

## » Verbreitung der Non-Compliance bei Asthma-Patienten: Aktueller Forschungsstand und methodologische Probleme<sup>1</sup>

S. Mühlig<sup>1</sup>, F. Petermann<sup>1</sup>, K.-Ch. Bergmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Zentrum für Rehabilitationsforschung, Universität Bremen

<sup>2</sup> Allergie- und Asthmaklinik, Bad Lippspringe

### Einleitung

Chronische Erkrankungen wie Asthma bronchiale erfordern komplexe Therapiepläne, wie sie in nationalen und internationalen Therapierichtlinien auf der Grundlage evidenzbasierter klinischer Studien formuliert werden [1–3]. Die moderne Asthmatherapie basiert dabei im Wesentlichen auf zwei Säulen: der kontinuierlichen Anwendung antiinflammatorischer inhalativer Corticosteroide sowie bronchodilatatorischer  $\beta_2$ -Sympathomimetika. Diese hochwirksamen Arzneimittel (AM) sind nach den Therapieempfehlungen der Fachgesellschaften in Form definierter Stufenschemata über lange Zeiträume anzuwenden und dem wechselnden Krankheitsverlauf ständig anzupassen. Die optimale Umsetzung derartiger Behandlungspläne setzt allerdings ein hohes Maß an Mitwirkungsbereitschaft und Selbstmanagement-Fähigkeiten auf Seiten der Patienten voraus, das in der Praxis nicht ausreichend gegeben scheint [4]. Die – trotz erheblicher Therapiefortschritte – persistierende oder sogar steigende Asthmaprevalenz [5–7] ist wahrscheinlich in erster Linie auf die mangelnde Patienten-Compliance zurückzuführen [8]. Bei erwachsenen Asthmatikern mit geringer Compliance findet sich zum Beispiel im Vergleich zu complianten Patienten eine erheblich ausgeprägtere Verschlechterung der Lungenfunktion [9], wohingegen sich bei guter Compliance die Symptomatik und die Anfallsrate signifikant verbessert [10–13]. Mit wachsender Evidenz wird auch die seit 20 Jahren anhaltend hohe Mortalitätsrate beim Asthma bronchiale [14–17] auf die Non-Compliance und Defizite beim Selbstmanagement der Patienten zurückgeführt. Obwohl Mortalitätsstudien aufgrund ihres meist retrospektiven Charakters mit Vorsicht zu betrachten sind [18], weisen zahlreiche Ergebnisse konsistent darauf hin, dass das Non-Compliance-Problem auch einen wesentlichen Faktor für die hohe Asthma-Mortalität darstellt [19–24]. Durch die verbreitete Non-Compliance werden zudem effiziente Inanspruchnahmen von Gesundheitsdienstleistungen beeinträchtigt sowie enorme gesundheitsökonomische und soziale Folgekosten verursacht [25].

Die Folgen einer suboptimalen Therapiemitarbeit (Non-Compliance) für den individuellen Patienten sind beträchtlich (vgl. Kasten 1): Neben einer akuten Exazerbation mit einhergehender Verschlechterung der Symptomatik und des Krankheitsschweregrades ist langfristig eine verzögerte Heilung

bzw. ein verlängerter Krankheitsverlauf und eine ungünstigere Prognose zu befürchten. Eine unzureichende oder unsachgemäße Selbstmedikation kann darüber hinaus zu einer erhöhten Inzidenz von Erkrankungskomplikationen [26], daraus resultierenden zusätzlichen Behandlungserfordernissen (Notarzteinsatz, Hospitalisierung), schleichenden Exazerbationen oder zu akuten Notfällen und im schlimmsten Fall zur tödlichen Attacke führen [27–31]. Neben einer mangelnden Dauerbehandlung mit antiinflammatorischen und bronchodilatatorischen AM können auch AM-Fehler wie der exzessive AM-Gebrauch („Hypercompliance“) zu gefährlichen Situationen führen [32]. Mittelbar wird durch Non-Compliance die körperliche Leistungsfähigkeit, soziale Aktivität und subjektive Lebensqualität des Patienten erheblich beeinträchtigt [33]. Aus der Fehlmedikation resultierende Konsequenzen (verlängerte Arbeitsunfähigkeitszeiten, drohender Arbeitsplatzverlust) können schließlich weitere massive emotionale, soziale und wirtschaftliche Krankheitsfolgebelastungen verursachen [34]. So führt eine mangelnde Kontrolle der Asthma-Attacken und eine Verschlechterung des Erkrankungsverlaufes häufig zu emotionalem Stress und zu dauerhaften familiären Problemen und psychischer Dysbalance bei den Patienten und ihren Angehörigen [35,36].

### Kasten 1: Konsequenzen mangelnder Compliance [37]

1. Behandlungsmisserfolg
  - keine Symptommfreiheit
  - kein normales Alltagsleben
  - keine normale Körperbelastung
  - progredienter Krankheitsverlauf
  - ernsthafte Attacken
  - steigender emotionaler Stress
  - Störung des psychologischen Gleichgewichtes
2. AU- und Schulfehltag
3. Dauerbehandlung
4. steigende Kosten
5. häufige Ambulanzbesuche
6. AM-Toxizität
7. lebensbedrohliche Attacken
8. Tod

