

Wirksamkeit von Disease-Management-Programmen für Asthma und COPD? Ergebnisse einer Querschnittstudie

Efficacy of Disease Management Programs Asthma and COPD? Results of a Cross-Sectional Study

Autoren

F. Kannieß^{1,*}, K. Krockenberger^{2,3,*}, P. Oepen^{4,5,*}, R. Hedrich³, D. Olbrich³, N. Hessler⁶, A. Ziegler^{6,7,8,§}
B. Langer-Brauburger^{4,§}

Institute

- 1 Gemeinschaftspraxis Reinfeld, Reinfeld
- 2 Current affiliation: AMEDON GmbH, Lübeck
- 3 ZKS Lübeck, Universität zu Lübeck, Lübeck
- 4 Mundipharma GmbH, Limburg
- 5 Current Affiliation: Mundipharma Deutschland GmbH & Co. KG, Limburg
- 6 Institut für Medizinische Biometrie und Statistik, Universität zu Lübeck, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, Lübeck
- 7 StatSol, Lübeck
- 8 School of Mathematics, Statistics and Computer Science, University of KwaZulu Natal, Pietermaritzburg, Südafrika

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-0978-1079> |

Online-Publikation: 14.11.2018 |

Pneumologie 2020; 74: 174–182

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

Zitierweise für diesen Artikel Dtsch Med Wochenschr 2019;

144: e12–e20, DOI: 10.1055/a-0672-2461

Korrespondenzadressen

Prof. Dr. Andreas Ziegler, StatSol,

Moenring 2, 23560 Lübeck

ziegler@statsol.de

Dr. Birgit Langer-Brauburger, Mundipharma GmbH,

Mundipharma Str. 2, 65549 Limburg/Lahn

[Birgit.Langer-Brauburger@mundipharma.de](mailto:birgit.langer-brauburger@mundipharma.de)

Dr. Frank Kannieß, Bahnhofstraße 5a,

23858 Reinfeld

f.kannies@gpr-reinfeld.de

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitung Die Wirksamkeit der deutschen Disease-Management-Programme (DMP) Asthma und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) kann mit den gesetzlich vorgeschriebenen Dokumentationen nicht gezeigt werden. Studien mit Vergleichsgruppen sind selten. Ziel war es, in einer Querschnittstudie zu untersuchen, ob sich die Krankheitskontrolle bei Teilnehmern (DMP+) und Nicht-Teilnehmern (DMP-) der DMP Asthma und COPD voneinander unterscheidet.

Methoden Die Studie ist eine prospektive, multizentrische Querschnittstudie, die untersucht, inwieweit DMP+-Patienten sich von entsprechenden DMP--Patienten im Hinblick auf ihre Krankheitskontrolle voneinander unterscheiden. Primärer Endpunkt war die Krankheitskontrolle, gemessen mit dem Asthma-Control-Test™ (ACT) im Studienteil Asthma sowie dem COPD-Assessment-Test™ (CAT) im Studienteil COPD.

Ergebnisse Insgesamt wurden 1038 Asthma-Patienten und 846 COPD-Patienten eingeschlossen, je mit etwa 70% DMP-Teilnehmern. Der ACT-Score war bei den Asthma-DMP+-Patienten höher als bei den DMP--Patienten (Mittelwertdifferenz 0,86; 95% KI: 0,29–1,43; $p=0,003$), allerdings klinisch nicht relevant. Bei COPD-Patienten fand sich ebenfalls kein klinisch relevanter Unterschied in der Krankheitskontrolle (0,52; 95% KI: –0,71–1,75; $p=0,405$). Nur etwa 60% der Patienten, die seit mindestens einem Jahr in das entsprechende DMP eingeschrieben waren, hatten an einer strukturierten Schulung teilgenommen. Zwischen geschulten und nicht geschulten Patienten fand sich kein Unterschied in der Krankheitskontrolle.

Diskussion Es fand sich kein klinisch relevanter Unterschied in der Krankheitskontrolle zwischen DMP+- und DMP--Patienten für die DMP Asthma und COPD. International wurde die Wirksamkeit von DMP bei Asthma und COPD in randomisierten Studien nachgewiesen. Auch in Deutschland sollten randomisierte Studien durchgeführt werden, um die Wirksamkeit der DMP Asthma und COPD zu belegen.

Registrierung drks.de, DRKS00007664, Registrierungsdatum: 15.01.2015

* Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

§ Diese Autoren haben zu gleichen Teilen zu der Arbeit beigetragen.

ABSTRACT

Background The efficacy of the German disease management programs (DMP) asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) cannot be shown with the legally bound documentations. Studies with control groups are rare. Aim of this work was to investigate in a cross-sectional study whether the disease control differs in participants (DMP+) and non-participants (DMP-) of the DMPs asthma and COPD.

Methods The study was a prospective multicenter cross-sectional study. Primary endpoints were the Asthma Control Test™ (ACT) in the asthma part of the study and the COPD Assessment Test™ (CAT) for the COPD part.

Results A total of 1038 asthma patients and 846 COPD patients were included, of whom about 70% participated in the corresponding DMP. The ACT total score was higher in asthma DMP+ patients than in DMP- patients (mean difference

0.86; 95% CI: 0.29 – 1.43; $p=0.003$), but not clinically relevant. For COPD there was no clinically relevant difference in COPD disease impact (0.52; 95% CI: -0.71 – 1.75; $p=0.405$). Although DMP patients had to be enrolled in the respective DMP for at least one year, only 60% of these patients had participated in a structured education. We did not observe a difference in disease control in DMP patients who respectively participated and did not participate in a structured education.

Discussion There was no clinically relevant difference in disease control between DMP+ and DMP- patients. The efficacy of DMPs has been demonstrated internationally in randomized controlled trials. Randomized controlled trials should be conducted in Germany for demonstrating efficacy of DMPs asthma and COPD.

