen und Therapietreue in den vorangegangenen zwei Jahren. zeigte sich, dass der ursprünglich ausgewählten TeilnehmerInnen.

Es zeigte sich zunächst, dass 557 bzw. 7 % der BefragungsteilnehmerInnen ihre eigene Therapietreue als schlecht einschätzten. Dabei war die Adherence abhängig vom Einkommen und umgekehrt proportional

Tab. 2: Therapietreue und Versicherungsschutz

Condition	No coverage	Partial coverage	Full coverage
Hypertension (n = 5,101)	11	5	4
Arthritis (n = 2,894)	17	9	7
Heart disease (n = 2,070)	17	7	4
Diabetes (n = 1,476)	14	8	5
Psychiatric disorder (n = 735)	25	12	5
Lung disease (n = 604)	22	12	9
Any condition (n = 8,704)	12	5	3

Mojtabai/Olfson 2003, S. 225

zum Umfang des Krankenversicherungsschutzes: Je höher die Kostenübernahme durch die Versicherung, desto besser war die Therapietreue (s. Tabelle 2). Vor allem aber lieferten die Daten Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen primär kostenbedingter Adherence und klinischem Verlauf bei Personen mit längerfristiger Medikamenteneinnahme. Ein größerer Anteil der Patienten mit schlechter Therapietreue nahmen ihren Gesundheitszustand insgesamt als schlecht wahr (23 gegenüber 10 %), berichteten häufiger über körperliche Allgemeinsymptome (2,4 [SD = 1,9] vs. 1,4 [SD = 1,5]) und über eine Verschlechterung ihres Gesundheitszustands in den vorangegangenen zwei Jahren (44 gegenüber 30 %). Am deutlichsten waren die Unterschiede zwischen Personen mit schlechter und guter Adherence bei kardialen Erkrankungen, wo 21 % der wenig therapietreuen PatientInnen, aber nur 11 % derjenigen mit guter Adherence eine Verschlimmerung wahrnahmen; bei Blutdruckpatienten waren es 7 gegenüber 4 %, bei solchen mit Arthritis 49 gegenüber 40 % und bei solchen mit depressiven Erkrankungen 4,5 % [SD = 2.0] gegenüber 3,5 % [SD = 2.5]. Als „härtesten“ Parameter – auch wenn weder Ursache und Länge noch die Komplexität bei den Befragungen zu erfassen waren – erhöhte schlechte Compliance die Wahrscheinlichkeit von Krankenhausaufenthalten von 33 % auf 43 %.

Pladevell et al. (2004) untersuchten die im Verlauf von drei Kalenderjahren zwischen Januar 1999 und Dezember 2001 bei einer Health Maintenance Organisation (HMO) in angefallenen Daten von insgesamt 677 zufällig ausgewählten Versicherten über 18 Jahren, die an ausschließlich oral behandeltem Diabetes mellitus¹⁶, Hypercholesterinämie und Bluthochdruck litten und in einem großen, viele Fachgebiete umfassenden Netzwerk angestellter ÄrztInnen versorgt wurde. Die Studie basierte auf der automatisierten Auswertung von Versicherungs-, Ärztenetz- und klinischen Daten, nach denen die Auswahl geeigneter PatientInnen erfolgte. Angaben über den Beginn des Versicherungsverhältnisses, Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit, Laborergebnisse (HbA1c und LDL Cholesterin) und Rezepteinlösung; Body-Mass-Index und Blutdruckwerte ermittelten die Forscher aus den Krankenakten.

Die Therapietreue der StudienteilnehmerInnen ermittelte die Arbeitsgruppe um Pladevell als kontinuierliche Erfassung von Medikamentenlücken als Anteil der Tage ohne entsprechende Rezepteinlösung über die Gesamtzahl der ausgewerteten Tage. Es zeigte sich ein signifikanter und nahezu linearer Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Nichteinhaltung der Therapievorgaben und den HbA1c- und LDL-Werten. Mit zehnpromzentiger Verringerung der Adherence stieg der HbA1c-Wert bei DiabetikerInnen im Mittel um 0,14 %, und eine zehnpromzentige Verschlechterung der Therapietreue gegenüber Statinen war mit einem durchschnittlichen LDL-Anstieg um 4.9 mg/dl verbunden. Eine entsprechende Beziehung zwischen der Adherence gegenüber ACE-Hemmern und den Blutdruckwerten war allerdings nicht nachweisbar.

Sokol et al. 2005 untersuchten den Zusammenhang zwischen Medikamenten-Adherence und Inanspruchnahme von stationären Leistungen sowie Behandlungskosten für die vier chronischen Krankheiten Diabetes mellitus, Hypertonus, Hypercholesterinämie und chronische Herzinsuffizienz. In einer retrospektiven Kohortenstudie beobachteten sie den Therapiebedarf von insgesamt 137.277 ArbeitnehmerInnen unter 65 Jahren, die über ihren Arbeitgeber krankenversichert und zwischen Juni 1997 und Mai 1999 ihrer jeweiligen Krankenkasse beigetreten waren. Mit 48,9 % war knapp die Hälfte dieser Kohorte weiblich, 51,1 % waren Männer; 20 % gehörten der Altersgruppe 0-18 Jahre an, 16 % waren zwischen 19 und 39 Jahren und fast zwei Drittel 64.0 % in der Altersgruppe der 40- bis 64-Jährigen. 3.260 litten an Diabetes mellitus, 7.981 an Bluthochdruck, 2.981 Hypercholesterinämie und 863 an chronischer Herzinsuffizienz.

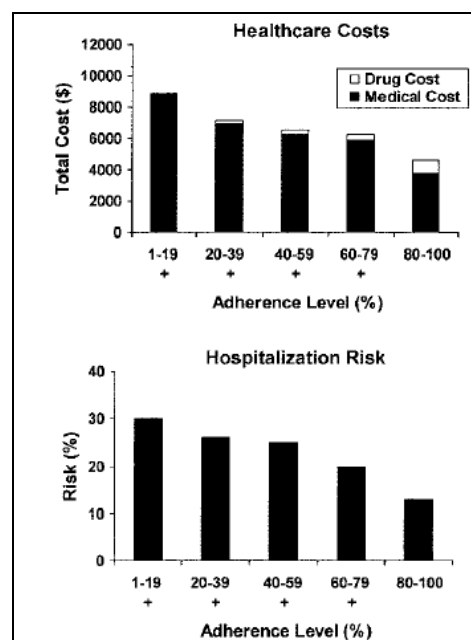
¹⁶ Der Grund für die Beschränkung auf nicht-insulinbehandelte DiabetikerInnen liegt in der schwierigen Erfassung der Adherence bei Insulintherapie.

Primäre Endpunkte waren die gesamten Gesundheitsausgaben und die Kosten für Arzneimittelverordnungen sowohl in Bezug auf die jeweilige Erkrankung als auch ursachenunabhängig, die Medikamentenkosten insgesamt und das Risiko stationärer Aufnahmen errechnet als Wahrscheinlichkeit, innerhalb von 12 Monaten mindestens einmal in Krankenhausbehandlung zu kommen. Die Therapietreue bei der Medikamenteneinnahme definierten die AutorInnen als Prozentanteil der Tage während des Beobachtungszeitraums, an denen den PatientInnen laut Verordnungsdaten ein oder mehr Arzneimittel zur Behandlung ihrer Grunderkrankung zur Verfügung standen.

Bei der Auswertung der Krankenkassendaten die auch Regressionsanalysen für die Berechnung unterschiedlicher Therapietreuestufen für verschiedene Erkrankungen umfasste, stellten die ForscherInnen signifikante Zusammenhänge zwischen Adherence und klinischen sowie ökonomischen Ergebnissen fest. So führte eine sehr gute Adherence bei Diabetes und Fettstoffwechselstörungen nicht nur absolut zu niedrigeren krankheitsbezogenen Gesundheitsausgaben, sondern die Einsparungen bei den Behandlungskosten überwogen sogar die adherence-bedingten Mehrausgaben für Arzneimittel, so dass sich bei diesen beiden Erkrankungen ein Netto-Einspareffekt bei den gesamten Gesundheitskosten ergab. Bei Diabetes, Hypercholesterinämie und Hypertonus glichen die Einsparungen bei den gesamten, krankheitsunabhängigen Behandlungskosten die erhöhten Medikamentenkosten aus. Und bei allen vier untersuchten chronischen Erkrankungen - Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Bluthochdruck und chronischer Herzinsuffizienz waren die stationären Aufnahmeraten bei sehr therapietreuen PatientInnen signifikant niedriger als bei solchen mit mäßiger oder schlechter Adherence. Nicht zuletzt für die Frage vermeintlicher Kostendämpfung durch Arzneimittelzuzahlungen ist das Ergebnis dieser Studie bedeutsam, zeigt sie doch, dass die Einsparungen, die sich durch gute Therapietreue erzielen lassen, die Zusatzausgaben für die vermehrte Einnahme von Arzneimitteln – die Selbstbeteiligungen ja gerade verringern sollen – mehr als wett machen können (vgl. Choudhry/Winkelmayr 2008b, S. 216).

Lee et al. (2006) führten zwischen Juni 2004 und August 2006 eine mehrzeitige prospektive Interventionsstudie bestehend aus einer Beobachtungsphase und einer randomisierten Kontrollstudie mit 200 nach Wohnort erfassten älteren PatientInnen mit einem Durchschnittsalter von 78 Jahren (Stand.abw. 8,3 Jahre) durch, die im Mittel neun (Stand.abw. 3) Medikamente zur Behandlung chronischer Erkrankungen einnahmen. Nach zweimonatiger Erfassung der Ausgangswerte erfolgte eine sechsmonatige Interventionsphase mit standardisierter Medikamentenschulung, regelmäßigen Kontrollen durch eine Apotheker und die Arzneimittelabgabe in tageszeitadaptierten Packungen. Anschließend erfolgte die randomisierte Zuordnung der ProbandInnen zum Apothekenversorgungsprogramm mit fortgesetzter Intervention (83 Personen) oder zur Kontrollgruppe mit normaler Behandlung (78 Personen). Endpunkte waren in der ersten Studienphase die Arzneimittelaufnahme - gemessen als Anteil der eingelösten an den verschriebenen Medikamenten- sowie in der zweiten Phase einnahmeabhängige Änderungen von Blutdruck und LDL-Werten.

Grafik 2: Einfluss der Therapietreue auf krankheitsbezogene Kosten und Krankenhausaufnahmen bei Diabetes



Quelle: Sokol 2005, S. 526

Während die an Hand des Anteils eingelöster Arzneimittel an den gesamten verordneten Medikamenten berechnete Adherence anfangs bei 61,2 % (Stand. abw. 13,5 %) lag, stieg sie im Anschluss an die Intervention auf 96,9 % (Stand.abw. 5,2 %, $P < 0,001$). In den folgenden sechs Monaten blieb die Adherence nur in der Gruppe mit fortgesetzter Intervention – also Medikamentenschulung, regelmäßigen Kontrollen und Therapietreue fördernden Medikamentenpackungen – bei 95,5 % (Stand.abw. 7,7 %; $P < 0,001$) nahezu konstant, während sie in der Kontrollgruppe nach einem halben Jahr bei 69.1 % (Stand.abw. 16.4 %) fast auf den Ausgangswert sank. Das Ende des Interventionsprogramms führte also zu einem deutlichen Rückgang der zwischenzeitlich signifikant gesteigerten Adherence.

Die Verbesserung der Ausgangstherapietreue war mit signifikanten Verbesserungen des durchschnittlichen systolischen Blutdrucks von 133,2 (Stand.abw. 14,9) auf 129,9 mmHg (Stand.abw. 16,0, $P=0,02$) und des LDL-Cholesterins von 91,7 (Stand.abw. 26,1) auf 86,8 mg/dl (Stand.abw. 23,4, $P=0,001$) verbunden. Sechs Monate nach dem Ende der Interventionsphase bestand in der Gruppe mit fortgesetztem Apothekenbehandlungsprogramm weiterhin ein signifikanter Rückgang des mittleren systolischen Blutdrucks um 6,9 mm Hg (95 % KI, Streuung -10,7 bis -3,1 mm Hg), während der Vergleichswert in der Gruppe mit normaler Therapie nur -1,0 mmHg betrug (95% KI, -5,9 to 3,9 mmHg; $P=0,04$). Allerdings gab es bei den LDL-Werten weder eine anhaltende Reduzierung noch Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

In einer großen prospektiven Kohortenstudie analysierte die Studienabteilung des größten US-Versicherers Kaiser Permanente gemeinsam mit Forscher aus Harvard den Zusammenhang zwischen Medikamentenzuzahlungen, dem Einnahmeverhalten und dem Gesundheitszustand von Versicherten mit arteriellem Hypertonus, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie (Hsu et al. 2006). Dabei bezogen sie 199,179 Versicherungsnehmer über 65 Jahren ein, die einen Krankenversicherungsvertrag mit einfach gestaffelten Arzneimittelzuzahlungen¹⁷ bei Kaiser Permanente und im vorangehenden Jahr Hochdruck-, Blutfett- oder Diabetes-Medikamente erhalten hatten. Von den insgesamt 199.179 Versicherten bestand für nahezu 80 % (157.275) zugleich eine maximale Kostenübernahme für Arzneimittel von 1.000 US\$ pro Jahr, während 21 % (41.904) der Versicherungspolizen sahen keine Obergrenze vor.

Für diese beiden Untergruppen der Gesamtkohorte verglichen die Untersucher unter Berücksichtigung individueller Faktoren den Medikamentenverbrauch in Abhängigkeit von der Kostenübernahmeobergrenze intermediäre klinische Faktoren, die Inanspruchnahme nicht-medikamentöser medizinischer Leistungen (Krankenhausaufnahmen, Notfallbehandlungen und Praxisbesuche), die Sterblichkeit und Gesundheitsausgaben; Endpunkte waren dabei ein systolischer Blutdruck von mindestens 140 mmHg, ein LDL-Cholesterin-Wert von mindestens 130 mg/dl und ein HbA1c von 8 % oder höher sowie Praxis- und Rettungsstellenbesuche, stationäre Behandlungen und Tod. Die Therapietreue ermittelten die ForscherInnen Adherence als prozentualen Anteil der Tage, an denen die Versicherten im Jahr 2003 Medikamente der jeweiligen therapeutischen Gruppe erhielten, unter Berücksichtigung der von 2002 verbliebenen Arzneimittel. Dabei legten die Forscher eine Versorgung mit mindestens 80 % der für das ganze Jahr 2003 erforderlichen Arzneimittel als Grenzwert für Adherence zu Grunde. Es erfolgte eine Adjustierung sämtlicher Berechnungen nach Alter, Geschlecht, sozioökonomischem Status, ethnischer Gruppenzugehörigkeit, Begleiterkrankungen, Dauer der Mitgliedschaft bei Kaiser Permanente, Höhe der Eigenbeteiligungen für Notfallbehandlungen sowie Besuche in Praxen und Gesundheitszentren.

Bei der Auswertung der Ergebnisse zeigte sich, dass in der Gruppe mit einer 1000-Dollar-Obergrenze für Medikamente die Einnahme von Blutdrucksenkern um 15 %, von Fettsenkern um 27 % und von Diabetes-Medikamenten um 21 % unter den entsprechenden Werten für die

¹⁷ 10 US\$ Zuzahlung für Generika, 15-30 US\$ für Markenprodukte

Versicherten ohne Deckelung der Kostenübernahme lag. Diese Differenz zeigte im Laufe des einjährigen Beobachtungszeitraumes eine zunehmende Tendenz und war besonders ausgeprägt bei solchen Versicherten, die Obergrenze bereits überschritten hatten. Die Adherence war für Versicherte ohne Deckungsobergrenze bei Blutdruck- und Diabetesmedikamenten um 24 % höher als bei solchen mit begrenzter Kostenübernahme, und bei Lipidsenkern um gut 18 %.

Das relative Risiko einer Notfallbehandlung lag in der Gruppe mit Deckungsobergrenze bei 1,09, einer nicht-elektiven Krankenhausbehandlung bei 1,13, einer elektiven stationären Aufnahme bei 1,03 und eines Arztbesuchs bei fast 1,04; schließlich war die Sterblichkeit in der Gruppe mit gedeckelter Kostenübernahme sogar 22 % höher als in der Vergleichspopulation. Die Analyse der anfallenden Kosten zeigte zwar für die Versichertengruppe mit Kostenobernahmegrenze waren zwar die Ausgaben für Arzneimittel 28 % und für ambulante Arztbesuche 4 % niedriger als in der Vergleichsgruppe, aber ihre stationären Behandlungskosten waren 13 % und die Ausgaben für ihre Notfallversorgung 9 % höher als bei Versicherten mit unbegrenzter Kostenerstattung. Die Gesamtausgaben zwischen beiden Gruppen unterschieden sich nur minimal um 1 % zu Gunsten der Versicherten mit gedeckelten Verträgen.

Hypertonus

Eine Studie aus den frühen 1980er Jahren, deren Datenerhebung auf die zweite Hälfte der 1970er zurückgeht, liefert eher indirekte und nicht gegenüber anderen Faktoren abgegrenzte Auswirkungen guter Adherence auf Blutdruckkontrolle und Sterblichkeit. Die mehrfach versetzt randomisierte prospektive Längsschnittinterventionsstudie von Morisky et al. (1983) verfolgt das Schicksal von insgesamt 400 PatientInnen mit arteriellem Hypertonus, die im ersten Halbjahr 1975 in zwei us-amerikanischen Krankenhäusern in Behandlung waren. Neben und der Kontrolle von Blutdruck und Gewicht sowie der Einhaltung von ärztlichen Kontrolluntersuchungsterminen erfassten die Untersucher auch zwei Jahre lang die Adherence auf Grundlage der Selbsteinschätzung der PatientInnen an Hand von vier Fragen zum Einnahmeverhalten. Es erfolgte die Zuteilung der ProbandInnen zur Interventions- oder Kontrollgruppe, wobei die Intervention in wiederholten, nach bestimmtem zeitlichen Rhythmus ablaufenden Beratungen und Schulungen bestand. Vor jeder Interventionsphase erfolgte eine erneute Randomisierung, wobei jeweils die Hälfte der Interventionsgruppe dort verblieb und die andere in die jeweilige Kontrollgruppe wechselte. Primärer Endpunkt war die Fünfjahresgesamtsterblichkeit.

Die Auswertung von Verlaufsdaten aus fünf aufeinander folgenden Jahren belegte im Anschluss an alle Interventionen einen Anstieg des Anteils sehr therapietreuer Personen von 40 auf 53 %. Im Übrigen zeigte sich die stärkste Korrelation zwischen Wahrnehmung der Blutdruckkontrollen und Compliance bzw. Einhalten der ärztlichen Kontrolltermine. Insgesamt erwies sich die Fünfjahresmortalitätsrate bei den ProbandInnen, die an allen Interventionen teilgenommen hatten, mit 12,9 (\pm 2,2) als niedriger als bei der gewöhnlichen Behandlungsgruppe mit 30,2 (\pm 8,3) 57,3 % ($p < 0.05$). Gleichzeitig war der Anteil der Hypertonusbedingten Todesfälle in der üblich behandelten Gruppe 2,4 Mal größer war als in der kombinierten Interventionsgruppe. Allerdings differenziert die Studie nicht nach den o.g. vier Indikatoren, so dass keine quantitative Zuordnung der Sterblichkeitssenkung zum Medikamenteneinnahmeverhalten möglich. Interessant ist die Synergie zwischen der Adherence gegenüber der medikamentösen Therapie und der Einhaltung von ärztlichen Kontrollterminen, was den gleichsinnigen Effekt beider Faktoren unterstreicht. Für den Nachweis eines Zusammenhangs zwischen Therapietreue und Sterblichkeit liefert diese Studie allerdings insgesamt nur recht schwache Evidenz.

Maronde und KollegInnen (1989) führten unter Verwendung von EDV-Daten über stationäre Behandlungen und den ambulanten Medikamentenverbrauch eine retrospektive Kohortenvergleichsstudie zwischen zwei Patientengruppen durch. Dazu werteten sie die Daten von insgesamt 113 PatientInnen aus, die allesamt dem Wohlfahrtsprogramm „Medically Indigent Adults“ (MIA) angehörten und freien Zugang zu verordneten Arzneimitteln genossen. Die Studie schließt alle PatientInnen aus dieser Gruppe ein, die zwischen dem 1. Juli und dem 31. Dezember 1985 wegen Hypertonus in stationärer Behandlung waren bzw. entlassen wurden. Die diastolischen Blutdruckwerte dieser PatientInnen lagen über 100 und sie erhielten mindestens eine der damals gängigen antihypertensiven Wirkstoffe.

Während 85 PatientInnen (75,2 %) im einjährigen Beobachtungszeitraum nicht erneut in das Krankenhaus kamen, erfolgte bei dem restlichen Viertel (28 PatientInnen) eine stationäre Wiederaufnahme. Bei ihrer retrospektiven Auswertung der Patientenakten gingen die Forscher aus Kalifornien und Oregon einem möglichen Zusammenhang zwischen stationärer Wiederaufnahme und Therapietreue nach. Grundlage für den Adherence-Vergleich zwischen beiden Gruppen war der Anteil der medikamentenfreien Tage während des gesamten Beobachtungszeitraums, errechnet als Quotient der Tage, an denen den PatientInnen laut Rezepteinlösung keine antihypertensiven Arzneimittel zur Verfügung standen, durch die Gesamtzahl der Tage im Beobachtungsintervall.

Bei den PatientInnen, die innerhalb eines Jahres nach Entlassung aus stationärer Hypertonusbehandlung erneut im Krankenhaus waren, war der Anteil medikamentenfreier Tage mit durchschnittlich 0,382 gegenüber 0,108 ($P \leq 0,0001$) signifikant höher als bei HypertonikerInnen, die keiner erneuten stationären Therapie bedurften. Auch im Anschluss an die Adjustierung nach Dauer der Studienteilnahme, Krankenhaustagen und ethnischer Zugehörigkeit zeigte sich, dass PatientInnen mit erneut erforderlicher stationärer Behandlung im Durchschnitt nahezu ein Drittel ihrer antihypertensiven Medikamente nicht eingenommen hatte, während die Kontrollgruppe nur etwa jede siebte Medikation ausgelassen hatte (0,32 versus 0,14, $P = 0,0007$). Zugleich hatten solche PatientInnen, die wegen nicht einstellbaren Hypertonus erneut in stationäre Behandlung kamen, an 26 % der Tage keine Medikamente eingenommen, während dieser Anteil bei den ausschließlich ambulant therapierbaren HypertonikerInnen nur bei 9 % lag. 86 % der wieder aufgenommenen PatientInnen hatten nachweislich medikationsfreie Tage und mehr als die Hälfte (57 %) mindestens die Hälfte der Tagesdosen nicht eingenommen. Die Verfügbarkeit von Arzneimitteln stellte für die MIA-Gruppe in Kalifornien kein Problem dar (vgl. Cramer 1995, p. 168f).

Eine kleine Doppelblindstudie aus den frühen 1990er Jahren simulierte den Effekt mangelnder Therapietreue bei der Behandlung mit zwei verschiedenen kardioselektiven Betablockern (Johnson 1994). Von 114 erhielten jeweils 57 PatientInnen mit leichtem bis mäßigem Hypertonus Atenolol oder Betaxolol, wobei sich letzteres durch eine bessere Bioverfügbarkeit und gleichzeitig längere Halbwertszeit auszeichnet. Während des sechswöchigen Beobachtungszeitraums senkten beide β -Blocker bei ununterbrochener Einnahme mit gleichem Erfolg den Blutdruck, nur die Herzfrequenzsenkung war unter Betaxolol stärker

Nach dem Zufallsprinzip erhielt dann ein Teil der PatientInnen in der fünften oder sechsten Woche an zwei aufeinander folgenden Tagen Placebo anstatt des β -Blockers, um die Wirkung mangelnder Adherence nachzuahmen. Es zeigte sich dass es unter beiden Medikamenten zum Anstieg von Blutdruck und Herzfrequenz kam, allerdings nur geringfügig bei Betaxolol und signifikant deutlicher bei Atenolol. Pharmakokinetisch lässt sich das dadurch erklären, dass Betaxolol mit 16 Stunden die längste Halbwertszeit der damals verfügbaren kardioselektiven β -Blocker aufweist und Einnahmeunregelmäßigkeiten daher weniger schnell spürbar sind. Über diesen spezifischen Effekt hinaus zeigt diese Studie aber auch, dass unregelmäßiges Ein-

nahmeverhalten medikamentenabhängig zu messbaren Einschränkungen der Wirksamkeit führen kann.

Eine retrospektive Kohortenstudie auf Grundlage von Abrechnungsdaten der großen Datenbank des Pennsylvania Medicaid Management Information System mit 7.211 mehrheitlich weiblichen BluthochdruckpatientInnen mit einem Durchschnittsalter von 59,4 (Stand.abw. 13,9) Jahren ging ebenfalls dem Zusammenhang zwischen dem Medikamenteneinnahmeverhalten und den anfallenden Gesundheitskosten nach (Rizzo et al. 1997). Die AutorInnen schlossen solche Personen in die Studie ein, die zwischen dem 1. Juli 1993 und dem 30. September 1994 mindestens eine Leistung in Anspruch genommen hatten, die auf das Vorliegen eines Hypertonus hinwies, für die mindestens einmal eine Apothekenabrechnung für ein Blutdruck senkendes Mittel erfolgt war und die ein Antihypertensivum (ACE-Hemmer, β -Blocker, Ca-Antagonist oder Diuretikum) einnahmen. Primäre Endpunkte waren die gesamten Gesundheitsausgaben im Zusammenhang mit ambulanten Apothekenkosten, ambulanten und stationären Leistungen, Heimversorgung, Arztbesuchen und Heil- bzw. Hilfsmitteln. Intermediäre Variablen waren die Adherence und die Art der medikamentösen Therapie, der Beobachtungszeitraum umfasst insgesamt 12 Monate.

Zur Ermittlung der Adherence betrachteten die AutorInnen zum einen die Persistenz, d.h. die Fortsetzung der Therapie, und errechneten zum anderen die Compliance aus den Medikamentennachfüllinformationen als Quotient aus der Anzahl der ausgehändigten Tagesdosen und der Gesamtzahl der Tage im Beobachtungszeitraum. Die größte Compliance war mit 35 % bei ACE-Hemmern und Ca-Antagonisten zu beobachten, bei β -Blockern lag sie noch bei 29 % und war bei Diuretika 15 % am niedrigsten. 2.668 bzw. 37 % der PatientInnen galten als therapietreu, weil sie ihre medikamentöse Therapie nicht nur bis zum Ende des Beobachtungszeitraums fortsetzten, sondern dabei auch eine Compliance von mindestens 80 % erreichten. Die größte Gruppe bildeten die nicht therapietreuen 3.101 Personen (43 % der Kohorte), die zwar ihre Medikamente über den gesamten Beobachtungszeitraum einnahmen, aber deren Compliance nur zwischen 30 und 79 % lag Weiter 649 bzw. 9 % brachen die medikamentöse Behandlung vorzeitig ab und bei 793 bzw. 11 % erfolgte im Anschluss an die Therapieaufnahme mit nur einem Präparat entweder die Umstellung auf eine andere Substanz oder die zusätzliche Gabe weiterer Antihypertensiva.

Tabelle 3: Geschätzte Gesundheitsausgaben in Abhängigkeit von Compliance insgesamt und nach Begleiterkrankung

Group	Persistent n = 2668	Noncompliant n = 3101	Nonpersistent n = 649	Turbulent n = 793
Overall	341.00[†]	694.00[†]	735.00[‡]	2142.00
Subjects with renal failure	2135.00[†]	2488.00[†]	2529.00[‡]	3936.00
Subjects with acute myocardial infarction	1358.00[†]	1711.00[†]	1752.00[‡]	3159.00
Subjects with diabetes	770.00[†]	1123.00[†]	1164.00[‡]	2571.00
Subjects with congestive heart failure	698.00[†]	1051.00[†]	1092.00[‡]	2499.00
Subjects with angina	702.00[†]	1055.00[†]	1096.00[†]	2503.00

Quelle: Rizzo et al. 1997, S. 1454

Um die Beziehungen zwischen Blutdruck senkendem Mittel und Adherence sowie zwischen Adherence-Änderungen und Gesundheitskosten zu ermitteln, wendeten die WissenschaftlerInnen multivariate Analysen für demografische Faktoren und Begleiterkrankungen an. Dabei zeigte sich, dass mangelnde Therapietreue, Behandlungsabbruch und wechselnde Behandlungsschemata im Vergleich anhaltender und ordnungsgemäßer Einnahme von Blut-

druckmitteln insgesamt mit signifikant höheren Kosten verbunden waren. In der Gesamtpopulation verursachten therapietreue PatientInnen mit 341 US\$ niedrigere geschätzte Gesundheitsausgaben als solche mit eingeschränkter Adherence (694 US\$), TherapieabbrecherInnen (735 US\$) und Personen mit wechselnden antihypertensiven Behandlungsregimen (2.142 US\$). Auch die getrennte Betrachtung nach Untergruppen mit verschiedenen Begleiterkrankungen wie Niereninsuffizienz, akuter Herzinfarkt, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz und Angina pectoris bestätigte durchgängig diese Korrelation, wie die nachfolgende Tabelle 3 zeigt.

Bramley et al. (2006) untersuchten in einer retrospektiven Auswertung die zwischen dem 01.06.1999 und dem 30.09.2002 angefallenen Abrechnungsunterlagen und Krankenakten von 840 PatientInnen mit antihypertensiver Monotherapie. Dazu zogen sie aus dem insgesamt 1.017.181 Personen umfassenden Health Plan Employer Data and Information Set (HEDIS) eine Zufallsstichprobe von 10.734 PatientInnen. Zu dieser Stichprobe gehörten 840 Personen, die an essenzieller Hypertonie litten und genau ein Blutdruck senkendes Medikament erhielten; 1.032 bzw. 9,6 % der fast 11.000 PatientInnen hatten zwar einen Bluthochdruck, waren deswegen aber nicht in medikamentöser Behandlung, während 3.029 Personen (= 28,2 %) zwar an Hypertonus litten, aber mehr als ein Arzneimittel bekamen. Zielgröße waren mehrfach gemessene Blutdruckwerte unter 140/90 mm Hg bzw. für DiabetikerInnen unter 130/85 mm Hg.

Die WissenschaftlerInnen erfassten die Adherence an Hand der Medication-Possession-Ratio und definierten drei Ebenen der Therapietreue: wer 80-100 % der verschriebenen Dosen einlöste, galt als sehr, wer 50-79 % einlöste als mittelgradig und wer weniger als 50 % der verordneten Arzneimittelmenge in Anspruch nahm, als wenig therapietreu. Während des fast vierjährigen Beobachtungszeitraums gehörten 629 oder 74,8 % der PatientInnen der besten Adherence-Gruppe an, 165 bzw. 19,6% der mittleren und 46 bzw. 5,5 % der unteren. In Bezug auf den Endpunkt der Studie erzielten 270 bzw. 42,9 % der sehr therapietreuen PatientInnen Blutdruckwerte unter 140/90 mmHg (bzw. unter 130/90 mmHg bei DiabetikerInnen), während dies nur bei 33,9 % (=56) bzw. 32,6 % (= 15) der Personen mit mittlerer und geringer Adherence der Fall war ($P = 0,06$). Nach multivariater Kontrolle nach Alter, Geschlecht, Arzneimittelgruppe und Begleiterkrankungen hatten PatientInnen mit guter Compliance eine 45 % größere Chance auf Blutdruckwerte im Zielbereich als Patientinnen mit suboptimaler Einhaltung der Behandlungsvorgaben zur Monotherapie einer essenziellen Hypertonie ($OR = 1,45$; $P = 0,026$).

Für die Bedeutung der Therapietreue für den Gesundheitszustand und die Komplikationsrate bei chronischen Erkrankungen ist auch eine Untersuchung relevant, die Cutler et al. 2007 publizierten. Durch den Vergleich von Survey-Daten von Populationen ohne effiziente Blutdrucktherapie mit Daten einer Längsschnittkohortenstudie ermittelten sie in einem dreistufigen Verfahren die Auswirkung des Blutdrucks auf die beiden Endpunkte Tod und kardiovaskuläre Ereignisse. Zunächst verglichen sie unter Berücksichtigung wesentlicher gesundheitsrelevanter Faktoren wie Body-Maß-Index, Alter, Geschlecht, Ethnie, Ernährungsgewohnheiten und dem Vorliegen von Stoffwechselerkrankungen die Daten aus dem National Health Examination Survey (NHES) 1959 - 1962 mit denen des National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999 - 2000, um den Blutdruck ohne effiziente Therapie zu abzuschätzen. Aus Längsschnittsdaten der Framingham-Heart Study ermittelten die Forscher die Auswirkungen effizienter Blutdruckbehandlung auf die Lebenserwartung, das Schlaganfall- und Herzinfarkttrisiko sowie stationäre Behandlungen. Und schließlich rechneten sie die behandlungsbedingten Verbesserungen der Gesamtlebenserwartung auf der Grundlage von Literaturangaben in geldwerte Kosten um verglichen diese mit den Durchschnittsausgaben für Antihypertensiva.