**Tab. 1** Typische Erscheinungsformen der intentionalen Non-Compliance in der klinischen Praxis

Erscheinungsform	Beschreibung	Konsequenzen
„little bit each day“	Kontinuierliche Unterdosierungen im Rahmen der Dauerbehandlung z. B. mit inhalativen Glucocorticoiden	Verhinderung der Entfaltung des Wirkpotenzials des AM; Konterkarierung des dauerhaften Therapieerfolgs; Gefahr des Therapieabbruches aufgrund vermeintlicher „Wirkungslosigkeit“ des AM
„better more“	systematische Überdosierungen	AM-Risiken wie verstärktes Auftreten von unerwünschten AM-Wirkungen; dosisabhängig toxische Effekte
„on-off-Compliance“	verschreibungskonforme AM-Einnahme bis die Medikation „gewirkt hat“, mit anschließendem vollständigen Absetzen und Wiederaufnahme der Medikation, sobald die Symptomatik sich wieder verschlechtert	AM-Risiken durch ständig wechselnde Phasen von Wirkstoffzufuhr und -entzug
„drug-swinging“	Einnahme der Dauer-AM in Abhängigkeit von Krankheits- oder Behandlungsereignissen (Atemnot-attacke, vor und nach Arztterminen)	Therapiemisserfolg; AM-Risiken
„drug-holidays“	periodisch auftretendes abruptes Absetzen der AM-Anwendung durch die Patienten nach einer Phase begrenzter Zeitintervalle mit guter oder sogar optimaler Compliance	AM-Risiken durch abrupten Wirkstoffentzug
„drug dumping“	Entleerung des AM-Behältnisses kurz vor einem bevorstehenden Arztbesuch, um Compliance vorzutäuschen	Therapiemisserfolg
„white-coat-adherence“	Wiederaufnahme der regulären Medikation nach Absetzen des AM erst unmittelbar vor einem bevorstehenden Arztbesuch	Therapiemisserfolg; AM-Risiken

Schließlich wird häufig auch die Durchführung empirischer Studien durch die mangelnde Compliance der Studienteilnehmer erheblich beeinträchtigt. Unentdeckte Non-Compliance in klinischen Studien zur Arzneimittelprüfung kann beispielsweise zu massiven Verfälschungen der Untersuchungsergebnisse wie der Fehleinschätzung hinsichtlich der Effektivität eines neuen Wirkstoffes, die falsche Berechnung der Dosis-Wirkungs-Beziehung etc. führen. Dies kann u.U. mit weitreichenden Folgen für die Versorgungspraxis wie dem Verzicht auf wertvolle Wirksubstanzen wegen vermeintlicher Ineffektivität oder unangemessene (zu hohe) Dosierungsempfehlungen aufgrund von non-compliance-bedingten Effektivverzerrungen verbunden sein [38–40].

### Formen der Non-Compliance

In der klinischen Realität tritt Compliance bzw. Non-Compliance im Regelfall nicht in „Reinform“ (absolute Einhaltung oder Ablehnung der Verordnungen) auf, sondern bildet ein komplexes Verhaltensmuster, das bezogen auf einzelne Therapieelemente unterschiedlich ausfallen und sich zudem im Behandlungsverlauf mehrfach ändern kann [41]. Die Non-Compliance der Patienten kann sich dabei in sehr unterschiedlichen Erscheinungsformen manifestieren (vgl. Tab. 1). Neben vielfältigen Phänomenen non-intentionaler AM-Anwendungsfehler (z. B. Vergesslichkeit, Verwechslung der AM, Verständnisprobleme) finden sich in der Asthmatherapie mit inhalativen Medikamenten (Glucocorticoiden und  $\beta_2$ -Sympathomimetika) überwiegend systematische Unterdosierungen („little bit each day“), wesentlich seltener Überdosierungsmuster („Hypercompliance“) [42–46]. Bei akuten Exazerbationen oder Atemnot neigen viele Patienten allerdings zu einem vorübergehend exzessiven Gebrauch von bronchialerweiternden AM [47]. Insbesondere bei Überdosierungen von  $\beta_2$ -

Sympathomimetika (z. B. Salbutamol®) kann es zur Selbsttoxikation mit u.U. bedrohlichen Nebenwirkungen kommen [48, 49].

Neben diesen konstanten AM-Fehlern sind häufig erratische Einnahmemuster [50, 51] und abrupte Wechsel in der AM-Anwendung zu beobachten. So kommen verbreitet plötzliche Unterbrechungen der AM-Einnahme nach einem längeren Zeitintervall mit korrekter Compliance („drug holidays“ [52–54]) oder eine verschreibungskonforme AM-Einnahme bis die Medikation „gewirkt hat“ mit anschließendem vollständigen Absetzen und Wiederaufnahme bei erneuter Symptomverschlechterung („on-off-Non-Compliance“ [55–57]) vor. Seltener wurden in empirischen Compliance-Studien komplette Therapieabbrüche gefunden [58, 59]. Abrupte Schwankungen in der Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes (Therapieunterbrechungen) sind u.U. besonders gefährlich, da es zu ernsthaften Konsequenzen sowohl durch plötzliche Unterdosierung als auch durch physiologische rebound-Effekte aufgrund vorübergehender Überdosierung bei abrupter Wiederaufnahme der vorherigen Dosierung nach einer Einnahmepause kommen kann. In ähnlicher Weise bestehen auch bei unvermitteltem Therapieabbruch hohe Risiken, da die plötzliche Beendigung der Wirkstoffzufuhr ebenfalls zu toxischen oder Entzugsreaktionen führen kann [60].