Registration drks.de, DRKS00007664, Registration date: Jan 15, 2015

Einleitung

Im Jahr 2002 wurden die Disease-Management-Programme (DMP) in Deutschland eingeführt [1]. Ziel der DMP Asthma und chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist es, die Qualität der Langzeitversorgung von Patienten mit Asthma bronchiale und COPD zu sichern und zu erhöhen, indem die Symptomkontrolle optimiert wird und Exazerbationen verhindert werden sollen. Dadurch sollen die Lebenserwartung und die Lebensqualität der Patienten erhöht werden [2]. Auch wenn die Wirksamkeit von DMP im Ausland mit randomisierten Studien belegt ist [3, 4], gibt es diese Daten für Deutschland leider nicht. Es wurde versäumt, gleichzeitig mit der Einführung dieser DMP qualitativ hochwertige Studien auf den Weg zu bringen, um die Wirksamkeit und den Nutzen dieser Maßnahmen auch in Deutschland zu zeigen. Allerdings sind die am DMP beteiligten Ärzte zu einer ausführlichen Dokumentation verpflichtet. Diese Dokumentation bildet die Grundlage für eine Reihe von Vorher-Nachher-Vergleichen, die den Erfolg der DMP belegen sollen [1].

Der Evidenzgrad dieser Vorher-Nachher-Vergleiche ist allerdings gering. Ein Wirksamkeitsnachweis kann nur in Designs mit Kontrollgruppe erbracht werden [5]. Diese Kontrollgruppe ist bei dem gesetzlich vorgeschriebenen Evaluationsdesign nicht vorhanden. Entsprechend lassen sich mit den bisher verwendeten Studien DMP-Effekte nicht von einem generell gesteigerten Bewusstsein für die Krankheit und verbesserten Kenntnissen bei Patienten und/oder bei Ärzten trennen. Dies kann unabhängig von einer DMP-Teilnahme auch das Ordnungsverhalten der Ärzte bei Medikamenten beeinflusst haben. Mit den bisherigen Daten können daher weder die Wirksamkeit noch der Nutzen von DMP gezeigt werden. Auch die Effekte durchgeführter strukturierter Patientenschulungen, wie z. B. dem nationalen ambulanten Schulungsprogramm für erwachsene Asthmatiker (NASA) oder chronisch-obstruktive Bronchitis im Ambulanten Bereich (COBRA) bei Asthma oder COPD, können nicht mit Vorher-Nachher-Vergleichen gezeigt werden. Darüber hinaus stellt sich die Frage nach der Validität der erhobe-

nen deutschen DMP-Daten. So zeigte eine Analyse der Techniker-Krankenkasse, dass die DMP-Datenqualität im DMP Diabetes Mellitus Typ 2 gering ist, und es wurde die Interpretierbarkeit aller bisherigen DMP-Daten in Frage gestellt [1, 6].

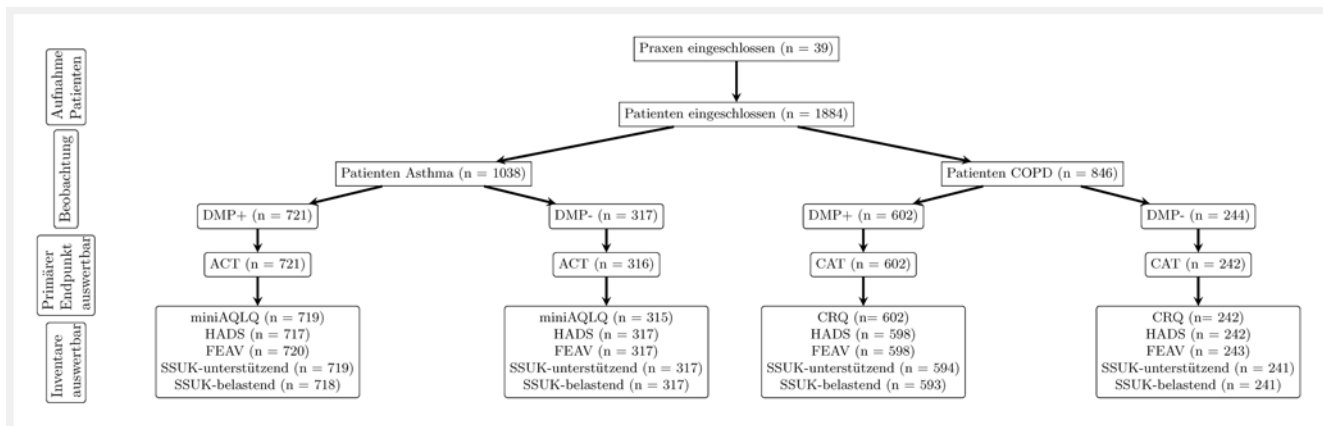
Zur Beurteilung der Wirksamkeit von DMP sind Studien mit Vergleichsgruppen erforderlich. Dabei vertreten manche deutsche Autoren die Ansicht, dass die Randomisierung von Patienten auf eine Teilnahme bzw. Nicht-Teilnahme an einem DMP unmöglich ist [5]. Allerdings zeigen die im internationalen Raum publizierten, kontrollierten, randomisierten Studien zu DMP, dass eine zufällige Zuteilung von Patienten auf eine Teilnahme an einem DMP (DMP+) bzw. keine Teilnahme an einem DMP (DMP-) möglich ist [3]. Auch in Deutschland ist jüngst eine randomisierte Studie zur Wirksamkeit des DMP Kardiologie abgeschlossen worden [7]. Die einzige den Autoren bekannte empirische Arbeit aus Deutschland mit Vergleichsgruppe zur Untersuchung der Wirksamkeit des DMP Asthma basierte auf einer postalischen Befragung und zeigte keine Unterschiede hinsichtlich der Asthmakontrolle [8]. Erwartungsgemäß unterschieden sich die Studienparameter, wie Teilnahme an Asthmaschulungen oder Verfügbarkeit eines Asthma-Notfallplans, zugunsten der DMP+-Patienten.

Das Ziel dieser multizentrischen Querschnittstudie war zu untersuchen, inwieweit Patienten, die am DMP Asthma oder am DMP COPD teilnehmen, sich von Patienten, die nicht in ein DMP eingeschrieben sind, im Hinblick auf ihre Krankheitskontrolle bzw. die Beeinträchtigung durch die Erkrankung voneinander unterscheiden.