Aufgrund ihrer Hochrechnungen kommen die Autoren zu der Einschätzung, dass im Jahr 2001 in den USA ohne antihypertensive Behandlung der durchschnittliche systolische und diastolische Blutdruck bei über 40-Jährigen 10 bzw. 13 % höher gelegen hätte und insgesamt etwa 86.000 zusätzliche vorzeitige Todesfälle aus kardiovaskulärer Ursache aufgetreten wären (37.295 bis 62.473 bei Männern und 25.876 bis 46.553 bei Frauen). Des Weiteren ermittelten die Forscher, dass im Verlauf des Jahres 2002 ohne effektive Blutdruckbehandlung zusätzlich 572.000 Patienten wegen Schlaganfällen (162.000 Männer, 410.000 Frauen) und 261.000 wegen Herzinfarkten (87.000 Männer, 174.000 Frauen) in stationäre Behandlung gekommen wären. Dies entspricht einer Senkung der Schlaganfall bedingten Krankenhausaufnahmen um 38 % und der Myokardinfarkt bedingten stationären Behandlungen um 25 % im Vergleich zu Hochrechnungen unter den Bedingungen unterlassener Hochdruckbehandlung.

Unter der Annahme, dass alle HypertonikerInnen wirksame Medikamente in richtiger Dosierung und Häufigkeit einnahmen, wären demnach im gleichen Zeitraum in den USA weitere 89.000 vorzeitige kardiovaskuläre Todesfälle zu vermeiden gewesen. Konsequente antihypertensive Behandlung reduzierte die Gesamtsterblichkeit bei über 40-jährigen US-AmerikanerInnen um 4 % und die kardiovaskuläre Mortalität sogar um 9 %; die durchschnittliche Lebenserwartung für die Gesamtbevölkerung wäre ohne Blutdrucktherapie bei Männern 0,5 und bei Frauen 0,4 Jahre niedriger ausgefallen. Unter der Prämisse, dass ein zusätzliches gesundes Lebensjahr eines US-Bürgers einen Wert von 90.000 Dollar hat, ergibt dies abzüglich der Behandlungskosten bei Männern einen „Gewinn“ von 5.117 US-\$ und bei Frauen von 3.454 US\$. Die Kosten-Nutzen-Relation liegt demnach für Männer bei 10 zu 1 und für Frauen bei 6 zu 1. Bezieht man die vermiedenen stationären und anderen medizinischen Behandlungen auf Grund der geringeren Häufigkeit von Schlaganfällen und Herzinfarkten bei effektiv behandelten HypertonikerInnen in die Kalkulation ein, die sich für 2002 auf 10,7 bzw. 5,8 Milliarden US\$ belaufen, fällt die Kosten-Nutzen-Analyse effektiver Blutdruckbehandlung noch positiver aus.

Eine niederländische Arbeitsgruppe untersuchte bei einer kleineren Population von HypertonikerInnen die Auswirkungen verbesserter Adherence sowohl auf die Blutdruckeinstellung und Qaly's als auch auf die Gesundheitsausgaben (Brunenberg et al. 2007). In ihre randomisierte Interventionskontrollstudie schlossen sie insgesamt 253 PatientInnen mit einem Durchschnittsalter von 62 Jahren (Stand.abw. 10 Jahre) und systolischem Blutdruck von mindestens 160 mmHg und/oder diastolisch Druck von 95 mmHg oder mehr (und bei DiabetikerInnen von mindestens 150mm Hg bzw. 85 mmHg). Nach randomisierter Zuordnung dieser PatientInnen zur Interventions- und zur Kontrollgruppe gehörten schließlich 164 HypertonikerInnen einem Interventionsprogramm an, das eine elektronische Kontrolle der Einnahme von Blutdruckmedikamenten und bei unzureichender Therapietreue Schulungen durch HausärztInnen umfasste, während die übrigen 89 PatientInnen der Kontrollgruppe allenfalls Anpassungen der Medikation, aber keiner weiteren Intervention ausgesetzt waren. Die Einschlussphase umfasste die 19 Monate zwischen September 2002 und März 2004, und die Beobachtungsperiode erstreckte sich über insgesamt fünf Monate.

Primäre Endpunkte waren der Anteil der PatientInnen mit innerhalb dieser Zeit normalisiertem Blutdruck, qualitätsadjustierte Lebensjahre sowie gesundheitsbezogene- und soziale Kosten. Die Adherence erfassten die WissenschaftlerInnen als Anteil der Zage innerhalb des Beobachtungszeitraums, an dem die PatientInnen ihre verordnete antihypertensive Medikation in korrekter Dosierung einnahmen. Die Therapietreue galt als unbefriedigend, wenn dieser Anteil unter 85 % lag. Die AutorInnen fertigten nicht parametrische Bootstrapping-Simulatio-

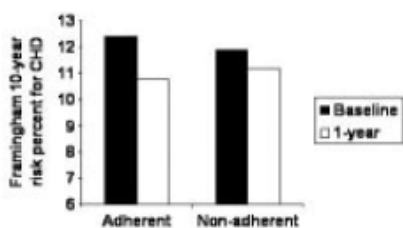
nen¹⁸ und Kosten-Effektivitäts-Akzeptabilitätskurven an, um die Unsicherheit der durchschnittlichen Schätzungen zu erfassen und darzustellen.

Bei den klinischen Auswirkungen der Intervention bzw. der Adherence-Verbesserung stand die Normalisierung der Blutdruckwerte im Mittelpunkt. Hier zeigte sich eine nicht-signifikante Überlegenheit der kombinierten Einnahmekontrolle und Schulung, die bei 53,7 % der PatientInnen zu normalen Blutdrücken führte, gegenüber der Kontrollgruppe, wo dies nur bei 50,6 % der ProbandInnen der Fall war. Bei den qualitätsadjustierten Lebensjahren zeigte sich nach Adjustierung für die mittlere Ausgangsdifferenz in der Interventionsgruppe mit 0,330 QALYs gegenüber 0,327 QALYs in der Kontrollgruppe eine diskrete Überlegenheit von 0,003 QALYs (95 % UI -0,005, +0,010) zugunsten der Einnahmekontrolle mit bedarfsabhängiger Schulung.

Bei den durchschnittlichen gesamten Pro-Kopf-Gesundheitsausgaben zeigte sich in der Interventionsgruppe mit 827 € gegenüber der Kontrollgruppe mit 927 € ein Einsparpotenzial von 100 € (95 % UI -415 €, +189 €), das im Wesentlichen auf längere Krankenhausaufenthalte bei den traditionell behandelten PatientInnen zurückzuführen ist. Bei den sozialen Kosten im fünfmonatigen Beobachtungszeitraum wiesen die Personen der Interventionsgruppe mit 1,573 € im Vergleich zu der Kontrollgruppe mit 1,526 € dagegen etwas höhere Durchschnittskosten auf (Differenz: 47 €, 95 % UI -873 €, +867 €), die hauptsächlich durch längere krankheitsbedingte Fehlzeiten am Arbeitsplatz bedingt waren. Insgesamt waren bei den Ausgaben keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zu erkennen und die Unsicherheitsintervalle bei den Differenzen eher weit. Die Wahrscheinlichkeit, dass Programme zur Verbesserung der Adherence kosten-effektiv sind, ist allenfalls als mäßig einzuschätzen. Allerdings erfasste diese Studie nur einen vergleichsweise kurzen Beobachtungszeitraum, der sicherlich in Anbetracht der Latenz der klinischen und ökonomischen Folgen schlechter Blutdruckeinstellung als unzureichend einzuschätzen ist.

Eine weitere retrospektive Kohortenstudie unter Verwendung des Hypertonusregisters von Kaiser Permanente Colorado (KPCO) untersuchte die mögliche Auswirkung der Therapietreue auf den so genannten Framingham-10-Jahres-KHK-Risiko-Score bestehend aus Alter, Gesamt- und HDL-Cholesterin, systolischem Blutdruck, Hypertonusbehandlung und Zigarettenkonsum (Ho et al. 2008b) [Abstract only]. Eingeschlossen waren 1.737 PatientInnen, die an Bluthochdruck litten bzw. Antihypertensiva einnahmen, aber bisher keine klinischen Hinweise auf eine KHK boten. Der Beobachtungszeitraum dieser Studie umfasste ein Jahr.

Grafik 3: Adherence-abhängige Änderung des KHK-Risikos



Quelle: Ho et al. 2008b, S. e434

Die Adherence errechneten die Wissenschaftler aus Colorado als Anteil der medikamentös abgedeckten Tage (PDC), wobei sie einen Durchschnittswert für Blutdruck- und Blutfett senkende Arzneimittel zu Grunde legten. PatientInnen mit einem mindestens 80-prozentigen Anteil von Tagen, an denen ihnen laut Rezepteinlösung Medikamente zur Verfügung standen, galten als therapietreu, was bei knapp drei Viertel der ProbandInnen (71,4 %) der Fall war.

Der Ausgangsrisikoscore lag bei therapietreuen Personen bei 12,4 % (Stand.abw. 8,9 %) und bei einge-

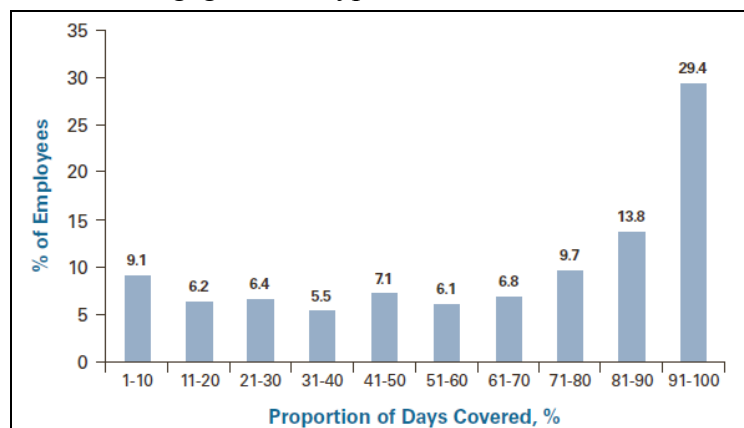
¹⁸ Bootstrapping bedeutet die iterative Vermehrung einer Startmenge M mit Hilfe einer Regelmenge R, wobei man mit Hilfe von R aus M schrittweise neue Elemente generiert und anschließend der Menge M hinzugefügt. Durch Wiederholungen dieses Prozesses ist das Wachstum der Menge M zunächst exponentiell und bricht ab, wenn sich keine neuen Elemente mehr aus M erzeugen lassen. Ein Nachteil dieses Verfahrens ergibt sich möglicherweise daraus, dass sich die Menge aus sich selbst heraus generiert und es zu einer ebenfalls exponentiellen Fehlerfortsetzung kommen kann.

schränkt therapietreuen bei 11,9 % (Stand.abw. 8,5 %) ($p = 0,27$). Nach einem Jahr war bei Personen mit guter Adherence ein Rückgang um 1,6 und bei solchen mit mäßiger Compliance um 0,8 Prozentpunkte zu beobachten ($p = 0,01$). Auch nach multivariabler Adjustierung nach Ausgangsrisiko war gute Therapietreue bei der Medikamenteneinnahme im Vergleich zu mäßiger Adherence mit einem größeren Rückgang des KHK-Risikos assoziiert. Nach nur einem Jahr ergab sich somit eine mäßige Verringerung des Risikos, an einer koronaren Herzkrankheit zu erkranken.

Eine Wissenschaftlergruppe des Pharmaunternehmens Daiichi Sankyo und der arbeitgebergetragenen Consultingfirma Human Capital Management Services aus Wyoming führte eine retrospektive Datenbankstudie unter Verwendung medizinischer, pharmazeutischer, Krankenschreibungs-, kurz- und langfristiger Arbeitsunfähigkeits- und Arbeitsunfallversicherungsdaten mehrerer großer US-Unternehmen durch (Lynch et al. 2009). Aus dem Gesamtpool von fast 700,000 ArbeitnehmerInnen der Human Capital Management Services Research Reference Database wählten sie die 6.236 Angestellten aus, die alle Einschlusskriterien erfüllten, nämlich mindestens sechs Monate vor und 12 Monat nach dem Einschusstag krankenversichert gewesen zu sein, ein Mindestalter von 45 Jahren zu haben, mehr als zwei hypertonusbedingte ambulante oder wenigstens eine stationäre bzw. Notfallleistung in Anspruch genommen zu haben und in antihypertensiver Behandlung zu sein. Das Durchschnittsalter der derart herausgefilterten ArbeitnehmerInnen lag bei 52,53 Jahren mit einer Stand.abw. von 5,32 Jahren; die Mehrheit von 61,6 % waren Männer, und ihr Durchschnittseinkommen belief sich auf 62.010 US\$ (Stand.abw. 51.180 US\$).

Der Erfassungszeitraum für die Patientendaten erstreckte sich über die acht Jahre von 2001 bis 2008, die Beobachtungszeit betrug in der Regel bei den medizinischen und Arzneimittelkosten, der Inanspruchnahme medizinischer Leistungen und den krankheitsbedingten Fehltagen zwölf und bei den klinischen Ergebnissen 24 Monate. Endpunkte waren gesundheitsbezogenen Leistungsausgaben, die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen, Fehltag am Arbeitsplatz und klinische Ergebnisse wie Schlaganfälle, Herzinfarkte und kardiovaskuläre Eingriffe, welche die ForscherInnen getrennt für Personen, die bereits vor Studienbeginn hohe Gesundheitsausgaben verursacht hatten, und solchen, auf die zuvor nur geringe Kosten entfallen waren, berechneten. Die Adherence erfassten die AutorInnen als Anteil der mit Hypertonusmedikamenten abgedeckten Tage (*proportion of days covered* - PDC), indem sie die Zahl der Tage, an denen den Personen der Kohorte irgendein Blutdruck senkendes Arzneimittel zur Verfügung stand, durch die Zahl der Tage im Erfassungsjahr dividierten. Die mittlere PDC bzw. Adherence lag bei 63,44 % bei einer Standardabweichung von 31,40 %.

Grafik 4: Aufteilung der Arbeitnehmerkohorte nach Adherence gegenüber Hypertonusmedikamenten



Quelle: Lynch et al. 2009, S. 875

In Regressionanalysen zur Kontrolle nach demografischen und arbeitsplatzbezogenen Variablen sowie Begleiterkrankungen zeigte sich eine grundlegend unterschiedliche Tendenz bei Arbeitnehmern, die bereits vor Beginn der Datenauswertung hohe Kosten verursacht hatten, und solchen, auf die nur geringe Gesundheitsausgaben entfallen waren. Bei der letztgenannten Gruppe war gute Adherence mit höheren Ausgaben für medizinische Behandlungen und Arzneimittel sowie mit einer größeren Zahl von Fehltagen verbunden: Pro 10-

prozentiger Zunahme der PDC stiegen die jährlichen Behandlungs- und Medikamentenkosten insgesamt um 1,7 % und die Ausgaben für Antihypertensiva um 4,08 %, während die Anzahl der Fehltag pro Jahr um durchschnittlich 7,36 % stieg. Bei den bereits im Vorfeld „teuren“ ArbeitnehmerInnen war gute Therapietreue hingegen mit geringeren Behandlungs- und Arzneimittelkosten, weniger Fehltagen und weniger Krankenhaustagen verbunden, während die Ausgaben für Blutdruckmedikamente auch hier anstiegen. Pro 10-prozentiger Adherence-Verbesserung sanken die jährlichen Behandlungs- und Medikamentenausgaben durchschnittlich um 5,07 %, die Zahl der stationären Behandlungstage um 8,15 % und die der Fehltag pro Jahr um durchschnittlich 12,54 %; die Ausgaben für Blutdruck senkende Medikamente stiegen auch in dieser Gruppe bei guter Adherence um 7,9 %. In Bezug auf die Assoziation zwischen Adherence und bedeutsamen klinischen Ereignissen ließ sich in dieser vergleichsweise kurzfristigen Beobachtungszeit allerdings nicht die Annahme bestätigen, dass die pharmakologische Behandlung des Bluthochdrucks das Risiko von Schlaganfällen, Koronareignissen und Herzinsuffizienz verringert.

Tabelle 4: Auswirkung der Adherence auf klinische Ergebnisse

Outcome and Group	PDC, %					Change in Outcome Given a 10% Increase in PDC, %	P
	0	25	50	75	100		
1-y Probability of a workers' compensation claim, %							
Low prior cost	2.00	2.03	2.05	2.07	2.10	0.45	.84
High prior cost	4.35	3.41	2.66	2.07	1.61	-9.49	.35
2-y Probability of a stroke, %							
Low prior cost	4.00	4.01	4.02	4.03	4.05	0.11	.97
High prior cost	10.59	9.87	9.20	8.57	7.97	-2.81	.70
2-y Probability of a myocardial infarction, %							
Low prior cost	1.44	1.44	1.45	1.45	1.45	0.02	>.99
High prior cost	3.62	2.60	1.86	1.33	0.95	-12.52	.44
2-y Probability of a cardiovascular procedure, %							
Low prior cost	1.78	2.04	2.33	2.67	3.05	5.54	.12
High prior cost	1.55	1.78	2.06	2.37	2.74	5.87	.71

Quelle: Lynch et al. 2009, S. 878

Weitere Belege für den Zusammenhang zwischen guter Adherence und klinischem Verlauf bei HypertonikerInnen belegt eine retrospektive Kohortenbeobachtungsstudie aus Taiwan (Wu et al. 2010). Unter Verwendung der Datenbank der Nationalen Krankenversicherung (NHI) sowie der demografischen und klinischen Informationen aus einem Disease-Management-Program konnten die taiwanesischen WissenschaftlerInnen ein Jahr lang bei insgesamt 29.685 HochdruckpatientInnen die Auswirkungen der Therapietreue beobachten; 40.1 % dieser PatientInnen konnten auf eine mehr als fünfjährige Hypertonusgeschichte zurückblicken und 39.7 % hatten mindestens eine Begleiterkrankung. Eingeschlossen waren Personen, die zwischen Januar 2005 und Dezember 2006 wegen ihres Bluthochdrucks in Behandlung waren; den klinischen Verlauf erfassten die ForscherInnen für den Zeitraum Januar bis Dezember 2006. Primäre Endpunkte waren dabei Blutdruckwerte, Krankenhausaufenthalte aus kardiovaskulärer Ursache sowie sämtliche stationären Behandlungen unabhängig von der Diagnose.

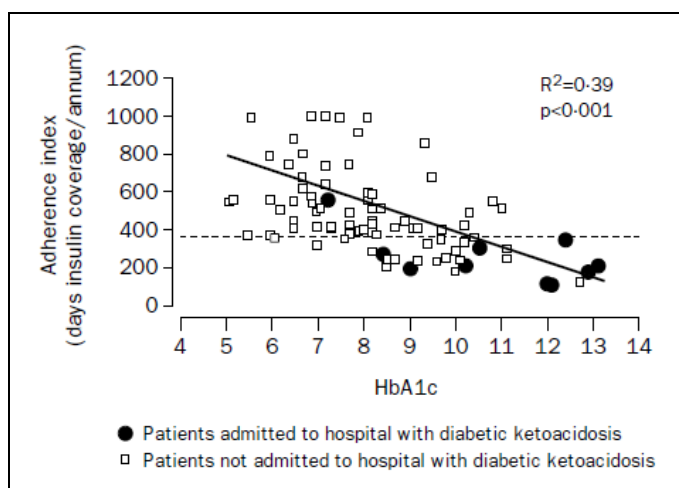
Die Adherence erfassten die WissenschaftlerInnen von der National Cheng Kung University in Tainan und vom NHI als Quotienten aus der Anzahl der laut Rezeptausstellung abgedeckten Tage und der Gesamtzahl der Tage im jeweiligen Beobachtungszeitraum. Als gut definierten

sie einen „Anteil abgedeckter Tage“ (*proportion of days covered* – PDC) von 80 % oder mehr. Die große Mehrheit, nämlich 85,5 % der PatientInnen galten demnach als therapietreu. Insgesamt wiesen 60 % der ProbandInnen mit guter Adherence gute Blutdruckwerte unter 140/90 mmHg auf. Eingeschränkte Therapietreue war hingegen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit unerwünschter Verläufe bzw. Komplikationen verbunden. Multiple logistische Regressionsanalysen nach Geschlecht, Rauchen, Alkoholgebrauch, Fettleibigkeit, Hochdruckvorgeschichte, Komorbiditäten und Anzahl von Blutdruckmitteln zeigten, dass suboptimale Adherence das Risiko pathologischer Blutdruckwerte (OR = 1,20, 1,13–1,29), von kardiovaskulär bedingten Krankenhausaufenthalten (OR = 1,43, 1,14–1,81) sowie von stationären Aufenthalten insgesamt (OR = 1,47, 1,21–1,78) signifikant erhöhte.¹⁹ Die Einnahme von zwei verschiedene Arten von Antihypertensiva steigerte im Übrigen das Risiko einer schlechten Blutdruckeinstellung (OR = 1,06, 1,01–1,11). Die Empfehlung der Autoren ist klar: „Health-care systems or disease management programs should thus aim to enhance PatientInnen’ awareness of the association between poor medication adherence and the risk of adverse health outcomes.“

Diabetes mellitus

Auf der Grundlage einer seit 1980 in der 395.000 Einwohner zählenden schottischen Stadt Tayside aufgebauten elektronischen Datenbank *Diabetes Audit and Research*, die Informationen über Klinikaufenthalte, Verschreibungen und andere diabetesbezogene Fakten enthält, führten Morris et al. (1997) eine retrospektive Kohortenstudie mit 89 PatientInnen mit juvenilem Diabetes mellitus durch, die in den Jahren 1993 und 1994 ein pädiatrisches Lehrkrankenhaus oder eine Klinik für Kinder und Jugendliche mit Diabetes aufgesucht hatten. Das Durchschnittsalter lag bei 16 Jahren (Stand.abw. 7 Jahre), die mittlere Dauer der Stoffwechselerkrankung bei 8 (Stand.abw. 4) Jahren; 45 bzw. 51 % waren männlichen und 44 bzw. 49 % weiblichen Geschlechts. Primäre Endpunkte waren die Blutzuckereinstellung gemessen am HbA1c-Wert, das Auftreten von diabetischer Ketoazidose sowie sämtliche Krankenhausaufenthalte wegen akuter Komplikationen. Im Beobachtungszeitraum von mindestens 12

Grafik 5: Lineare Regression für den Zusammenhang zwischen HbA1c) und Adherence



Quelle: Morris et al. 1997, S. 1508

Monaten – nähere Angaben etwa zur durchschnittlichen Beobachtungszeit finden sich nicht - kamen 16 bzw. 18% der 89 juvenilen DiabetikerInnen insgesamt 37 Mal ins Krankenhaus, wobei mit 36 nahezu alle stationären Aufnahmen durch akute Komplikationen im Rahmen des Diabetes mellitus erfolgten.

Die Adherence errechneten die schottischen WissenschaftlerInnen auf Grundlage der verordneten Menge als Index der Tage, an denen den PatientInnen laut Apothekendaten Insulin zur Verfügung stand. Es zeigte sich ein Zusammenhang zwischen dem Anteil bezogenen Insulins als Maß für die Adherence und der intermediären Zielvariable HbA1c, die im

¹⁹ Andere Faktoren mit negativem Einfluss auf eine Schlechte Blutdruckeinstellung sind Rauchen (OR = 1,11, 1,04–1,18), Übergewicht (OR = 1,26, 1,17–1,34) und der Charlson comorbidity index (OR = 1,04 pro Steigerung um einen Punkt, 1,01–1,09).

Durchschnitt bei weniger therapietreuen PatientInnen höher war ($R^2 = 0.39$). Der HbA1c-Wert schwankte zwischen $9,44 \pm 1,7$ für die Gruppe mit der geringsten Therapietreue über $8,98 \pm 1,5$ und $7,85 \pm 1,4$ bis zu $7,25 \pm 1,0$ für die PatientInnen mit der größten Adherence ($P = 0.001$).

Darüber hinaus verhielten sich die Krankenhausaufnahmen wegen diabetischer Ketoazidose ($p < 0.001$) und die Gesamthäufigkeit stationärer Behandlungen umgekehrt proportional zur Therapietreue ($p = 0,008$). Der Zusammenhang zwischen Krankenhausaufenthalten wegen ketoazidotischer Stoffwechselentgleisung und Adherence blieb auch nach Adjustierung nach allen anderen Variablen (Alter, Geschlecht, Body-Mass Index, Erkrankungsdauer, Rezeptierung und Darreichung) signifikant ($p < 0.001$). Die Signifikanz der Assoziation zwischen Adherence und sämtlichen akuten stationären Behandlungen aufgrund diabetesbedingter Komplikationen ($p = 0,02$) verstärkte sich sogar bei multivariater Analyse ($p = 0.008$). Insgesamt kamen 36 % der PatientInnen mit der geringsten Adherence mit diabetischer Ketoazidose ins Krankenhaus ($P = 0,0001$ im Vergleich zu PatientInnen mit größerer Therapietreue) und mit anderen Diabetes-Komplikationen ($P = 0,02$ gegenüber therapietreueren PatientInnen).

Im Rahmen einer umfassenderen Betrachtung der Analyse von Auswirkungen einer zunehmend leitliniengemäßer Behandlung von Diabetes mellitus liefert das Asheville-Projekt eher indirekte Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen Therapietreue und klinischen Ergebnissen bzw. Kosten bei DiabetikerInnen. In ihrer quasi-experimentellen Prä-Post-Längsschnittkohortenstudie untersuchte ein Forscherteam aus North Carolina die Effekte wiederholter Interventionen in Form von regelmäßigen Schulungs- und Unterstützungsprogrammen auf die Wahrnehmung empfohlener Vorsorgeuntersuchungen sowie die Einnahme von ACE-Hemmern (Cranor et al. 2003). Eingeschlossen waren insgesamt 187 zwischen März 1997 und Dezember 2001 über ihren Arbeitsplatz versicherte PatientInnen. 164 Personen dieser Kohorte standen auch für ökonomische Untergruppe und 157 sowohl für die Untersuchung klinischer als auch wirtschaftlicher Auswirkungen zur Verfügung. Primäre Endpunkte waren Änderungen des HbA1c-Wertes sowie des LDL- und HDL-Cholesterins im Serum sowie die diabetes-bedingten und die gesamten Gesundheitsausgaben im Beobachtungszeitraum.

Das Forscherteam erfasste die Einhaltung der us-amerikanischen Leitlinien für die Behandlung von Diabetes mellitus an Hand von Patientenbefragungen. Unter den insgesamt vier Indikatoren erfasste nur die Einnahme von ACE-Hemmern unmittelbar die Therapietreue der PatientInnen, allerdings besteht auch bei den anderen intermediären Variablen dieser Studie eine Korrelation zur Adherence (vgl. Brookhart et al. 2007). Es zeigte sich, dass im Zuge der wiederholten Interventionen die Wahrnehmung von HbA1c-Kontrollen um 18 % und von eingehenden Untersuchungen der Füße in den jeweils vorangegangenen sechs Monaten um 43 %, die selbständige Blutzuckermessung um 92 % und die Verwendung von ACE-Hemmern um 38 % anstiegen.

Das Asheville-Projekt zeigte eine kontinuierliche Abnahme der durchschnittlichen HbA1c-Werte zu allen Beobachtungszeitpunkten, und bei mehr als der Hälfte der ProbandInnen waren jeweils Verbesserungen der HbA1c- und Cholesterin-Werte zu verzeichnen. Zugleich stieg auch von Zwischenuntersuchung zu Zwischenuntersuchung die Zahl der PatientInnen mit optimalen HbA1c-Werten unter sieben Prozent.²⁰ Multivariate logistische Regressionsanalysen zeigten zudem, dass die PatientInnen mit hohen Ausgangswerten für HbA1c oder höheren Ausgangskosten die besten Aussichten auf eine Verbesserung des Laborparameters bzw. eine Ausgabensenkung für ihre medizinische Behandlung hatten. Dabei vollzog sich eine Ver-

²⁰ Der mittlerweile umstrittenen Wert und die erhöhte Sterblichkeit einer sehr strengen Diabetes-Einstellung soll an dieser Stelle nicht unerwähnt bleiben, gehört aber nicht zu den Kernfragen der vorliegenden Literaturstudie (vgl. z.B. ADVANCE Collaborative Group 2008 und Currie et al. 2010).

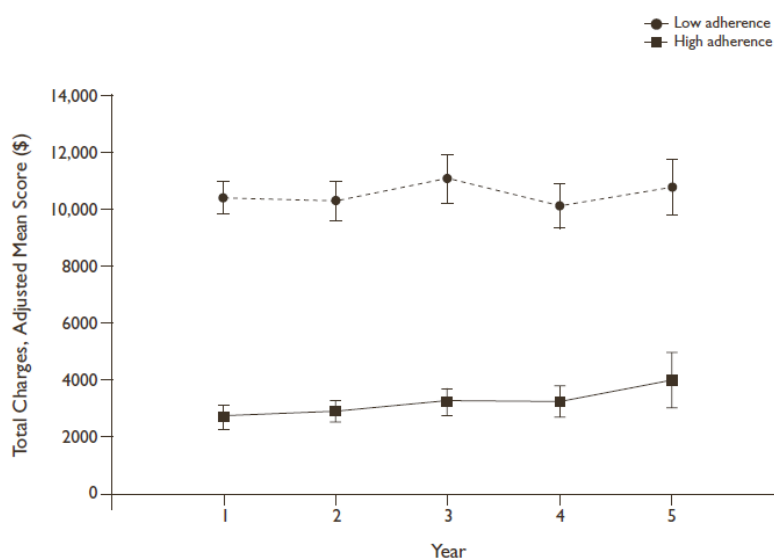
lagerung der Kosten von der ambulanten und stationären Versorgung zu Verordnungen und Rezepten. Die gesamten durchschnittlichen direkten Gesundheitsausgaben sanken im Vergleich zu den Ausgangswerten vor der ersten Intervention in der Kohorte um 1.200 auf 1.872 US\$ pro PatientIn und Jahr. Die Arbeitsunfähigkeitstage waren zumindest bei einem Arbeitgeber in jedem Jahr zwischen 1997 und 2001 rückläufig, was sich nach dessen Einschätzung in einem Produktivitätszuwachs um jährlich 18.000 US\$ niederschlug.²¹

Eine Längsschnittkohortenstudie auf Grundlage von Abrechnungsdaten einer HMO und Gesundheitsbefragungen der StudienteilnehmerInnen mit letztlich 667 über 64-jährigen PatientInnen mit Diabetes mellitus Typ untersuchte mögliche Zusammenhänge zwischen Adherence und Gesundheitsausgaben in dieser Gruppe (Balkrishnan et al. 2003). Dazu werteten sie die Abrechnungsdaten aller zwischen Ende 1996 und November 2002 bei einer Medicare HMO versicherten älteren DiabetikerInnen aus, von denen 77 % nur orale Antidiabetika, 13 % nur Insulin und 10 % sowohl Tabletten als auch Insulin einnahmen und deren jährliche Pro-Kopf-Gesundheitsausgaben zwischen 5.043,14 und 8.305,89 US\$ lagen. Primärer Endpunkt dieser Untersuchung mit fünfjähriger Beobachtungszeit waren die gesamten jährlichen Gesundheitsausgaben.

Die Adherence erfassten die ForscherInnen als *Medication Possession Ratio* (MPR), die während des Studienverlaufs bei durchschnittlich 0,71 bis 0,78 lag. Dabei waren die Schwere von Begleiterkrankungen sowie Rettungsstellenbesuche im Vorjahr des Versicherungsbeitritts waren unabhängig voneinander mit einer geringeren Adherence assoziiert. Sequenzielle Regressionsanalysen mit gemischten Modellen, Random-Effects Regressionen nach genereller und log-linearer Methode der kleinsten Quadrate und weitergehende statistische Verfahren zeigten, dass

die Therapietreue gegenüber Diabetes-Medikamenten der stärkste Prädiktor für eine Verringerung der jährlichen Gesundheitsausgaben war, die je nach Modell pro zehnpromtlicher Adherence-Verbesserung zwischen 8,6 und 28,9 lag ($P < 0,001$). Die Adherence bei der Einnahme von Diabetesmitteln erweist sich bei älteren DiabetikerInnen auch als stärkerer Kostensenker als Therapietreue gegenüber anderen Medikamenten wie Statinen. Insgesamt zeigt sich eine klare Assoziation zwischen verminderter Therapietreue gegenüber Antidiabetika und stärkerer Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen sowie höheren Ausgaben. Für die den errechneten Kosteneinsparungen zugrunde liegende Verringerung der Nutzung medizinischer Leistung durch gute Adherence liefert diese Studie allerdings keine direkten Zahlen und Belege.

Grafik 6: Durchschnittliche jährliche Gesamtausgaben bei schlechter (< 50 %) und guter Adherence (> 90 %) (in US \$)



Quelle: Balkrishnan et al. 2003, S. 2967

²¹ Dieser Gruppe gehörten 37 MitarbeiterInnen bzw. PatientInnen an.