### Prävalenz der Non-Compliance

Das Ausmaß der Non-Compliance in der medikamentösen Asthmatherapie wird durchschnittlich auf etwa 50% geschätzt [61]. Bereits Compliance-Studien aus den 70er und 80er Jahren kamen fast durchgängig zu Besorgnis erregenden Resultaten – mit einer allerdings erheblichen Spannweite der ermittelten Compliance-Raten zwischen 46% und 196%<sup>2</sup> [62–69]. Die

große Variabilität in den empirisch ermittelten Compliance-Raten beruht wahrscheinlich aber größtenteils auf Unterschieden im methodischen Vorgehen wie der Verschiedenartigkeit der untersuchten AM und Applikationsformen sowie der Uneinheitlichkeit der verwendeten Definitionen von Compliance und der eingesetzten Messmethoden (vgl. Kasten 2). Wie vielfach belegt, besitzen viele der eingesetzten Erhebungsverfahren wie die Selbstangaben der Patienten, Expertenratings oder AM-Schwundmessungen („pill-counting“) nur eine ungenügende Validität und führen zu massiv verfälschten Resultaten, meist zu einer erheblichen Überschätzung der tatsächlichen Compliance [70–81].

**Kasten 2:** Methoden der Compliance-Messung: Direkte und indirekte Erhebungsverfahren

#### Direkte Messmethoden

- Direkte Verhaltensbeobachtung
- physiologische Spiegelmessungen der Wirkstoffe bzw. ihrer Metaboliten in Blut, Urin, Stuhl oder Speichel
- Biomarkernachweise in Blut, Urin, Stuhl oder Speichel

#### Indirekte Erhebungsverfahren

- Selbstangaben der Patienten (Interview, standardisierte Fragebögen)
- patientengeführte Dokumentationssysteme (Patiententagebuch, AM-Plan)
- Experteneinschätzung (Arzt, medizinisches Personal)
- Einhaltung von Untersuchungs- und Behandlungsterminen
- Apothekendokumentationen („pharmacy Records“; „prescription refill“)
- AM-Schwundmessung („pill Counting“)
- Messung des zu erwartenden biologischen Effektes
- elektronische Monitorsysteme (MEMS)

Daher wird gefordert, Compliance ausschließlich mit objektiven bzw. validen Messmethoden von ausreichender Sensitivität und Spezifität (Spiegelkontrolle oder elektronisch-apparativer Registrierung) zu erheben [82]. Berücksichtigt man nur die entsprechenden Studien der letzten 20 Jahre, die die Patienten-Compliance bei Asthma mit validen Methoden gemessen haben, ergibt sich aber überraschenderweise kein wesentlich konsistenteres Bild (vgl. Tab. 2). Auch hier schwanken die Angaben zur Compliance immer noch zwischen 3% und 95% (Mittelwert:  $M = 47,5\%$ ).

### Methodische Aspekte der apparativen Compliance-Messung

Die große Schwankungsbreite in den Compliance-Raten ist offensichtlich in erster Linie dadurch zu erklären, dass

„Compliance“ – auch bei Einsatz des gleichen Messverfahrens – höchst unterschiedlich definiert werden kann.

Bei physiologischen Messungen (z.B. Wirkstoffkonzentration im Blutplasma oder Urin, Haaranalyse), für die die prozentuale Abweichung des gemessenen vom Erwartungswert (bezogen auf die absolut korrekte AM-Anwendung) bestimmt wird, ist die Interpretation vergleichsweise eindeutig. Ein Compliance-Wert von 75% bedeutet beispielsweise entweder, dass die Wirkstoffexposition in Bezug auf das pharmakokinetisch relevante Zeitfenster – ausreichende Spezifität und Sensitivität des Testverfahrens vorausgesetzt – tatsächlich etwa drei Viertel der Menge des verschriebenen Wirkstoffes beträgt oder, dass bei 75% der Patienten der Wirkstoff nachgewiesen werden konnte. Allerdings ist auch bei valider Messmethodik zu berücksichtigen, dass das Ergebnis durch situative Einflüsse, individuelle Unterschiede in der Metabolisierung oder andere nicht kontrollierbare Messungenauigkeiten verfälscht werden kann. Die direkten Messverfahren erlauben somit einen relativ sicheren richtig-positiv-Nachweis der Wirkstoffaufnahme, können aber u.U. zu falsch-negativen Befunden und vor allem zu quantitativen Fehleinschätzungen (Über- wie Unterschätzung der Compliance) führen. Ein Rückschluss auf das Compliance-Verhalten des Patienten, dass er nur einen Teil der Verschreibung tatsächlich eingenommen hat, ist wiederum nur unter der Voraussetzung gültig, dass das AM auch fehlerfrei appliziert wurde. Im Falle der Asthmatherapie mit inhalativen AM treten aber bereits bei der Handhabungstechnik erhebliche Fehlerquoten auf [83–90], so dass trotz ausreichender Einnahmedisziplin eine mangelnde Wirkstoffexposition resultieren kann (non-intentionale Non-Compliance). Negative Befunde der direkten Verfahren sind in diesem Zusammenhang entsprechend differenziert zu beurteilen: Sie können zwar wertvolle Hinweise auch auf Handhabungsfehler liefern, dürfen aber nicht mit mangelnder Kooperationsbereitschaft gleichgesetzt werden. Zudem stellen Spiegelkontrollen aus Kostengründen meistens one-spot-Messungen dar, die keinerlei Aussagen über das kontinuierliche Selbstmedikationsverhalten erlauben.