Methoden

Patienten

Einschlusskriterien für die Studie waren ein Alter von ≥ 18 Jahren, eine vor mindestens einem Jahr gestellte Diagnose Asthma (ICD-10-GM-2014 J45.-) oder COPD (ICD-10-GM-2014 J44.-) sowie die schriftliche Einwilligung einschließlich Datenschut-



► **Abb. 1** Flussdiagramm für die Querschnittstudie. DMP+: Teilnahme am DMP, DMP-: keine Teilnahme am DMP, n: Anzahl Patienten mit vorhandenen Werten, Asthmakontrolle: Asthma-Control-Test™ (ACT), Lebensqualität: Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (MiniAQLQ), Ausmaß Angst und Depression: Health Anxiety and Depression Scale (HADS), Vermeidung von Angst: Fear Avoidance bei COPD (FEAV), Soziale Unterstützung: Skalen zur sozialen Unterstützung bei Krankheit (SSUK).

erklärung der Patienten zur Teilnahme an der Studie. DMP+-Patienten sollten seit mindestens 1 Jahr am DMP Asthma oder COPD teilnehmen. DMP--Patienten durften nicht in die DMP Asthma oder COPD eingeschrieben sein. Die Information, ob ein Patient DMP+ oder DMP- ist, wurde von dem behandelnden Arzt nach Abgleich mit der Patientenakte erfasst. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Exazerbation, einer akuten Infektion der Atemwege oder der Lunge, Patienten, die neben der Asthmaerkrankung bzw. COPD zusätzlich eine weitere Lungenerkrankung hatten, sowie Patienten mit einem Asthma-COPD-Overlap-Syndrom (ACOS).

Asthma- bzw. COPD-Patienten wurden ausschließlich im Rahmen eines regulären Besuchs in der Arztpraxis von dem Praxispersonal, im Regelfall von den medizinischen Fachangestellten oder dem behandelnden Arzt, auf die Studie aufmerksam gemacht. Das Aufklärungsgespräch wurde von dem Prüfarzt durchgeführt, und dieser holte auch die Einverständniserklärung von dem Patienten ein. Danach erfolgte das Ausfüllen der Patientenfragebögen (ACT bzw. CAT, MiniAQLQ bzw. CRQ-SAS, HADS, FEAV, SSUK, sowie die durch Asthma bzw. COPD, Atemwegsinfektionen und Pneumonien bedingten Fehltag, Krankenhauseinweisungen und im Krankenhaus verbrachten Tage der letzten 12 Monate, Teilnahme an Asthma- bzw. COPD-Schulung) durch den Patienten alleine im Wartezimmer. Der allgemeine Patientenfragebogen umfasst 5 Seiten, davon 1 Seite mit Grafiken zur Identifikation der gängigen Inhalationsgeräte. Die standardisierten Fragebögen umfassten insgesamt 7 bzw. 8 Seiten. Das Ausfüllen dauerte etwa 15–20 min. Zusätzlich wurde durch den Arzt ein Arztfragebogen ausgefüllt (Ein- und Ausschlusskriterien, demografische Daten, Asthma-/COPD-Anamnese, Raucherstatus, Asthma- bzw. COPD-Medikation, Lungenfunktion, Exazerbationen, Atemwegsinfektionen, Pneumonien). Entsprechend gab es in der Studie einen einmaligen Patientenkontakt zwischen dem behandelnden Arzt und dem Patienten. Arzt- und Patientenfragebögen wurden von der Praxis postalisch an das Datenmanagement gesandt. Dort wurden die Daten durch Scannen der Erhebungsbögen erfasst.

Die Richtigkeit der Scanergebnisse wurde unmittelbar nach dem Scannen durch die scannende Person überprüft. Die Patienten erhielten keine Incentives für die Studienteilnahme. Die Aufwandsentschädigung für die Arztpraxis betrug 50 EUR für jeden vollständig dokumentierten Patienten.

Von der führenden Ethikkommission der Ärztekammer Schleswig-Holstein (Ethik-Kommission II) und den weiteren beteiligten Ethikkommissionen wurden keine Einwände gegen die Durchführung der Studie erhoben (Studiennummer: 159/14). Vor der Rekrutierung des ersten Patienten wurde die Studie im deutschen Register für klinische Studien registriert (DRKS00007664; Registrierungsdatum: 15.01.2015).

Im Rahmen der Studie erfolgten qualitätssichernde Maßnahmen, wie z. B. eine prospektive Registrierung aller Patienten, ein Quelldatenvergleich bei einem Teil der Zentren sowie Audits des Datenmanagementzentrums.

Endpunkte

Primärer Endpunkt bei den Asthma-Patienten war die Krankheitskontrolle, gemessen mit dem Asthma-Control-Test™ (ACT; [9]). Sekundäre Endpunkte waren die Patientenanteile mit gut kontrolliertem Asthma (ACT-Score ≥ 20), teilweise kontrolliertem Asthma (ACT-Score 16–19) und schlecht kontrolliertem Asthma (ACT-Score ≤ 15) [9, 10] sowie die Lebensqualität, gemessen mit dem Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (MiniAQLQ; [11]).

Primärer Endpunkt bei den COPD-Patienten war die Beeinträchtigung durch die Erkrankung, gemessen mit dem COPD-Assessment-Test™ (CAT; [12]). Sekundäre Endpunkte waren die Patientenanteile mit sehr hoher Beeinträchtigung (CAT-Score > 30), hoher Beeinträchtigung (CAT-Score 21–30), mittlerer Beeinträchtigung (CAT-Score 10–20) und geringer Beeinträchtigung (CAT-Score < 10), sowie die Lebensqualität, gemessen mit dem self-reported Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ-SAS; [13]).

Sowohl bei den Asthma- als auch bei den COPD-Patienten wurden folgende sekundäre Endpunkte zusätzlich betrachtet:

► **Tab. 1** Deskriptive Statistiken.

Variable	MWDiff (KI)	p-Wert	DMP+			DMP-		
			n	MW	SD	n	MW	SD
Asthma								
▪ Alter	3,51 (1,36–5,66)	0,001	721	53,26	15,58	317	50,19	17,15
▪ BMI (kg/m ²)	0,17 (–0,57–0,90)	0,656	716	28,02	5,38	316	27,89	5,70
COPD								
▪ Alter	0,24 (–1,32–1,79)	0,776	602	66,35	9,80	243	65,74	10,13
▪ BMI (kg/m ²)	–0,09 (–0,96–0,76)	0,825	589	28,05	5,40	238	28,04	5,87

DMP+: Teilnahme am DMP, DMP–: keine Teilnahme am DMP, MWDiff: Mittelwertdifferenz nach Adjustierung für Arzttyp (Facharzt/Hausarzt) und Praxis, 95% Konfidenzintervall in Klammern, n: Anzahl Patienten mit vorhandenen Werten, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

► **Tab. 2** Erkrankungsdauer.