Zwei Wissenschaftler der Universität Michigan untersuchten den Zusammenhang zwischen Therapietreue bei nicht mit Insulin behandelten Typ-II-DiabetikerInnen und Häufigkeit stationärer Aufnahmen aufgrund von Diabetesfolgen oder kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen (Lau/Nau 2004). Für ihre retrospektive Kohortenstudie an Hand von nutzten sie die Abrechnungsdaten einer großen Managed-Care-Organisation im Mittleren Westen der USA, die auch klinische und medikamentenbezogene Angaben enthält. Die 900 Versicherten, die alle Einschlusskriterien erfüllten, hatten ein Durchschnittsalter von 52 Jahren (Streuung 19 - 94 Jahre). 46 % von ihnen nahmen im ersten Studienjahr 2000 mehrere orale Antidiabetika ein, 45,0 % wenigstens einen verschreibungspflichtigen Lipid-Senker und 57,3 % ein Blutdruckmedikament. Die Studie erfasst den Zeitraum zwischen vom 1. Januar 2000 bis zum dem 31. Dezember 2001 und erlaubt somit einen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren.

Die Adherence ermittelte das Forscherteam aus Michigan als *Medication-Possession-Ratio* (MPR), also den Anteil an Tagen, an denen den PatientInnen laut Rezepteinlösung Arzneimittel zur Verfügung standen, am gesamten erfassten Zeitraum. Therapietreue definierten sie dabei bei einer MPR von 80 % oder darüber. Nach diesem Kriterium erfüllten im Jahr 2000 28,8 der ProbandInnen nicht die Adherence-Bedingungen für Diabetesmedikamente, bei Blutdruck und Fett senkenden Mitteln lag die Nicht-Adherence bei 18,8 bzw. 26,9 %.

Tabelle 5: Anteil stationär behandelter Versicherter nach Adherence im vorangegangenen Jahr

	2000 adherence scores (MPR %)*				
	100	99 to 80	79 to 60	59 to 40	<40
n	220	421	165	67	27
2001 hospitalization†	4.1	5.2	10.3	11.9	14.8

Data are percentages. *Adherence scores are defined by the MPR in percentages; †hospitalization due to diabetes or cardiovascular causes: $\chi^2 = 10.40$; $P = 0.01$.

Quelle: Lau/Nau. 2004, S.

Im Hinblick auf die klinischen Ergebnisse stellten die Forscher aus Michigan fest, dass sich Typ-II-DiabetikerInnen, die im Lauf des ersten Jahres weniger als 80 % der verordneten Diabetesmedikamente einnahmen, einem größeren Risiko aussetzten, im Folgejahr ins Krankenhaus zu kommen.

Allerdings erhöhte nur mangelnde Therapietreue gegenüber oralen Antidiabetika das Risiko einer stationären Behandlung im folgenden Jahr (OR 2.53; 95 % KI 1.38-4.64); bei Blutdruckmitteln und Lipidsenkern bestand hingegen kein signifikanter Zusammenhang zur Wahrscheinlichkeit von Krankenhausaufnahmen. Mittels multivariater logistischer Regressionsanalyse kontrollierten die Wissenschaftler auch nach vorangegangenen stationären Aufnahmen im Jahr 2000, Alter, Geschlecht, Anzahl von Diabetesmedikamenten und dem Charlson-Komorbiditäts-Index.

Ho et al. (2006a) gingen in einer weiteren retrospektiven Kohortenstudie unter Verwendung des Diabetes-Registers der Managed-Care-Organisation Kaiser Permanente of Colorado (KPOC) der Frage nach, ob bei DiabetikerInnen ein Zusammenhang zwischen der Therapietreue gegenüber oralen Blutzuckersenkern, Antihypertensiva sowie Statinen und dem klinischen Verlauf nachzuweisen war. Als Messgröße zur Erfassung der Adherence errechneten sie an Hand der eingelösten Rezepte das Verhältnis zwischen Tagesdosen und Anzahl der Tage im Beobachtungszeitraum. Primäre Endpunkte waren die Gesamtzahl der stationären Aufnahmen und die Mortalität unabhängig von deren jeweiligen Ursachen.

Von den insgesamt 11.532 eingeschlossenen DiabetikerInnen hatten 20,4 % einen diätetisch einzustellenden Diabetes, 9,7 % nahmen nur Insulin, 57,0 % nur Zuckertabletten, und 13,0 % Insulin plus orale Antidiabetika. Die Forscher bezogen alle geeigneten PatientInnen in die Studie ein, die zwischen dem 17.09.2002 und dem 31.12.2003 bei KPOC versichert waren; die Erfassung der Adherence erfolgte während des gesamten Jahres 2003 und die Messung der klinischen Ergebnisse zwischen dem 01.01.2004 und dem 30.04.2005.

Zunächst zeigte sich, dass die Therapietreue bei 2.456 bzw. 21,3 % der DiabetikerInnen mit weniger als 80 % eingelösten Tagesdosen zu wünschen übrig ließ; die nicht-adhärenenten Personen waren eher jüngeren Alters und hatten weniger Begleiterkrankungen. Bei den wesentlichen Laborparametern wiesen die wenig therapietreuen ProbandInnen höhere HbA1c-, Blutdruck- und LDL-Werte auf. Berechnungen ohne Adjustierung zeigten sowohl einen höheren Anteil stationärer Behandlungen (23,2 % gegenüber 19,2 %, $P < 0,001$) als auch eine höhere Sterblichkeit (5,9 % vs. 4,0 %, $P < 0,001$) der nicht-adhärenenten Personen

Multivariable Regressionsanalysen zeigten zudem, dass eingeschränkte Therapietreue signifikant mit einem größeren Risiko stationärer Behandlungen (Odds Ratio (OR) 1,58; 95 % KI 1,38-1,81; $P < 0,001$) und erhöhter Mortalität (OR 1,81; 95% KI 1,46-2,23; $P < 0,001$) assoziiert war. Über den bloßen Vergleich zwischen therapietreuen und nicht therapietreuen PatientInnen hinaus ließ sich ein kontinuierlicher Zusammenhang zwischen Adherence und klinischem Verlauf erkennen. Eine 25-prozentige Verbesserung der Adherence führte jeweils zur Senkung von Blutdruck-, -fett- und -zuckerwerten sowie zu einem Rückgang der stationären Behandlungen und der Sterblichkeit um quantifizierbare Größenordnungen.

Über die dargestellten signifikant unterschiedlichen Outcomes zwischen guten (mehr als 80 % der verordneten Tagesdosen) und weniger bzw. eingeschränkt therapietreuen Personen der beobachteten Kohorte hinaus stellten die Forscher insgesamt eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Adherence und den klinischen Ergebnissen fest. So war für pro 25-prozentiger Adherence-Verbesserung gegenüber einer antihypertensiven Therapie die Senkung der durchschnittlichen systolischen um 1,0 mmHg (95 % KI $-1,5 - -0,6$ mmHg) und der mittlere diastolischen Blutdruckwerte um 1,2 mmHg (95 % KI $-1,4 - -0,9$ mmHg) zu beobachten, Analog stellten sie pro 25-prozentiger Verbesserung der Therapietreue bei der Einnahme von oralen Antidiabetika und von Statinen eine durchschnittliche HbA1c-Senkung um 0,05 % (95 % KI, $-0,08$ % to $-0,01$ %) und einen Rückgang der LDL-C-Werte um 3,8 mg/dl bzw. 0,10 mmol/l (95 % KI $-4,5$ to $-3,0$ mg/dL [$-0,12$ to $0,08$ mmol/L]). Und schließlich führte eine 25-prozentige Steigerung der medikamentösen Therapietreue zur signifikanten Verringerung der Gesamtzahl der stationären Aufnahmen (OR 0,83; 95 % KI 0,79-0,88; $P < 0,01$) und der Gesamtsterblichkeit (OR 0,75; 95 % KI 0,68-0,83; $P < 0,01$).

Mahoney (2005) veröffentlichte erste Ergebnisse einer Umstellung der arbeitgeberfinanzierten Krankenversicherungsbedingungen für chronische kranke MitarbeiterInnen des amerikanischen Frankiermaschinen-Herstellers Pitney Bowes. Auslöser war die Beobachtung, dass im Jahr 2000 die Behandlungskosten der Angestellten um 13 % und damit überdurchschnittlich gestiegen waren. Es gab Hinweise auf einen wachsenden Anteil chronisch kranker MitarbeiterInnen, denn „normale KostenverursacherInnen“ (400-700 US\$ pro Jahr) rutschten vermehrt in die teure Gruppe, die jährlich Gesundheitsausgaben von mehr als 10.000 US\$ verursachten. Mögliche Ursache dafür war das dreigliedrige Zuzahlungssystem der Krankenversicherungsverträge, wo die Pitney-Bowes-MitarbeiterInnen für Generika 10 %, für ausgewählte Markenmedikamente 25 % und für andere Produkte 45 % des Preises aus der eigenen Tasche bezahlen mussten. Daraufhin reduzierte Pitney Bowes für chronisch kranke Beschäftigte sämtliche Arzneimittelzuzahlungen auf 10 % der Kosten, was einer durchschnittlichen Entlastung um 50 % und in etlichen Fällen um bis zu 80 % der Zuzahlungen bedeutete. Im weiteren Verlauf ließ das Unternehmen die Therapietreue sowie mögliche klinische Ergebnisse für diese Beschäftigten und insbesondere für DiabetikerInnen untersuchen. Eine Angabe über die Zahl der betroffenen Mitarbeiter findet sich nicht; bei einer Prävalenzrate bei Erwachsenen von 7,8 % (Fitch et al. 2008, S. 6) wäre bei einer Gesamtmitarbeiterzahl von 35.000 Beschäftigten von 2.730 DiabetikerInnen bei der Firma auszugehen.

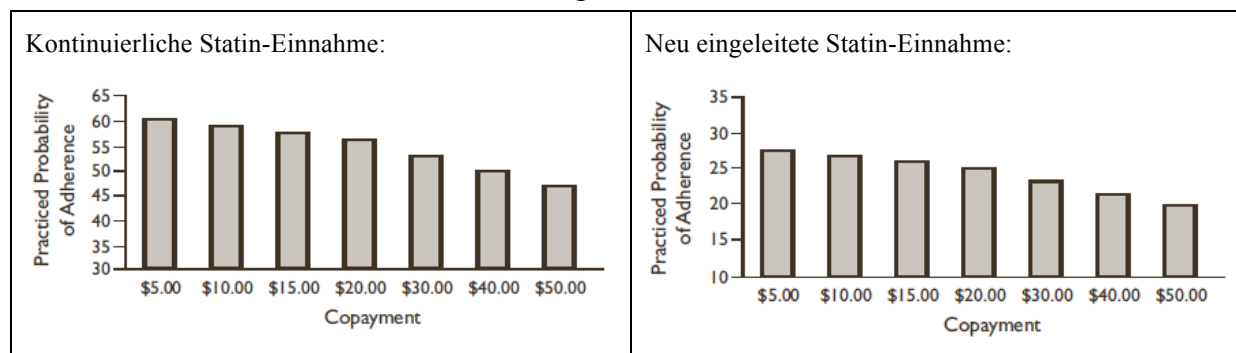
Bereits in den ersten beiden Jahren nach dieser Änderung stellte sich heraus, dass der Anteil der Angestellten mit suboptimaler Insulin-Adherence im Vergleich zum vorangehenden Jahr um zwei Drittel zurückging. Außerdem bestätigte sich der Verdacht, dass die Wahrschein-

lichkeit, in die teuerste Versichertengruppe zu rutschen, bei den Personen am größten war, die weniger als ein Drittel der verordneten Diabetesmedikamente einlösten. Besonders ausgeprägt war die verbesserte Therapietreue bei MitarbeiterInnen mit einer festen oralen antidiabetischen Kombinationstherapie, denn dort stieg die Adherence von 9 auf 22 %. Die Nutzung von Verfahren zur Selbsttestung des Blutzuckerspiegels verdoppelte sich nahezu von 28 auf 55 % der Beschäftigten mit Diabetes mellitus. Schließlich war ein drastischer Rückgang der Notfallbehandlungen dieser Mitarbeitergruppe um 26 % zu verzeichnen, während die stationären Aufnahmen leicht anstiegen, was der Autor mit dem zunehmenden Alter der Belegschaft erklärt.

Zwar gab es im Beobachtungszeitraum einen geringen Anstieg der gesamten jährlichen Versicherungskosten für Arzneimittel, der sich aus der Kombination von umfassenderer Kostenübernahme und vermehrter Nutzung ergibt, sanken die Arzneimittelausgaben für MitarbeiterInnen mit Diabetes um 7 % und deren gesamte direkte Gesundheitsausgaben um 6 %, was der Autor vorwiegend mit der verbesserten Adherence der chronisch kranken Beschäftigten in Folge verminderter Zuzahlungen erklärt. Insgesamt war der Anstieg der Gesamtausgaben pro Versichertem/r deutlich verlangsamt und lag im Jahr 2003 mit etwa 4.000 US\$ unter dem Durchschnittswert vergleichbarer Betriebe von 6.500 US\$.

Bedeutsame Modellrechnungen zum Einfluss von Zuzahlungen für Blutfettsenker vom Statintyp den klinischen Verlauf und die damit verbundenen Kosten veröffentlichten Teresa Gibson und ihre KollegInnen (2006). Im Rahmen ihrer Analyse der Effekte von Selbstbeteiligungen in Managed-Care-Verträgen gehen nicht nur dem Zusammenhang zwischen Zuzahlungen auf die Adherence nach, sondern auch den Auswirkungen auf die Nutzung von Gesundheitsleistungen und den Gesundheitsausgaben. Mit finanzieller Unterstützung des Pharmaunternehmens Pfizer führte das Forscherteam der privaten Beratungsfirma Thomson Medstat eine retrospektive Beobachtungsstudie durch. Dazu verwendeten sie die Medstat MarketScan Datenbank, die Informationen von 6 Millionen über ihren Arbeitgeber versicherten US-BürgerInnen enthält. Auf Grundlage ausgewählter ärztlicher und Apothekenabrechnungen ermittelten sie für insgesamt 117.366 zwischen 2000 und 2003 fortlaufend Versicherte - 24.113 neu und 93.253 fortgesetzt mit Statin behandelte Personen - zweistufige residuale Inklusionsmodelle zur Erfassung des Zusammenhangs zwischen Zuzahlungen und Adherence bzw. zwischen Adherence und Inanspruchnahme sowie Kosten. Endpunkte waren Praxis- und Rettungsstellenbesuche, stationäre Behandlungen insgesamt und KHK-bedingte Krankenhausaufenthalte, ambulante Arzneimittelausgaben sowie die gesamten Gesundheitsausgaben (ambulant und stationär) als Summe sämtlicher Kostenerstattungen, Patientenzuzahlungen und anderer Versicherungsausgaben.

Grafik 7: Geschätzter Effekt von Zuzahlungen auf die Statin-Adherence



Quelle: Gibson et al. 2006, S. SP16f

Die Adherence gegenüber Statinen ermittelten die US-ForscherInnen über anderthalb Jahre zwischen Juli 2001 und Dezember 2002 als Anteil der Therapietage, an denen den Versicherten laut Rezepteinlösung die verordneten Medikamente zur Verfügung standen (*Medication Possession Ratio*, MPR). Von Ansatz her gingen sie davon aus, dass Medikamentenzuzahlungen die Adherence verschlechtern und eine größere Häufigkeit von behandlungsbedürftigen Komplikationen, aber auch höhere Kosten für verordnete Arzneimittel nach sich ziehen würden. In der Tat zeigte die Analyse der Versichertendaten einen prinzipiell linearen Zusammenhang zwischen Zuzahlungen für Statinen und Therapietreue: Je 10 US\$ höherer Zuzahlung ergab sich bei neu mit Statinen behandelten Versicherten eine um 8,9 % ($P < 0,01$) geringere Wahrscheinlichkeit therapietreuen Verhaltens, was einem Rückgang der Adherence-Wahrscheinlichkeit um 1,8 Prozentpunkte entspricht; bei kontinuierlichen StatinnutzerInnen lagen die Verminderung der Risikowahrscheinlichkeit sogar bei 11,9 % ($P < 0,01$) und der Rückgang der Adherence-Wahrscheinlichkeit bei drei Prozentpunkten. Bei dauerhaft mit Lipidsenkern vom Statintyp behandelten, therapietreuen Personen blieben die Kosten unverändert, aber es kam zu einer geringeren Anzahl unerwünschter Ereignisse wie Rettungsstellenbehandlungen, stationären Aufnahmen und KHK-bedingten Krankenhausbehandlungen. Insgesamt überwogen die zusätzlichen Ausgaben für vermeidbare kardiovaskuläre Ereignisse bei Weitem die durch mangelnde Adherence eingesparten Arzneimittelkosten.

Ein Forscherteam der privaten, Arbeitgeber gestützten Beratungsfirma Abt Associates und des Insulinhersteller Novo Nordisk führte Anfang der 2000er Jahre eine retrospektive Längsschnittstudie mit Intervention und Prä-Post-Vergleich durch (Chan Lee et al. 2006). Dazu verwendete es integrierte Arzt- und Medikamentenabrechnungen der Datenbank PharMetrics mit den entsprechenden Informationen von 57 Managed-Care-Programmen in den USA. Bei der Suche nach solchen PatientInnen mit insulinabhängigem Diabetes mellitus Typ II, bei denen zwischen Juli 2001 und Dezember 2002 die Umstellung von der konventionellen Injektion von Human- oder Analoginsulin auf einen befüllten Insulin-Pen erfolgt war, konnten die Wissenschaftler 1.156 Personen ausmachen, die sie in die Studie einschlossen. Das Durchschnittsalter betrug 45,4 Jahre mit einer Standardabweichung von 13,7 Jahren, 53,8 % waren männlich, 595 bzw. 51,5 % verwendeten zuvor Human- und 561 bzw. 48,5 % Analoginsulin.

Die Adherence erfassten die US-ForscherInnen an Hand der Medication-Possession-Ratio (MPR) und definierten Therapietreue ab einer MPR von 80 % und mehr. Der gesamte Studienzeitraum erstreckte sich vom 1.1.2001 bis zum 30.4.2005, die Beobachtung der relevanten Indikatoren begann mit einem Indexdatum nach Umstellung auf einen Pen bis zum Studienende. Endpunkte dieser Studie waren neben der Compliance behandlungsbedürftige und somit abrechnungsrelevante hypoglykämische Ereignisse, das Verhältnis zwischen Adherence und hypoglykämischen Episoden sowie die gesamten, die mit Unterzuckerung und die gesamten diabetesassoziierten Behandlungskosten.

Nach der Umstellung auf einen Insulin-Pen waren eine signifikante Verbesserung der Adherence festzustellen (62 % \nearrow 69 %; $P < 0,01$) sowie ein ebenfalls signifikanter Anstieg des Anteils therapietreuer PatientInnen (54,6 % bzw. 36,1 %, $P < 0,01$). Zugleich sanken die Wahrscheinlichkeit hypoglykämischer Ereignisse nach der Umstellung auf einen Insulin-Pen insgesamt signifikant (OR = 0,50; 95% CI, 0,37-0,68; $P < 0,05$) und die Inzidenz von Hypoglykämien bei sehr therapietreuen Personen sogar um zwei Drittel (Inzidenzrate = 0,35; 95 % KI, 0,11-0,81; $P < 0,05$). Auch Häufigkeit von hypoglykämiebedingten Rettungsstellen (OR = 0,44; 95% KI, 0,21-0,92; $P < 0,05$) und Arztbesuchen (OR = 0,39; 95% CI, 0,24-0,64; $P < 0,05$) ging signifikant zurück, während Krankenhausaufnahmen und ambulante Praxiskontakte wegen Unterzuckerung nahezu unverändert blieben. Die jährlichen, durch Hypoglykämien verursachten Kosten verringerten sich um 788 US\$ pro PatientIn (von 1.415 auf 627 US\$; $P < 0,01$), was vorrangig auf rückläufige stationäre Behandlungskosten zurückzuführen war (von 857 US\$ auf 288 US\$; $P < 0,01$).

Die diabetesbedingten jährlichen Pro-Kopf-Ausgaben gingen um 6,8 % bzw. 600 US\$ von 8.827 auf 8.227 US\$ ($P < 0,01$) und die durchschnittlichen ursachenunabhängigen Pro-Kopf-Gesamtjahresausgaben um 9,3 % bzw. 1.590 US\$ von 16,359 auf 14,769 US\$ ($P < 0,01$) zurück. Insgesamt war damit die Umstellung von der herkömmlichen Insulinapplikation auf befüllte Pens mit verbessertem Einnahmeverhalten, einer verringerten Anzahl von Krankenversicherungsabrechnungen wegen Unterzuckerung, weniger Rettungsstellen- und Arztbesuchen und niedrigeren jährlichen Behandlungskosten verbunden.

Ho et al. (2006c) nutzten die Daten der HMO Kaiser Permanente im US-Bundesstaat Colorado (KPCO) für eine retrospektive Kohortenstudie mit 3.998 DiabetikerInnen, die zudem an ischämischer Herzkrankheit litten. Dabei untersuchten Sie bei dieser Patientengruppe die Therapietreue bei der Einnahme von ACE-Hemmern oder Angiotensin antagonistischen, β -Blockern sowie Statinen und suchten nach Assoziationen zwischen Adherence und Gesamtsterblichkeit. Dafür erfassten sie zwischen dem 1. Januar und dem 31. Dezember 2003 das Einnahmeverhalten an Hand des Anteils der durch eingelöste Rezepte abgedeckten Tage im gesamten Beobachtungszeitraum; die klinischen Ergebnisse erhoben sie zwischen dem 01.01.2004 und dem 30.04.2005.

92,8 % der PatientInnen in dieser Kohorte nahmen wenigstens ein kardioprotektives Medikament ein, 78,6 % von ihnen sogar mindestens zwei und 38,7 % leitliniengemäß alle drei Substanzen. 80,3 % galten als therapietreu, da sie mindestens 80 % der verordneten Arzneimittel einnahmen. Die Einnahme von mindestens einem kardialen Medikament vermindert die unadjustierten Mortalitätsraten gegenüber völliger Therapieverweigerung von 11,5 auf 7,9 % ($p = 0,03$). Auch bei multivariater logistischer Regressionsanalyse war das Sterberisiko derjenigen DiabetikerInnen mit KHK bei der Einnahme von mindestens einem Medikament niedriger (OR 0,65; 95 % KI 0,43–0,99), und auch in Cox Modellen war das Sterblichkeitsrisiko der PatientInnen mit mindestens einem kardioprotektiven Medikament während des Beobachtungszeitraums signifikant geringer (HR 0,67; 95 % CI 0,46–0,97).

In Bezug auf die zentrale Fragestellung dieser Literaturrecherche konnten die Forscher einen Zusammenhang zwischen guter Adherence und niedrigerer nicht-adjustierter Sterblichkeit gegenüber schlechter Adherence aufzeigen (6,7 % vs. 12,1 %; $p < 0,01$). Dieser Effekt bestätigte sich auch in multivariaten Analysen (OR 0,52; 95 % CI 0,39–0,69) und in Cox-Modell-Berechnungen (HR 0,53; 95 % KI 0,41 - 0,68).

In Einzelanalysen für die verschiedenen Arzneimittelgruppen war ebenfalls eine positive Korrelation zwischen guter Adherence gegenüber Statinen (OR 0,59; 95% CI 0,42–0,87) und ACE-Hemmern (OR 0,55; 95 % KI 0,38 - 0,78) und niedrigerer Mortalität festzustellen. Eine entsprechende Tendenz bestand auch für Therapietreue gegenüber β -Blockern, aber die geringere Sterblichkeit war statistisch nicht signifikant (OR 0,86; 95 % KI 0,61 - 1,22).

Yelena Rozenfeld und KollegInnen (2008) führten an Hand der Daten der HMO Providence Primary Care Research Network in Oregon eine retrospektive Beobachtungsstudie mit zunächst 2.741 DiabetikerInnen (Durchschnittsalter 54 Jahre) durch, die zwischen dem 31.01.2001 und dem 31.12.2004 erstmalig oder nach mindestens halbjähriger Unterbrechung eine orale antidiabetische Therapie mit Metformin, Sulfonylharnstoffen, Thiazolidinen, α -Glucosidasehemmern und/oder Meglitinide aufnahmen. Der Beobachtungszeitraum betrug jeweils zwölf Monate, primäre Endpunkte waren die HbA1c-Werte. Allerdings erfüllten dafür nur 249 Personen die erforderlichen Bedingungen für den Studieneinschluss, weil die ausgewerteten Behandlungs- und Arzneimittelabrechnungen nur für weniger als ein Zehntel der DiabetikerInnen mit neu eingeleiteter oraler Therapie überhaupt HbA1c-Werte vorlagen.

Die Therapietreue ermittelten die Forscher aus dem Quotienten aus der Summe der eingelösten verordneten Tagesdosen und der Anzahl der Behandlungstage. Die mittlere Adherence lag bei 81 % und 65 % dieser Gruppe erwiesen sich mit mehr als 80 % eingenommenen Tagesdo-

sen als therapietreu, wobei die Adherence mit Alter und Begleiterkrankungen korrelierte. Ausgehend von einem durchschnittlichen HbA1c-Ausgangswert von 8,0 % zeigte sich eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen Therapietreue und glykosyliertem Hämoglobin, denn mit jeder 10-prozentigen Steigerung der Adherence sank der durchschnittliche HbA1c-Wert um 0,1 Prozentpunkte ($P = 0,0004$). Multivariate Analysen ergaben im Übrigen, dass dieser Zusammenhang bei Metformin am stärksten ausgeprägt war. Allerdings sind bei der Interpretation dieser Ergebnisse zwei Aspekte zu bedenken: Erstens erfasst dieses Studiendesign keine klinischen Outcomes im eigentlichen Sinne, sondern nur einen Laborparameter, der indes als Prädiktor für den klinischen Verlauf gilt. Einschränkend ist dazu aber zweitens anzumerken, dass in jüngerer Zeit erhebliche Zweifel an der lange geltenden Vorstellung aufgekomen sind, die möglichst weitgehende Senkung des glykolysierten Hb-Anteils bis auf das Niveau von Personen ohne Diabeteserkrankung sei erstrebenswert und würde sich positiv auf den Verlauf auswirken.

Eine Querschnittstudie aus Israel erfasste zwar nicht unmittelbar das klinische Outcome, dafür aber die Auswirkungen der Compliance auf die wirksame Verminderung anerkannter Risikofaktoren bei DiabetikerInnen (Elis et al. 2008). Dafür untersuchten die Forscher aus Kfar Saba und Tel Aviv für das gesamte Jahr 2005 die Daten von insgesamt 41.936 über 20-jährigen DiabetikerInnen aus der Datenbank des Maccabi Healthcare Service,²² der zweitgrößten HMO des Landes. Die 21.607 Männer und 20.329 Frauen wiesen ein Durchschnittsalter von 61 (± 12) bzw. 63 (± 12) Jahren auf.

Zielgrößen waren allgemein anerkannte, von Fachgesellschaften²³ empfohlene Richtwerte zur Sekundärprävention von kardiovaskulären Komplikationen bei DiabetikerInnen, nämlich ein HbA1c-Wert unter 7.0 und ein LDL-Cholesterin-Wert unter 100 mg/dl sowie Blutdruckwerte unter 130/85 mmHg. Die Adherence erfassten die israelischen Forscher an Hand eingereicherter Rezepte und definierten gute Therapietreue ab einer 80-prozentigen Einlösungsrate bei Verordnungen für Medikamente zur Behandlung von Diabetes mellitus, Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen. Dabei zeigte sich, dass nur 5.392 oder 13 % der PatientInnen alle drei Zielwerte, 12.794 oder 30 % die für HbA1c und Blutdruck, 10.332 bzw. 25 % optimale Werte für HbA1c und LDL-Cholesterin sowie 8.529 oder 20 % für Blutdruck und LDL-Cholesterin erreichten.

Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen Adherence und Risikofaktorreduzierung errechneten die Forscher, dass 14 % der therapietreuen und 9 % der nicht therapietreuen DiabetikerInnen optimale Werte für HbA1c, Blutdruck und Blutfette erreichten ($P = 0,0001$). Der direkte Vergleich der Untergruppen mit guter und mit eingeschränkter Adherence zeigte, dass der Anteil der mit allen drei Arzneimittelgruppen behandelten therapietreuen Patienten, die optimalen Zielwerte für alle drei Parameter erreichten, mit zwei Drittel (67 %) doppelt so groß war wie bei entsprechend therapierten, aber weniger adhärenenten DiabetikerInnen (33 %; $P = 0,0001$). Auch wenn diese Studie nur intermediäre und nicht unmittelbar klinische Outcomes erfasst, lässt der gut belegte Zusammenhang zwischen den hier betrachteten Risikofaktoren und kardiovaskulären Komplikationen bei DiabetikerInnen den indirekten Schluss zu,

²² Voraussetzung war allerdings das Vorliegen von Laborwerten zu allen drei Studienparametern und über den Erfassungszeitraum, was bei mehr als einem Drittel der Patienten nicht der Fall war und die Gesamtzahl von 69.553 auf 44.096 verringerte. Durch Ableben oder Ausscheiden aus der HMO-Versicherung fielen weitere 2.160 (= 3 %) der PatientInnen aus der ursprünglichen Kohorte.

Bei Behandlungsbeginn vor dem 31.12.2004 erstreckte sich der Beobachtungszeitraum der alle Kriterien erfüllenden DiabetikerInnen auf das gesamte Jahr 2005 (1.1.-31.12.2005), bei bei solchen bei späterem Versicherungseintritt bzw. bei späterer Therapieaufnahme auf auf die verbleibende Zeit zwischen Einstieg und dem 31.12.2005.

²³ American Diabetes Association: <http://www.diabetes.org>.

dass Adherence über eine Verminderung des Risikoprofils auch den klinischen Verlauf und das Überleben verbessert.

Im Rahmen des Asheville-Projekts, einer Langzeiterhebung über klinische und wirtschaftliche Folgen eines gemeindebasierten Apothekenprogramms für DiabetikerInnen führten Barry Bunting und KollegInnen (2008) eine quasi-experimentelle, Prä-Post-Interventions-Längsschnittstudie durch, um die Auswirkungen von reduzierten Zuzahlungen und Schulungsprogrammen zur kardio- und zerebrovaskulären Risikominderung zu erfassen. Bei insgesamt 1.185 PatientInnen mit Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen - 620 in der Kohorte zur Erfassung finanzieller und 565 in der klinischen Kohorte - untersuchten sie zwischen Anfang 2000 und Ende 2005 sechs Jahre lang intermediäre Gesundheitsparameter wie Blutdruck- und -fettwerte, die Häufigkeit kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse und die dadurch anfallenden Kosten.

Die Adherence erfassten die Forscher aus Asheville nicht direkt, sondern leiteten sie aus der während des sechsjährigen Beobachtungszeitraums auf das Dreifache gestiegenen Inanspruchnahme kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Medikamente ab. Gleichzeitig beobachteten die ForscherInnen einen Rückgang des durchschnittlichen systolischen von 137,3 auf 126,3 mmHg und des diastolischen Blutdrucks von 82,6 auf 77,8 mmHg; der Anteil der PatientInnen, die Blutdruckwerte im Zielbereich aufwiesen, stieg von 40,2 auf 67,4 % und der von solchen mit LDL-Werten im Zielbereich von 49,9 % auf 74,6 %. Ebenso sanken der durchschnittliche LDL-Cholesterinwert von 127,2 auf 108,3 mg/dl, das durchschnittliche Gesamt-Cholesterin von 211,4 auf 184,3 mg/dl, die mittleren Werte für Triglyzeride von 192,8 auf 154,4 mg/dl und für HDL-Cholesterin minimal von 48 auf 46,6 mg/dl.

Im Hinblick auf die entscheidende Frage der klinischen Ergebnisse verbesserter Therapie ging die Gesamtrate kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse von 77/1.000 Personenjahre in der präinterventionellen Phase fast um die Hälfte auf 38/1.000 Personenjahre zurück. Während der sechsjährigen Beobachtungsphase waren eine 53-prozentige Verringerung des Risikos kardio- oder zerebrovaskulärer Ereignisse und ein über 50-prozentiger Rückgang komplikationsbedingter Rettungsstellen oder Krankenhausbesuche zu verzeichnen. Gleichzeitig sanken die Durchschnittskosten pro kardio- oder zerebrovaskulärem Ereignis von historischen 14.343 auf 9.931 US\$. Insgesamt verringerten sich damit die komplikationsbezogenen Gesundheitsausgaben um 46,5 % und der Anteil der Behandlungskosten für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse an den gesamten medizinischen Kosten von 30,6 auf 19 %.

Fung et al. (2010) veröffentlichten kürzlich eine nicht-randomisierte Kohortenstudie auf Grundlage von Parallelauswertungen medikamentenbezogener Krankenversicherungsdaten von insgesamt 28.780 DiabetikerInnen über 65 Jahren, die in einem integrierten *Medicare Advantage Prescription Drug* Programm der öffentlichen Kasse für ältere US-BürgerInnen versichert waren. Für 16.654 dieser Personen bestand nach dem so genannten Part D Programm eine Deckungslücke zwischen 2.250 US\$ bei den Arzneimittelkosten und von 3.600 US\$ bei den gesamten Selbstbeteiligungen, bei den übrigen 12.126 hingegen voller Versicherungsschutz. Die Forscher berücksichtigten alle Medicare-Versicherten, die zwischen dem 1. Januar 2005 und dem 31. Dezember 2006 eingetretenen Personen mit Diabetes mellitus und mindestens einmaliger Einlösung eines Rezepts für ein orales Antidiabetikum, um für diese Kohorte mittels „one-part general linear models“ und logarithmisch transformierter Ausgaben die beiden Endpunkte, nämlich die gesamte Medikamentenausgaben und Zuzahlungen für Part-D Arzneimittel, zu ermitteln.