Weitaus komplexer stellt sich die Situation bei den apparativ-elektronischen Messverfahren dar. Compliance-Messungen mittels elektronischer Aufzeichnungen der Anwendungsereignisse (Medication Event Monitoring System – MEMS) ermöglichen gegenüber den direkten Methoden längere kontinuierliche Messreihen über mehrere Wochen oder Monate. MEMS registrieren mit Hilfe von in die AM-Behältnisse eingebauten Mikrochips die „AM-Ereignisse“ (z.B. die Anzahl der Sprühstöße bei Verwendung eines Dosieraerosols), welche als Indikatoren für die AM-Applikationen betrachtet werden (vgl. Mühlig, Bergmann, Twesten & Petermann, in diesem Heft). Allerdings basieren die MEMS-Daten lediglich auf dem Umgang mit dem AM-Behältnis (Öffnen, Auslösen etc.) und lassen letztlich keine Rückschlüsse auf die tatsächliche Anwendung des Wirkstoffes und vor allem auf seine biologische Exposition zu. „This approach does not circumvent the fundamental problem of confirming that what came out of the bottle or aerosol necessarily went into the patient“ (Horn, 1992, p. 127). So ließe sich damit zum Beispiel nicht feststellen, ob der Patient sein AM entsprechend der verschriebenen Tagesdosen mehrmals täglich nur in die Luft gesprüht („test-firing“, „dumping“) oder aufgrund einer inkorrekten Inhalationstechnik nur einen Bruchteil der erforderlichen

<sup>2</sup> Prozentwerte über 100 repräsentieren dabei Abweichungen von der Verschreibung nach oben (= Überdosierungen). Inzwischen werden Compliance-Angaben üblicherweise so formuliert, dass eine absolute Einhaltung der Verschreibung gleich 100 gesetzt wird und sowohl Unter- wie Überdosierungen als prozentuale Annäherung an dieses Optimum betrachtet werden, also auch AM-Mehrverbrauch nur Werte unter 100% erreichen kann.

Wirkstoffmenge aufgenommen hat. Daher bleibt die klinische Aussagekraft der MEMS-Daten theoretisch eingeschränkt, da falsch-positive Resultate nicht auszuschließen sind [91]. In der empirischen Überprüfung haben sich MEMS dennoch als vergleichsweise hoch valide herausgestellt [92–97] und werden heute teilweise sogar als „Goldstandard“ für die Compliance-Messung betrachtet [98].

Wie aus der Übersicht in Kasten 3 ersichtlich, lassen sich aus MEMS-Daten aber unterschiedliche Compliance-Parameter ableiten, so dass die Resultate in sehr heterogener Art darstellbar sind. Es ist evident, dass je nach gewählter Definition der MEMS-Parameter unterschiedliche Werte für „Compliance“ und damit scheinbar abweichende Compliance-Raten resultieren. Ein pauschal angegebener Compliance-Wert von 75% kann beispielsweise entweder bedeuten, dass die Patienten im Durchschnitt insgesamt drei Viertel der verschriebenen Hübe über den Beobachtungszeitraum eingenommen haben (wobei Veränderungen über die Zeitachse unbemerkt blieben), oder dass sie sich an drei Viertel der Behandlungstage an die Verschreibung gehalten haben. Dabei wird bei Nichteinhaltung der Verschreibungsdosis meistens nicht explizit zwischen Unter- und Überdosierungen unterschieden, obwohl diese klinisch-therapeutisch völlig unterschiedliche Konsequenzen haben können. Vollständige Compliance besteht zudem streng genommen nicht schon dann, wenn eine bestimmte Anzahl von Dosisseinheiten am Tag, sondern erst, wenn diese auch zu den richtigen Tageszeiten (z.B. morgens, mittags und abends: 2-2-2) verabreicht werden. Auch diese Frage, ob die korrekte Einhaltung der verordneten tageszeitlichen Einnahmeverordnungen berücksichtigt oder nur die täglich verabreichte Gesamtdosis registriert wird, führt zu stark differierenden Resultaten.

Darüber hinaus kann sich eine Compliance-Rate auf den prozentualen Anteil von Patienten beziehen, der ein definiertes Kriterium für Compliance erfüllt, wobei eine Angabe von 75% Compliance in diesem Fall bedeutete, dass drei Viertel der untersuchten Patientenstichprobe nach dem Zielkriterium als compliant eingestuft würden. In zahlreichen Studien wird lediglich eine dichotome Einteilung in Patienten mit optimaler vs. abweichender Compliance vorgenommen, wobei die Zuordnung auf statistischen Maßzahlen wie Mittelwert oder Median basiert oder klinische Erfahrungswerte und persönliche Einschätzungen zugrunde gelegt werden. Die Dichotomisierung zwischen perfekter Compliance einerseits und jeglicher Abweichung von der Verschreibung andererseits ist aber problematisch, da aus klinischer Perspektive zu restriktiv gefasst.

Dabei besitzt die Angabe von 75% Compliance eine vollkommen unterschiedliche Aussagekraft, je nachdem, ob als Bezugsgröße eine vollständige oder „ausreichende“ Einhaltung der Verschreibung gewählt wurde. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse wird also zusätzlich dadurch erschwert, dass Compliance teilweise absolut definiert (vollständige Einhaltung der Dosierung) und in anderen Studien relativ bestimmt (Tage mit ausreichender Compliance) wird. Eine weitgehend ungeklärte Frage besteht hinsichtlich der quantitativen Definition von „Non-Compliance“, das heißt des klinisch-therapeutisch vertretbaren Toleranzspielraumes bei der Umsetzung ärztlicher Verordnungen. Da eine 100%ige Realisierung der Verschreibungen durch den Patienten illusorisch ist,

### Kasten 3: Unterschiedliche Compliance-Parameter auf Basis von MEMS-Messungen

1. Mengen-Compliance: Als Indikator für die Durchschnitts-Compliance in einer Stichprobe kann zunächst die Übereinstimmung zwischen der verschriebenen und der applizierten Wirkstoffmenge (Summe der Einzeldosen) über den Untersuchungszeitraum auf drei Arten bestimmt werden:

- als Vergleich aller verschriebenen und aller verabreichten Hübe über die Gesamtstichprobe und den gesamten Untersuchungszeitraum (absolute Gesamtdosisdifferenz),

$$100 \cdot \frac{\sum_{p=1}^{Patienten} \sum_{t=1}^{Tage} Istapplikationen_{p,t,Tag}}{\sum_{p=1}^{Patienten} \sum_{t=1}^{Tage} Sollapplikationen_{p,t,Tag}}$$

- über den Vergleich aller verschriebenen und aller verabreichten Hübe pro Einzelpatient, die anschließend für die Stichprobe kumuliert und gemittelt werden (durchschnittliche Gesamtdosisdifferenz),

$$\frac{1}{Patienten} \cdot \sum_{p=1}^{Patienten} \left( 100 \cdot \frac{\sum_{t=1}^{Tage} Istapplikationen_{p,t,Tag}}{\sum_{t=1}^{Tage} Sollapplikationen_{p,t,Tag}} \right)$$

- über den Vergleich der Abweichungen der verschriebenen vs. eingenommenen Tagesdosen, die über die Stichprobe aufsummiert und gemittelt werden (gemittelte individuelle Tagesabweichungen).

$$100 \cdot \frac{\sum_{t=1}^{Tage} |Sollapplikationen_{t,Tag} - Istapplikationen_{t,Tag}|}{\sum_{t=1}^{Tage} Sollapplikationen_{t,Tag}}$$

2. Tages-Compliance: Als zweiter gebräuchlicher Indikator für die durchschnittliche Compliance kann die (prozentuale) Anzahl der Tage mit verschreibungskonformer vs. abweichender Dosierung bezogen auf die Gesamtstichprobe betrachtet werden (gemittelte Werte aller Patienten, die den Durchschnitt der tagesbezogenen Compliance repräsentieren). Aufgrund der geringen Anzahl von Messereignissen kann hier eine ausreichende Compliance pro Tag nicht bestimmt werden. Daher muss dichotom getrennt werden zwischen Tagen mit maximaler Compliance einerseits und Tagen mit Dosisabweichungen jeglicher Ausprägung andererseits (absolutes Trennkriterium) und eine ausreichende Compliance definiert werden als vollständige Einhaltung der Verschreibungsdosis an mindestens 75% der Behandlungstage.
3. Korrektes Einnahme-Timing: Die Compliance gegenüber den Einnahmeverordnungen kann definiert als Einhaltung der verordneten tageszeitlichen Anwendungen und operationalisiert werden als Anzahl der Tage, an denen eine tageszeitlich vollständig korrekte Einnahme erfolgte:
  - für alle Tageszeiten insgesamt,
  - pro Tageszeit (morgens, mittags, abends) separat.
4. Einnahmekontinuität: Das Zielverhalten einer möglichst kontinuierlichen AM-Anwendung lässt sich auf zwei Arten operationalisieren:
  - (positiv) durch eine klinisch relevante Sequenzlänge von unterbrechungsfreier AM-Einnahme (z. B. 7-Tage-Sequenz) und
  - (negativ) als klinisch definierte kritische Sequenz von Tagen mit Therapieunterbrechung („drug holidays“, bestimmt als Therapiepause von z. B.  $\geq 3$  zusammenhängenden Tagen).
5. Anteil complianter Patienten: Ein anderer Indikator ist der Anteil von Patienten, die die jeweiligen klinisch relevanten Kriterien für Therapiemitarbeit erfüllen (wobei jeweils ein klinisch relevanter Trennpunkt für eine ausreichende Einnahme gesetzt wird), im einzelnen der prozentuale Anteil von Patienten mit:
  - ausreichender Gesamtwirkstoffmenge ( $\geq 75\%$  der Verordnungen) und Tagesdosen,
  - ausreichendem Anteil (total) complianter Behandlungstage ( $\geq 75\%$  der registrierten Behandlungstage)
  - ausreichend korrektem Einnahme-Timing ( $\geq 75\%$  Einhaltung der tageszeitlichen Verordnungen),
  - ausreichender Einnahmekontinuität, d. h. einer klinisch bedeutsamen Sequenzlänge ( $\geq 7$  Tage) verschreibungskonformer Einnahme bzw. ohne klinisch signifikante Einnahmeunterbrechungen ( $\geq 3$  Tage).