Variable	Asthma				COPD			
	DMP+		DMP–		DMP+		DMP–	
	n	%	n	%	n	%	n	%
< 1 Jahr	0	0,00	12	3,79	1	0,17	22	9,05
1–5 Jahre	299	41,82	149	47,00	260	43,19	125	51,44
6–10 Jahre	199	27,83	63	19,87	197	32,72	50	20,58
> 10 Jahre	214	29,93	91	28,71	142	23,59	42	17,28
unbekannt	3	0,42	2	0,63	2	0,33	4	1,65

DMP+: Teilnahme am DMP, DMP–: keine Teilnahme am DMP, n: Anzahl der Patienten mit vorhandenen Werten, %: prozentualer Anteil der jeweils betroffenen Patienten.

die indikationsgerechte Medikation – gemäß der nationalen Versorgungsleitlinie Asthma [14] bzw. für COPD entsprechend der GOLD-Leitlinie [15], Vermeidung von Angst, gemessen mit dem Fear-Avoidance bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (FEAV; [16]), soziale Unterstützung, gemessen mit den Skalen zur sozialen Unterstützung bei Krankheit (SSUK; [17]), und das Ausmaß an Angst und Depression, gemessen mit der deutschen Fassung des Health Anxiety and Depression Scale (HADS; [18, 19]).

Statistische Verfahren

Die beiden Studienteile Asthma und COPD wurden als unabhängig betrachtet. Entsprechend war zwischen den Studienteilen keine Adjustierung für multiples Testen geplant. Das globale Signifikanzniveau je Studienteil betrug $\alpha = 0,05$. Die Analyse der primären Fragestellung erfolgte für beide Studienteile unter Verwendung eines gemischten linearen Modells für die Teilnahme/Nicht-Teilnahme an einem DMP mit Praxis als zufälligem Effekt sowie Praxistyp (Hausarzt, Facharzt) als festem Effekt. In der primären Analyse erfolgte keine Adjustierung für andere Variablen. Sekundäre Endpunkte wurden analog analysiert. Eine Zwischenauswertung war nicht vorgesehen. Auf-

grund der geringen Anzahl fehlender Werte erfolgte keine Imputation (► **Abb. 1**), außer diese war im Rahmen des Manuals eines Fragebogens vorgesehen.

Unter Verwendung eines zweiseitigen Signifikanzniveaus von $\alpha = 0,05$, der Verwendung des zweiseitigen U-Tests in der primären Analyse, einem Dropout von 5%, einem Intraclass-Korrelationskoeffizienten (ICC) von 0,03 [20], 20 Patienten pro Praxis, einer Zuteilung von 2:1 entsprechend DMP+-Praxen zu DMP--Praxen sowie einer gemeinsamen Standardabweichung (SD) von 5,6 [21], werden insgesamt 854 Patienten (569 DMP+-Patienten, 285 DMP--Patienten) benötigt, um mit einer statistischen Macht von 80% einen Unterschied von 1,5 Punkten auf dem ACT entdecken zu können. Die minimal klinisch relevante Differenz (MID) des CAT ist eine Veränderung um 2 Punkte, wobei eine Veränderung um 3,8 bzw. 3,3 Punkte einer halben Standardabweichung entspricht [12]. Daher ist bei ansonsten gleichen Annahmen die benötigte Fallzahl für den CAT geringer als für den ACT.

Verfügbarkeit der Studiendaten

Ein Großteil der Daten der Studie steht online als Supplemental Material zur Verfügung. Alle Arbeiten, die diese Daten verwenden, müssen den hier publizierten Artikel als Quelle angeben.

► **Tab. 3** Ergebnisse für primäre und sekundäre Endpunkte für den Studienteil Asthma.

Variable	MWDiff (KI)	p-Wert	DMP+			DMP-		
			n (%)	MW	SD	n (%)	MW	SD
ACT Gesamtscore	0,86 (0,29 – 1,43)	0,003	721	20,90	4,17	316	19,91	4,58
MiniAQLQ								
▪ Gesamtscore	0,23 (0,09 – 0,38)	0,002	719	5,66	1,10	315	5,38	1,13
▪ Domäne: Symptome	0,27 (0,11 – 0,43)	0,001	721	5,62	1,20	316	5,28	1,30
▪ Domäne: Aktivität	0,23 (0,06 – 0,39)	0,008	720	5,72	1,23	316	5,45	1,29
▪ Domäne: Emotion	0,35 (0,18 – 0,52)	<0,001	720	6,06	1,21	315	5,66	1,42
▪ Domäne: Umwelt	0,05 (0,14 – 0,25)	0,593	721	5,23	1,49	316	5,14	1,43
HADS								
▪ Gesamtscore	-0,54 (-1,47 – 0,39)	0,255	721	7,78	6,96	317	8,40	6,93
▪ Domäne Angst	-0,21 (-0,74 – 0,33)	0,450	721	4,66	4,03	317	4,89	3,90
▪ Domäne: Depression	-0,35 (-0,81 – 0,12)	0,146	721	3,12	3,43	317	3,51	3,65
FEAV								
▪ Gesamtscore	-0,07 (-0,17 – 0,03)	0,196	720	1,60	0,74	317	1,71	0,81
▪ Domäne: Verhalten	-0,07 (-0,19 – 0,04)	0,213	720	1,71	0,83	317	1,84	0,91
▪ Domäne: Überzeugung	-0,06 (-0,15 – 0,03)	0,212	720	1,45	0,70	317	1,54	0,76
SSUK								
▪ Domäne: unterstützend	-0,14 (-0,61 – 0,32)	0,548	719	12,68	3,53	317	12,59	3,45
▪ Domäne: belastend	-0,64 (-1,09 – -0,19)	0,006	718	2,92	3,36	317	3,69	3,74
Asthmakontrolle (ACT)								
▪ gut (20 – 25)	0,17 – 0,12 – 0,46)	0,253	521 (72,26)	23,06	1,69	193 (61,08)	22,91	1,87
▪ teilweise (16 – 19)	0,16 – 0,18 – 0,51)	0,351	109 (15,12)	17,80	1,14	71 (22,47)	17,63	1,17
▪ unkontrolliert (≤ 15)	0,40 (-0,48 – 1,27)	0,394	91 (12,62)	12,24	2,55	52 (16,46)	11,85	2,57
indikationsgerechte Medikation	0,01 (-0,02 – 0,03)	0,586	664	0,96	0,19	293	0,96	0,19
schwere Exazerbationen ¹	0,01 (-0,04 – 0,06)	0,733	683	0,17	0,38	294	0,19	0,39
Atemwegsinfektion/ Lungenentzündung ¹	-0,16 (-0,35 – 0,03)	0,105	690	0,51	1,38	302	0,77	1,56
DMP+: Teilnahme am DMP, DMP-: keine Teilnahme am DMP, MWDiff: Mittelwertdifferenz nach Adjustierung für Arzttyp (Facharzt/Hausarzt) und Praxis, 95 % Konfidenzintervall in Klammern, n: Anzahl Patienten mit vorhandenen Werten, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung. Asthmakontrolle: Asthma Control Test™ (ACT), Lebensqualität: Mini Asthma Quality of Life Questionnaire (MiniAQLQ), Ausmaß Angst und Depression: Health Anxiety and Depression Scale (HADS), Vermeidung von Angst: Fear Avoidance bei COPD (FEAV), Soziale Unterstützung: Skalen zur sozialen Unterstützung bei Krankheit (SSUK).								
¹ in den letzten 12 Monaten.								