Die Adherence erfassten Fung und KollegInnen an Hand der Verschreibungsdaten als Anteil der Tage mit vorhandener Medikation (PDC) und definierten eine Versorgung über mindestens 80 % der pro Monat oder Jahr erfassten Tage als Therapietreue. Dabei zeigte sich zunächst, dass die Adherence gegenüber oralen Antidiabetika (Odds Ratio = 0,83, KI: 0,79 -

0,88), Antihypertensiva (OR = 0,78, KI: 0,74, 0,83) und Fettsenkern (OR = 0,60, KI: 0,65 - 0,73) bei Versicherten mit Deckungslücke niedriger war als bei solchen ohne entsprechend höhere Eigenbeteiligungen. Während die gesamten Arzneimittelausgaben bei Personen mit Deckungslücke 3 % (95 %, KI 1 - 4 %) und 4 % (KI 1 - 6 %) niedriger waren als bei solchen mit vollständiger Kostenübernahme für alle Medikamente bzw. zumindest für Generika. Dafür lagen die jährlichen Selbstbeteiligungen bei Medicare-Versicherten mit Deckungslücke um 14 % (KI: 10 - 17 %) über denen von Versicherten mit voller Kostenübernahme für Generika, wobei die Adherence bei diesen beiden Gruppen ähnlich war. Insgesamt waren Kostenübernahmelücken mit deutlich höheren Zuzahlungsbelastungen für die Versicherten und mit geringgradig verringerten Gesamtausgaben für Arzneimittel verbunden, die teilweise durch deren schlechtere Therapietreue erklärbar ist.

Im Juli 2010 publizierte eine Arbeitsgruppe aus dem Mittleren Westen der USA eine retrospektive Kohortenstudie auf Grundlage der MEDSTAT MarketScan Research Datenbanken mit insgesamt 108.592 PatientInnen mit einem monotherapierten²⁴ Diabetes Mellitus Typ II (Hansen et al. 2010). Die Studienpopulation war zwischen 18 und 90 Jahren alt, hatte ein Durchschnittsalter von 63 Jahren, musste in den drei Jahren zwischen 2003 und 2005 durchgehend krankenversichert sein und mindestens zwei ambulante oder mindestens eine stationäre Leistung in Anspruch genommen haben. Der Beobachtungszeitraum umfasste die Jahre 2004 und 2005 und erstreckte sich somit auf zwei Kalenderjahre. Endpunkte waren die gesamten, unabhängig von der Art der Erkrankungen angefallenen sowie die gesamten Diabetes-spezifischen Gesundheitsausgaben, die sich aus den von der Krankenkasse übernommenen stationären, ambulanten und Arzneimittelkosten sowie den angefallenen Selbstbeteiligungen zusammensetzten.

Die Adherence errechneten die US-Forscher für beide Jahre als modifizierte Medication-Possession-Ratio als Quotient aus dem Anteil der gesamten Medikamententagesdosen und der Anzahl der Tage im Beobachtungszeitraum. PatientInnen mit einer Adherence-Ratio von mindestens 80 % galten als therapietreu, während für die Auswertung Adherence-Werte unter 80 % als nicht-therapietreu galten; die mittlere Adherence-Rate lag zwischen 61,3 und 73,8 %.

Bei Adjustierung nach demografischen Charakteristika, Art und Umfang der Krankenversicherung und Begleiterkrankungen lagen die jährlichen krankheitsunabhängigen gesamten Gesundheitsausgaben für therapietreue PatientInnen bei 12.412 und für solche mit eingeschränkter Adherence bei 13.258 US\$, was einer Differenz von 846 US\$ [95 % KI, 747 – 945 US\$] entspricht. Mangelnde Adherence führte bei Metformin-behandelten DiabetikerInnen zu 336 (95 % KI, 216 – 456 US\$), bei Pioglitazon-behandelten zu 1.140 (95 % KI, 793 – 1,486 US\$) und bei Sulfonylharnstoff-therapierten PatientInnen zu 1.509 US\$ (95 % KI, 1,339 – 1,679 US\$) höheren Gesamtgesundheitsausgaben. Im Vergleich zu Metformin bestand somit bei Sulfonylharnstoffen und Pioglitazon ein größerer Adherence-bedingter Unterschied bei den krankheitsunabhängigen Ausgaben ($P < 0,05$).

Bei den jährlichen Diabetes-bedingten Kosten machte die Differenz zwischen therapietreuen und weniger therapietreuen PatientInnen mit 2.230 gegenüber 2.284 US\$ nur 55 US\$ aus [95 % KI, 33 – 77 US\$]. Während eingeschränkt therapietreue DiabetikerInnen mit Sulfonylharnstoff 271 US\$ höhere Kosten verursachten (95 % KI, 235 – 307 US\$), zeigten sich bei nicht-adhärenenten Pioglitazon-behandelten PatientInnen 433 US\$ geringere Ausgaben (95 % KI, -516 - -350 US\$), und bei Metformin-behandelten DiabetikerInnen bestand kein Unterschied bei den Ausgaben.

²⁴ 52.156 (48.0 %) mit Metformin, 11.520 (10.6 %) mit Pioglitazone und 44.916 (41.4 %) mit Sulfonylharnstoffen.

Hyperlipoproteinämie

Eingeschränkte oder fehlende Therapietreue gilt als eine zentrale Ursache dafür, dass viele PatientInnen mit Hyperlipoproteinämie ihre angestrebten Blutfettwerte nicht erreichen (NCEP 2008, S. 3274, 3344f). Die Wirksamkeit von Lipidsenkern und insbesondere von HMG-CoA-Reduktase-Hemmern bzw. Statinen zur Primär- (Shepherd et al. 1995; Downs et al. 1998) und Sekundärprävention (Scandinavian Simvastatin Survival Study group 1994; The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group 1998; Sacks et al. 1996; Heart Protection Study Collaborative Group 2002) kardiovaskulärer sowie zerebrovaskulärer Ereignisse bei Personen mit Hyperlipidämie ist mittlerweile in vielen klinischen Studien bestätigt und Statine gehören sicherlich zu den Wirkstoffen mit der größten empirischen Evidenz bei indizierter Anwendung.

Neben einer vergleichsweise großen Zahl von Untersuchungen der gesundheitlichen Auswirkungen von Therapietreue bei der Einnahme von Statinen gehen einzelne Studien auch den ökonomischen bzw. Kosteneffekten nach. Wie eine Metaanalyse pharmakoökonomischer Papers zeigt, ergeben sich die positiven Effekte von Lipidsenkern vom Statintyp vorwiegend aus ihrem Potenzial, bei Personen mit Fettstoffwechselstörungen das Risiko zu verringern, eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln (Morrison/Glassber 2003). Aus diesem Zusammenhang leitet sich ein großer Teil der Kosteneffektivität der Statinbehandlung ab. Die meisten Untersuchungen aus den USA beziffern die Kosten für jedes gerettete Lebensjahr (life-year saved – LYS) bei PatientInnen mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit (KHK) auf 1.800 bis 40.000, in Fällen geringen Risikos sogar auf 50.000 US\$. Liegt allerdings noch keine KHK vor, variieren die Kosten pro LYS extrem und können je nach Studie, Begleiterkrankungen und therapeutischem Vorgehen zwischen 15.000 bis über eine Million US\$ schwanken (ibid. S. 548).

Insgesamt ist die Zahl pharmakoökonomischer Analysen der Auswirkungen mangelnder Therapietreue bei der Einnahme von Statinen recht überschaubar, wobei etliche Studien eingeschränkte Adherence als eine Einflussgröße diskutieren, aber keine unabhängige pharmakoökonomische Analyse im eigentlichen Sinne vornehmen. Dem gegenüber liegen mittlerweile etliche Studien auch mit größeren Patientenzahlen über die Auswirkungen zuverlässiger Statin-Einnahme entsprechend der empfohlenen Dosierung auf die klinische Entwicklung und Mortalität vor. Der folgende Überblick fasst die vorliegenden empirischen Ergebnisse zusammen.

Eine der ersten Studien, die dem Zusammenhang zwischen Adherence und klinischem Verlauf nachgingen, untersuchte bereits Ende der 1970er Jahre die Auswirkungen von Lipidsenkern auf die Sterblichkeit von HerzinfarktpatientInnen (The Coronary Drug Project 1980). Im Rahmen einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden und placebo-kontrollierten Studie verglichen die AutorInnen den klinischen Verlauf von insgesamt 3.892 PatientInnen zwischen 30 und 64 Jahren, die zwischen März 1966 und Oktober 1969 einen mittels EKG diagnostizierten Myokardinfarkts erlitten. Gut ein Viertel dieser Personen (n = 1.065) erhielt im Anschluss an das akute Ereignis den Blutfettsenker Clofibrat und knapp 70 % (n = 2.695) Placebo. Primärer Endpunkt war die bis Mitte 1974 beobachtete 5-Jahres-Mortalität, wobei die Nachbeobachtungszeit mindestens fünf und bis zu 8,5 Jahren betrug.

Die Adherence ermittelten die ForscherInnen als durchschnittlich eingenommen Zahl der verabreichten Kapseln pro Viermonatsperiode geteilt durch die Anzahl der laut Behandlungsprotokoll verordneten Kapseln; damit kommt die Bemessungsgrundlage für die Therapietreue der in späteren Jahren vielfach verwendeten *Medication Possession Rate* recht nahe. Als gut definierten sie eine Einnahmerate von mindestens 80 % der verordneten Medikamente. Nennenswerte Unterschiede bzgl. Der Adherence gab es zwischen Verum- und Placebogruppe nicht,

denn 708 der mit Clofibrat behandelten PatientInnen (= 66,5 %) und 1.813 (= 67,3 %) ProbandInnen aus der Placebogruppe galten nach diesen Kriterien als therapietreu.

Auffällig war, dass nicht nur das Einnahmeverhalten zwischen beiden Untergruppen nahezu identisch war, sondern auch die Wahrscheinlichkeit, die ersten fünf Jahre nach einem Herzinfarkt zu überleben. Die 5-Jahres-Mortalität in der Verumgruppe war mit 20,0 % praktisch ebenso hoch wie in der Placebogruppe mit 20,9 %. Nicht die Fibrattherapie schien also die postinfarzielle Langzeitsterblichkeit zu beeinflussen, sondern vielmehr die Therapietreue. Denn bei PatientInnen mit guter Adherence gegenüber Clofibrat lag die 5-Jahresmortalität bei 15,0 % im Vergleich zu 24,6 % bei ProbandInnen mit eingeschränkter Therapietreue ($p = 0.00011$), und bei Placebo bei 15,1 % gegenüber 28,9 % bei PatientInnen mit niedriger Adherence ($p = 4,7 * 10^{-16}$). Diese Ergebnissen stützen zunächst einmal die These von den „healthy adherers“ - es sei denn, wenn zieht die Wirksamkeit von Fibraten zur Verminderung der Sterblichkeit nach Myokardinfarkt in Zweifel.

Die fünfjährige randomisierte, doppelblinde und Placebo kontrollierte Helsinki Heart Study lieferte neben der grundsätzlichen Aussage über die Senkung kardialer Ereignisse durch die fettsenkende Therapie mit Gemfibrozil hinaus auch Erkenntnisse über den Zusammenhang zwischen der Therapietreue und den Studienendpunkten nicht-tödlicher Herzinfarkt und kardial bedingter Tod (Manninen et al. 1988).²⁵ Die Untersuchung erfasste 4.081 männliche Beschäftigte der Finnischen Post und Bahn sowie von fünf Privatunternehmen zwischen 40 und 55 Jahren mit Hyperlipidämie, die über den gesamten Beobachtungszeitraum die vorgesehen klinischen Untersuchungen wahrnahmen. 2.046 Versuchspersonen erhielten einen Lipidsenker aus der Gruppe der Fibrate und 2.035 Placebo in Form von vier Kapseln pro Tag. Endpunkte waren nicht-tödliche Myokardinfarkte sowie Tod aus kardialer Ursache.

Insgesamt verursachte die Therapie mit Gemfibrozil in dieser Gruppe einen deutlichen Anstieg des HDL-Cholesterins und eine anhaltende Senkung der Blutwerte für Gesamt-, LDL und Nicht-HDL-Cholesterin sowie für Triglyzeride. Während im fünfjährigen Beobachtungszeitraum 84 Personen mit Fettstoffwechselstörungen aus der Placebogruppe einen Myokardinfarkt hatten oder aus kardialer Ursache starben (45 bzw. 11 ProbandInnen), waren es in der Verumgruppe nur 56 (71 bzw. 13), was einer 34-prozentigen Verringerung der Inzidenz von KHK-Komplikationen entspricht.²⁶

Im Rahmen dieser Studie ermittelten die finnischen ForscherInnen auch die Adherence an Hand des durchschnittlichen täglichen Verbrauchs von Gemfibrozil-Kapseln. Die Adherence-Rate errechneten sie als Quotienten aus der Anzahl der bei jeder ärztlichen Kontrolle seit der letzten Voruntersuchung verschriebenen und nicht zurückgebrachten Kapseln und dem Vierfachen der Zahl seither vergangenen Tage. Zur Erfassung von Auswirkungen der Therapietreue auf Blutwerte und klinische Endpunkte unterteilten sie die ProbandInnen in Abhängigkeit von ihrer Therapietreue in vier Gruppen: Adherence-Rate < 69 %, 69-84 %, 85-92 %, 93-100 %. Es zeigte sich ein nahezu linearer Zusammenhang zwischen der Compliance bei der Fibrat-Einnahme und den Werten für kardial schädliche Blutfette wie für protektiv wirksames HDL-Cholesterin.

Insgesamt sanken unter Gemfibrozil-Therapie (Verum-Gruppe) die Werte für Gesamt-, Nicht-HDL- und LDL-Cholesterin um 10, 14 bzw. 11 % und der Triglyzeride um 35 %, während das „gute“ HDL durchschnittlich um 12 % anstieg. Bei den Personen mit sehr guter Therapietreue (> 93 %) sanken die „schlechten“ Lipide sogar um 13, 18 bzw. 13 % und das „gute“ HDL stieg durchschnittlich um 12 %; bei Triglyzeriden lag der Rückgang bei 44 %, wobei

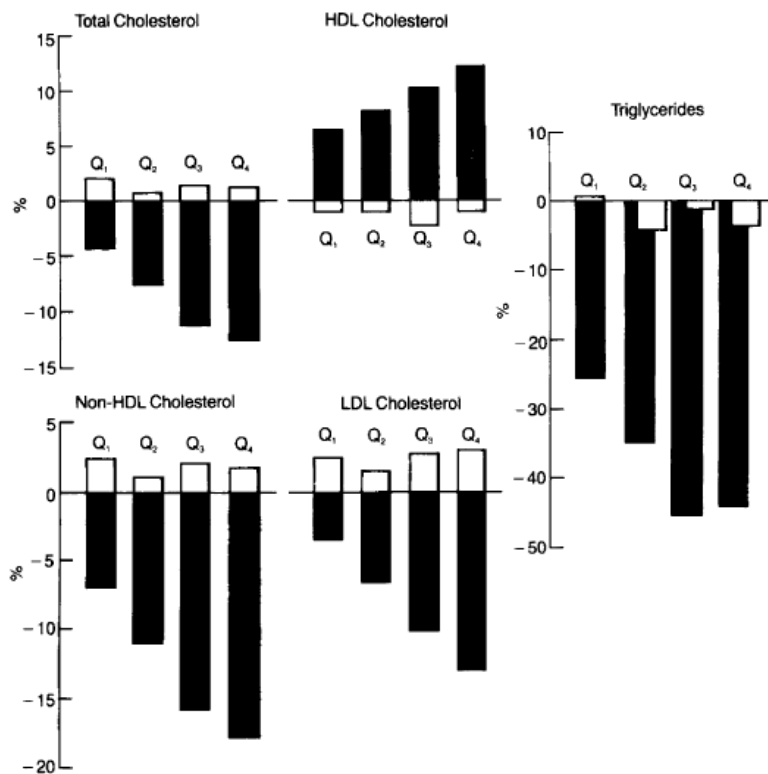
²⁵ Ergänzene Information zu Design und Methode aus Mänttari et al. 1987.

²⁶ Zehn Ereignisse in der Verum- und 12 in der Placebogruppe traten bei Versuchspersonen auf, die vorzeitig aus der Studie ausgeschieden waren (insgesamt 640 bzw. 582 Personen).

dieser Effekt auch bei Personen mit einer Adherence-Rate zwischen 85 und 92 % bestand. Die HDL-Werte lagen bei sehr therapietreuen Personen über 1.110 mg/dl, bei den schlechten Adherern aber unter 930 mg/dl. Insgesamt korrelierte die Änderung des Lipidstatus gleichsinnig mit der Adherence gegenüber der Fibrat-Therapie, wobei sich dies bei Cholesterin-Werten auf alle vier Compliance-Gruppen und bei Triglyceriden nur auf die ersten drei Quartile erstreckte.

Sowohl ein Anstieg des HDL-Wertes und des HDL-Anteils am Gesamtcholesterin als auch eine Senkung der Blutwerte für LDL und Nicht-HDL-Cholesterin waren nur in der Verum-, nicht aber in der Placebogruppe signifikant positiv mit einer geringeren Inzidenz kardialer Ereignisse korreliert. In der Verumgruppe ergab sich aus einer Erhöhung des LDL um 8 %, einer Reduzierung von LDL um 7 %, von Nicht-HDL-Cholesterin um 10 % von Triglyceriden um 24 % eine Verringerung der Inzidenz kardialer Endpunktereignisse um 23 %, 15 %, 22 % bzw. 12 %. Die gleichzeitige Erhöhung des LDL und Senkung anderer Cholesterinformen sowie von Triglyceriden führte zu einer 27-prozentigen Senkung des kardialen Komplikationsrisikos.

Grafik 8: Korrelation zwischen Adherence und Fettwerten



Manninen et al. 1988, p. 647

der Triglyceridwerte zu einer KHK-Reduktion um 12 %. Der Gesamteffekt bei kombinierter Senkung von LDL und Triglyceriden bei gleichzeitiger HDL-Erhöhung würde die Inzidenz der kardialen Endpunkte um 27 % reduzieren.

Verbindet man nun diese Studienergebnisse mit den Erkenntnissen über den gleichsinnigen Zusammenhang zwischen der Therapietreue und der Wahrscheinlichkeit einer effektiven Änderung der Blutfettwerte im gewünschten Sinne, ergibt sich indirekt eine positive Korrelation zwischen Adherence und klinischem Verlauf. Da mit der Zuverlässigkeit des Einnahmever-

Mit Hilfe von zeitabhängig berechneten Cox-proportionalen Hazards Modellen ermittelten die Forscher schließlich den Zusammenhang zwischen Änderungen des Lipidstatus und der Inzidenz kardialer Endpunktereignisse. Bei isolierter Berechnung der Effekte verschiedener lipidsenkender Wirkungen durch Fibrate ermittelten die Forscher aus den Daten der Helsinki Heart Study die folgenden Zusammenhänge: Eine HDL-Steigerung um 8 % reduzierte die Inzidenz der koronaren Herzkrankheit um durchschnittlich 23 %, eine Senkung der LDL-Werte um 7 % führte zu einem Rückgang der KHK-Inzidenz um 22 %, eine Reduzierung von Nicht-HDL-Cholesterin um 10 % zu einer Verringerung um 22 % sowie eine 24-prozentige Senkung

haltens die Fibratwirkung stieg, verringerte sich mit steigender Adherence die Inzidenz nicht-tödlicher und tödlicher Myokardinfarkte.

Auch die *West of Scotland Prevention Study* (WOSCOPS), eine viel beachtete doppelblinde, randomisierte und placebokontrollierte prospektive Kohortenstudie zur Untersuchung der Auswirkung einer Lipid senkenden Therapie auf Entstehen und Verlauf von koronarer Herzkrankheit, lieferte Erkenntnisse über die Auswirkungen der Therapietreue (West of Scotland Study Group 1997). Eingeschlossen waren 6.595 Männer zwischen 45 und 64 Jahren mit ambulant im Zuge eines Screening-Verfahrens diagnostizierter Hyperlipoproteinämie, die sich zur Studienteilnahme bereit zeigten. Primäre Endpunkte waren eine durch Koronartod oder nicht-tödlichen Herzinfarkt manifestierte KHK, erforderliche koronare Revaskularisierung (ACVB oder PTCA) und ursachenunabhängiger Tod. Die durchschnittliche Beobachtungszeit belief sich auf 4,9 Jahre (Streuung 3,5 – 6,1 Jahre), was einer Gesamtzahl von 32.216 Personenjahren entspricht.

Etwa 15 % der Studienteilnehmer fielen bereits während des ersten Jahres aus der Kohorte heraus, und bis zum Ende der Studie nach fünf Jahren hatten rund 30 % aufgegeben. Die Adherence ermittelten die schottischen WissenschaftlerInnen an Hand der Angaben über Wahrnehmung der Kontrolluntersuchungen und der Verschreibung der Studienmedikation in den Patientenakten. Die prozentuale Adherence-Rate ermittelten sie aus der relativen Häufigkeit potenzieller Arztbesuche, bei denen die ProbandInnen Studienmedikation erhielten. Daten der Personen, die ihre Kontrolluntersuchungen nach der Aushändigung der Medikamente wahrnahmen, erlaubten die Berechnung der erhaltenen Tablettenzahl und zeigten eine sehr hohe Adherence von durchschnittlich über 93 %. Hatten die VersuchsteilnehmerInnen nicht mehr als eine Kontrolluntersuchung ausgelassen, galten sie diesbezüglich als 100 % compliant, und Adherence-Raten von 75 % oder darüber werteten die ForscherInnen als Zeichen guter Therapietreue.

Table 6: Ereignisrate und p-Werte für den Log-Rang Vergleich der Zeit-Ereigniskurven für die verschiedenen Adherence-Gruppen (ProbandInnen mit / ohne Ereignis) für Placebo (PI) und Pravastatin (Pr)

	Compliance category		
	<75%	(75%, 100%)	100%
Definite coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction	PI: 4.8% (40/801) Pr: 4.8% (41/811) (0.99)	PI: 8.0% (38/437) Pr: 5.0% (23/440) (0.042)	PI: 8.6% (170/1807) Pr: 5.5% (110/1877) (0.0002)
Definite or suspect coronary heart disease death or non-fatal myocardial infarction	PI: 6.1% (51/788) Pr: 5.8% (49/802) (0.76)	PI: 8.1% (38/434) Pr: 6.1% (28/430) (0.19)	PI: 10.4% (206/1776) Pr: 6.9% (138/1855) (0.0001)
Coronary artery bypass graft or percutaneous transluminal coronary angioplasty	PI: 1.8% (16/862) Pr: 1.8% (16/863) (0.98)	PI: 3.0% (15/490) Pr: 1.3% (6/467) (0.057)	PI: 2.5% (49/1892) Pr: 1.5% (29/1943) (0.017)
Cardiovascular death	PI: 1.7% (15/858) Pr: 1.4% (12/855) (0.57)	PI: 3.2% (16/488) Pr: 1.5% (7/470) (0.066)	PI: 2.2% (42/1874) Pr: 1.6% (31/1927) (0.16)
All deaths	PI: 4.6% (40/833) Pr: 4.6% (40/827) (0.98)	PI: 8.2% (42/471) Pr: 6.0% (29/457) (0.14)	PI: 2.8% (53/1854) Pr: 1.9% (37/1912) (0.07)
Incident cancers	PI: 2.7% (23/826) Pr: 4.1% (35/812) (0.12)	PI: 4.9% (24/469) Pr: 2.8% (13/449) (0.09)	PI: 3.0% (59/1892) Pr: 3.4% (68/1925) (0.52)

Quelle: WOSCOP 1997, S. 1722

Im Zuge der Intention-to-treat-Analyse²⁷ stellten die schottischen WissenschaftlerInnen insgesamt fest, dass eine gute Adherence bei der Einnahme von Pravastatin alle Endpunkte signifikant verringerte und bei der 100-Prozent-Compliance-Gruppe zudem mit einer sehr niedrigen nicht-kardiovaskulären Sterblichkeit verbunden war. Eine Adherence von 75 % oder mehr über die Beobachtungszeit hinweg war mit einer 38-prozentigen Risikoreduktion in Bezug auf eine definitive koronare Herzerkrankung (Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt und kardiovaskuläre Mortalität), einer 46-prozentigen Verringerung des Risikos einer koronaren Revaskularisierung und einem um 32 % niedrigeren Risiko der Gesamtsterblichkeit assoziiert (P=0015). Bei den therapietreuen Personen zeigte sich eine Überlegenheit der Pravastatin-Behandlung gegenüber Placebo, während bei den ProbandInnen mit schlechter Adherence keine oder allenfalls geringe Unterschiede zwischen Verum- und Placebo-Gruppe nachweisbar waren. Bemerkenswert ist allerdings die Beobachtung, dass die Häufigkeit von Endpunkt-ereignissen bei therapietreuen Placebo-ProbandInnen höher war als bei solchen, die ihr Placebo unzuverlässiger einnahmen.

John Urquhart (1999), leitender Wissenschaftler des US-Pharmaunternehmens Alexza Pharmaceuticals und Gastprofessor für Pharmakoepidemiologie an der Universität Maastricht, berechnete unter Verwendung der damaligen durchschnittlichen Großhändlerpreise, dass sich zur Vermeidung die Medikamentenkosten für Gemfibrozil in der Gruppe der sehr therapietreuen Personen aus der Helsinki-Herzstudie auf 148,215 US\$, bei den durchschnittlich therapietreuen Personen in angelsächsischen Systemen auf 216,700 und in kontinentaleuropäischen auf 258,111 US\$ belaufen würden.²⁸ In der Gruppe mit geringer Adherence würden die Arzneimittelkosten 260,278 (angelsächsische Systeme) bzw. 519,837 US\$ (kontinentaleuropäische Systeme) betragen, wobei diese hohen Ausgaben das Missverhältnis zwischen der zwar unzureichenden, aber immer noch kostenrelevanten Medikamentenmenge und dem geringen Effekt widerspiegelt. Dabei spielt insbesondere die nicht-lineare Dosis-Wirkungsbeziehung eine wichtige Rolle.

Peterson und seine KollegInnen (2002) führten eine retrospektive Datenanalyse medizinischer und pharmazeutischer Abrechnungen einer kommerziellen Krankenversicherung in den USA durch, um der Frage nach der Kosteneffizienz von Blutfett senkenden Behandlungen nachzugehen. Die Forscher vom Philadelphia College of Pharmacy schlossen alle PatientInnen ein, die mindestens ein Jahr lang bei der entsprechenden Privatkasse versichert waren und wenigstens ein halbes Jahr davon mit Statinen behandelt waren. Die so ausgewählten 2.317 PatientInnen hatten ein Durchschnittsalter von 53 Jahren und waren zu 62 % männlichen Geschlechts. Die Beobachtungszeit beschränkt e sich auf ein Jahr, in dem die eingeschlossenen Personen mindestens drei Monate lang ein Statin eingenommen haben mussten. Die Adherence ermittelten die UntersucherInnen nach folgender Formel:

$$\frac{\text{Gesamtzahl der Tage, an denen die Personen mit Medikamenten versorgt waren}}{\text{Letztes Rezepteinlösedatum} - \text{erstes Rezepteinlösedatum} + \text{Versorgung der letzten Tage}} * 100$$

²⁷ Analyseprinzip von Daten in kontrollierten, randomisierten klinischen Studien zum Wirksamkeitsvergleich zwischen Wirkstoff (Verum) und Placebo bzw. Intervention und Scheinbehandlung unter Berücksichtigung aller PatientInnen, die am Anfang der Studie in der Verum- oder Placebo-Gruppe laudeten oder im Lauf der Studie ausscheiden. Intention-to-treat bedeutet, dass die Daten sämtlicher Patienten, die man zu behandeln beabsichtigte, in die Auswertung einfließen müssen, unabhängig von praktischer Durchführung der Behandlung (<http://de.wikipedia.org/wiki/Intention-to-treat>).

²⁸ In Großbritannien, USA und Kanada erhalten chronisch kranke PatientInnen üblicherweise Dauerrezepte und müssen sich – unabhängig von Arztbesuchen – selber um die Einlösung kümmern, während in kontinentaleuropäischen Systemen (Belgien, Deutschland, Frankreich, Niederlande etc.) üblicherweise die Rezeptausstellung an einen Arztbesuch gekoppelt ist.

Es zeigte sich, dass die Therapietreue bei 72.8 % der Patientinnen unter 80 und bei fast jedem/r Dritten sogar unter 39 % lag. Die gesamten Gesundheitskosten der Stichprobe einschließlich medizinischer Behandlungen und Arzneimittel belief sich auf 379 US\$ pro Versichertem und Monat. Dabei korrelierten die Kosten signifikant mit der Adherence, denn je schlechter die Therapietreue, desto niedriger die Ausgaben für die entsprechenden Versicherten ($P < 0.0001$). Die Durchschnittskosten von Ereignissen, deren Auftreten im Zusammenhang mit der Fettstoffwechselstörung stand, betragen 313 US\$ pro Monat und Versichertem und waren für sehr therapietreue Personen nur geringfügig niedriger ($P = 0.703$). Die Adherence hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Zahl der Tage mit krankheitsrelevanten Ereignissen. Insgesamt war bei der Untersuchung für das erste Jahr einer Statin-Therapie keine Kosteneinsparung zu beobachten. Das ist auch nicht verwunderlich, denn die Wirkung von Blutfett senkenden Therapien ist erst mit einer gewissen Latenz zu erwarten (vgl. Perreault 2009, S. 648, 652).

Wei et al 2002 veröffentlichten die Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie auf der Grundlage der *Monitoring Unit's record linkage database* in der schottischen Ortschaft Tayside. Diese Datenbank umfasst mehrere Datensätze einschließlich aller ausgegebenen NHA-Verordnungen (community prescriptions ??), Krankenhausentlassungsdaten, Laborergebnisse und anderer Daten, die unter einer einheitlichen Patientenkenntung miteinander verknüpft sind. Die Wissenschaftlergruppe aus Dundee bezog in ihre Studie über die Langzeitauswirkung der lipidsenkenden Therapie mit Statinen insgesamt 5.590 PatientInnen ein, die zwischen Januar 1985 und Dezember 1995 bei einem General Practitioner eingeschrieben waren und zwischen dem 1.1.1990 und dem 31.12.1995 erstmalig einen Myokardinfarkt erlitten. Primäre Endpunkte waren das relative Risiko stationärer Aufnahmen wegen Reinfarkten und die Gesamtsterblichkeit. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich durchschnittlich über 2,4 und maximal auf sechs Jahre. Während des Studienzeitraums nahmen allerdings nur 427 bzw. 7.7 % der InfarktpatientInnen im Anschluss an ihren Herzinfarkt einen Lipidsenker vom Statintyp ein.

Die Adherence gegenüber der Statintherapie berechneten die schottischen WissenschaftlerInnen als Quotienten aus der Anzahl der Tage, an denen den ProbandInnen nach ausgehändigter Menge Arzneimittel zur Verfügung standen, und der Gesamtzahl der Tage von der Erstverschreibung bis zum Studienende. 717 bzw. 12,8 % der 5.590 PatientInnen erlitten während des Beobachtungszeitraums mindestens einen weiteren Myokardinfarkt. Das nach Alter, Geschlecht, sozioökonomischem Status, Serumcholesterinwerten, Diabetes mellitus, Einnahme kardiovaskulärer Medikamente und Krankenhausbehandlungen aus anderer Ursache adjustierte relative Risiko eines Rezidiv-Myokardinfarkts lag bei therapietreuen PatientInnen mit einer Adherence-Rate von 80 % und darüber bei 0,19 (95 % Konfidenzintervall (KI) 0,08 – 0,47) und ursachenunabhängig das Sterblichkeitsrisiko bei 0,47 (95 % KI 0,22 – 0,99). Bei PatientInnen mit eingeschränkter Therapietreue im Rahmen der Statinbehandlung, also einer Adherence unter 80 %, war keine signifikante Verringerung eines der beiden Endpunkte festzustellen. Das relative Risiko eines erneuten Herzinfarkts war insgesamt bei Personen mit guter Adherence 81 % geringer als bei eingeschränkt therapietreuen PatientInnen (vgl. Choudhry/Winkelmayer 2008b, p. 216).

Eine mittelgroße retrospektive Kohortenstudie auf Grundlage elektronischer Patientenakten einer städtischen britischen Arztpraxis ging dem Zusammenhang zwischen der Therapietreue bei der Blutfett senkenden Therapie mit Statinen nach (Howell et al. 2004). Insgesamt 869 der insgesamt etwa 12.700 PatientInnen in dieser Datenbank erhielten zwischen dem 31. Januar 1991 und dem 26. Januar 2003 ein Statinpräparat und erfüllten die Einschlusskriterien; dabei war das Geschlechterverhältnis mit 51 % Männern und 49 % Frauen nahezu ausgeglichen. Primäre Endpunkte waren die kardiovaskuläre sowie die Gesamtsterblichkeit, der mittlere Beobachtungszeitraum erstreckte sich auf 968 Tage, wobei die Stand.abw. von 852 auf eine

große Heterogenität hinweisen; der aus diesem Grund ebenfalls berechnete Median belief sich auf 697,5 Tage.