**Tab. 2** Übersicht über Asthma-Compliance-Studien mit apparativen und objektiven Messverfahren.

Studie	N	Treatment (AM; Verschreibungsdosis)	Compliance-Maß	Compliance-Definition (Trennpunkte)	Compliance-Rate (%)
1. Chryssanthopoulos et al. (1983) [104]	33 (Kinder u. Jugendliche)	Theophyllin	Plasmaspiegel	Anteil Patienten mit therapeutisch ausreichender Wirkstoffkonzentration (k.A.)	25%
2. Steenhoek & Palmen (1984) [105]	467	Theophyllin	Plasmaspiegel	Anteil Patienten mit therapeutisch ausreichender Wirkstoffkonzentration (k.A.)	67% (ambulant) 95% (stationär)
3. Wood et al. (1985) [106]	111 (Kinder)	Theophyllin	Plasmaspiegel	Anteil Patienten mit therapeutisch ausreichender Wirkstoffkonzentration ( $\geq 5$ mg/ml)	66%
4. Weinstein & Cuskey (1985) [107]	39 (Kinder)	Theophyllin	Plasmaspiegel	Anteil Patienten mit therapeutisch ausreichender Wirkstoffkonzentration ( $\geq 5$ mg/ml)	72%
5. Spector et al. (1986) [108]	19	a) Lodoxamid inhalativ; b) Placebo	Nebulizer Chronolog	Anteil Behandlungstage mit totaler Compliance Anteil Patienten mit ausreichender Compliance ( $> 50\%$ der Behandlungstage totale Einhaltung d. Verschreibung)	47% 53%
6. Horn et al. (1989) [109]	51	inhalatives Salbutamol	Urinspiegel	Anteil Patienten mit therapeutisch ausreichender Wirkstoffkonzentration (k.A.)	69%
7. Horn et al. (1990) [110]	160	inhalatives Salbutamol	Urinspiegel	Anteil Patienten mit therapeutisch ausreichender Wirkstoffkonzentration (k.A.)	50%
8. Dowse & Futter (1991) [111]	80	Theophyllin	Plasmaspiegel	Anteil Patienten mit therapeutisch ausreichender Wirkstoffkonzentration (k.A.)	37%
9. Baldwin et al. (1991) [112]	69	Theophyllin	Plasmaspiegel	Anteil Patienten mit therapeutisch ausreichender Wirkstoffkonzentration (k.A.)	33%
10. Mawhinney et al. (1991) [113]	34	a) Lodoxamid inhalativ b) Tixocortol pivalate) inhalative (2-2-2-2); c) Placebo	Nebulizer Chronolog	durchschnittlicher Anteil Behandlungstage mit totaler Compliance – Lodoxamide durchschnittlicher Anteil Behandlungstage mit totaler Compliance – Tixocortol durchschnittlicher Anteil Behandlungstage mit ausreichender Compliance (7–9 Hübe) – Tixocortol	37% 22% 37%
				Anteil der Patienten mit totaler Compliance – gesamt	3%
11. Tashkin et al. (1991) [114]	197	a) inhalative AM (anti-cholinerg Bronchodilatator*); b) Placebo	Nebulizer Chronolog	Anteil der Patienten mit ausreichender Compliance (Minimaldosis $\geq 2$ Hübe/Tag) – uninformiert Anteil der Patienten mit ausreichender Compliance (Minimaldosis $\geq 2$ Hübe/Tag) – eingeweiht	52% 78%
12. Coutts et al. (1992) [115]	14 (Kinder)	Inhalatives Glucocorticoid*	Nebulizer Chronolog	Anteil Behandlungstage mit totaler Compliance (korrekte Einnahme und timing)	41%
13. Rand et al. (1992) [116]	70	a) Ipratropiumbromid (2-2-2); b) Placebo	Nebulizer Chronolog	Anteil der Patienten mit ausreichender Compliance (Trennpunkt Minimaldosis $\geq 2-5$ Hübe/Tag)	15%

Tab. 2 Fortsetzung

Studie	N	Treatment (AM; Verschreibungsdosis)	Compliance-Maß	Compliance-Definition/Trennpunkte	Compliance-Rate (%)	
14. Mann et al. (1992a) [117]	16	Flunisolid inhalativ (8/Tag)	Nebulizer Chronolog	Anteil Behandlungstage mit total korrekter Dosierung (Gr. A, t1)	41%	
				a) A: Dos. konstant (2-2-2-2 bzw. 4-4)	Anteil Behandlungstage mit total korrekter Dosierung (Gr. A, t2)	40%
				b) B: Dos. verändert (von 2-2-2-2 auf 4-4)	Anteil Behandlungstage mit total korrekter Dosierung (Gr. B, t1)	52%
				Anteil Behandlungstage mit total korrekter Dosierung (Gr. B, t2)	20%	
15. Mann et al. (1992b) [118]	10	Beclometason inhalativ (; ind. Dosierung) (u. Albuterol)	Nebulizer Chronolog	durchschnittliche prozentuale Compliance (Übereinstimmung Anzahl Tagesdosen-Verschreibung – tatsächliche Anwendung × 100) – Beclometason	66% <sup>4</sup>	
16. Cox et al. (1993) [119]	k.A. <sup>5</sup>	Theophyllin	Plasmaspiegel	Anteil Patienten mit therapeutisch ausreichender Wirkstoffkonzentration (k.A.)	27% (ambulant)	
					70% (stationär)	
17. Koehler et al. (1993) [120]	235 (Kinder)	Theophyllin	Speichelkonzentration	Anteil Patienten mit therapeutisch ausreichender Wirkstoffkonzentration (k.A.)	75%	
18. Nides et al. (1993) [121]	205	a) Ipratropiumbromid (ind. Dosierung);	Nebulizer Chronolog	Anteil der Patienten mit ausreichender Compliance (Minimaldosis ≥ 2 Hübe/Tag) – uninformiert	60%	
		b) Plazebo		Anteil der Patienten mit ausreichender Compliance (tägliche Minimaldosis ≥ 2 Hübe/Tag) – eingeweiht	80%	
19. Mawhinney et al. (1993) [122]	39	Albuterol o. Metaproterenol	Nebulizer Chronolog	Anteil der Patienten mit ausreichender Compliance (angemessener Dosierung; indiv. bestimmt nach aktuellem PEF-Wert	31%	
20. Yeung et al. (1994) [123]	30	(1) Inhalatives Glucocorticoid (BDP)	MDI-Chronolog	durchschnittliche prozentuale Compliance (Übereinstimmung Anzahl Verschreibung – tatsächliche Anwendung × 100) – offene Messung	78%	
		(2) Inhalatives Glucocorticoid		durchschnittliche prozentuale Compliance (Übereinstimmung Anzahl Verschreibung – tatsächliche Anwendung × 100) – verdeckte Messung	70%	
		(3) Beta-Agonist		durchschnittliche prozentuale Compliance (Übereinstimmung Anzahl Verschreibung – tatsächliche Anwendung × 100) – verdeckte Messung	84%	
21. Chmelik & Doughty (1994) [124]	20	div. inhalative AM (DA); ind. Dosierung	Nebulizer Chronolog	Anteil Patienten mit ausreichend korrekter Dosierung (innerhalb ± 10% von der Verschreibung)	40%	
22. Schöni et al. (1995) [125]	49 (Kinder)	a) Theophyllin	Plasmaspiegel	Anteil Patienten mit therapeutisch ausreichender Wirkstoffkonzentration (k.A.)	16%	
23. Schöni et al. (1995) [125] <sup>6</sup>	21 (Kinder, Jugendl.)	Heimkompressor (Pariboy); 1–3/Tag	verdeckte elektronische Messung	Einhaltung der verschriebenen Inhalationsdauer pro Anwendung (Trennpunkt > 80% × > 120%)	48%	