Für wissenschaftliche Kooperationen, bei der der vollständige Datensatz zur Verfügung gestellt werden könnte, steht die Mundipharma GmbH direkt zur Verfügung.

Ergebnisse

Patientencharakteristika

Insgesamt wurden 1038 Asthma-Patienten und 846 Patienten mit COPD zwischen dem 19.06.2015 und dem 31.07.2016 in die Studie eingeschlossen. Von den Patienten nahmen je etwa

70% an einem DMP teil (721 (69,45%) DMP Asthma; 602 (71,16%) DMP COPD). Etwa 66% (685) der Asthma-Patienten waren weiblich, bei den COPD-Patienten waren es 40,66% (344). Bei den Asthma-Patienten gaben 591 (57,60%) bzw. 312 (30,41%) an, nie geraucht zu haben bzw. Ex-Raucher zu sein. Bei den COPD-Patienten waren dies 106 (12,73%) bzw. 449 (53,90%).

Die Patientencharakteristika sind in ► **Tab. 1** zusammengefasst. Asthma-Patienten in der DMP+-Gruppe waren im Durchschnitt 3,5 Jahre (95% KI 1,36 – 5,66) älter als Patienten der

► **Tab. 4** Lungenfunktionswerte.

Variable	MWDiff (KI)	p-Wert	DMP+			DMP-		
			n	MW	SD	n	MW	SD
Asthma								
▪ FEV ₁ (L)	-0,20 (-0,32--0,07)	0,002	663	2,68	0,87	287	2,89	0,92
▪ FEV ₁ (% Soll)	0,50 (2,15-3,14)	0,713	663	90,97	19,80	287	91,61	18,36
▪ FVC (L)	-0,18 (-0,33--0,03)	0,020	663	3,44	1,08	287	3,63	1,10
▪ FVC (% Soll)	1,42 (-1,09-3,94)	0,268	663	96,18	19,70	287	95,18	17,89
▪ Tiffenau-Index	-1,39 (-2,73--0,04)	0,043	663	78,01	9,39	287	79,68	9,98
▪ PEF (L/min)	-3,14 (-20,69-14,41)	0,726	663	393,49	124,29	286	402,04	126,38
COPD								
▪ FEV ₁ (L)	-0,07 (0,17-0,02)	0,153	553	1,65	0,64	225	1,70	0,64
▪ FEV ₁ (% Soll)	-1,87 (-4,96-1,21)	0,235	553	60,71	21,14	224	61,16	21,08
▪ FVC (L)	-0,02 (-0,16-0,11)	0,680	553	2,66	0,86	225	2,66	0,88
▪ FVC (% Soll)	0,76 (-2,32-3,84)	0,629	553	77,13	21,25	224	74,47	19,98
▪ Tiffenau-Index	-3,64 (-5,92--1,35)	0,002	553	62,12	14,16	225	64,52	15,26
▪ PEF (L/min)	-8,44 (-25,98-9,09)	0,346	551	269,17	110,46	225	275,98	108,82

DMP+: Teilnahme am DMP, DMP-: keine Teilnahme am DMP, Differenz: Mittelwertdifferenz nach Adjustierung für Arzttyp (Facharzt/Hausarzt) und Praxis, 95 % Konfidenzintervall in Klammern, n: Anzahl Patienten mit vorhandenen Werten, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung, FEV₁ (L): Einsekundenkapazität (Forced Expiratory Pressure in 1 Second), FVC: Forcierte Vitalkapazität (Forced Vital Capacity).

DMP--Gruppe. DMP+-Patienten waren entsprechend im Durchschnitt 2,0 Jahre länger erkrankt als DMP--Patienten (95 % KI 1,2–2,8). Im Hinblick auf die Dauer der Erkrankung zeigten sich Unterschiede zwischen den Patienten mit Asthma bzw. COPD (► **Tab. 2**). Asthma-Patienten waren länger erkrankt als COPD-Patienten. Der größte Unterschied zwischen DMP+- und DMP--Patienten ist dabei in beiden Gruppen bei den seit 6 bis 10 Jahren erkrankten Patienten zu sehen.

Asthma

Für den primären Endpunkt ACT-Score zeigte sich bei Asthma-Patienten ein Unterschied zwischen DMP+- und DMP--Patienten (► **Tab. 3**). Im Durchschnitt war der ACT in der DMP+-Gruppe um 0,86 Punkte (95 % KI: 0,29–1,43; p=0,003) höher als in der DMP--Gruppe.

Auch die Lebensqualität, gemessen mit dem MiniAQLQ, war im Durchschnitt in der DMP+-Gruppe höher (MWDiff 0,23; 95 % KI: 0,09–0,38; p=0,002) als in der DMP--Gruppe. Dieser Unterschied findet sich in allen Domänen außer der Domäne Umwelt (► **Tab. 3**).

Bei Asthma-Patienten zeigten sich für den HADS, den FEAV, den Anteil der Patienten mit indikationsgerechter Medikation und den SSUK in der Domäne „unterstützend“ keine Unterschiede zwischen den DMP-Gruppen (► **Tab. 3**). In der Domäne „belastend“ berichteten DMP+-Patienten von weniger belastenden Interaktionen mit Menschen, die ihnen nahestehen, als DMP--Patienten (MWDiff –0,64; 95 % KI: –1,09–0,19; p=0,006).