Die Adherence definierten die WissenschaftlerInnen als Compliance in Verbindung mit der Persistenz. Die Compliance erfassten sie dabei als Anteil abgedeckter Tage (*proportion of days covered* - PDC) und betrachteten ProbandInnen mit einer PDC von 80 % oder mehr als therapietreu und solche mit einer PDC unter 80 % als nicht-compliant. Die ForscherInnen ermittelten 654 therapietreue (75 %) und 215 nicht-therapietreue VersuchsteilnehmerInnen. Allerdings beschränkt sich die Einschätzung der Compliance auf wenige Monate, denn 101 Personen bzw. 11,6 % der Kohorte nahmen die Therapie gar nicht auf (74 bzw. 8,5 % der Kohorte) oder lösten nur das allererste Rezept ein (27 bzw. 3,1 %); nach einem halben Jahr nahmen nur noch 20 PatientInnen bzw. 3,5 % ein Statin ein, und nach zwei Jahren waren es gerade 14 Personen bzw. weniger als 1,6 % der StudienteilnehmerInnen.

Tabelle 7: Sterblichkeitszahlen in beiden Gruppen

	Compliant		Nicht-compliant	
Mortalität	654		215	
Gesamt	24	3,67%	14	6,51%
Kardiovaskulär	16	2,45%	7	3,26%
Wegen KHK	8	1,22%	6	2,79%
Wegen Schlaganfall	3	0,46%	1	0,47%
Nicht-kardiovask. Ursache	8	1,22%	7	3,26%

Quelle: Howell et al. 2004, S. 25

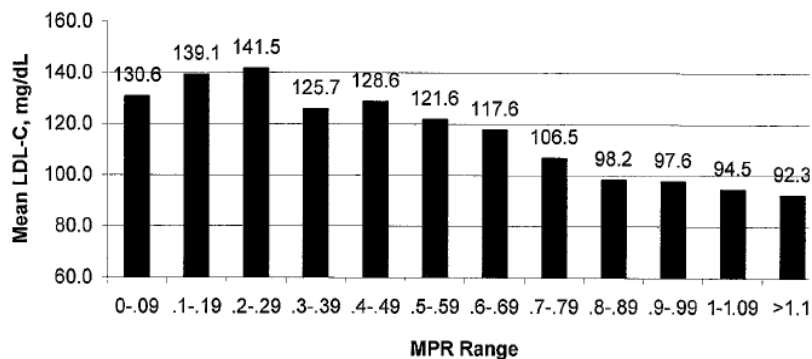
Die nebenstehende Tabelle 7 zeigt die Mortalitätszahlen bei den ProbandInnen mit guter und mit eingeschränkter Compliance. Mit Hilfe von Kaplan-Meyer-Überlebenskurven und Log-Rang-Test-Analysen ließen sich signifikante positive Korrelationen zwischen der Statin-Compliance und einer Verringerung sowohl der Gesamtsterblichkeit [P = 0,0043; RRR 44 %, CHR 2,542 (95 % KI 1,310 – 4,933)], der KHK-bedingten Mortalität [P = 0,0088;

RRR 56 %; CHR 3,832 (95 % KI 1,381 – 10,633)] sowie der nicht-kardiovaskulären Sterblichkeit [P = 0,0055, RRR 63 %; CHR 3,832 (95 % KI 1,381 -10,633)] nachweisen; der Zusammenhang mit kardiovaskulär bedingten Todesfällen war hingegen statistisch nicht signifikant [P = 1,1574; RRR 27 %; CHR 1.901 (95 % KI 0,778 – 4,641)]. Neben einer nur eingeschränkt erfolgten Berücksichtigung anderer Faktoren mit potenziellem Einfluss auf die Mortalität ist bei der Bewertung dieser Studienergebnisse die recht kurze Persistenz bei der Mehrzahl der PatientInnen zu berücksichtigen, die eine Erfassung der Compliance nur in den ersten Monaten nach Therapiebeginn zulässt. Die Pathogenese blutfettabhängiger lebensverkürzender vaskulärer Veränderungen sowie der Wirkmechanismus der Statine lassen eine signifikante Verminderung der kardiovaskulären und der Gesamtmortalität durch eine kurzfristige Statin-Einnahme sehr unwahrscheinlich erscheinen. Darüber hinaus bestehen auch Hinweise darauf, dass die Mortalität bei nur kurzzeitiger Statin-Therapie und raschem Abbruch beispielsweise nicht nur nach einem Myokardinfarkt (Heeschen et al. 2002; Liberopoulos et al. 2005), sondern auch im Anschluss an einen Hirninfarkt (Blanco et al. 2007; vgl. Liberopoulos 2008, S. 719) höher sein kann als bei gänzlich ohne Statine behandelten PatientInnen.

Eine Arbeitsgruppe von Pfizer Clinical Education Consultants veröffentlichte eine retrospektive kontrollierte Kohortenstudie unter Verwendung der Daten des Diabetes Disease Management Programms einer HMO in den USA (Parris et al. 2005). Darin schlossen sie 653 Patientinnen mit Diabetes mellitus und gleichzeitig bestehender Hyperlipoproteinämie ein, die zwischen Januar 2001 und Dezember 2002 in dem DMP waren und Leistungen in Anspruch genommen hatten. Das Durchschnittsalter bei 54,1 (Stand.abw. 7,8) Jahren lag. Primärer Endpunkt war die Senkung des LDL-Cholesterins unter 100 mg/dl, der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über neun Monate.

Die Adherence erfassten die ForscherInnen in Form der *medication possession ratio* (MPR) als Prozentsatz der Tage seit Beginn der ersten Verschreibung in den Patientendaten, an denen den Personen Medikamente zur Verfügung standen. Die durchschnittliche Adherence-Rate lag bei 0,70 bei einer Stand.abw. von 0,30 und war bei Männern signifikant höher als bei Frauen (0,75 vs. 0,66, $P < 0.05$). 290 bzw. 44 % der PatientInnen erreichten ein LDL-Werte unter 100 mg/dl (52 % der Männer und 37 % der Frauen, $P < 0.05$).

Tabelle yz: Relation zwischen Adherence und LDL-Werten



Quelle: Paris et al. 2005, S.

rapietreue PatientInnen hatten eine 56 - 78 Prozent größere Chance auf einen Therapieerfolg, während dieser bei eingeschränkter Adherence mit einer MPR unter 0,80 um 20 - 42 Prozent sank.

Eine Arbeitsgruppe der Universität Saskatchewan ging ebenfalls der Frage nach, ob und inwieweit mangelnde Therapietreue bei einer Behandlung mit Statinen Einfluss auf den Verlauf kardiovaskulärer Erkrankungen nimmt (Blackburn et al. 2005). In ihre retrospektive Kohortenstudie schlossen sie insgesamt 1.221 PatientInnen zwischen 30 und 70 mit einem Durchschnittsalter von 58 Jahren ein, die zwischen 1994 und Ende 2001 und innerhalb eines Jahres nach einem kardiovaskulären Ereignis erstmalig eine Statinverordnung erhielten; 77 % der ProbandInnen waren Männer und 26,4 % litten zusätzlich an Diabetes mellitus. Primäre Endpunkte waren vornehmlich kardiale Ereignisse wie Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, perkutane transluminale Coronarangiografie (PTCA), aorto-koronarer Venenbypass (ACVB) und Tod sowie Schlaganfälle. Bei 148 bzw. 14 % der StudienteilnehmerInnen trat während des Beobachtungszeitraums einer dieser Endpunkte ein.

Die Adherence errechneten die kanadischen Forscher als Quotienten der während des Beobachtungszeitraums ausgestellten Rezepte und der entsprechenden Zahl der Monate. Als therapietreu definierten sie die 661 PatientInnen mit einer Verordnungsrate von mindestens 80 %; während 395 Personen, die maximal 60 % der für die Beobachtungszeit erforderlichen Verordnungen erhielten, als nicht adhärenz galten. Die übrigen 165 PatientInnen, die zwischen 61 und 79 % der Verordnungsmenge erhielten, schlossen die Wissenschaftler ebenso von der Studie aus wie all jene, deren Beobachtungszeitraum unter 10 Monaten lag.

Zwar war unter den verbliebenen 1.056 PatientInnen kein klarer Zusammenhang zwischen der Adherence und einer Verringerung des kombinierten primären Endpunkts zu erkennen, aber die Wahrscheinlichkeit eines Herzinfarkts war bei therapietreuen PatientInnen nach Aufnahme der Statin-Behandlung nur halb so groß wie bei solchen mit eingeschränkter Adherence (Hazard Ratio 0,45, 95 % KI 0,20 - 0,99, $p = 0,047$). Bei jüngeren Personen unter 65 Jahren war die Adherence-assoziierte Risikoverringerung eines Myokardinfarkts noch ausgeprägter (HR 0,14, 95 % KI 0,04 - 0,46, $p = 0,001$); bei dieser Altersgruppe war außerdem bei therapietreuen PatientInnen ein vermindertes Auftreten einer instabilen Angina pectoris zu be-

Es zeigte sich eine signifikante positive Assoziation zwischen Adherence und LDL-Werten ($r = -0.393$, $P < 0,001$), die MPR war signifikant höher bei PatientInnen, die Zielwerte für LDL erreichten, als bei solchen, darüber blieben (0,82 vs. 0,61, $P < 0,05$). Die Wahrscheinlichkeit, die Blutfettwerte in den Zielbereich zu bringen, steigt demnach kontinuierlich und substanziell bei einer Adherence über 80 %, denn the-

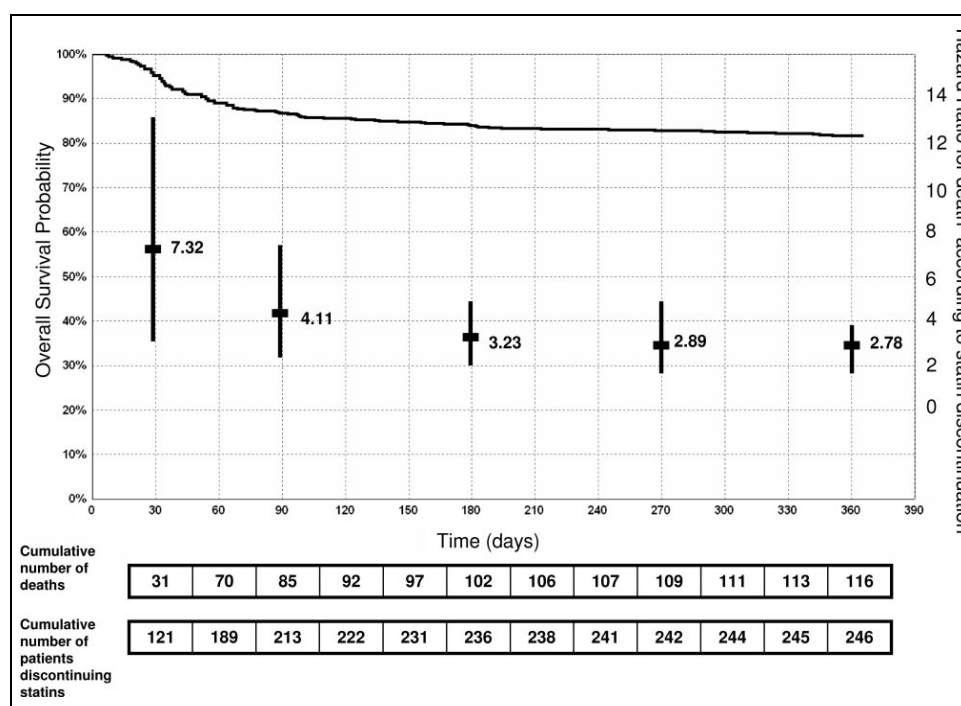
obachten (HR 0,37, 95 % KI 0,13 - 1,03, $p = 0,06$). Ältere Personen über 64 Jahren profitierten hingegen bei den kardiovaskulären Endpunkten nicht signifikant von guter Adherence.

Eine Arbeitsgruppe aus Rom untersuchte in einer prospektiven Kohortenstudie bei 631 PatientInnen, die in den 4,5 Jahren zwischen Januar 2000 und Juni 2005 einen nicht-letalen Schlaganfall erlitten und bei denen keine klinischen Hinweise auf eine KHK bestanden, die Einhaltung einer verordneten Statintherapie (Colvicchi et al. 2007). Die 322 Männer und 309 Frauen hatten ein Durchschnittsalter von 70,2 (Stand.abw. $\pm 7,6$) Jahren, 409 bzw. 77,6 % erhielten Atorvastatin und 222 bzw. 22,4 %) Simvastatin. Die Beobachtungszeit erstreckte sich jeweils auf die ersten zwölf Monate nach dem Eintritt des akuten Ereignisses, und der primäre Endpunkt war Tod aus beliebiger Ursache. Im jeweiligen Beobachtungszeitraum verstarben 116 PatientInnen, was einer Einjahressterbewahrscheinlichkeit von 0,18 entspricht (95 % KI, 0,15 - 0,21).

Einziger Adherence-Parameter war die durch telefonische Befragungen im ersten, sechsten und 12. Monat nach Entlassung aus der initialen stationären Behandlung ermittelte Persistenz der Medikamenteneinnahme; falls keine Auskünfte bei Versuchspersonen zu erlangen waren, zogen die italienischen Wissenschaftler die Hausärzte der betreffenden Personen zu Rate. Es zeigte sich, dass 246 bzw. 38,9 % der PatientInnen 12 Monate nach der Entlassung ihre Statinbehandlung abgebrochen hatten, wobei sich die Therapiedauer im Durchschnitt auf 48,6 (Stand.abw. 54,9) Tage erstreckte (Median: 30 Tage, interquartile Streuung: 18 - 55 Tage). Kein nennenswerter Unterschied bestand bei der Abbruchrate für Atorvastatin (163 PatientInnen = 39,8 %) und Simvastatin (83 = 37,3 %, $P = 0,544$).

Nach multivariaten Analysen mit Kontrolle nach Alter, Geschlecht, Hypertonus, Diabetes mellitus, früheren Schlaganfällen, Übergewicht, chronischer Lungenerkrankung, Rauchen und Art und Ausmaß des zum Einschluss führenden Hirninfarkts zeigten Kaplan-Meier Schätzungen, dass der Abbruch einer Statintherapie ein unabhängiger Prädiktor für die ursachenunabhängige Einjahresmortalität ist (Hazard

Grafik 9: Kaplan-Meier Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit



Quelle: Colvicchi et al. 2007, S. 2654

Ratio = 2,78; 95 % KI, 1,96 – 3,72; $P = 0,003$). SchlaganfallpatientInnen zeigen eine signifikant eingeschränkte Therapietreue gegenüber Lipidsenkern, was die Erwartung einer guten Adherence im Anschluss an ein derart einschneidendes Erlebnis wie einen Hirninfarkt widerlegt, und Adherence-Mängel korrelieren auch mit einer erhöhten Letalität in dieser Gruppe.

Bouchard et al. (2007) führten ebenfalls auf der Grundlage der Datenbank des staatlichen kanadischen Krankenkasse *Régie de l'assurance maladie du Québec* eine eingebettete Fall-Kontroll-Studie mit 20.543 Personen zwischen 50 und 64 Jahren durch. Darin bezogen sie alle Versicherten ein, die keine kardiovaskuläre Vorerkrankung hatten und die zwischen dem 01.01.1998 und dem 31.12.2000 im Sinne der Primärprävention bei erhöhten Lipidwerten eine Blutfett senkende Behandlung mit Statinen begannen. Primärer Endpunkt waren akute nicht-tödliche Koronarereignisse in einem Beobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr.

Die durchschnittliche Adherence, definiert als Anteil der verordneten Arzneimitteldosen in einem bestimmten Zeitraum, lag für die Fälle bei 62 % und für die Kontrollen bei 65 %. Während sich im ersten Jahr nach Aufnahme der Statintherapie kein nennenswerter Unterschied zwischen Personen mit guter und eingeschränkter Therapietreue nachweisen ließ (RR 1,02; 0,87, 1,18), waren Personen mit einer sehr guter Compliance – bemessen als Adherence-Rate von 90 % und mehr - im weiteren Verlauf einem signifikant geringeren Risiko eines nicht-tödlichen Koronarereignisses ausgesetzt (RR 0,81; 0,67, 0,97) als solche mit einer Einnahmerate von weniger als 90%. Suboptimale Adherence gegenüber Lipidsenkern vom Typ der Statine verursachen also nach dem ersten Behandlungsjahr ein überhöhtes Herzinfarktisiko.

Multivariate Analysen zeigten darüber hinaus, dass Männer, SozialhilfeempfängerInnen und neu diagnostizierte HypertonikerInnen sowie DiabetikerInnen in besonderem Maße koronaren Risiken ausgesetzt waren. Vor allem im Hinblick auf die beiden letztgenannten Gruppen erweist sich damit mangelnde Therapietreue gegenüber Statinen als wichtiges Problem nicht nur bei Personen mit vorbestehender koronarer Herzkrankheit, sondern auch in der Primärtherapie bzw. Primärprävention (vgl. auch Bates et al. 2009, S. 2975). Einschränkend ist bei der Fallkontrollstudie von Bouchard und KollegInnen anzumerken, dass das Design eine Adjustierung weder nach dem Ausmaß der Fettstoffwechselstörung, des Bluthochdrucks und der Zuckerkrankheit noch nach der Lebensführung der Personen möglich war. Außerdem waren nur die Arzneimittel zu berücksichtigen, deren Kosten die Krankenkasse übernimmt, aber nicht von anderen kardialen Medikamenten wie Acetylsalicylsäure, die PatientInnen in Québec selber bezahlen müssen.

Eine sehr große retrospektive Kohortenstudie untersuchte unter Verwendung der Daten der israelischen Managed-Care-Organisation Maccabi Healthcare Services (MHS) den Zusammenhang zwischen der Therapietreue bei der Einnahme von Lipiodsenkern vom Statintyp und der ursachenunabhängigen Sterblichkeit (Shalev et al. 2009). Dafür konnten sie insgesamt 229.918 Versicherte einschließen, die zwischen 1998 und 2006 eine Statinbehandlung begannen; darunter waren 50,8 % Frauen, das Durchschnittsalter lag bei 57,6 Jahren. Die Mehrheit von 136.052 ProbandInnen (59,2 %) erhielt das Statin zur Primär- und die übrigen 93.866 (= 40,8 %) zur Sekundärprävention. Primärer Endpunkt dieser Studie war die Mortalität und die mittlere Beobachtungszeit erstreckte sich in der Primärpräventionsgruppe vier und in der Sekundärpräventionsgruppe über fünf Jahre.

Die Adherence erfassten die israelischen WissenschaftlerInnen als Anteil der Tag emit verfügbaren Medikamenten (PDC), die sie an Hand der Anzahl der zwischen dem Datum der ersten Statinverschreibung und dem Ende der Beobachtungszeit ausgestellten Statinrezepte errechneten. Gute Therapietreue definierten sie als eine PDC von mindestens 90 %.

In der Primärpräventionsgruppe gab es insgesamt 4.259 und in der Sekundärpräventionsgruppe 8.906 Todesfälle.

Bei therapietreuen Personen zeigte sich eine um 45 % geringere Mortalität als bei den

Adherence	Primärprävention	Sekundärprävention
Niedrig	41.933 (30,8)	38.517 (41,0)
Mittel	86.811 (63,8)	48.657 (51,9)
Hoch	7.301 (5,4)	6.662 (7,1)

nicht therapietreuen ProbandInnen mit einer PDC von 10 % oder weniger. Die stärkste Risikoverringerung ließ sich für Personen mit hohem Ausgangswert für LDL-Cholestein und für solche ProbandInnen errechnen, die ihre Behandlung irksamen Statin aufnehmen.

Eine Arbeitsgruppe der Universität Montreal verwendete die umfangreiche öffentliche Krankenversicherungsdatenbank *Régie de l'Assurance Maladie* der Provinz Québec, die detaillierte Angaben zu den Versicherten, Abrechnungsdaten sämtlicher ambulanten und stationären Therapien sowie Kodierung und Kosten aller Behandlungen beinhaltet, und die Med-Echo-Datenbank, die stationäre Akutbehandlungen erfasst, für eine retrospektive Beobachtungsstudie mit eingebetteter Fall-Kontroll-Untersuchung (Perreault et al. 2009). Dafür suchten sie insgesamt 112.092 Patienten zwischen 45 und 85 Jahren (Durchschnittsalter 63 Jahre) heraus, die an keiner kardiovaskulären Krankheit litten und zwischen dem 1. Januar 1999 und dem 31. Dezember 2004 eine Statintherapie begannen. 41 % der Personen waren männlich, 54 % von ihnen litten an Bluthochdruck und 26 % an Diabetes mellitus. Primärer Endpunkt war das Auftreten zerebrovaskulärer Erkrankungen (ischämischer oder hämorrhagischer Hirninfarkt, ICD 9: 431, 433, 434, 436, 437) zwischen dem Eintritt in die Kohorte und dem Ende der Studienperiode, dem 30. Juni 2005, wobei die mittlere Beobachtungszeit bei 2,95 Jahren lag.

3,5 % der Kohorte erlitten in diesem Zeitraum ein zerebrovaskuläres (1,2/100 Personenjahre) und 12,5 % ein kardiovaskuläres Ereignis (4,2/100 Personenjahre), 4,0 % erkrankten an chronischer Herzinsuffizienz (1,4/100 Personenjahre), 3,6 % am peripherer arterieller Verschlusskrankheit (1,2/100 Personenjahre), 10,6 % an anderen kardiovaskulären Erkrankungen (3,6/100 Personenjahre) und 32,9 % nahmen Thrombozytenaggregationshemmer (11,1/100 Personenjahre) ohne vorhergehende Diagnose eine koronare Herzkrankheit. Die kardiovaskuläre Mortalität lag bei 0,4 % und die ursachenunabhängige Gesamtsterblichkeit bei 2,9 %.

Die Adherence erfassten die kanadischen ForscherInnen an Hand der Medication Possession Ratio (MPR), die sie in 20er Schritten zwischen weniger als 20 und über 80 % einteilten. Nur gut die Hälfte der eingeschlossenen PatientInnen (55 %) wiesen eine gute Therapietreue mit einer MPR von 80 % oder mehr auf, wobei die durchschnittliche Adherence in dieser Gruppe im ersten Jahr nahezu 98 % und im Anschluss immerhin noch 95 % betrug; in der Gruppe mit eingeschränkter Therapietreue lag der Durchschnittswert im ersten Jahr bei 13 % und im weiteren Verlauf bei 9 %.

Mit Hilfe konditionaler logistischer Regressionsmodelle und Fall-Kontroll-Vergleiche zwischen PatientInnen mit sehr guter und mit schlechter Adherence ermittelten die ForscherInnen aus Montreal das relative Risiko zerebrovaskulärer Erkrankungen und adjustierten ihre Ergebnisse nach verschiedenen Kovariablen. Demnach senkt regelmäßige Einnahme von Statinen in empfohlener Dosierung (MPR \geq 80 %) das relative Risiko des Auftretens zerebrovaskulärer Erkrankungen um 26 % (relative Rate 0,74; 95 % KI, 0,65 - 0,84) im Vergleich zu solchen PatientInnen, die nur geringe Therapietreue an den Tag legten (MPS $<$ 20 %). Dies gilt allerdings nur für ischämische Schlaganfälle (RR 0,67; 95 % KI, 0,58-0,77), nicht aber für hämorrhagische Ereignisse (RR 0,97; 95 % KI, 0,59 - 1,58), was von pharmakologischer Wirkung und Pathogenese nachvollziehbar ist. Außerdem war die Risikominderung bei Personen unter 65 Jahren nicht signifikant (RR 0,80; 95 % KI, 0,65-1,00), wohl aber für über 65-Jährige (28 % Reduktion, RR 0,72; 95 % KI, 0,63 - 0,84). Kein nennenswerter Unterschied bestand dabei zwischen Hochrisiko-PatientInnen, die nicht nur an Hyperlipoproteinämie, sondern zugleich an Bluthochdruck und Diabetes mellitus litten (RR 0,71, 95% KI, 0,60-0,83) und solchen geringen Risikos (RR 0,72; 95 % KI, 0,58 - 0,89). Bemerkenswert auch im Hinblick auf andere Studien und die Untersuchung zwischen Adherence und klinischem Verlauf bei Lipidsenkern ist die Beobachtung, dass die positiven Effekte einer Statin-Therapie erst nach mindestens einem Jahr sichtbar werden. Insgesamt liefert diese kanadische Studie weitere Belege für die unzureichende Therapietreue gegenüber Statinen sowohl in der primär- als

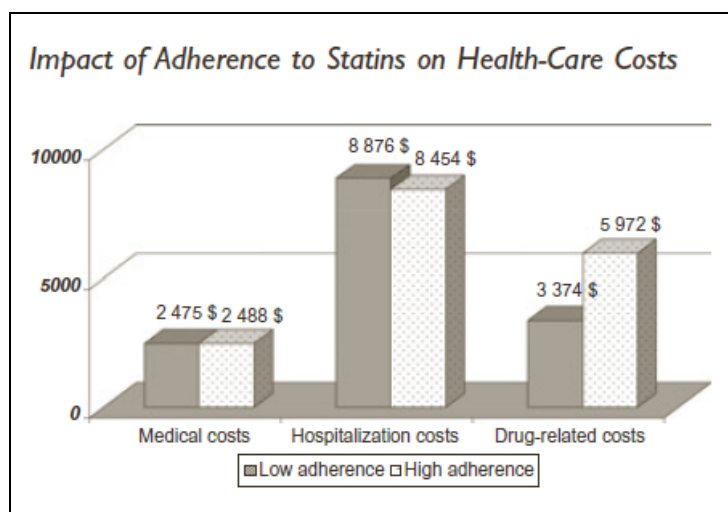
auch in der Sekundärprävention sowie Einblicke in die Ursachen mangelhafter Adherence (vgl. auch Bates et al. 2009, S. 2982).

Die gleiche kanadische Arbeitsgruppe, diesmal unter Federführung von Alice Dragomir (2010), publizierte vor kurzem die Ergebnisse einer weiteren großen Kohortenstudie auf Grundlage der Datenbanken *Régie de l'Assurance Maladie* der Provinz Québec und Med-Echo. Dabei analysierten sie die Daten von insgesamt 55.134 PatientInnen zwischen 45 und 85 Jahren ohne vorbestehende kardiovaskuläre Erkrankung, die zwischen dem 1. Januar 1999 und dem 30. Juni 2002 eine Statintherapie aufnahmen. Die Studienperiode begann am 1. Juli 2002 und erstreckte sich bis zum 30. Juni 2005; Endpunkte waren die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen, relevante stationäre Aufnahmen wegen kardiovaskulärer Ereignisse sowie die dadurch verursachten Kosten. In dem dreijährigen Beobachtungszeitraum erfolgten 7.326 stationäre Behandlungen wegen akuter Koronar-, 2.189 wegen zerebrovaskulärer Ereignissen und 2.171 wegen chronischer Herzinsuffizienz.

Die Adherence erfassten die kanadischen ForscherInnen als Anteil der Tage, an denen den PatientInnen laut Rezeptausstellung Arzneimittel zur Verfügung standen, an der gesamten Beobachtungszeit und unterschieden zwischen therapietreuen Personen mit mindestens 80 % und mit weniger als 80 % eingenommenen Medikamenten. Die mittlere Adherence-Rate lag bei den therapietreuen ProbandInnen bei 96 % und bei den nicht therapietreuen bei 42 %.

Eine nach diversen Unteraspekten durchgeführte logistische Analyse (*polytomous logistic analysis*) zeigte, dass gegenüber Statinen wenig therapietreue PatientInnen mit größerer Wahrscheinlichkeit an KHK (OR 1,07; 95 % KI, 1,01–1,13), zerebrovaskulären Ereignissen (OR 1,13; 95 % KI 1,03–1,25) und chronischer Herzinsuffizienz (OR 1,13; 95 % KI 1,01–1,26) erkrankten. Außerdem war eingeschränkte Therapietreue mit einem um 4 % erhöhten Risiko von Krankenhausaufnahmen (OR 1,04; 95 % CI 1,01–1,09) und in der dreijährigen Beobachtungszeit bei jedem/r stationär behandelten PatientIn durchschnittlich mit ca. 1.060 Kanadischen Dollar (CAD) höheren Krankenhauskosten verbunden. Die durch schlechte Compliance verursachten zusätzlichen Kosten berechneten die kanadischen ForscherInnen auf 9,5 und die potenziellen Einsparungen durch gute Adherence auf 10,2 Millionen CAD. Damit liefern sie Belege dafür, dass eingeschränkte Therapietreue nicht nur das Auftreten von Krankheiten und Komplikationen fördert, sondern auch die Ausgaben steigen lässt.

Grafik 10: Einfluss der Statin-Adherence auf die Gesundheitskosten



Quelle: Dragomir et al. 2010, S. 91

Eine weitere retrospektive Kohortenstudie mit sehr großer Patientenzahl, diesmal auf Grundlage des Servizio Nazionale de Sanitazione (SNS) aus der Lombardei, liefert weitere Hinweise auf den Zusammenhang zwischen der Therapietreue gegenüber Lipidsenkern vom Statintyp und dem Entstehen bzw. klinischem Verlauf einer koronaren Herzkrankheit (Corrao et al. 2010). Auf Grundlage von Datenbanken von Gesundheitsversorgungseinrichtungen ermittelten sie insgesamt 90.832 PatientInnen über 18 Jahren, die in den Jahren 2002 und 2003 erstmalig ein Statin erhielten und bei denen bisher keine koronare Herzkrankheit bestand. Primä-

re Endpunkte waren stationäre Behandlungen wegen ischämischer Herzkrankheit, und der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von der Erfassung des/der jeweiligen PatientIn bis zum 30. Juni 2007. Die mittlere Beobachtungszeit betrug 51 Monate, woraus sich eine Gesamtdauer von 2.040.480 Personenmonaten mit Statintherapie ergibt.

Die Adherence schlossen die italienischen WissenschaftlerInnen aus dem Anteil der Tage an der gesamten Behandlungszeit, an denen den PatientInnen Lipidsenker zur Verfügung standen. Diesen Proxy der Therapietreue gegenüber Statinen unterteilten sie in vier Bereiche: unter 25 % galt als sehr niedrig, zwischen 26 und 50 % als niedrig, zwischen 51 und 75 % als mittelgradig und einen über 75-prozentigen Anteil medikamentös abgedeckter Tage als sehr hoch.

Insgesamt kamen während der Beobachtungszeit 1.480 PatientInnen aus kardiovaskulärer Ursache in stationäre Behandlung, was einer jährlichen Inzidenzrate für krankenhauspflichtige ischämische kardiale Ereignisse von 38 pro 10.000 entspricht. Mit Hilfe von Cox Proportional Hazards Modellen verglichen die Mailänder ForscherInnen die Krankenhausbehandlungsraten der verschiedenen Adherencegruppen miteinander und setzten alle anderen Kategorien in Bezug zu der Gruppe mit sehr niedriger Adherence. Nach umfangreicher und detaillierter Adjustierung²⁹ ergab diese komparative Analyse im Vergleich zum Risiko der untersten Adherencegruppe eine sukzessive Abnahme der Hazard Ratios über 0,85 (95 % KI 0,72 – 0,98) bei PatientInnen mit niedriger, 0,82 (95 % KI 0,71–0,95) bei solchen mit mittelgradiger und 0,81 (95 % KI 0,71–0,94) bei PatientInnen mit guter Adherence. Auffällig ist in dieser Studie der sehr geringe Unterschied zwischen mittelmäßigen und guten Adherern, denn bei etlichen anderen Untersuchungen zeigen sich eher signifikante Differenzen zwischen Personen mit sehr guter Therapietreue und solchen mit mäßiger Adherence.

Eine soeben publizierte prospektive, randomisierte, nicht-verblindete Studie aus Japan bestätigt ebenfalls positive Korrelationen zwischen Therapietreue und klinischem Verlauf (Origasa et al. 2010).³⁰ In die *Eicosapentaenoic Acid Lipid Intervention Study* waren 18.645 PatientInnen im Alter zwischen 40 und 74 Jahren eingeschlossen, die einen Gesamtcholesterinwerten von 250 mg/dl und darüber bzw. einen LDL-Werten von mindestens 170 mg/dl aufwiesen. Die ProbandInnen erhielten entweder nur einen Lipidsenker vom Statintyp oder ein Statin zusammen mit der Omega-3-Fettsäure Eicosapentaensäure (EPA). Bei 15.000 Personen bzw. 80 % der Fälle erfolgte diese Therapie im Sinne der Primärprävention (28 % Männer mit einem Durchschnittsalter von 56 Jahren und 72 % Frauen mit einem mittleren Alter von 62 Jahren), bei dem verbleibenden Fünftel von 3.645 Personen im Sinne der Sekundärprävention (45% Männer mit einem mittleren Alter von 62 Jahren und 55 % Frauen mit einem Durchschnittsalter von 65 Jahren). Der Einschluss erfolgte in den vier Jahren zwischen November 1996 und November 1999, der Beobachtungszeitraum erstreckte sich jeweils auf drei Jahre. Endpunkte waren größere kardiovaskuläre Ereignisse wie plötzlicher Herztod, tödlicher oder nicht-tödlicher Herzinfarkt, instabile Angina pectoris, Angioplastie, Stenteinlage und ACVB.