Tab. 2 Fortsetzung

Studie	N	Treatment (AM; Verschreibungsdosis)	Compliance-Maß	Compliance-Definition/Trennpunkte	Compliance-Rate (%)
24. Cochrane & Bosley (1994); Bosley et al. (1994); Bosley et al. (1995) <sup>7</sup> [126, 127]	102	a) inhalatives Kombinationspräparat (Beta2-Agonisten/Glucocorticosteroid) vs. b) Salbutamol/Terbutal in <sup>8</sup> und Budesonid <sup>9</sup> als Einzelpräparate	Turbo-Inhaler-Computer (TIC)	mittl. Anteil Patienten mit ausreichender Compliance (≥ 80% Wirkstoffmenge)	50–60%
				mittl. Anteil Patienten mit ausreichender Compliance (≥ 70% der verschriebenen Dosen und keine Unterbrechungen ≥ 7 Tage)	49%
				mittl. Anteil Behandlungstage mit totaler Compliance	43%
				mittl. Anteil Patienten mit > 80% der Behandlungstage totaler Compliance (korrekte Einnahme u. timing)	14%
25. Turner et al. (1995) [128]	985	Heimkompressor	verdeckte elektronische Messung	Anteil Patienten mit Einhaltung ausreichender Inhalationszeiten (≥ 25 min./täglich)	51%
26. Milgrom et al. (1996) [129]	24 (Kinder)	a) Inhalatives Corticosteroid*; b) inhalativer Beta-Agonist*	Nebulizer Chronolog	Durchschnittliche Compliance (Übereinstimmung Anzahl Verschreibung – tatsächliche Anwendung) – Corticosteroid	58%
				durchschnittliche Compliance (Übereinstimmung Anzahl Verschreibung) – Beta-Agonist	62%
				durchschnittliche Compliance zeitlich korrekte Anwendung (Übereinstimmung Einnahmevervorschrift – Einhaltung) – Corticosteroid	32%
				durchschnittliche Compliance zeitlich korrekte Anwendung – Beta-Agonist	48%
27. Braunstein et al. (1996) [130]	201	a) inhalatives Kombinationspräparat (Bronchialerweiterer & antiinflammatorisches AM)* vs. b) Nedocromil sodium & Salbutamol (Beta-2-Agonisten) (Verschreibung je 2-2-2-2)	Nebulizer Chronolog	Anteil Patienten mit ausreichender Compliance (Trennpunkt: 6–10 tägliche Applikationen an > 60% der Untersuchungstage) – Kombination	34%
				Anteil Patienten mit ausreichender Compliance (Trennpunkt: 6–10 tägliche Applikationen an > 60% der Untersuchungstage) – separate AM (Nedocromil)	35%
				durchschnittlicher Anteil der Tage mit ausreichender Compliance (gesamt)	43%
				durchschnittlicher Anteil der Tage mit totaler Compliance (gesamt)	17%
28. Simmons et al. (1996) [131]	231	Ipratropiumbromid	Nebulizer Chronolog	durchschnittliche Compliance (Übereinstimmung Anzahl Verschreibung – tatsächliche Anwendung) – informierte Patienten	43%
				durchschnittliche Compliance (Übereinstimmung Anzahl Verschreibung – tatsächliche Anwendung) – nicht-informierte Patienten	57%

Tab. 2 Fortsetzung

Studie	N	Treatment (AM; Verschreibungsdosis)	Compliance-Maß	Compliance-Definition/Trennpunkte	Compliance-Rate (%)
29. Simons et al. (1997) [132]	14 (Jugendliche)	(1) Salmeterol inhalativ	Nebulizer Chronolog	Anteil Patienten mit ausreichender Compliance ( $\geq 85\%$ Einhaltung der Verschreibungsdosis) – AM-Gruppe	85%
		(2) Plazebo		Anteil Patienten mit ausreichender Compliance ( $\geq 85\%$ Einhaltung der Verschreibungsdosis) – Plazebo-Gruppe	54%
30. Corden et al. (1997) [133]	93	Heimkompressor	elektronische Messung	Mittlere Einhaltung der Inhalationszeiten ( $> 70\%$ oder $> 60\%$ bei 5maliger Anwendung/Tag)	57%
				Anzahl Patienten mit ausreichender Compliance (Anwendung $> 70\%$ oder $> 60\%$ bei 5maliger Anwendung/Tag)	44%
				Anzahl Patienten mit Mindestanzahl Compliance-Tagen (korrekte Anwendung an $\geq 80\%$ der Behandlungstage)	10%
31. Berg et al. (1997); Berg et al. (1998) [134, 135]	55	div. inhalative AM (ind. regul. Verschreibung)	MDI-Cronolog	mittl. Anzahl Tage mit totaler Einhaltung der Verschreibungsdosis <sup>1</sup> insgesamt	38%
				Anzahl Tage mit totaler Einhaltung der Verschreibungsdosis – geschult	46%
				Anzahl Tage mit totaler Einhaltung der Verschreibungsdosis – ungeschult	36%
				Anteil der Patienten mit ausreichender Compliance ( $> 80\%$ Einhaltung der Verschreibungsdosis nach Menge und Timing) – geschult	26%
				Anteil der Patienten mit ausreichender Compliance ( $> 80\%$ Einhaltung der Verschreibungsdosis nach Menge und Timing) – ungeschult	4%
32. Bender et al. (1998) [136]	24 Kinder	(1) inhalatives Corticosteroid*	MDI-Chronolog	Anzahl der Tage mit totaler Compliance (alle Dosen nach Verschreibung und timing) – Corticoid	5%
		(2) inhalatives Corticosteroid*		Anzahl der Tage mit ausreichender Compliance (mind. 1 Dosis) – Corticoid	58%
		(3) inhalativer Beta-Agonist*		Anzahl der Tage mit ausreichender Compliance (mind. 1 Dosis) – Beta-Agonist	72%
33. Apter et al. (1998) [137]	50	inhalatives Corticosteroid* (2 $\times$ täglich)	MDI-Chronolog	durchschnittliche Compliance (Übereinstimmung Anzahl verschriebener vs. eingenommener Hübe)	63%
				Anteil Patienten mit ausreichender Compliance ( $\geq 70\%$ der Verschreibungsdosis)	54%
34. Chung & Naya (2000) [138]	57	Zafirlukast oral (20 mg, 2 $\times$ täglich)	TrackCap	Durchschnittliche Compliance (Übereinstimmung Anzahl Verschreibung – tatsächliche Anwendung)	80%
				prozentuale Anzahl der Tage mit ausreichender Compliance ( $\geq 2$ AM-Ereignissen/Tag)	64%
				Anteil Patienten mit ausreichender Compliance (Einhaltung $\geq 80\%$ der verschriebenen Dosis)	66%