Im Hinblick auf die Lungenfunktionswerte (► **Tab. 4**) lagen bei den DMP--Asthma-Patienten FEV₁ und FVC höher als bei den DMP+-Asthma-Patienten.

COPD

Für COPD zeigte sich kein Unterschied im primären Endpunkt der Beeinträchtigung durch die Erkrankung (CAT) zwischen den beiden Gruppen (► **Tab. 5**; MWDiff –0,52; 95 % KI: –0,71–1,75; p=0,405). Auch bei der Lebensqualität gab es bei den COPD-Patienten keine Unterschiede zwischen DMP-Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern, weder für den Gesamtscore des CRQ-SAS (MWDiff –0,50; 95 % KI: –1,19–0,27; p=0,218) noch für die einzelnen Domänen (► **Tab. 5**).

Die COPD-Patienten, die am DMP teilnehmen, zeigten beim HADS tendenziell einen geringeren Gesamtscore als Nicht-Teilnehmer (MWDiff –0,74; 95 % KI: –1,89–0,41; p=0,206). Diese Differenz lässt sich vorwiegend auf einen geringeren Angstscore zurückführen (MWDiff –0,47; 95 % KI: –1,07–0,14; p=0,134). In der Domäne Depression des HADS fanden sich geringfügige Unterschiede zwischen den Gruppen zugunsten der DMP+-Patienten (MWDiff –0,27; 95 % KI: –0,88–0,34; p=0,380). Weder beim FEAV, bei dem Anteil der Patienten mit indikationsgerechter Medikation, noch beim SSUK waren für COPD-Patienten Unterschiede zwischen DMP+-Patienten und DMP--Patienten zu beobachten (► **Tab. 5**). Auch im Hinblick auf die Lungenfunktionswerte gab es bei den COPD-Patienten keine Unterschiede zwischen den Gruppen (► **Tab. 4**).

► **Tab. 5** Ergebnisse für primäre und sekundäre Endpunkte für den Studienteil COPD.

Variable	MWDiff (KI)	p-Wert	DMP+			DMP-		
			n (%)	MW	SD	n (%)	MW	SD
CAT-Gesamtscore	0,52 (-0,71 – 1,75)	0,405	602	23,21	8,13	242	23,24	7,72
CRQ-SAS								
▪ Gesamtscore	-0,50 (-1,19 – 0,27)	0,218	602	19,84	4,82	242	19,76	4,83
▪ Domäne Dyspnoe	-0,16 (-0,38 – 0,05)	0,133	602	5,02	1,42	242	5,03	1,39
▪ Domäne Stimmungslage	-0,15 (-0,35 – 0,05)	0,148	602	4,99	1,32	243	5,00	1,32
▪ Domäne Müdigkeit	-0,08 (-0,27 – 0,11)	0,406	602	4,56	1,22	243	4,54	1,28
▪ Domäne Krankheitsbewältigung	-0,06 (-0,28 – 0,14)	0,526	602	5,26	1,40	243	5,20	1,42
HADS								
▪ Gesamtscore	-0,74 (-1,89 – 0,41)	0,206	601	10,46	7,63	244	9,92	7,44
▪ Domäne Angst	-0,47 (-1,07 – 0,14)	0,134	601	5,24	4,08	244	4,89	3,83
▪ Domäne: Depression	-0,27 (-0,88 – 0,34)	0,380	601	5,22	5,04	244	5,03	4,08
FEAV								
▪ Gesamtscore	-0,05 (-0,20 – 0,09)	0,489	598	2,19	0,94	243	2,19	0,97
▪ Domäne: Verhalten	-0,08 (-0,08 – 0,24)	0,302	599	2,35	1,04	243	2,34	1,09
▪ Domäne: Überzeugung	0,01 (-0,13 – 0,15)	0,937	599	1,96	0,92	243	1,97	0,93
SSUK								
▪ Domäne: unterstützend	-0,21 (-0,81 – 0,39)	0,495	594	11,91	3,97	241	11,83	2,94
▪ Domäne: belastend	-0,01 (-0,55 – 0,54)	0,984	593	4,06	3,68	241	4,41	3,68
Beeinträchtigung durch COPD (CAT)								
▪ sehr schwer (<10)	0,78 (-0,66 – 2,22)	0,290	113 (18,77)	36,06	3,92	43 (17,77)	35,33	4,48
▪ schwer (10 – 20)	-0,19 (-0,83 – 0,44)	0,550	244 (40,53)	24,95	2,69	101 (41,74)	25,15	2,85
▪ moderat (21 – 30)	-0,28 (-0,95 – 0,38)	0,402	233 (38,70)	15,93	2,79	95 (39,26)	16,21	2,73
▪ gering (>30)	0,00 (-0,64 – 0,64)	1,000	12 (1,99)	8,33	0,49	3 (1,24)	8,33	0,58
indikationsgerechte Medikation	0,001 (-0,02 – 0,02)	0,859	559	0,98	0,13	222	0,98	0,13
schwere Exazerbationen ¹	0,04 (-0,03 – 0,10)	0,328	563	0,26	0,44	220	0,25	0,43
Atemwegsinfektion/ Lungenentzündung ¹	0,07 (-0,14 – 0,27)	0,527	566	0,63	1,28	223	0,66	1,40

DMP+: Teilnahme am DMP, DMP-: keine Teilnahme am DMP, MWDiff: Mittelwertdifferenz nach Adjustierung für Arzttyp (Facharzt/Hausarzt) und Praxis, 95 % Konfidenzintervall in Klammern, n: Anzahl Patienten mit vorhandenen Werten, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung. Beeinträchtigung durch COPD: COPD Assessment Test™ (CAT), Lebensqualität: Self-reported Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ-SAS), Ausmaß Angst und Depression: Health Anxiety and Depression Scale (HADS-D), Vermeidung von Angst: Fear Avoidance bei COPD (FEAV), Soziale Unterstützung: Skalen zur sozialen Unterstützung bei Krankheit (SSUK).
¹ in den letzten 12 Monaten.