Die Adherence errechneten die japanischen WissenschaftlerInnen als Quotienten aus der Anzahl der Tage mit zugewiesener Studienmedikation und der Zahl der Tage im Beobachtungszeitraum; PatientInnen mit einem Quotienten von 0,8 oder mehr ordneten sie als therapietreu und solche, die weniger als 80 % der Medikation eingenommen hatten, als nicht therapietreu ein. Die durchschnittliche Fünfjahres-Adherence-Rate war mit ca. 70 % vergleichsweise hoch. Des Weiteren war die Therapietreue in der Gruppe mit Kombinationstherapie aus

²⁹ Nach Alter, Geschlecht, Art des bei Aufnahme in die Studie verschriebenen Statins, Kombination mit ausgeschauten anderen Arzneimitteln wie Antidiabetika, Antihypertensiva, Digitalis oder organischen Nitraten bzw. anderen kardialen Medikamenten), dem Charlson Komorbiditätsindex und Wechsel zwischen verschiedenen Statinen.

³⁰ Additional information on study methods and population drawn from Yokoyama/Origasa 2003.

Eicosapentaensäure und einem Statin mit 66,5 % etwas niedriger als bei den Statin-monotherapierten Personen mit 72,5 %.

Mit Kaplan-Meier-Abschätzungen und proportionaler Hazards Regression berechneten die ForscherInnen die statistischen Zusammenhänge zwischen Adherence und klinischen Endpunkten. Zunächst zeigte sich, dass die klinischen Gewinn durch EPA-Statins-Kombinationsbehandlung bei PatientInnen mit guter Adherence signifikant größer war als bei solchen mit eingeschränkter Therapietreue ($P = 0,041$). Die zusätzliche Gabe von EPA im Rahmen einer lipidsenkenden Therapie verringert das kardiovaskuläre Risiko bei PatientInnen mit bestehender KHK und guter Adherence signifikant um 45 % (95 % KI 12 – 66 %, $P = 0,014$). Bedenkenswert ist dabei allerdings, dass die Kombinationstherapie mit Statin und Omega-3-Fettsäure bei eingeschränkter Adherence das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse um 46 % erhöhte (HR 1,46, 95 % KI 0,65 – 3,28, $P = 0,358$). Insgesamt belegte auch die japanische Eicosapentaensäure-Lipid-Interventions-Studie, dass gute Therapietreue bei der Arzneimittelaufnahme mit geringerem kardiovaskulärem Risiko verbunden war als eingeschränkte Adherence.

Kardiovaskuläre Erkrankungen

Anfang der 1990er Jahre ging eine relativ kleine, randomisierte britische Kontrollstudie mit 50 alten PatientInnen mit stabiler chronischer Herzinsuffizienz der Frage nach, inwieweit eine interventionsbedingte Verbesserung der Adherence gegenüber üblichen Medikamenten zur Behandlung der chronischen Herzschwäche (Goodyer et al. 1995 [Abstract!]). Primäre Endpunkte dieser Untersuchung waren herzinsuffizienzbezogene klinische Bedingungen, welche die britischen Wissenschaftler an Hand von sub-maximalen Sechsminutenbelastungstests, *visual analogue scores* zur Beschwerdeerfassung bei Luftnot, dem Nottingham Health Profile³¹ und klinischen Symptomen der Herzinsuffizienz. Die Adherence ermittelten die Forscher durch Tablettenzählung und beobachteten 32-prozentige Steigerung ($P < 0,001$) in Folge intensiver Medikamentenberatung durch einen Pharmazeuten, während die Compliance bei der Kontrollgruppe unverändert blieb.

Beim Sechs-Minuten-Belastungstest kam es bei den PatientInnen, die intensive Arzneimittelberatung erhielten, zu einer durchschnittlichen Erhöhung der Gehstrecke um 20 Meter bei einem Ausgangswert von 137 Metern ($P < 0,005$), wohingegen bei der Kontrollgruppe eine Abnahme um durchschnittlich 22 Meter zu beobachten war ($P < 0,01$). Ebenso verbesserte sich die Gehstrecke bis zum Auftreten von Luftnot bei der Interventionsgruppe, während sie sich bei den ProbandInnen der Kontrollgruppe verschlechterte. Auch periphere und Lungenödeme gingen in der Interventionsgruppe zurück ($P < 0,01$), blieben aber bei den Personen ohne intensive Arzneimittelschulung unverändert. Auch eine geringe Verbesserung der *visual analogue scores* zur Schmerzerfassung war nur bei der Interventionsgruppe zu beobachten ($P < 0,05$). Allerdings kam es in keiner Gruppe zu einer signifikanten Änderung des Körpergewichts, des Jugularvenendrucks und der Nottingham-Health-Profile-Werte. Insgesamt hatte die durch intensive Beratung erzielte Adherence-Verbesserung geringe, aber messbare Auswirkungen auf objektive Herzinsuffizienzparameter.

Horwitz und KollegInnen (1990) verwendeten die Daten der *β-Blocker Heart Attack Trial* (BHAT), die nicht nur den Einfluss von β-Blockern auf die nicht-akute Sterblichkeit von InfarktpatientInnen, sondern auch andere klinische Faktoren, soziodemografische, psychosoziale und das gesundheitsrelevante Verhalten einschließlich der Therapietreue von 3.837 InfarktpatientInnen zwischen 30 und 64 Jahren untersucht hatte (Beta Blocker Heart Attack Trial Research Group 1982). Aus der Gesamtpopulation dieser multizentrischen, randomisierten

³¹ Standardisierter Fragebogen zur Erhebung des Gesundheitszustands. bzw. der Ergebnisqualität von Behandlungen.

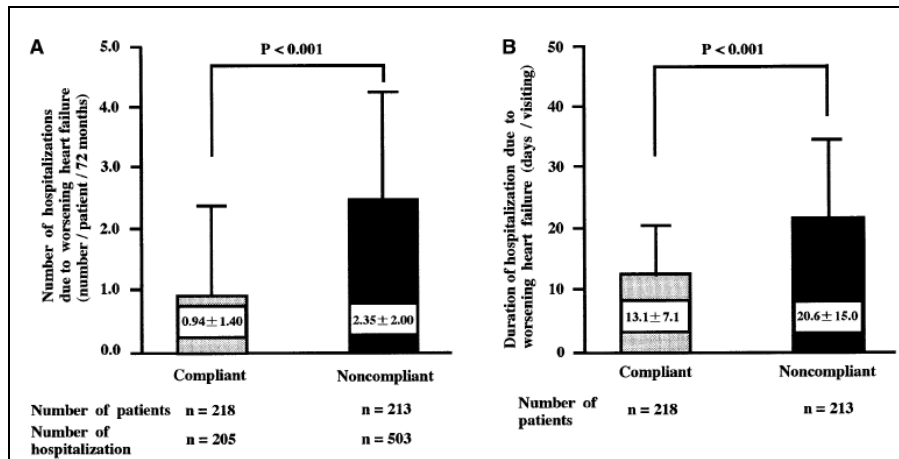
Placebo kontrollierten Doppelblindstudie erfüllten 2.175 Personen, die im Anschluss an ihren Infarkt einen β -Blocker erhalten hatten, die Voraussetzungen für die Erfassung der Therapietreue, 1.082 landeten per Zufallsprinzip in der Verum- und 1.093 in der Placebo-Gruppe. Insgesamt 2.046 PatientInnen nahmen mehr als 75 % der verordneten Tagesdosen ein, was in dieser Studie als Mindestwert für gute Adherence galt, während nur 129 Personen maximal drei Viertel der verordneten Medikamentenmenge einnahmen.

Bei einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 25 Monaten lag die Einjahresmortalität in der Propanololgruppe bei 7,2 % gegenüber 9,8 % in der Placebo-Gruppe. Den größten Anteil machte die koronare Sterblichkeit aus, bei der sich mit 6.2 bzw. 8.5 % nahezu ein ähnliches Verhältnis zwischen Verum- und Kontrollgruppe zeigte; eine ganz ähnliche Relation gilt für die Untergruppe des plötzlichen Herztods, dem 3.3 % der Propanolol- und 4.6 % der Placebogruppe. Daraus ergibt sich eine um ein Drittel bessere Wirkung von β -Blockern gegenüber Placebo bei der postakuten Myokardinfarktbehandlung.

Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen Einnahmeverhalten und Mortalität zeigte sich zunächst, dass die Sterblichkeit von InfarktpatientInnen mit schlechter Compliance insgesamt etwa 2,6 Mal so hoch war als die ihrer therapietreuen SchicksalsgenossInnen. Interessanterweise bestand dieses Verhältnis nicht nur in der Verumgruppe, wo die Mortalitätsrate therapietreuer PatientInnen bei 1,4 % und bei solchen mit schlechter Adherence bei 4.2 % lag. Denn in der Placebogruppe war die Sterblichkeit zwar insgesamt höher als in der Propanololgruppe, aber auch hier für wenig adhärenente PatientInnen mit 7,0 % signifikant höher als bei therapietreuen Personen, von denen nur 3,0 % verstarben. Die Mortalität ist somit bei zuverlässiger Placebo-Einnahme geringer als bei unzureichender Einnahme von β -Blockern. Multiple Regressionsanalysen zeigten dabei keinen Hinweis auf wesentliche Einflüsse anderer klinischer oder soziodemografischer, psychosozialer und Verhaltenskriterien.

Eine prospektive Kohortenstudie aus Japan untersuchte Zusammenhänge zwischen der Einnahme-Adherence von Digoxin bei Personen mit langjähriger Herzinsuffizienz und absoluter Tachyarrhythmie bei Vorhofflimmern mit Frequenzen über 100 pro Minute (Miura et al. 2001). Unter den 431 eingeschlossenen PatientInnen waren 342 (= 79 %) Männer und 89 (bzw. 21 %) Frauen, das Durchschnittsalter betrug 63,0 Jahr bei einer Streuung von 42 bis 78 Jahren. Primäre Endpunkte waren die linksventrikuläre Auswurfraction, stationäre Behandlungen und die Sterblichkeit. Die Beobachtungszeit erstreckte sich über insgesamt sechs Jahre und war damit für diese Art von Beobachtungsstudien ausgesprochen lang.

Grafik 11: Number an duration of hospitalisations attributable to worsening heart failure



Quelle: Miura et al. 2001, S. 79

fast jeder zweiten Versuchsperson der Fall, während 218 PatientInnen die Adherence-Kriterien erfüllten.

Im Vergleich zu PatientInnen mit hinreichender Compliance waren bei den nicht therapietreuen Personen signifikant häufigere und auch längere Krankenhausaufenthalte zu beobachten. Außerdem kam es zu einer deutlichen Abnahme der linksventrikulären Auswurfleistung von durchschnittlich 49.1 auf 41.8 %. Die kumulative Mortalitätsrate war bei PatientInnen mit geringer Adherence mit 15,0 % nahezu doppelt so hoch wie bei den therapietreuen ProbandInnen mit 7,8 % (1,95; KI 1,11, 3,45; $P = 0,029$), was überwiegend auf die sich verschlechternde Herzinsuffizienz zurückzuführen war. Auch wenn diese Ergebnisse auf deutliche Unterschiede hinweisen, ist in Anbetracht der langen Beobachtungszeit allerdings nicht auszuschließen, dass auch andere Faktoren der sich verändernde Schweregrad der Herzinsuffizienz Einfluss auf die Ergebnisse genommen haben (vgl. van der Wal et al. 2005, p. 6).

Eine Arbeitsgruppe um Kristin Newby (2006) nutzte das Kardiovaskuläre Erkrankungsregister der Duke University in Durham für eine retrospektive Analyse der zwischen 1995 und 2002 angefallenen Daten von insgesamt 31.750 PatientInnen mit koronarer Herzkrankheit. Die Mehrheit von 22.539 PatientInnen hatten im Erfassungszeitraum keine Herzinsuffizienz, während bei 8.914 eine nachgewiesene kardiale Insuffizienz – definiert als Ejektionsfraktion < 40 % oder vorbestehende Insuffizienz – vorlag.³² Endpunkt dieser Datenanalyse war die Gesamtsterblichkeit der KHK-PatientInnen; mit Hilfe logistischer Regressionsanalysen ermittelten die Forscher die Charakteristika im Zusammenhang mit der Nutzung der verordneten Medikation und an Hand von Cox Proportional-Hazards Modellen die Abhängigkeit der Mortalität von Arzneimittelleinnahme und Pathologien.

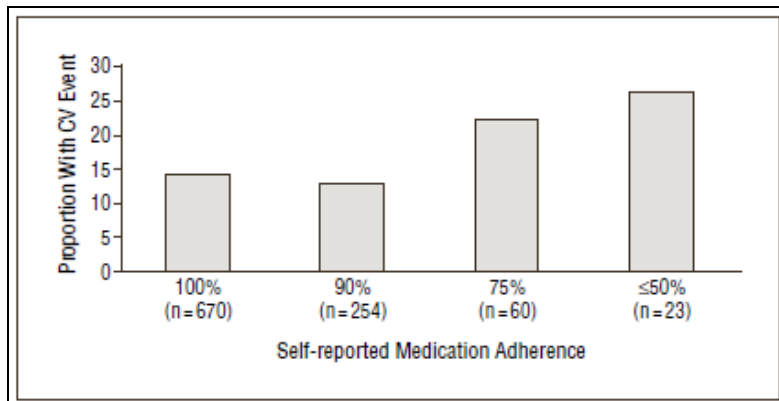
Maß für die Adherence, deren Erfassung auf Grundlage der Patientenangaben in regelmäßigen Befragungen erfolgte, und zugleich intermediäre Variablen waren die jährliche Prävalenz und Konsistenz der von den PatientInnen selbst berichteten Nutzung von ASS, β -Blockern und Fettsenkern bei KHK-PatientInnen sowie von ACE-Hemmern bei solchen mit und ohne Herzinsuffizienz: ASS 83 %, β -Blocker 61 %; Lipidsenker 63 %; ASS und β -Blocker 54 %; alle drei Arzneimittelgruppen 39 %. Die Angaben über regelmäßige Einnahme lagen allerdings teilweise deutlich niedriger: ASS 71 %; β -Blocker 46 %; Fettsenker 44 %; ASS und β -Blocker 36 %, sowie alle drei Medikamente 21%. Von den PatientInnen ohne gleichzeitige Herzinsuffizienz nahmen 39 % und bei denen mit manifest verringerter Herzleistung 51 % einen ACE-Hemmer, aber nur bei 20 % bzw. 39 % war die Einnahme regelmäßig.

³² Angaben über die verbleibenden 297 Personen fehlen.

Die Adherence ermittelten die japanischen ForscherInnen ein halbes Jahr lang durch monatliche Digoxin-Bestimmungen im Serum; wer bei mindestens drei Blutuntersuchungen einen Digoxin-Spiegel von 0,0 ng/dl aufwies, galt als nicht therapietreu. Dies war bei 213 PatientInnen und damit bei

Mit Ausnahme von ACE-Hemmern bei PatientInnen ohne Herzinsuffizienz war eine regelmäßige Medikamenteneinnahme mit einer geringeren adjustierten Mortalität verbunden, die entsprechenden Hazard-Ratio-Werte lagen für ASS bei 0,58 (95 % Konfidenzintervall (KI), 0,54-0,62), für β -Blocker bei 0,63 (95 % KI, 0,59-0,67), für Lipidsenker bei 0,52 (95% KI, 0,42-0,65), für alle drei Medikamente bei 0,67 (95 % KI, 0,59-0,77), für Aspirin und β -Blocker bei 0,61 (95 % KI, 0,57-0,65) und für ACE-Hemmer bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz bei 0,75 (95 % KI, 0,67-0,84).

Grafik 12: Anteil kardiovaskulärer Ereignisse in Abhängigkeit von der Medikamenteneinnahme



Quelle: Gehi et al. 2007, S. 1800

US-amerikanische Forscher aus Atlanta und San Francisco gingen im Rahmen der prospektiven Kohortenstudie *The Heart and Soul Study* dem Zusammenhang zwischen subjektiver Therapietreue und kardiovaskulären Ereignissen nach (Gehi et al. 2007). Dazu erkundigten sie sich zunächst in jährlichen Telefonbefragungen nach Krankenhausaufenthalten oder Tod der ProbandInnen und analysierten bei entsprechenden Hinweisen die Krankenakten der Betroffenen. Insgesamt umfasste dieser Teil der Gesamtstudie 1.007 ambulante PatientInnen mit diagnostizierter koronarer Herzkrankheit (KHK). Der Beobachtungszeitraum belief sich auf 3,9 Jahre; Endpunkte der Untersuchung waren die kardiovaskulären Ereignisse KHK-bedingter Tod, Herzinfarkt und Schlaganfall, deren Prävalenz insgesamt bei 14,4 % bzw. 146 Versuchspersonen lag.

Die Adherence erfassten Gehi und KollegInnen an Hand einer Frage zur Medikamenteneinnahme³³ und unterteilten die Versuchspersonen in therapietreue ($\geq 75\%$) und nicht therapietreue Personen ($< 75\%$). Bei dieser auf Selbsteinschätzung beruhenden Adherence erwiesen sich 83 bzw. 8,2 % der ProbandInnen als nicht therapietreu, da sie nach eigenen Angaben

weniger als 75 % Medikation einnahmen. Mit Hilfe von Cox-proportionalen Hazards Analysen errechneten die ForscherInnen die Rate unerwünschter kardiovaskulärer Ereignisse und adjustierten die Ergebnisse durch multivariate Regressionsanalysen gegenüber anerkannten kardialen Risikofaktoren wie Bluthochdruck, Diabetes mellitus und Rauchen.

Insgesamt ergab sich eine Korrelation zwischen der Einhaltung der empfohlenen Medikamenteneinnahme in den zurückliegenden Monaten und der Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse (s. Grafik 12).³⁴ Die Wahrscheinlichkeit, innerhalb von knapp vier Jahren ein solches Ereignis zu erleiden, lag bei nicht-adhärenenten PatientInnen bei 22,9 % gegenüber 13,8 % bei solchen, die sich als therapietreu einschätzten ($P = 0,03$).

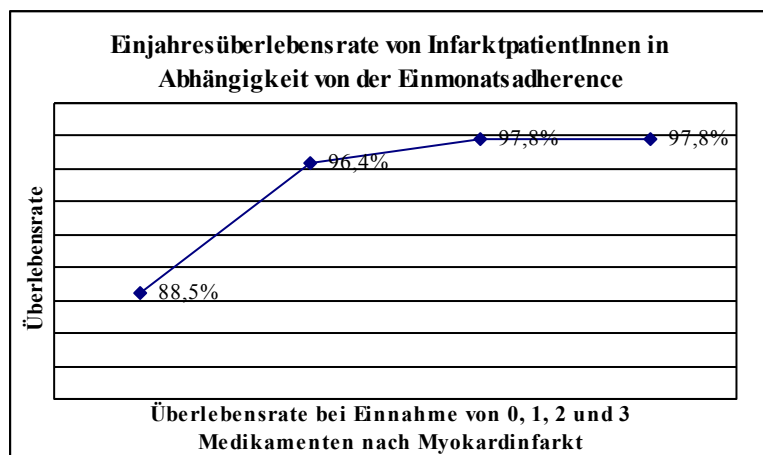
Ho et al. (2006b) analysierten die Daten von insgesamt 1.521 HerzinfarktpatientInnen der multizentrischen Prospective Registry Evaluating Myocardial Infarction: Event and Recovery (PREMIER) Studie, die zwischen dem 1.1.2003 und dem 28.6.2004 bei der Entlassung aus

³³ Diese Frage lautete: "In the past month, how often did you take your medications as the doctor prescribed?" Possible responses were: "All of the time" (100%), "Nearly all of the time" (90%), "Most of the time" (75%), "About half the time" (50%), or "Less than half the time" (<50%).

³⁴ Das geringfügig höhere Risiko derjenigen, die eine 100-prozentige Medikamenteneinnahme angaben, im Vergleich zu jenen, die gelegentliche Unterlassungen zugaben (90 % Adherence) weist vermutlich am ehesten auf die subjektive Überschätzung des eigenen Verhaltens in der ersten Gruppe hin.

der stationären Akutbehandlung Acetylsalicylsäure, β -Blocker und Statin erhielten. Die PREMIER-Daten lieferten sowohl Angaben über das Einnahmeverhalten gegenüber der kardioprotektiven Entlassungsmedikation als auch über die Einjahresmortalität.

In Bezug auf die Adherence zeigte sich, dass 1.009 bzw. zwei Drittel der InfarktpatientInnen nach einem Monat noch alle drei verordneten Arzneimittel einnahmen; 272 bzw. eine/r von



zwölf StudienteilnehmerInnen setzten bereits im ersten Monat ein und 56 bzw. 3,7 % sogar zwei Medikamente ab. Die Einjahresüberlebensrate der vollständigen Therapieabbrecher war mit 88,5 % deutlich geringer als bei jenen PatientInnen, die 1, 2 oder 3 Medikamente eingenommen hatten und von denen nach einem Jahr noch 97,7 % lebten (Log-Rang $P < 0,001$). Wie die nebenstehende Tabelle verdeutlicht, lag der größte Unterschied in der Einjahresmortalität zwischen den völligen Therapieab-

Quelle: Ho et al. 2006b

brechern und jenen InfarktpatientInnen, die nach der stationären Entlassung zumindest ein Medikament weiter eingenommen hatten. Bei der isolierten Betrachtung der einzelnen Wirkstoffklassen zeigten sich nur marginale Unterschiede zwischen ASS, β -Blockern und Lipidsenkern: Ohne Aspirin verringerte sich die Überlebensrate von 97,0 auf 91,0 %, bei β -Blockern von 97,2 auf 91,6 % und bei von 97,8 auf 91,2 % (Log-Rang jeweils $P = 0,001$).

Vergleichbare Ergebnisse mit einer Korrelation zwischen guter Adherence und niedrigerer Sterblichkeit hatten Ho und Kollegen (2006c) auch für die Untergruppe der KHK-PatientInnen mit Diabetes mellitus aufgezeigt. Dieser Effekt war sowohl bei nicht-adjustierter Berechnung (6,7 % vs. 12,1 %; $p < 0,01$) als auch bei multivariaten Analysen (OR 0,52; 95 % CI 0,39-0,69) und in Cox-Modell-Berechnungen (HR 0,53; 95 % KI 0,41 - 0,68) zu erkennen. Dies galt insbesondere für Statine (OR 0,59; 95% CI 0,42–0,87) und ACE-Hemmer (OR 0,55; 95 % KI 0,38 - 0,78) sowie in geringerem Maße für β -Blocker (OR 0,86; 95 % KI 0,61 - 1,22).

Eine weitere kanadische bevölkerungsbasierte Längsschnittbeobachtungsstudie (Rasmussen et al. 2007) untersuchte bei 31.456 älteren HerzinfarktpatientInnen den Zusammenhang zwischen Therapietreue und längerfristiger Überlebensrate bei Personen über 65 Jahren. Primärer Endpunkt war die längerfristige Überlebensrate nach akutem Myokardinfarkt, die Beobachtungszeit belief sich auf 2,4 Jahre, wobei Daten bis zum 1. August 2005 verfügbar waren. Nicht berücksichtigt waren dabei 16.225 der insgesamt 41.681 Personen, die in der Provinz Ontario zwischen dem 1. April 1999 und dem 1. Mai 2003 nach akutem Myokardinfarkts aus stationärer Behandlung entlassen wurden, weil sie die Mindestüberlebenszeit von 15 Monaten nicht erreichten. 17.823 (= 57 %) der eingeschlossenen PatientInnen lösten in den ersten drei Monaten nach Entlassung eine Rezept für ein Statin, 24.319 (= 77 %) für einen β -Blocker und 9.168 (= 30 %) für einen Calciumkanalblocker ein.

Die Adherence berechneten die Forscher als Anteil der Tage, an denen den PatientInnen an Hand der eingelösten Rezepte Medikamente zur Verfügung standen, und nahmen a priori eine Unterteilung in drei Untergruppen vor: Als gute Adherence galt es dabei, wenn PatientInnen an mindestens 80 % der Tage im Beobachtungszeitraum Arzneimittel zur Verfügung hatten,

als mittelgut solche mit 40 – 79 % verfügbaren Medikamenten und als schlechte Therapietreue, wenn Personen weniger als 40 % der empfohlenen Arzneimittel eingelöst hatten.

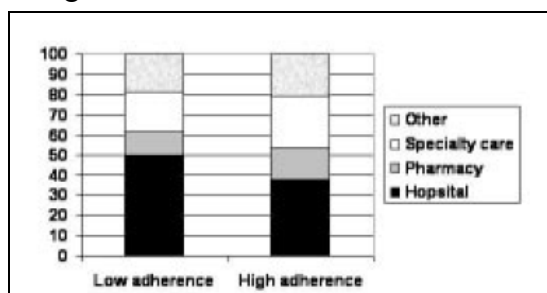
Die beste Adherence war bei Statinen zu beobachten, da der Anteil therapietreuer PatientInnen hier bei 80,5 % lag, während 13,5 % eine mittlere und 6,0 % eine geringe Adherence zeigten. Bei β -Blockern lagen die entsprechenden Werte bei 73,5, 17,6 und 8,9 %. Bei Ca-Kanalblockern zeigten nur 68,1 % eine gute, 16,4 % eine mittlere und 15,5 % eine geringe Adherence (p-Wert jeweils < 0,01). In multivariablen Überlebensmodellen und Trendanalysen erfolgte die Adjustierung der Ergebnisse nach soziodemografischen Faktoren, Schweregrad der Erkrankung, Begleiterkrankungen und gleichzeitige evidenzbasierter Behandlungen.

Entsprechend war auch der Zusammenhang zwischen Adherence und Sterblichkeit für Statine am deutlichsten, denn es zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Therapietreue und der Mortalitätsrate: PatientInnen, die weniger als 40 % der empfohlenen Fettsäureesteraseinhibitoren einnahmen, hatten mit 24 % (261 Todesfälle unter 1.071 Personen) eine um 50 % erhöhte Sterblichkeitsrate als sehr therapietreue Personen, von denen im Beobachtungszeitraum nur 16 % verstarben (2.310 Todesfälle auf 14.345 PatientInnen (adjustierte Hazard Ratio 1,25; 95 % KI, 1,09 – 1,42; P = 0,001). InfarktpatientInnen mit mittlerer Adherence mit einer Mortalitätsrate von 20 % (472 Todesfälle unter 2.407 Personen) wiesen ein um 25 % gegenüber sehr therapietreuen Personen erhöhtes Sterbensrisiko (adjustierte Hazard Ratio 1,12; 95 % KI, 1,01-1,25; P = 0,03). Weniger deutlich fiel der Dosis-Wirkungs-Effekt beim Zusammenhang zwischen Therapietreue und Mortalität bei β -Blockern aus, und bei Ca-Kanalblockern war dieser Zusammenhang gar nicht nachweisbar.

Eine retrospektive Kohortenstudie auf Grundlage der Versichertendatenbank von Kaiser Permanente in Colorado (KPCO) mit 15.767 KHK-PatientInnen (nach ICD 9) (Ho et al. 2008a [Abstract!]). Primäre Endpunkte waren die ursachenunabhängige sowie die kardiovaskuläre Sterblichkeit; sekundäre Endpunkte stationäre Aufnahmen wegen akuten Myokardinfarkts oder Herzinsuffizienz, koronare Revaskularisierung; die mittlere Beobachtungszeit lag bei 4,1 Jahren.

Die Arzneimitteladherence als zeitabhängige Kovariate ermittelten die WissenschaftlerInnen als Anteil der Tage, an denen den ProbandInnen entsprechend den eingelösten Rezepten β -Blocker, ACE-Hemmer und Statine zur Verfügung standen (*proportion of days covered* – PDC). Als therapietreu galten dabei PDC-Werte von mindestens 80 % oder darüber. Bei β -Blockern wiesen 28,8 %, bei ACE-Hemmern 21,6 % und bei Statinen 26,0 % der PatientInnen eine unzureichende Adherence auf.

Grafik 13: Adherence-abhängige Verteilung der Gesundheitskosten



Quelle: Ho et al. 2008a, S. e460

Mittels multivariabler Cox-Regressionen konnten die ForscherInnen zeigen, dass bei unadjustierter Analyse eingeschränkte Therapietreue gegenüber jeder der untersuchten Medikamentengruppen mit einer signifikant höheren Gesamt- und kardiovaskulären Sterblichkeit verbunden war; die Hazard Ratios lagen für β -blocker bei 1,60 (95 % KI 1,41-1,81), für ACE-Hemmer bei 1,92, (95 % KI 1,68-2,19) und für Statine bei 1,82 (95 % KI 1,61-2,06). Amangelnde Adherence blieb remained signifikant mit einem erhöhten kardiovaskulären Mortalitätsrisiko für β -Blocker (HR 1,53, 95 % KI 1,16-2,01), ACE-Hemmer (HR 1,66, 95 % KI 1,26-2,20) und Statine (HR 1,62, 95 % KI 1,124-2,13). The findings of increased risk associated with non-adherence were consistent for cardiovascular hospitalisation and revascularization procedures.

Vergleichbare Ergebnisse brachte auch eine retrospektive Längsschnittkohortenstudie auf Grundlage der internet-basierten Datenbank HealthTrac des Clinical Pharmacy Cardiac Risk Service (CPCRS) der us-amerikanischen HMO Kaiser Permanente in Colorado (KPCO) (McGinnis et al. 2009). Eingeschlossen waren 2.201 vorwiegend männliche PatientInnen bis maximal 80 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 62 Jahren, bei denen zwischen dem 1. Januar 2000 und dem 31. Dezember 2005 ein kardiales Auftaktereignis in Form eines akuten Myokardinfarkts, eines ACVB oder einer PTCA aufgetreten war und die innerhalb von drei Monaten nach diesem Ereignis eine Therapie mit einem Lipidsenker von Typ der Statine begannen. Primäre Endpunkte waren die Statinadherence insgesamt, die Adherence innerhalb der ersten sechs Monate nach dem Akutereignis und die Therapietreue in den letzten sechs Monaten vordem Studienende. Sekundäre Endpunkte waren Tod aus beliebiger Ursache, erneute, nicht-tödliche kardiale Ereignisse sowie deren Kombination. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über drei Jahre oder bis zum Auftreten eines sekundären Endpunkts, und bei den gegen Studienende eingeschlossenen Personen endete das Follow up spätestens am 31. Dezember 2006.

Die Adherence errechneten die WissenschaftlerInnen als Anteil der Tag emit Arzneimittelversorgung (proportion of days covered - PDC) über die pro Rezept ausgehändigten Tagesdosen im Beobachtungszeitraum und unterteilten sie in gute Therapietreue mit einer PDC von 80 % oder mehr und eingeschränkte Adherence mit einer PDC unter 80 %. Die Adherence lag insgesamt bei 75,4 % und 59,2 % der PatientInnen zeigte gute Therapietreue; bei 35,7% lag die PDC zwischen 20 und 80 %, und 5,2 % wiesen eine ganz schlechte Adherence unter 20 % auf.

Die WissenschaftlerInnen wendeten Cox Proportional Hazard Modelle an, um den Zusammenhang zwischen Adherence und Dauer bis zum Tod bzw. bis zum Eintreten nicht-tödlicher kardialer Ereignisse zu erfassen. Insgesamt war suboptimale Adherence gegenüber Statinen mit einer größeren ursachenunabhängigen Sterblichkeit verbunden, denn in der therapietreuen Gruppe zeigte sich eine adjustierte Hazard Ratio (HR) von 0,44 (95 % KI = 0,30, 0,64, $P < 0,001$). Auch bzgl. des kombinierten Endpunkts aus nicht-tödlichen Ereignissen und Tod war ein signifikant erhöhtes adjustiertes Mortalitätsrisiko mit einer HR von 0,75; 95 % KI = 0,61, 0,93 zu erkennen. Nur bei den nicht-tödlichen kardialen Komplikationen bestand mit einer HR von 0,99 (95 % KI = 0,76, 1,30) kein nennenswerter Unterschied. Gute Therapietreue gegenüber Statinen verringerte in diesem Setting also in allererster Linie die Gesamtsterblichkeit der PatientInnen, führte aber nicht zu einem messbaren Rückgang der kardialen Komplikationsrate.

Niteesh Choudhry aus Harvard und seine KollegInnen (2007) berechneten modellhaft für die chronische Herzinsuffizienz die Auswirkungen einer Abschaffung bestehender Zuzahlungen im us-amerikanischen Gesundheitssystem, die zu einer Steigerung der Adherence von derzeit 50 auf 63 bis 76 % führen würde. Grundlage der Abschätzung des Einsparpotenzials bei voller Kostenübernahme waren die beobachteten Sterblichkeits-, Schlaganfall-, Reinfarkt- und Herzinsuffizienzbedingten stationären Wiederaufnahmeraten bei Herzinfarktpatienten, die Arzneimitteltherapietreue sowie Wirksamkeitsabschätzungen einer Medikamentenkombinationstherapie. Daraus errechneten die Forscher die Zahlen der oben genannten Komplikationen, die dann zu erwarten wären, wenn die Patienten nach einem Myokardinfarkt keine Sekundärprophylaxe erhielten. Aus den Komplikationsraten ohne KHK-Behandlung und der durch die Abschaffung von Zuzahlungen zu erwartenden Adherence-Verbesserung ermittelten Choudhry und seine Kollegen die Anzahl der Komplikationen, die bei voller Kostenübernahme zu erwarten wären. Des Weiteren rechneten sie die potenziell einzusparenden und die zusätzlichen Ausgaben bei voller Kostenübernahme gegeneinander auf.