Schulungseffekt

Von den DMP+-Patienten hatten lediglich ca. 60% der Asthma-Patienten sowie der COPD-Patienten zum Zeitpunkt der Untersuchung an einer DMP-Schulung (NASA/COBRA) teilgenommen. Unterschiede zwischen geschulten und nicht geschulten Patienten waren in den primären Endpunkten und der Lebens-

qualität weder bei den Asthma- noch bei den COPD-Patienten zu beobachten (► **Tab. 6**). Schulungsteilnehmer waren aber im Durchschnitt schon deutlich länger im DMP eingeschrieben als Patienten, die bisher an keiner Schulung teilgenommen hatten (► **Tab. 6**).

► **Tab. 6** Ergebnisse für DMP+-Patienten. Primäre Endpunkte und Lebensqualität (Gesamtscore) nach Schulungsteilnahme für Patienten mit Asthma und COPD.

Variable	MWDiff (KI)	p-Wert	keine Schulung			Schulung		
			n (%)	MW	SD	n (%)	MW	SD
Asthma								
▪ ACT-Gesamtscore	-0,28 (-0,97-0,41)	0,425	285 (39,75)	21,09	4,14	432 (60,25)	20,79	4,20
▪ MiniAQLQ-Gesamtscore	-0,06 -0,24-0,12)	0,512	285 (39,86)	5,69	1,12	430 (60,14)	5,64	1,09
▪ Dauer der Teilnahme am DMP (Monate)	9,62 (4,77-14,46)	<0,001	285 (39,75)	50,92	31,99	285 (39,75)	54,90	29,75
COPD								
▪ CAT-Gesamtscore	1,18 (-0,23-2,60)	0,101	242 (40,81)	22,29	8,10	351 (59,19)	23,81	8,05
▪ CRQ-SAS-Gesamtscore	-0,53 (-1,39-0,33)	0,225	242 (40,81)	20,31	4,85	351 (59,19)	19,54	4,75
▪ Dauer der Teilnahme am DMP (Monate)	10,90 (5,64-16,16)	<0,001	242 (40,81)	48,22	32,84	351 (59,19)	55,27	29,30

DMP+: Teilnahme am DMP, DMP-: keine Teilnahme am DMP, MWDiff: Mittelwertdifferenz nach Adjustierung für Arzttyp (Facharzt/Hausarzt) und Praxis, 95% Konfidenzintervall in Klammern, n: Anzahl Patienten mit vorhandenen Werten, MW: Mittelwert, SD: Standardabweichung.

Diskussion

Die beiden Teile der in dieser Arbeit vorgestellten Studie zeigen ein homogenes Bild. Zwar fanden sich bei den Asthma-Patienten statistisch signifikante Unterschiede zwischen DMP-- und DMP+-Patienten in Bezug auf die Asthmakontrolle, diese waren aber nicht klinisch relevant. Der ACT war um 0,86 Punkte (95% KI: 0,29-1,43; $p=0,003$) in der DMP+-Gruppe höher als in der DMP--Gruppe. Die minimal klinisch relevante Differenz (MID) für den ACT beträgt 3 Punkte auf der absoluten Skala des ACT [21, 22]. Auch die Lebensqualität war in der DMP+-Gruppe statistisch signifikant, jedoch nicht klinisch relevant höher als in der DMP--Gruppe (MiniAQLQ Mittelwertsdifferenz 0,23 Punkte, 95% KI: 0,09-0,38; $p=0,002$; Standardabweichung etwa 1,1).

Für den AQLQ wurde eine MID von 0,5 Punkten ermittelt [22]. Auch für den MiniAQLQ kann ein derart großer Unterschied zwischen der DMP+- und der DMP--Gruppe mit mehr als 95%iger Sicherheit ausgeschlossen werden.

Bei den COPD-Patienten der Querschnittstudie zeigten sich weder bei der Beeinträchtigung durch die Erkrankung noch bei der Lebensqualität Unterschiede zwischen den DMP-Gruppen.

Die Analysen zur Krankheitskontrolle und Lebensqualität der DMP+-Patienten ergaben sowohl bei Asthma als auch bei COPD keine Unterschiede zwischen Patienten, die an einer strukturierten DMP-Schulung teilgenommen hatten, im Vergleich zu Patienten, die bisher nicht an einer strukturierten DMP-Schulung (z. B. NASA oder COBRA) teilgenommen hatten. Lediglich etwa 60% der Asthma- und COPD-Patienten hatten bisher an einer DMP-Schulung teilgenommen, obwohl sie schon seit einem Jahr in dem entsprechenden DMP eingeschrieben waren und die strukturierte Schulung als ein essenzielles Element der Disease-Management-Programme angesehen wird. Bemerkenswert ist, dass sich keine Schulungseffekte zeigten. Dies wirft die Frage nach der Sinnhaftigkeit bzw. der Qualität der durchgeführten Schulungen auf. Diese Ergebnisse sind überraschend,

da international der positive Effekt von Schulungen für das Selbstmanagement von Patienten für Asthma [23, 24] und COPD [25-27] gezeigt wurde. Allerdings scheint von Bedeutung zu sein, dass Kontakt mit den Schulungsanbietern gehalten wird. Wenn standardisiert ausgebildet wird und Rückmeldungen sowie Erinnerungen an Schulungsinhalte gegeben werden, folgen Patienten vermehrt den Leitlinien in der Patientenschulung. Außerdem lässt sich auf diese Weise eine verbesserte Patientenkontrolle erreichen [28, 29].

Diese Studie bestätigt die Resultate der postalischen Erhebung von Bücke et al. [8], die die Fragebögen von gut 2500 Asthma-Patienten untersuchten und keinen Unterschied in der Krankheitskontrolle zwischen DMP+- und DMP--Patienten fanden; die Krankheitskontrolle wurde jedoch nicht mit ACT/CAT erhoben. Die Studie von Bücke et al. ist die einzige den Autoren zu diesem Zeitpunkt bekannte Untersuchung zur Evaluation des deutschen DMP-Asthma-Programms, in dem eine Kontrollgruppe berücksichtigt wurde. Eine mögliche Erklärung für die negativen Ergebnisse aus der Arbeit von Bücke et al. und der hier beschriebenen Studie könnte in dem Studiendesign liegen. So ist eine Limitierung beider Studien, dass sie nicht randomisiert durchgeführt wurden. Strukturunterschiede zwischen den Patientengruppen sind daher grundsätzlich nicht auszuschließen.

Die hier vorgestellten Ergebnisse werfen die Frage nach der Wirksamkeit der deutschen DMP Asthma und DMP COPD auf. Diese lässt sich aber mit Beobachtungsstudien, wie der hier vorgestellten, letztendlich nicht beantworten. Gleichzeitig lässt sich festhalten, dass auf internationaler Ebene die Wirksamkeit von DMP durch randomisierte Studien belegt ist [3, 4]. Daher halten wir die Durchführung qualitativ hochwertiger randomisierter Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit der deutschen DMP Asthma und DMP COPD für dringend indiziert.

KERNAUSSAGEN

- Die Wirksamkeit der deutschen Disease-Management-Programme (DMP) Asthma und COPD konnte durch die in dieser Publikation beschriebenen Studien nicht belegt werden.
- Die Wirksamkeit der DMP Asthma und COPD sollte in kontrollierten klinischen Studien gezeigt werden.
- Die Wirksamkeit der einzelnen Interventionen innerhalb der DMP, insbesondere die der Schulungen, sollte überprüft werden.
- Unabhängig vom DMP werden über 95% der Asthma- und der COPD-Patienten indikationsgerecht behandelt.

Interessenkonflikt

Diese Studie wurde durch die Mundipharma GmbH finanziert. P. O. und B. L.-B. sind Mitarbeiterinnen der Mundipharma GmbH. F. K. und A. Z. haben Beraterverträge mit der Mundipharma GmbH. A. Z. ist Mitglied der Schriftleitung der Dtsch Med Wochenschr.

Danksagung

Die Autoren danken den Patienten für ihre Teilnahme an der Studie.

Literatur

- Linder R, Horenkamp-Sonntag D, Engel S et al. Validität der ärztlichen Dokumentation von Disease Management Programmen. *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 19–22
- Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie zur Regelung von Anforderungen an die Ausgestaltung strukturierter Behandlungsprogramme nach § 137f Abs. 2 SGB V (DMP-Richtlinie/DMP-RL). Im Internet: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1450/DMP-RL_2017-04-20_iK-2017-10-01.pdf; Stand: 27.06.2018
- Kruis AL, Smidt N, Assendelft WJ et al. Integrated disease management interventions for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD009437. doi:10.1002/14651858.CD009437.pub2
- Peytremann-Bridevaux I, Arditi C, Gex G et al. Chronic disease management programmes for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD007988. doi:10.1002/14651858.CD007988.pub2
- Graf C. Evaluation von Disease-Management-Programmen – am Beispiel des DMP Diabetes der BARMER. *Dtsch Med Wochenschr* 2011; 136: S64
- Martin S. Disease Management Programme: Daten für den Papierkorb? *Dtsch Med Wochenschr* 2014; 139: 17–18
- Melamed RJ, Tillmann A, Kufleitner HE et al. Evaluating the efficacy of an education and treatment program for patients with coronary heart disease. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111: 802–808
- Bücker B, Löscher S, Schürer C et al. Asthma in Deutschland: Versorgungslage aus Patientensicht. Eine Fragebogenstudie zum Disease-Management-Programm Asthma. *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: e60–e66
- Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 59–65
- Thomas M, Kay S, Pike J et al. The Asthma Control Test (ACT) as a predictor of GINA guideline-defined asthma control: analysis of a multinational cross-sectional survey. *Prim Care Respir J* 2009; 18: 41–49
- Juniper EF, Guyatt GH, Cox FM et al. Development and validation of the Mini Asthma Quality of Life Questionnaire. *Eur Respir J* 1999; 14: 32–38
- Jones PW, Harding G, Berry P et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009; 34: 648–654
- Williams JE, Singh SJ, Sewell L et al. Development of a self-reported Chronic Respiratory Questionnaire (CRQ-SR). *Thorax* 2001; 56: 954–959
- Bundesärztekammer, Kassenärztliche Bundesvereinigung, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Nationale Versorgungsleitlinie Asthma – Langfassung. Version 5. 10.6101/AZQ/000163
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD 2017: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Im Internet: <https://goldcopd.org/download/326/> Stand: 27.06.2018
- Stenzel NM, Rief W, Kenn K. The impact of illness perception and fear avoidance on disability in COPD. *Eur Respir J* 2014; 44: P3674
- Stenzel NM, Rief W, Kenn K. Fear avoidance – ein bedeutsames Konzept bei COPD? *Trierer Psychologische Berichte* 2013; 38: 111–112
- Ramm GC, Hasenbring M. Die deutsche Adaptation der Illness-specific Social Support Scale und ihre teststatistische Überprüfung beim Einsatz an Patienten vor und nach Knochenmarktransplantation. *Z Med Psychol* 2003; 12: 29–38
- Bjelland I, Dahl AA, Haug TT et al. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 2002; 52: 69–77
- Eldridge S, Kerry S. *A Practical Guide to Cluster Randomised Trials in Health Services Research*. Chichester: Wiley; 2012
- Schatz M, Sorkness CA, Li JT et al. Asthma Control Test: reliability, validity, and responsiveness in patients not previously followed by asthma specialists. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 549–556
- Schatz M, Kosinski M, Yarlas AS et al. The minimally important difference of the Asthma Control Test. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 719–723 e711
- Pinnock H, Epiphaniou E, Pearce G et al. Implementing supported self-management for asthma: a systematic review and suggested hierarchy of evidence of implementation studies. *BMC Med* 2015; 13: 127
- Pinnock H, Parke HL, Panagioti M et al. Systematic meta-review of supported self-management for asthma: a healthcare perspective. *BMC Med* 2017; 15: 64
- Cannon D, Buys N, Sriram KB et al. The effects of chronic obstructive pulmonary disease self-management interventions on improvement of quality of life in COPD patients: A meta-analysis. *Respir Med* 2016; 121: 81–90
- Jordan RE, Majothi S, Heneghan NR et al. Supported self-management for patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an evidence synthesis and economic analysis. *Health Technol Assess* 2015; 19: 1–516
- Zwerink M, Brusse-Keizer M, van der Valk PD et al. Self-management for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 3: CD002990
- Weingarten SR, Henning JM, Badamgarav E et al. Interventions used in disease management programmes for patients with chronic illness – which ones work? Meta-analysis of published reports *BMJ* 2002; 325: 925
- Lau R, Stevenson F, Ong BN et al. Achieving change in primary care-effectiveness of strategies for improving implementation of complex interventions: systematic review of reviews. *BMJ Open* 2015; 5: e009993