Dabei lehnten die Untersucher die zu erwartende Veränderung der Medikamenteneinnahme bei Abschaffung der Selbstbeteiligungen an die eher konservativen Ergebnisse einer Metaana-

lyse an, nach der eine Verdoppelung der Zuzahlungen bei Blutfett senkenden Mitteln zu einem 34-prozentigen und bei Blutdruckmitteln zu einem 26-prozentigen Einnahmerückgang führen (Goldman et al. 2004). Parallel dazu berechneten sie die gleichen Zielgrößen auch unter konservativeren Bedingungen, indem sie die messbaren Auswirkungen wegfallender Selbstbeteiligungen auf die Adherence auf die Hälfte – entsprechend einem Anstieg der Therapietreue von 50 auf 63 % - und die Krankheits- bzw. Komplikationsbedingten Kosten auf ein Drittel verringerten.

Unter der evidenzgestützten Annahme einer Steigerung der Adherence von 50 auf 76 % ergaben die Modellrechnungen bei jeweils 100 Patienten nach einem Herzinfarkt einen jährlichen Rückgang der Todesfälle um 1,1, der nicht-tödlichen Reinfarkte um 13,1 bzw. Schlaganfälle um 1,2 und der stationären Wiederaufnahmen wegen chronischer Herzinsuffizienz um 6,6 Fälle.³⁵ Bessere Therapietreue bei dieser Gruppe führte zwar zu zusätzlichen Pro-Kopf-Ausgaben von durchschnittlich 644 US\$ pro Jahr für Arzneimittel nieder, denen aber mittlere Einsparungen durch vermiedene klinische Ereignisse im Umfang von 6.770 US\$ gegenüberstehen. Es ergibt sich also ein Nettoeinparpotenzial von nicht weniger als 5.974 US\$ pro PatientIn.

Dasselbe gilt, wenn auch in geringerem Ausmaß, für die konservativeren Annahmen eines nur 13-prozentigen Adherence-Anstiegs, der immerhin zur Vermeidung von 0,4 Todesfällen, 5,7 nicht-tödlichen Myokardinfarkten sowie 0,5 Schlaganfällen und von 1,8 erneuten herzinsuffizienzbedingten stationären Aufnahmen pro 100 InfarktpatientInnen führen würde. Auch bei zurückhaltender Veranschlagung der vermeidbaren Behandlungskosten würden durchschnittliche Einsparungen im Umfang von 1.731 US\$ die Mehrausgaben von 550 US\$ pro PatientIn mehr als kompensieren und es ergäbe sich eine Nettoeinsparung von 1.181 US\$ pro HerzinfarktpatientIn.

Die gleiche Arbeitsgruppe um [Choudhry \(2008a\)](#) veröffentlichte eine weitere Modellrechnung zur Abschätzung von Sterblichkeitsgewinnen und potenziellen Einsparungen bei Abschaffung von Arzneimittelzuzahlungen, die implizit ebenfalls die gleichen Adherence-Effekte einbezieht. Dabei extrapolierten sie ihre eigenen Vorergebnisse (Choudhry et al. 2007) auf Medicare-Versicherte, die unter das so genannte Part-D-Programm fallen und Anspruch Kostenübernahme von durchschnittlich nicht mehr als 37 % der Arzneimittelkosten haben (vgl. Mays et 2004). Mit Hilfe eines Markov-Modells³⁶ verglichen sie die Lebenserwartung von Herzinfarktpatienten und die Behandlungskosten der zugrunde liegenden koronaren Herzkrankheit unter den aktuellen Zuzahlungsbedingungen und bei vollständiger Kostenübernahme für β -Blocker, Fettsenker, ACE-Hemmer oder Angiotensinrezeptorblocker sowie ASS. Die Adherence ermittelten die ForscherInnen für ACE-Hemmer, Angiotensinrezeptorblocker, β -Blocker und Statine aus Daten einer aktuellen Kohorte von Medicare-PatientInnen³⁷ nach stationärer Behandlung eines akuten Myokardinfarkts und für ASS nach den Ergebnissen des

³⁵ Die Komplikationsraten für Schlaganfälle, Reinfarkte und Herzinsuffizienz ermittelten aus Schadensdaten von Medicare, der öffentlichen Krankenkasse für alte Menschen.

³⁶ Das Markov-Modell ist ein gesundheitsökonomisches Modell, mit welchem sich auf der Basis wissenschaftlicher Erkenntnisse langfristige medizinische Effekte und Kosten über den Zeitraum einer Studie hinaus bestimmen lassen. In Markov-Modellen erlebt eine Patientenpopulation eine endliche Anzahl verschiedener Gesundheitszustände. Die Anzahl an Zyklen mit konstanten Verhältnissen, welche jeweils gleiche zeitliche Intervalle repräsentieren, ist dabei definiert. Die Gesundheitszustände (z.B. Gesundheit, Krankheit, Tod) sind erschöpfend und schließen sich gegenseitig aus. Zwischen diesen Zuständen finden Übergänge statt, welchen von einem Zyklus zum nächsten Übergangswahrscheinlichkeiten zugeordnet werden. Dabei gilt die zentrale Annahme, dass die Übergangswahrscheinlichkeiten ausschließlich von momentanen Gesundheitszustand abhängen (Markov-Annahme). Für jeden Gesundheitszustand erfolgt in jedem Zyklus die Bestimmung von Kosten und Nutzen bzw. Effekten. Durch Summieren der Werte des einzelnen Zyklus ergibt sich schließlich der Erwartungswert für Kosten und Nutzen. Mittels des Markov-Modells lassen sich damit Kosten-Effektivitäts-Relationen ermitteln.

³⁷ Pennsylvania Pharmaceutical Assistance Contract for the Elderly program, 2004.

über 30,000 Patienten umfassenden Herzinfarktregisters des Duke University Medical Center in Durham in North Carolina (vgl. Newby et al. 2006).

Dabei ergaben sich nach einem Herzinfarkt für zuzahlungsfrei versicherte Patienten eine um 0,35 lebensqualitätsadjustierte Jahre verlängerte Überlebenszeit (8,56 gegenüber 8,21) sowie 2.500 US-\$ geringere Ausgaben für die KHK-Behandlung dieser Patienten (111.600 gegenüber 114.000 (US-\$)). Aus Versicherungsperspektive erwies sich die volle Kostenübernahme damit als hochgradig kosteneffizient, aber nicht als Kosten sparend. Damit führen mittelbar die Senkung von Zuzahlungen und unmittelbar die Verbesserung der Adherence zu einer Erhöhung der funktionalen Lebenserwartung und zu Einsparungen bei den Gesundheitsausgaben.

Eine neuere kanadische Studie (Jackevicius et al. 2008) führte an Hand des Herzinfarktregisters der Provinz Ontario sowie unter Einbeziehung von patientenbezogenen und Abrechnungsdaten eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie durch. Die Untersuchung erfasste insgesamt 4.591 InfarktpatientInnen über 65 Jahren nach Entlassung aus 104 Akutkrankenhäusern sowie 12.832 ärztliche Verordnungen. Primärer Endpunkt war die Einjahresmortalität, der Beobachtungszeitraum entsprechend ein Jahr nach akutem Myokardinfarkt. Die Erfassung der Adherence beruhte auf Informationen der Ontario Drug Benefit (ODB) Datenbank über verschreibungspflichtige Arzneimittel.

Danach lösten in den ersten sieben nach Entlassung aus stationärer Behandlung 73 % der InfarktpatientInnen ihre Rezepte ein, in den ersten 120 Tagen waren es 79%. Im zweiten Halbjahr nach stationärer Akutbehandlung lösten die PatientInnen mehr kardiale als nicht-kardiale Medikamente ein (82 % gegenüber 35 %, $P < 0,0001$). Lässt man das in Ontario frei verkäufliche ASS außer Acht, lösten 74 % der PatientInnen 120 Tage nach der stationären Behandlung ihre Entlassungsmedikation ein.

Im Vergleich zur Überlebensrate der InfarktpatientInnen mit guter Adherence – erfasst als Einlösung der vollständigen Entlassungsmedikation war die adjustierte Einjahresmortalitätsrate sowohl bei PatientInnen mit teilweiser Einlösung (Odds Ratio 1,44; 95 % KI 1,15 – 1,79; $P = 0,001$) als auch bei solchen, die keins der Entlassungsmedikamente einlösten, signifikant höher (Odds ratio 1,80; 95 % KI 1,35 to 2,42; $P < 0,0001$). Partielle Therapietreue erhöhte die Sterblichkeit um 44 % und fehlende Adherence sogar um 80 %. Über dieses Ergebnis hinaus liefert diese Kohortenstudie auch Hinweise auf Faktoren, die zumindest im Rahmen des kanadischen Gesundheitswesens zur einer besseren Einhaltung der Behandlungsempfehlungen führen, nämlich jüngeres Alter, geringes Einkommen (!), Therapieberatung bei Entlassung, stationäre Behandlung durch einen Kardiologen und eine geringere Anzahl von Arzneimitteln vor dem akuten Ereignis.

Herzinsuffizienz

Im Rahmen des *Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity* (CHARM) Programms verglich eine internationale Forschergruppe aus den USA, Schweden und Schottland im Rahmen einer randomisierten, doppelt-verblindeten, kontrollierten klinischen Studie die Wirkung von Angiotensin-Rezeptor-Blockern mit Placebo (Granger et al. 2005). Eingeschlossen waren insgesamt 7.412 PatientInnen mit chronischer Herzinsuffizienz, 68 % waren männlichen ($n = 5.012$) und 32 % weiblichen Geschlechts ($n = 2.400$), das Durchschnittsalter lag bei 66 Jahren. Die Zuordnung zur Verum- oder Placebogruppe erfolgte nach dem Zufallsprinzip, die übrige Medikation nahmen die PatientInnen unverändert ein. Der Beobachtungszeitraum betrug im Mittel 38 Monate und die wichtigsten Endpunkte waren der Krankheitsverlauf, stationäre Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz und die ursachenunabhängige Gesamtsterblichkeit.

Die Adherence errechneten die UntersucherInnen als Anteil der ordnungsgemäß eingenommenen, verblindeten Studienmedikamente; als therapietreu galten PatientInnen, die mindestens 80% der Studienarzneimittel eingenommen hatten. Dies traf für 6,763 bzw. 89 % der ProbandInnen zu, während nur eine Minderheit von 836 bzw. 11 % diesen Grenzwert nicht erreichten. Den Zusammenhang zwischen Adherence und Mortalität in der Verum- und Placebogruppe ermittelten die ForscherInnen über ein Cox-proportionales Hazards Regression Modell mit Therapietreue als zeitabhängiger Kovariate.

Sowohl die Morbidität als auch die Häufigkeit stationärer Aufnahmen wegen Herzinsuffizienz waren bei den therapietreuen PatientInnen geringer als bei den weniger therapietreuen. Nach Adjustierung nach demografischen, physiologischen Variablen, Schwere der Erkrankung, Rauchen und Anzahl der Begleitmedikament war gute Adherence mit geringerer Gesamtsterblichkeit aller PatientInnen verbunden (Hazard Ratio 0,65; 95 % KI 0,57–0,75, $p < 0,0001$). Das adjustierte Risikoverhältnis (Hazard Ratio) für Personen mit guter Adherence wies keine nennenswerten Unterschiede zwischen der Candesartan- (HR 0,66, 0,55–0,81, $p < 0,0001$) und der Placebo-Gruppe (HR 0,64; 0,53–0,78, $p < 0,0001$) auf. Dabei zeigte sich, dass Therapietreue sowohl gegenüber Wirkstoffen als auch Placebo positiv mit besseren klinischen Ergebnissen und Verläufen korreliert war, was darauf zurückzuführen sein könnte, dass Personen mit guter Medikamenten-Adherence auch besser andere effektive Behandlungs- und Verhaltensempfehlungen einhalten (vgl. Ireland 2006).

Eine dänische Arbeitsgruppe führte unter Verwendung des Nationalen Dänischen Patientenregisters eine retrospektive unselektierte Kohortenstudie mit individueller Verknüpfung durch, in die sie 107.092 PatientInnen über 30 Jahren einschloss, die zwischen 1995 und 2004 nach der ersten stationären Aufnahme wegen Herzinsuffizienz lebendig und mit entsprechender Medikation das Krankenhaus verließen (Gislason et al. 2007). Dabei erhielten diese PatientInnen, deren Durchschnittsalter bei 74,8 (Stand.abw. 11,6) Jahren lag, in 43 % der Fälle erstmalig einen Renin-Angiotensin-Hemmer (ACE-Hemmer und AT-II-Rezeptor-Blocker), 27 % bekamen einen β -Blocker und jeweils 19 % Spironolacton und ein Statin. Primärer Endpunkt war die Fünfjahresmortalität und der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über fünf Jahre ab dem Moment des Studieneinschlusses. Dabei zeigte sich während der zehnjährigen Erfassungsphase sowohl ein Rückgang der Krankenhausmortalität von 14,5 % im Jahr 1995 auf 11,1 % im Jahr 2004 ($P < 0,0001$) als auch der Einjahresmortalität von 38,7 % (1995) auf 4,5 % (2003) ($P < 0,0001$).

Die Adherence erfassten die dänischen WissenschaftlerInnen im Wesentlichen in Form der Einnahmepersistenz. Fünf Jahre nach Therapiebeginn nahmen 79 % der PatientInnen weiterhin einen Renin-Angiotensin-Hemmer, 65 % einen β -Blocker, 56 % Spironolacton und sogar 83 % ein Statin ein. Allerdings lag die eingenommene Dosierung im Allgemeinen bei nur 50 % der Therapieempfehlung. Trotz der häufig insuffizienten Dosierung zeigte sich bei allen medikamentösen Behandlungen mit Ausnahme Kalium sparender Diuretika ein signifikanter Zusammenhang zwischen Therapieabbrüchen und erhöhter Sterblichkeit: Bei Renin-Angiotensin-Hemmern lag die Hazard Ratio (HR) für Tod bei 1,37 (95 % KI, 1,31 - 1,42), bei β -Blockern bei 1,25 (95 % KI, 1,19 – 1,32) und bei Statinen bei 1,88 (95 % KI, 1,67 – 2,12). Die dauerhafte Therapie mit diesen Arzneimitteln scheint also bei PatientInnen mit Herzinsuffizienz bereits in einer mittleren Zeitspanne von fünf Jahren die Lebenserwartung nach Erstmanifestation der kardialen Erkrankung zu verlängern.

Gastroprotektive Therapie

Al Eidan et al. veröffentlichten 2002 eine prospektive randomisierte Fallkontrollstudie mit 76 Patienten mit dyspeptischen Beschwerden, die zur Eradikation bestehender Helicobacter-pylori-Infektionen eine Tripeltherapie mit einem Protonenpumpenblocker, Amoxicillin und

Clarithromycin erhielten. Dabei erfassten sie über einen Zeitraum von sechs Monaten die Auswirkungen von intensiver Beratung über und wiederholter Erinnerung an die Medikation auf die Therapietreue, die anfallenden Behandlungskosten und die klinischen Ergebnisse. Es zeigte sich, dass die Adhärenz in der Interventionsgruppe mit 92,1 % deutlich höher war in der Kontrollgruppe mit 23,7 % ($p < 0,001$). In der Interventionsgruppe lag die Eradikationsrate bei 95 %, in der Kontrollgruppe bei 74 %. Allerdings erfolgte keine Erfassung der Beschwerden bzw. der klinischen Befundlage nach Interventions- und Kontrollgruppe, sondern nur im Vergleich zwischen erfolgreicher und nicht erfolgreicher Eradikation. So liefert diese Studie zwar Hinweise darauf, dass Adherence positiv mit intermediären klinischen Endpunkten wie der Helicobacter-Eradikation korreliert ist, aber allenfalls indirekte Informationen darüber, inwieweit Therapietreue bei der Tripeltherapie gegen dyspeptische Erkrankungen tatsächlich die Symptomatik günstig beeinflusst. Bei der Interventionsgruppe zeigten sich sehr wohl durchschnittlich £ 30 geringere Behandlungskosten pro Patient. Diese Studie legt also insgesamt eher finanzielle Einsparpotenziale durch Adherence als eine Verbesserung des klinischen Verlaufs nahe.

Goldstein et al. (2006) untersuchten an Hand einer retrospektiven Auswertung von der patientenbezogenen longitudinalen *PharMetrics Integrated Outcomes* Datenbank (PharMetrics, Watertown, MA)³⁸ das Ausmaß und vor allem die Auswirkungen der Einnahme gastroprotektiver Medikamente (H₂-Rezeptorenblocker und Protonenpumpenhemmer) bei Patienten mit nicht-steroidaler antiinflammatorischer Therapie (nicht-selektiven NSAID und selektiven Cyclooxygenase-2-Hemmern) auf die Häufigkeit ulkusbedingter gastroduodener Komplikationen.

Die Auswertung der Verschreibungsdaten von 144.203 Patienten mit neu verordneter NSAID-Therapie zeigte zunächst, dass nur ein sehr geringer Teil (1,8 %) bei antiinflammatorischer Behandlung innerhalb der ersten 14 Tage ein gastroprotektives Medikament erhielten; allerdings war dieser Anteil bei Patienten mit gastrointestinalen Vorerkrankungen und bei älteren Patienten deutlich höher. Die Analyse der Auswirkungen von Adherence auf den klinischen Verlauf beschränkte sich auf Protonenpumpenhemmer (PPH), die als geeignete gastroprotektive Therapie gelten. Die Adhärenz-Rate ermittelten die Wissenschaftler als das Hundertfache des Quotienten aus der Summe der PPH-Tagesdosen und der Summe der NSAID-Tagesdosen.³⁹ Zur Abschätzung des Zusammenhangs zwischen Therapietreue und gastrointestinalen Komplikationen (peptische Ulkuskrankheit, Gastroduodenalulcera oder GI-Blutung) berechneten sie für die ns-NSAID und die Coxib-Kohorten getrennt den Quotienten aus der Gesamtzahl der Komplikationsfälle und der Summe der Tagesdosen an PPH.

Die Auswertung des Verhältnisses zwischen Adherence und Outcome beschränkte sich letztlich auf lediglich 1.643 Patienten (664 = 40 % mit ns-NSAIDs- und 979 = 60 % mit Coxib-Therapie), bei denen sich zunächst eine abnehmende Adherence gegenüber gastroprotektiver Behandlung mit zunehmender Dauer der antiinflammatorischen Therapie zeigte. Während in der ns-NSAID-Gruppe die Häufigkeit von Komplikationen mit der zunehmenden Adherence deutlich sank (Patienten mit einer Adherence-Rate unter 80 % hatten ein 2,5-fach höheres

³⁸ Diese Datenbank enthält administrative Informationen über Verordnungen von etwa 75 kommerziellen Managed-Care-Policen mit über 43 Millionen Versicherten in den USA. Für diese Studie werteten die Wissenschaftler 35 der rund 75 Verträge aus, die eine Kostenübernahme für gastroprotektive Arzneimittel umfassen und wo die Ärzte tatsächlich während des ausgewerteten dreijährigen Zeitraums von Januar 2000 bis Dezember 2002 H₂-Bocker oder Protonenpumpenhemmer verschrieben.

Adherence (%)

$$= \left(\frac{\sum \text{Dispensed PPI days' supply}}{\sum \text{Dispensed anti-inflammatory drug days' supply}} \right) \times 100$$

³⁹

Risiko), nahmen die Komplikationsraten in der Coxib-Gruppe bei verbessertem Einnahmeverhalten von gastroprotektiven Substanzen nur sehr geringfügig ab.

Im Zuge ihrer großen retrospektiven Kohortenstudie über den Zusammenhang zwischen Therapietreue gegenüber kardialer Medikation und klinischem Verlauf bei KHK-PatientInnen analysierten Ho et al. (2008) auch für fast zwei Fünftel ihrer Kohorte (6.041 Von insgesamt 15.767 ProbandInnen) den Zusammenhang zwischen Adherence gegenüber gastroprotektiven Medikamenten (Protonenpumpenhemmer und H₂-Antagonisten) und den klinischen Endpunkten Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität, Krankenhausaufnahmen aus kardiovaskulärer Ursache und koronare Revaskularisierung (ptCA und ACVB). Im Unterschied zu den Effekten der kardialen Medikation bestehend aus β -Blockern, Statinen und ACE-Hemmern war keine nennenswerte Korrelation zwischen der Einnahme gastroprotektiver Medikamente und diesen Endpunkten zu erkennen. Allerdings besteht aus pathogenetischer und pharmakologischer Sicht auch wenig Veranlassung, eine positive Wirkung von Protonenpumpenhemmern oder H₂-Antagonisten auf die kardiale Klinik zu erwarten.

Asthma and COLD

Milgrom et al. (1996) untersuchten bei insgesamt 24 Kindern zwischen acht und 12 Jahren mit Asthma das Verhältnis zwischen selbst dokumentierter und objektiv gemessener Adherence und zeigten eher nebenbei auf, dass schlechte Therapieeinhaltung das Komplikationsrisiko erhöht. Sie forderten die Kinder und ihre Eltern auf, 13 Wochen lang die Anwendung von β -adrenergen und Steroid-Sprays in einem Tagebuch zu dokumentieren und versorgten die PatientInnen gleichzeitig mit Inhalatoren mit eingebauten elektronischen Messgeräten, welche die Häufigkeit und Applikationszeit von Inhalatoren mit quantifizierter Dosisabgabe erfassen. Diese Fallkontrollstudie war einfach verblindet, weil die PatientInnen bzw. ihre Angehörigen nicht wussten, dass die Dosierungen elektronisch erfasst waren.

Es zeigte sich zunächst eine deutliche Diskrepanz zwischen subjektiv und objektiv dokumentierter Adherence; während sich aus den Tagebüchern eine Einhaltung der verordneten Dosen von 78,2 % bei β -Mimetika und sogar von 95,4 % bei Kortikosteroiden ablesen ließ, zeigte die elektronische Messung bei β -adrenergen Sprays eine Adherence von 62,1 % und bei inhalativen Steroiden von 58,4 %. Für diese Literaturstudie relevant ist die Beobachtung des Einnahmeverhaltens bei den acht der 24 Patienten, die wegen ernsthafter Exacerbationen ihren Arzt aufsuchten. Während der Vergleich der Therapietreue bei β -Mimetika nur eine verschwindend geringere Adherence der betroffenen im Vergleich zu den nicht betroffenen Kindern zeigte (62,2 % vs. 60,5 %), hatten Kinder mit behandlungsbedürftiger Exazerbation signifikant weniger die Therapievorgaben eingehalten als solche ohne Komplikationen (13,7 % vs. 68,2 %). Auch bei zwei Kindern, die wegen akuter Verschlechterung in stationäre Behandlung kamen, war eine schlechte Adherence zu beobachten (7,1 % and 28,7 %). Zu bedenken sind bei dieser Untersuchung allerdings die sehr kleine Probandengruppe, die retrograde, nicht randomisierte Zuordnung der Versuchspersonen und die fehlende Erfassung möglicher Confounder.

Osteoporose

Eine der ersten Studien über den Zusammenhang zwischen Adherence und klinischen Ergebnissen im Bereich der Osteoporoseforschung legten WissenschaftlerInnen aus Massachusetts und Delaware vor. Ihre klinische Prä-Post-Kohortenstudie umfasste anfänglich 176 Frauen im Alter von 55 bis 70 Jahren (Durchschnittsalter 63, Stand.abw. \pm 4.43 Jahre), bei denen zwischen dem 1. Januar 1998 und dem 31. März 1999 im Rahmen einer Routineuntersuchung

eine Knochendichtemessung erfolgt war, die pathologische Werte aufgezeigt hatte und die daraufhin erstmalig eine Osteoporosetherapie begannen (Yood et al. 2003). Jeweils 93 Frauen (± 53 %) erhielten ein Östrogenpräparat oder Bisphosphonate, 8 (± 5 %) Calcitonin und 17 (± 10 %) nahmen eine Behandlung mit mehr als einem Medikament auf. Primärer Endpunkt waren Änderungen der Knochendensitometriewerte an der Wirbelsäule, die erste Kontrolle erfolgte nach mindestens einem Jahr und der durchschnittliche Beobachtungszeitraum erstreckte sich auf 590 Tage bzw. etwas mehr als ein halbes Jahr. Allerdings erklärte sich mit 91 nur etwas mehr als die Hälfte der 176 Frauen bereit, an der Nachuntersuchung teilzunehmen.

Die Adherence ermittelte das Forscherteam an Hand der computergestützten Erfassung von Rezeptausstellungen, die sowohl die Zahl der Verordnungen als auch die verordneten Tagesdosen enthielt, und errechneten dann den Anteil der Monate, an denen den ProbandInnen Medikamente zur Osteoporosetherapie zur Verfügung standen. Die Compliance lag bei Bisphosphonaten bei 70,7 % (95 % KI 63,5-77,9 %) und war damit praktisch gleich wie bei Östrogen mit 69,2 % (95 % KI 61,7-76,8 %). Der betrachtete therapeutische Effekte zeigte eine leichte Überlegenheit von Bisphosphonaten, die zu einem mittleren Anstieg der Knochendichte um 3,53 (Stand.abw. ± 2.64) % pro Jahr führten, der bei Östrogen mit 3,00 (Stand.abw. ± 2.75) % pro Jahr etwas geringer ausfiel.

Im Hinblick auf die zentrale Frage des Zusammenhangs zwischen Therapietreue und klinischen Parametern ergab sich ein stärkerer therapeutischer Effekt bei guter Adherence von mindestens 66 % und darüber, die mit einer durchschnittlichen Steigerung der Wirbelknochendichte um 3,80 ($\pm 2,59$) % pro Jahr verbunden war, während eine eingeschränkter Compliance unter 66 % nur zu einem jährlichen Anstieg um 2,11 ($\pm 2,64$) % ($p < 0.005$) und somit zur suboptimalen Verbesserung der Knochendichte führte. Kritisch ist insbesondere für die Bewertung des Östrogenarms anzumerken, dass die AutorInnen bei ihrer Studie weder den weichen bis fragwürdigen klinischen Wert der ohnehin tendenziell ungenauen Knochendichtemessungen (vgl. z.B. Hillier et al. 2007; Alonso-Coello et al. 2008 und Järvinen et al. 2008) noch mögliche bzw. mittlerweile als wahrscheinlich einzustufende unerwünschte Wirkung durch die Behandlung postmenopausaler Frauen mit Östrogen in Betracht ziehen (vgl. z.B. Mosca et al. 2001, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators 2002).

McCombs et al. (2004) nutzten die zwischen dem 1. Januar 1998 und dem 30. August 2001 angefallenen Leistungsausgaben eines großen Krankenversicherungsunternehmens in Kalifornien für eine retrospektive Kohortenstudie in einem *real-world treatment setting*. Eingeschlossen waren insgesamt 58.109 OsteoporosepatientInnen, die erstmalig eine medikamentöse Osteoporosebehandlung mit einer Hormonersatztherapie, Bisphosphonaten oder dem Östrogen-Rezeptor-Modulator Raloxifen aufnahmen. Sie erfassten die Compliance nach einem Jahr, die Zeit bis zum Therapieabbruch oder -wechsel, die Gesundheitskosten und das Frakturrisiko während eines Jahres. Primäre Endpunkte waren die Prävalenz von Brüchen der Wirbelkörper, des Unterarms und Handgelenks und des Oberschenkelhalses sowie die Häufigkeit von ambulanten Arzt- oder Krankenhausbesuchen und von stationären Behandlungen. Es erfolgten multivariate statistische Modellrechnungen für die unterschiedlichen Zielgrößen.

Die Therapiedauer erfassten die WissenschaftlerInnen an Hand der Behandlungstage ohne mindestens zweiwöchige Unterbrechung. Die unadjustierte mittlere kontinuierliche Einnahmedauer betrug bei Raloxifen 221, bei Bisphosphonaten 245, bei Östrogen-Monotherapie 262 und bei der kombinierten Östrogen-Progestin-Therapie 292 Tage. Die Gesamtzahl der Behandlungstage ohne Einnahmeunterbrechung rechneten McCombs und KollegInnen in die *medication possession ratio* um. Es zeigte sich, dass die Einjahresadherence für alle Formen der Osteoporosetherapie unter 25 % lag. Dabei war die Therapietreue gegenüber Raloxifen im Anschluss an die Adjustierung nach Patienteneigenschaften schlechter als bei Östrogen-Monotherapien. Während bzgl. der Adherence kein nennenswerter Unterschied zwischen Bi-

sphosphonat- und Östrogen-Monotherapie bestand, war die Compliance bei der kombinierte Östrogen-Progestin-Behandlung war insgesamt besser.

Gute Compliance gegenüber verschiedenen Osteoporosetherapeutika verringerte das Risiko von Schenkelhals- (Odds Ratio 0,382, $P < 0,01$) und von Wirbelfrakturen (OR 0,601, $P < 0,05$). Außerdem benötigten PatientInnen mit guter Adherence weniger Arztbesuche, was eine durchschnittliche Kosteneinsparung von 56 US\$ ($P < 0.0001$) brachte, weniger ambulante Krankenhausbehandlungen, was durchschnittliche Einsparungen von 38 US\$ ($P < 0,05$) verursachte, und auch weniger stationäre Behandlungen, was mit um 155 US\$ geringeren Kosten verbunden war ($P < 0,01$). Allerdings zeigte medikamentenspezifische Analysen, dass PatientInnen mit Bisphosphonatbehandlung einem doppelt so hohen Risiko eines Knochenbruchs ausgesetzt waren und im Durchschnitt um 420 US\$ höhere Behandlungskosten verursachten als PatientInnen mit Östrogen-Monotherapie ($P < 0,01$).

Caro et al. 2004 veröffentlichten die Ergebnisse einer retrospektiven Kohortenstudie unter Verwendung der *Saskatchewan Health Data Files*, die ambulante Gesundheitsdaten von 91 % der 1,1 Millionen Einwohner dieser kanadischen Provinz enthält. Für diese Studie über den Zusammenhang zwischen dem Einnahmeverhalten bei Osteoporosemedikamenten und dem klinischen Verlauf der Knochenmineralisierungserkrankung konnten sie die Daten von insgesamt 11.249 Frauen über 45 Jahren, die wegen Osteoporose zwischen 1996 und 2001 eine Behandlung mit einem für diese Indikation zugelassenen Medikament begannen.⁴⁰ Das Mindestalter setzten die ForscherInnen auf 45 Jahre, das Durchschnittsalter betrug 68,4 Jahre bei einer Standardabweichung von 9,6 Jahren. Primäre Endpunkte waren Knochenbrüche im Anschluss an die Aufnahme der Osteoporosetherapie, wobei Knochenbrüche im ersten Halbjahr wegen des so kurzfristig nicht zu erwartenden Effekts der Medikation nicht in die Auswertung einfließen. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 2,0 Jahre, so dass sich insgesamt 22.753 Personenjahre an Follow-up ergaben. Die gesamte jährliche Frakturrate – erfasst an Hand von Diagnose- oder Behandlungs-codes - lag bei 4,5 %.

Die Adherence ermittelte das kanadisch-schweizerische Wissenschaftlerteam als Verhältnis zwischen der Zahl der ausgestellten Rezepte und der ausgegebenen Arzneimittelmengen in einem bestimmten Intervall. Als sehr gut definierten sie die Therapietreue, wenn die entsprechend den Rezeptausstellungen Dosen für mindestens 80 % des Zeitraum verfügbar waren. Die mittlere Adherence-Rate lag bei 69,7 % (Stand.abw. 30.0 %), knapp die Hälfte der beobachteten Frauen (49,4 %) waren „hoch compliant“, während 4.351 Personen (ca. 40 %) bereits vor Ende des Beobachtungszeitraums die Medikamenteneinnahme beendeten.

Insgesamt erlitten 1.726 Frauen bzw. 15,6 % der Kohorte einen oder mehrere Knochenbrüche, aber nur 1.090 nach mindestens 180 Tagen. Die Frakturrate lag damit bei 9,7 %, das akkumulierte Risiko bei 4,8 Knochenbrüchen pro 100 Personenjahren. Unter Anwendung von Cox Proportional Hazards Modellen ermittelten die ForscherInnen den Einfluss der Adherence auf die Frakturprävalenz. Tatsächlich war sehr gute Therapietreue über den gesamten Beobachtungszeitraum mit einer um 25,4 % verringerten Frakturrate verbunden ($p < 0,0001$). Auch unter Berücksichtigung der zeit- bzw. alterungsabhängig variablen Wahrscheinlichkeit von Knochenbrüchen reduzierte gute Adherence das Frakturrisiko um 18,7 % (Hazard Ratio = 0,81, $p = 0,0009$). Multivariate Regressionsanalysen nach Alter, früheren Knochenbrüchen und bevorstehender Einnahme von Osteoporosemitteln oder Kortikosteroiden zeigten, dass gute Therapietreue auch innerhalb der verschiedenen Subgruppen und führte zu einer 16-prozentigen Minderung der Frakturrate. Insgesamt zeigen diese Ergebnisse, dass die effektive Senkung osteoporosebedingter Knochenbrüche ein dauerhaft hohes Adherence-Niveau über 90 % voraussetzt.

⁴⁰ Alendronat 10 mg, Calcitonin-Lachs-Nasenspray, Etidronat, Etidronat + Calcium, Risedronat 5 mg, konjugiertes Östrogen, Östradiolvaleratinjektion oder Ethinylöstradiol.

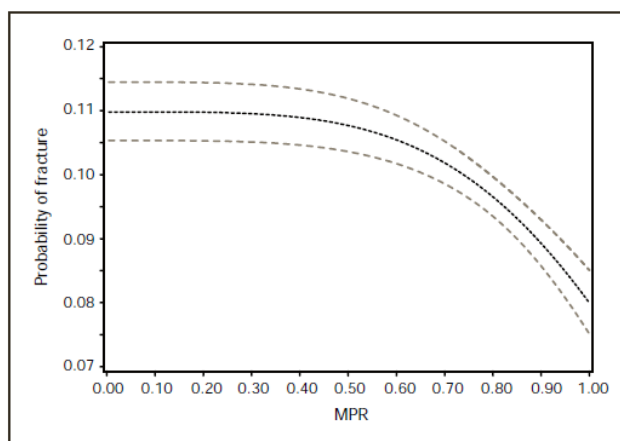
Siris et al. (2006) untersuchten ebenfalls in einer großen retrospektiven Kohortenstudie den Zusammenhang zwischen der Therapietreue gegenüber Osteoporosemedikamenten und dem Auftreten von Knochenbrüchen. Dafür verwendeten sie die Daten von Medstat MarketScan und Medicare und damit eine große integrierte administrative medizinische und pharmazeutische Datenbank. Bei der Suche nach Frauen über 45 Jahren, die zwischen Juli 1999 und Dezember 2001 Bisphosphonate einnahmen, konnten sie zwischen dem 1. Januar 1999 und dem 31. Dezember 2003 insgesamt 35.537 weibliche Versicherte mit einem Durchschnittsalter von 65,3 Jahren einschließen, von denen 59 % der Altersgruppe der 55-74-Jährigen angehörten. Endpunkt war das Auftreten osteoporotischer Knochenbrüche im dem 24-monatigen Beobachtungszeitraum nach Aufnahme der entsprechenden Person in die Studie.

Die Persistenz lag nur bei einem Fünftel der Versuchspersonen, denn bei 80 % wiesen die Datenbankeinträge zur Rezeptausstellung in dem zweijährigen Beobachtungszeitraum auf mindestens eine einmonatige oder längere Einnahmeunterbrechung hin. Die Adherence erfasste das multizentrische Forscherteam an Hand der Rezeptausstellungen bzw. der *medication possession ratio* (MPR), die sie als Summe der Tagesdosen geteilt durch die Anzahl der Tage im Beobachtungszeitraum berechneten. In der zweijährigen Beobachtungszeit erreichten nur 15,348 bzw. 43 % eine gute Therapietreue mit einer MPR von mindestens 80 %.

Der Vergleich zwischen Frauen, die ihr Medikation dauerhaft und in ausreichender Menge einnahmen, mit solchen, die ihre Therapie länger unter- oder vorzeitig abbrachen und keine hinreichende Therapietreue an den Tag legten, zeigte signifikant niedrigere Frakturrisiken bzw. -risiken bei den persistenten und adhären Personen. So wiesen Frauen ohne Einnahmeunterbrechung eine um 29 % geringere Gesamtkonfrakturrate auf als solche, bei denen längere Therapieunterbrechungen bestanden (adjustierte OR, 0,707; $P < 0,001$). Therapietreue PatientInnen erlitten 21 % weniger Knochenbrüche als solche mit unzureichendem Einnahmeverhalten.

Bei den verschiedenen Frakturtypen ergab sich folgendes Bild: Bei nicht die Wirbelkörper betreffenden Brüchen war das adjustierte relative Frakturrisiko bei Frauen mit guter Compliance 20 % ($P < 0,001$) und bei Hüftfrakturen 37 % ($P < 0,001$) niedriger als bei weniger therapietreuen Personen. Auch bei Handgelenksbrüchen war geringe Adherence mit einem höheren Risiko verbunden, allerdings war der Unterschied nicht statistisch signifikant. Bemerkenswert ist die Beobachtung, dass sich die Wahrscheinlichkeit von Knochenbrüchen progressiv proportional zur Adherence verhielt (s. Grafik 14).

Grafik 14: Frakturwahrscheinlichkeit in Abhängigkeit von der Adherence



Quelle: Siris et al. 2006, S. 1018

Im Rahmen ihrer großen Kohortenstudie führten Ethel Siris und ihre Kollegen eine gesonderte Analyse für die Untergruppe der 6.391 Frauen mit post-menopausalaler Osteoporose durch, deren Durchschnittsalter bei 66.4 Jahren lag. Die Rezeptausstellungscompliance mit 47 % und die Persistenz mit 23 % waren etwas höher als in der Gesamtgruppe. Dabei ergaben sich im Vergleich zur Gesamtkohorte unter den persistenten Patientinnen mit 25 %e eine etwas geringere Risikoreduktion für alle osteoporotisch bedingten Frakture (OR, 0.752; $P = 0.009$) und für therapietreue Personen eine minimal erhöhte Gesamtverringering

des Knochenbruchrisikos um 22 % ($P < 0.001$) gegenüber Patientinnen mit eingeschränkter Adherence.

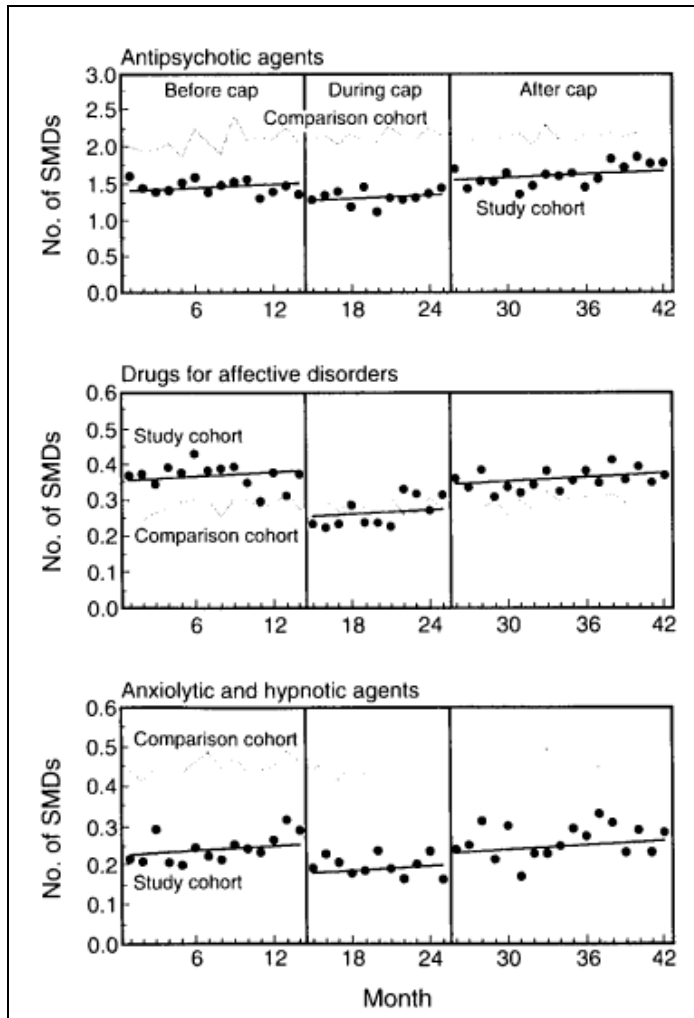
Eine randomisierte, offenbar nicht verblindete klinische Vergleichsstudie aus Japan untersuchte primär die Auswirkungen von Raloxifen, Alphacalcidol und einer Kombination beider Präparate auf die Osteoporoseentwicklung, ging dabei aber auch dem Einfluss der nach (Gorai et al. 2010). Eingeschlossen waren 137 Frauen nach der Menopause mit Osteoporose zwischen 49 und 81 Jahren mit einem Durchschnittsalter von 64,9 (Stand.abw. 7,0) und einer mittleren post-menopausalen Zeit von 16,0 (Stand.abw. 12,7) Jahren. Endpunkte waren zum einen die intermediären diagnostischen Ergebnisse der Knochendichtemessung in Lendenwirbelsäule, Hüfte und Oberschenkelhals und zum anderen die laborchemischen Indikatoren für den Knochenumsatz alkalische Knochenphosphatase (Ostase) im Serum sowie Typ I Kollagen C-Telopeptid Abbauprodukte (u-CTX) und Typ I Cross-linked N-Telopeptid-Kollagen (u-NTX) im Urin. Die Beobachtungszeit betrug im Prinzip ein Jahr, wobei allerdings nur von 86 Personen bzw. 63 % der Probandinnen Daten über den gesamten Zeitraum vorlagen.

Die Adherence ermittelten die japanischen Gynäkologen als Kombination von Persistenz – definiert als mindestens siebentägige Einnahme pro zwei Wochen – und Compliance, die sie als *Medication Possession Ratio* (MPR) erfassten; eine MPR von über 80 % definierten sie als gute und eine von 80 % oder darunter als niedrige Compliance. Die Persistenz lag für Alphacalcidol bei 61,4, für Raloxifen bei 65,3 und für die Kombinationsbehandlung mit beiden Medikamenten bei 55,1 %, und die Compliance auf 77,5, 93,8 bzw. 78,4 %.

Bzgl. der pharmakologischen Wirkungen zeigte sich nur unter Raloxife und der Kombinationstherapie eine Zunahme der Knochendichte, die allerdings auf die Lendenwirbel beschränkt blieb und an den anderen Lokalisationen nicht zu beobachten war. Unter der Monotherapie mit Raloxifen kam es innerhalb eines Jahres zu einer signifikanten Abnahme der alkalischen Knochenphosphatase und des u-CTX (- 21,9 bzw. - 37,2 %), während in der Kombinationsgruppe ein signifikanter Rückgang aller drei Knochenstoffwechselfparameter zu beobachten war (- 36,7 bei Knochenphosphatase, - 35,0 bei u-NTX und - 41,9 % bei u-CTX).

Unter Verwendung von Kaplan-Meier-Überlebenskurven für die kumulative Persistenz gegenüber der medikamentösen Behandlung zeigte sich zwar bei den Probandinnen mit guter Compliance eine anteilige Änderung der Knochendichte im Vergleich zu Personen mit einer Einnahmerate unter 80 %, aber die war statistisch nicht signifikant. Allerdings konnten die japanischen ForscherInnen in der Raloxifen- und der Kombinationsgruppe eine signifikante umgekehrte Proportionalität zwischen der Compliance und alkalischer Knochenphosphatase sowie in der Raloxifengruppe zwischen Therapietreue und u-CTX erkennen. Insgesamt kamen sie zu dem Schluss, dass die gewünschten Änderungen der biochemischen Marker für den Knochenumsatz in der Raloxifen- und der Kombinationsgruppe bei guter Adherence signifikant höher waren als bei den weniger therapietreuen Patientinnen. Insgesamt liefert diese vergleichsweise diffus dargestellte, kleine Studie nur geringe Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Adherence und ausschließlich intermediären Osteoporoseparametern.

Psychiatrische Erkrankungen



Quelle: Soumerai et al. 1994, S. 652

Begrenzung der Kostenübernahme. Zusätzlich verglichen sie das bei den Betroffenen PatientInnen beobachtete Einnahme- und Inanspruchnahmeverhalten mit den entsprechenden Eckwerten einer gleichartigen Kohorte in New Jersey, wo diese Regelung nicht galt. Die Studiengruppe in New Hampshire umfasste 268, die Kontrollgruppe 1.959 PatientInnen mit Schizophrenie, die alle dauerhaft behindert waren, außerhalb von psychiatrischen Einrichtungen lebten und zwischen 19 und 60 Jahr alt waren.

Endpunkte waren der Gebrauch psychotropischer Medikamente, die Nutzung von Gemeindeggesundheitszentren für psychische Probleme, von psychiatrischen Notfalleinrichtungen sowie tagesstationäre und Krankenhausaufnahmen insgesamt. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich über 42 Monate, wobei 14 Monate auf die Zeit vor der Einführung der Kostenübernahmebeschränkung entfielen und die *Base-line*-Daten lieferte, vom 11. bis zum 25. Monat die Einschränkung auf drei Rezepte pro Monat und somit die „Intervention“ galt, sowie 17 Monate nach Abschaffung dieser Maßnahme. Die Adherence ermittelten die WissenschaftlerInnen zwar nicht explizit, aber die Erfassung der Monatlichen Standarddosis (*standard monthly doses* = SMD) lässt zuverlässige Rückschlüsse auf das Einnahmeverhalten und damit auf die Therapietreue zu.

Mit Hilfe unterbrochener Zeitreihen-Regressionsanalysen ermittelten die ForscherInnen signifikante Rückgänge des Gebrauchs sämtlicher psychiatrisch relevanter Arzneimittel nach Einführung der Kostenübernahmebeschränkung für Medicaid-Versicherte. So sank die Einnahme

Von Anfang der 1990er Jahre veröffentlichten WissenschaftlerInnen der Harvard-Universität eine aufschlussreiche Untersuchung über die Auswirkungen von Einschränkungen der Kostenübernahme bei chronisch kranken Medicaid-Versicherten in den USA, die nicht nur für die Zahlungsdebatte relevant ist, sondern auch indirekte Hinweise auf Folgeerscheinungen kostenbedingter Adherence-Probleme liefert (Soumerai et al. 1994). Anlass für ihre quasi-experimentelle, retrospektive Kohortenstudie war die vorübergehende Einführung einer generellen Beschränkung der Kostenübernahme auf drei Rezepte pro Monat im Bundesstaat New Hampshire im September 1981, die nach elf Monaten im August 1982 wieder abgeschafft wurde. An Hand der Medicaid-Versicherungsdaten und klinischer Patientenakten aus einschlägigen Versorgungseinrichtungen für diese Patientengruppe untersuchten die Forscher die Medikamenteneinnahme sowie die Frequentierung von Gesundheitseinrichtungen durch psychisch Kranke vor, während und nach der 11-monatigen Einführung

antipsychotischer Medikamente von 1,4 durchschnittlich um 0,23 (stand.abw. 0,08) SMD, was einem Rückgang um 15,4 % entspricht ($p = 0.003$). Bei Anxiolytica und Hypnotica war ein Rückgang um durchschnittlich 0,07 (Stand.abw. 0,02) SMD und bei Antidepressiva und Lithium um 0,13 (Stand.abw. 0,02) zu verzeichnen, was Einnahmeverringerungen um 37,3 % ($p = 0.001$) bzw. 49,1 % ($p < 0.001$) entspricht.

Gleichzeitig suchten die Schizophrenie-PatientInnen im Durchschnitt ein bis zwei Mal häufiger gemeindebasierte Zentren für psychische Probleme, was einem Zuwachs um 43 – 57 % ($p < 0,001$) entspricht. Zudem gab es einen steilen Anstieg der Nutzung psychischer Notfalleinrichtungen und tagesstationärer Behandlungen um 1,2 – 1,4 Episode pro Patient und Monat, während bei Krankenhausaufnahmen keine Änderung zu beobachten war. Besonders bemerkenswert ist die Beobachtung, dass sowohl die Verwendung psychotroper Medikamente als auch die Nutzung der psychiatrischen Einrichtungen nach Abschaffung der Kostenübernahmebeschränkung wieder auf das jeweilige Ausgangsniveau sank. Bei zurückhaltender Abschätzung der Kostenbilanz errechneten die Harvard-WissenschaftlerInnen einen Anstieg der durchschnittlichen psychiatrischen Behandlungskosten für Medicaid-versicherte Schizophrenie-PatientInnen während der eingeschränkten Kostenübernahme um 1.530 US\$; die Ausgaben übertrafen damit die durch diese Maßnahme erzielten Einsparungen bei den Medikamentenausgaben um den Faktor 17!

Ascher-Svanum et al. (2006) untersuchten im Rahmen einer prospektiven natürlichen Beobachtungsstudie längerfristige klinische und funktionale Auswirkungen der Therapietreue bei 1.906 Personen mit Erkrankungen des schizophrenen Formenkreises. Dabei erfassten sie zwischen Juli 1997 und September 2003 das Medikamenteneinnahmeverhalten an Hand von Verschreibungsdaten und Patientenbefragungen im Rahmen des auch für die Erfassung der Zielgrößen verwendeten SCAP-Gesundheitsfragebogens (*Schizophrenia Care and Assessment Program*). Zielgrößen bzw. klinische Endpunkte waren die Häufigkeit stationärer Aufnahmen aus psychiatrischen und nicht-psychiatrischen Ursachen im zurückliegenden Halbjahr sowie psychiatrische Akutbehandlungen im letzten Monat. Des Weiteren werteten die Forscher auch eine Vielzahl anderer funktionaler sozialer und lebensqualitätsbezogener Faktoren aus, nämlich Gefängnisaufenthalte in den zurückliegenden sechs Monaten, aktive oder passive Gewaltanwendung in den vorangehenden vier Wochen, Gebrauch von Alkohol oder illegalen Drogen in den letzten vier Wochen, bezahlte Beschäftigungsverhältnisse, betreute Wohnverhältnisse, psychische und physische Gesundheit, sowie die Zufriedenheit mit dem gesellschaftlichen Leben, der Erfüllung der Grundbedürfnisse und mit den allgemeinen Lebensumständen in den vorangegangenen vier Wochen.

Zur Messung dieser Zielgrößen werteten Ascher-Svanum und KollegInnen die Patientenakten der eingeschlossenen PatientInnen und die Ergebnisse der zugehörigen SCAP-Fragebögen aus. Sie verglichen mittels Regressionsanalysen mit Messwiederholungen (repeated-measures regression analyses) die Werte für PatientInnen mit guter ($n=1530$) und mit eingeschränkter Adherence ($n=376$). Dabei zeigte sich, dass schlechte Therapietreue nicht nur mit einem höheren Risiko von Krankenhaus- und Akutbehandlungen der Schizophrenie-PatientInnen verbunden war, sondern auch mit Verhaftungen, Verwicklung in Gewalttaten und Verbrechen, höherem Drogen- und Alkoholgebrauch, schlechteren Lebensbedingungen und geringeren Zufriedenheitswerten. Zudem korrelierte eingeschränkte Adherence im ersten mit signifikant schlechteren Ergebnissen im zweiten Jahr des Beobachtungszeitraums. Während beispielsweise 28,1 % der Nicht-Adhärenenten in stationäre psychiatrische kamen, lag dieser Anteil bei den therapietreuen PatientInnen bei nur 21 %; in Bezug auf psychiatrische Notfallkontakte waren es 12,3 gegenüber 8,1 %. Bei psychosozioökonomischen Parametern war der Unterschied nur gering, allerdings lag der Anteil der Inhaftierungen war mit 12 % bei wenig therapietreuen Schizophreniekranken fast vielmal so hoch wie bei solchen mit guter Adherence (4,2 %); die Zahlen der Gewalttäter und der Gewaltopfer waren etwa doppelt so hoch (11,2

vs. 5,4 % bzw. 17,5 vs. 9,0 %), und auch der Anteil der Personen mit alkoholassoziierten Problemen mit 1,37 gegenüber 0,96 % signifikant höher.

Birnbaum et al. (2010) untersuchten im Rahmen ihrer retrospektiven kombinierten Kohortenstudie in den Jahren 2004 bis 2006 sowohl die Krankenversicherungsabrechnungsdaten als auch die Anwesenheitszeiten am Arbeitsplatz und die Produktivität von 1.224 Beschäftigte zwischen 18 und 64 Jahren, die unter medikamentöser antidepressiver Behandlung standen. Mindestens eine psychiatrische Diagnose aus dem Bereich der Depressionen (ICD-9 Codes 296.2x, 296.3x, 300.4x, 309.1x, and 311.xx) lag allerdings nur bei 488 von ihnen vor. Für die Gesamtgruppe und für die Teilgruppe mit diagnostizierter Depression berechneten die Forscher des us-amerikanischen Consulting-Unternehmens Analysis Group im Auftrag von Sanofi die direkten und indirekten Kosten in Abhängigkeit von der Compliance der ausgewählten Beschäftigten, die sie an Hand des Anteils der Tagesdosen ermittelten, die der jeweiligen Person laut Rezepteinlösungsdaten zur Verfügung standen (*Medication Possession Ratio* - MPR). Die direkten Gesundheitskosten errechneten sie als Jahressumme sämtlicher Versicherungszahlungen für medizinische Behandlung und Arzneimittel für den Zeitraum von sechs Monaten vor bis sechs Monate nach dem Erhebungsdatum, die indirekten aus den krankheitsbedingt ausgefallenen Arbeitstagen und Stundenlöhnen im vorangegangenen Monat.

Dabei zeigte sich, dass die gesamten direkten Kosten bei den Beschäftigten guter Compliance mit 7,253 US\$ signifikant höher ausfielen als bei solchen mit eingeschränkter Therapieerfolge 5,818 US\$ ($P = 0.001$), was im Wesentlichen auf deutlich höhere Ausgaben für Arzneimittel zurückzuführen war (2,261 US\$ gegenüber 1,318 US\$, $P = 0.001$), während bei den übrigen Behandlungskosten nur eine geringe Differenz von 4,992 US\$ gegenüber 4,500 US\$ ($P = 0.976$) vorlag. Die indirekten Kosten – berechnet für nur einen Monat – unterscheiden sich nicht signifikant zwischen mehr oder weniger therapietreuen Personen mit antidepressiver Behandlung (20,865 US\$ vs. 20,888 US\$, $P = 0.934$). Dabei waren nur die geringeren Absentismuskosten bei Beschäftigten mit guter Compliance statistisch signifikant geringer (3857 US\$ vs. 4907 US\$, $P = 0.041$), aber nicht die Präsentismuskosten (17,274 US\$ zu 16,551 US\$, $P = 0.385$) oder die gesamten indirekten Kosten (20,554 US\$ gegenüber 20,925 US\$, $P = 0.707$).

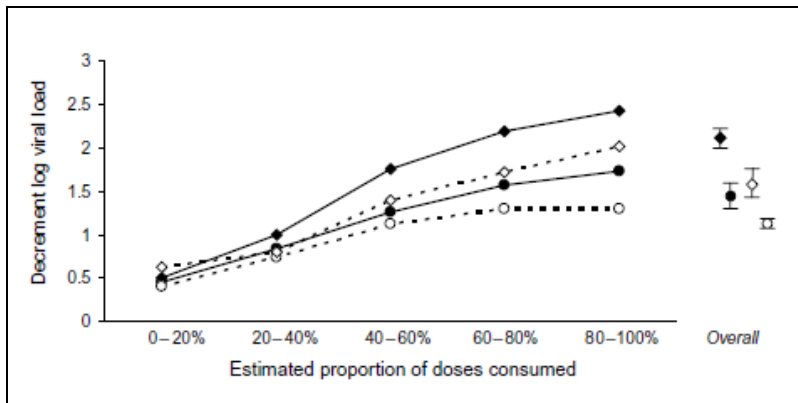
Auch bei den Beschäftigten mit diagnostizierter Depression war gute Adherence mit signifikant höheren direkten Ausgaben im Vergleich zu weniger therapietreuen Personen verbunden (8345 US\$ zu 5752 US\$, $P = 0.001$), was im Wesentlichen auf höhere Arzneimittelausgaben zurückzuführen war (2721 US\$ gegenüber 1052 US\$, $P = 0.001$); die gesamten indirekten Kosten waren für Personen mit guter und schlechter Adherence nahezu gleich (22,315 US\$ vs. 20,542 US\$, $P = 0.295$); dabei kompensierten signifikant niedrigere Absentismuskosten (3976 US\$ gegenüber 5899 US\$, $P = 0.047$) die deutlich höheren Präsentismus-bedingten Kosten (19,170 US\$ zu 15,829 US\$, $P = 0.011$) bei der Gruppe mit guter Compliance. Insgesamt zeigten sich die deutlichsten Unterschiede zwischen therapietreuen und weniger therapietreuen Beschäftigten bei den indirekten Kosten.

Diese Studie ist als ernsthafter Versuch anzusehen, über die rein medizinischen Kosten hinaus auch arbeitsplatzassoziierte finanzielle Auswirkungen von Adherence zu erfassen. Nicht adäquat berücksichtigen konnten die AutorInnen dabei allerdings wichtige mögliche Confounder wie den Schweregrad der Depression, Begleiterkrankungen oder einen Selektionsbias bei der Auswahl der Zielgruppe. Einschränkend ist auch die recht kurze, nur einmonatige Beobachtungszeit für die Erfassung von Arbeits- und Fehltagen zu werten, die zudem nicht in unmittelbarem Zusammenhang mit der antidepressiven Therapie stand.

HIV/AIDS

Eine multizentrische Arbeitsgruppe um Braithwaite (2007) publizierte die Ergebnisse einer insgesamt neunjährigen Beobachtungsstudie (1996 and 2004) an Hand administrativer, Labor- und Apothekendaten von 6,394 HIV-positiven PatientInnen mit neu eingeleiteter antiretroviraler Therapie (ART). Bei der mit Hilfe der Medikamentennachfüllangaben (pharmacy refill records) ermittelten Adherence zeigten sich eine durchschnittliche Adherence von 63 % der verschriebenen Arzneimittel und eine produktabhängige Therapietreue zwischen 59 % für wirkungsverstärkte Proteasehemmer und 67 % für Efavirenz; die mittlere Dauer bis zur Therapieunterbrechung betrug bei Efavirenz 1,4, bei Nevirapine 1,7, bei einfachen 1,6 und bei wirkungsverstärkten Proteasehemmern 1,5, bei Dreifachnukleosiden 0,9 und bei den übrigen Therapieformen 1,2 Jahre. PatientInnen ohne Nukleosidtherapie (33 %, Efavirenz; 31 %, Nevirapine) wiesen signifikant häufiger die höchsten Adherence-Raten zwischen 80 und 100 % auf.

Grafik 16: Änderung der HIV-RNA Belastung nach einem Jahr in Abhängigkeit von der Adherence (log)



Quelle: Braithwaite 2007, S. 1583

die Zahl der CD4-Zellen und die Viruslast. Ein Vergleich der verschiedenen Substanzen zeigte, dass Efavirenz das HIV-RNA-Niveau nach einem Jahr um 74 % und damit wirksamer als andere antivirale Therapieschemata senkte (Nevirapine um 62 %, wirkungsverstärkte um 63 % und einfache Proteasehemmer um 53 %, für alle $P < 0.001$). Diese immunologische Überlegenheit bestätigte sich auch nach Adjustierung nach klinischer Ausgangslage und Einhaltung der Behandlungsvorgaben. Entscheidend für die primäre Thematik dieser Literaturstudie ist allerdings der Befund, dass unabhängig vom Behandlungsregime der logarithmische Rückgang des HIV-RNA-Niveaus positiv mit zunehmender Adherence korreliert war. Die vorhergehende Grafik 16 verdeutlicht den Zusammenhang zwischen Therapietreue und Wirksamkeit der antiviralen Behandlung.

Eine Arbeitsgruppe aus der Schweiz untersuchte neben anderen Einflussfaktoren den Zusammenhang zwischen der Zuverlässigkeit der Einnahme von antiretroviralen Medikamenten bei 4.541 HIV-positiven Patienten aus der Schweizer HIV Kohorten Studie, die unter prinzipiell stabiler Kombinationstherapie standen (Ballif et al. 2009). Primärer Endpunkt bei der zweizeitigen Erhebung im Rahmen der halbjährlichen Untersuchungen dieser Kohorte in den Jahren 2007 und 2008 war die HIV-1-RNA-Last mit einem Grenzwert von mehr als 50 Kopien pro Milliliter (definiert als „virologisches Versagen“). Bzgl. Die Therapietreue erfassten Ballif und ihre KollegInnen durch Befragung der Patienten nach der Häufigkeit unterlassener Medikamenteneinnahme und unterteilten die Kohorte in Patienten mit keiner (100-ige Adherence), einer, zwei und mehr als zwei ausgelassenen Tagesdosen. Bei einem Viertel der Kohorte erfolgte zwischen den beiden ausgewerteten halbjährlichen Untersuchungen aus unterschiedlichen Gründen eine Änderung der antiviralen Therapie, und 2,9 % der PatientInnen hatten ihre antiretrovirale Therapie in einem Monat mehr als 14 Tage lang nicht eingenommen. 82,2 % der eingeschlossenen PatientInnen gaben an, ihre Medikation täglich eingenommen.

men zu haben, 11,6 % berichteten über eine, 2,9 % über zwei und 3,3 % über mehr als zwei monatlich ausgelassene Tagesdosen.

Bei der uni- und multivariaten Regressionsanalyse zeigte sich eine Korrelation zwischen dem Nichteinhalten der Therapievorgaben (non-adherence) – gemessen an der Zahl der pro Monat ausgelassenen Tagesdosen – und dem „virologischen Versagen“ mit erhöhten Virus-RNA-Titern. So lagen bei StudienteilnehmerInnen, die im Monat vor dem zweiten Untersuchungstermin mehr als zwei antivirale Dosen ausgelassen hatten, die adjustierten Odds Ratios der messbaren Virenlast bei Mono- bzw. Zweifachtherapie im Vergleich zu vollkommener Adherence bei 2,3 (95 % KI 1,1 – 4,8) und bei der kombinierten antiretroviralen Therapie bei 2,8 (95 % KI 1,6–4,8).

Allerdings geben die AutorInnen keine klaren Assoziationswerte für Therapietreue und Outcome an. Dies würde aufgrund der multifaktoriellen interdependenten Variablen in dieser nicht selektierten oder repräsentativen Kohorte auch größere methodische Probleme aufwerfen, denn neben der Adherence, die zudem nicht einheitlich erfasst ist, spielen auch die die Vorbedingungen wie die Zahl gescheiterter Therapien und vor allem messbarer Therapieerfolge eine wesentliche Rolle für den primären Endpunkt.

Self-reported nonadherence has been associated with worse virologic outcomes (Demasi, 1999; Bangsberg, 1999; Duong, 1999; Murri, 1999; Le Moing, 1999) and as an independent predictor of clinical response to HAART when controlling objective virologic and immunologic markers (Montaner, 1999). They assert that even though it is an imperfect measure it can provide information that explains variation in clinical response to antiretroviral therapy which is not explained by other clinical factors (Nunes et al. 2009, S. 191).

Pädiatrie

Die Anwendung eines Erinnerungssystems zur Verbesserung der Compliance gegenüber inhalativen Kortikosteroiden bei zwei Kindern zeigte nur eine geringfügige, kaum anhaltende und interindividuell unterschiedliche Verbesserung des Einnahmeverhaltens (da Costa et al. 1997).

Patientenzufriedenheit

Mosen et al (2007) untersuchten die Auswirkungen von patientenseitigen Aktivierungsmaßnahmen (*Patient Activating Measures -PAM*)⁴¹ auf Therapieprozess und Adherence auf der einen sowie klinischem Verlauf und Patientenzufriedenheit auf der anderen Seite. Die Patientenbefragung mit 61,2-prozentigem Rücklauf zeigte, dass Patienten mit hohem Aktivierungsniveau nicht nur signifikant häufiger Verhaltensweisen im Sinne eines Selbstmanagements, sondern auch eine bessere Therapietreue an den Tag legten. Bei PatientInnen mit hohem PAM-Score lag die Adherence – definiert als maximal eine ausgelassene Tagesdosis pro Woche – bei 93,5 % und damit deutlich über den Vergleichswerten von Personen, die weniger auf Aktivierungsmaßnahmen reagierten. Die Zufriedenheit mit der Gesundheitsversorgung war bei „aktivierbaren“ PatientInnen mit 69,3 % dreimal so hoch wie bei solchen mit dem niedrigsten PAM-Score 22,5“ und der Anteil mit hoher subjektiver Lebensqualität mit 78,4 % mehr als doppelt so groß wie unter den schwer aktivierbaren Patienten (38,0 %). Damit waren die Wahrscheinlichkeit hoher Patientenzufriedenheit bei Personen mit hohem PAM-Wert zehn Mal und die hoher Lebensqualitätswerte fünf Mal so hoch wie bei Patienten mit niedri-

⁴¹ 22- bzw. 13-teiliges Messinstrument zur Erfassung des Wissens, der Fähigkeiten und der Zuverlässigkeit des Selbstmanagements bei Patienten; dieses Instrument weist geeignete psychometrische Eigenschaften auf, die eine Anwendung auf individueller Patientenebene zur Anpassung von Interventionen und Erfassung von Veränderungen erlauben (Hibbard et al. 2004 + 2005).

gem Aktivierungsniveau. Außerdem schätzten Personen mit hohem PAM-Wert ihre physische und mentale Leistungsfähigkeit signifikant höher ein.