<sup>4</sup> Werte  $> 100$  umgerechnet in prozentuale Compliance-Abweichung:  $100 \times$

<sup>5</sup> Untersuchungen aller Blutproben von Asthmapatienten in jeweils einem Monat.

<sup>6</sup> Ergebnisse zweier Studien in einer Publikation vorgestellt.

<sup>7</sup> Ergebnisse derselben Studie in mehreren Publikationen vorgestellt

<sup>8</sup> kurzwirksame Bronchialerweiterer (Beta-2-Agonisten)



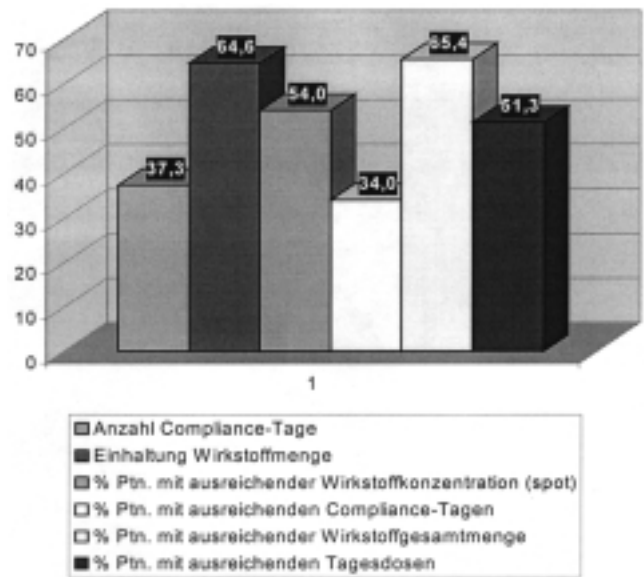
bedarf es der Bestimmung eines exakt definierbaren Trennpunktes, bis zu welchem Ausmaß von Verschreibungsabweichung noch von einer klinisch ausreichenden Compliance ausgegangen werden kann und ab welchem Punkt genau die Non-Compliance beginnt. Diese Trennlinie zwischen compliantem vs. non-compliantem Verhalten wird ebenfalls nicht einheitlich gehandhabt (meistens 50%–80%), sondern in den meisten Studien ad hoc vorgenommen und vielfach nicht näher begründet [99]. Dabei kommen in der empirischen Forschung bislang höchst unterschiedliche Kriterien für die Bestimmung dieser quantitativen Compliance-Grenzen zum Einsatz:

- So lässt sich eine therapeutisch wirksame Minimaldosis eines AM für einen definierten Zeitraum (z.B. Einnahme von  $\geq 75\%$  der verschriebenen Dosis pro Tag oder im Monat) bestimmen. Der Nachteil dieses Verfahrens besteht darin, dass lediglich Unter- aber nicht mögliche Überdosierungen als Non-Compliance erfasst werden.
- Demgegenüber schließt die Festlegung eines therapeutisch effektiven Dosisspektrums zwischen subtherapeutischer Dosis einerseits und (toxischer) Überdosis andererseits (z.B. von 80–120% oder 75–400% der verschriebenen Dosis) Verordnungsabweichungen in beide Richtungen ein.
- Ein ganz anderer Zugang besteht darin, nicht die Dosis, sondern die Einnahmepattern über die Zeitachse zum Kriterium der Compliance zu wählen, z.B. die Kontinuität der Einnahme (keine Unterbrechungen, z.B. „drug holidays“) oder
- die Anzahl der Tage mit korrekter bzw. adäquater Medikation (z.B. Compliance bei  $> 75\%$  Tage mit korrekter Anwendung) zu bestimmen.

Für jede der beschriebenen Analyseperspektiven der Non-Compliance sind im Grunde spezifische Trennpunkte nach klinisch-therapeutischen Kriterien in Bezug auf den jeweils zu erwartenden Therapieeffekt bei Nichteinhaltung einer bestimmten Menge der Verschreibung oder Non-Compliance über einen bestimmten Zeitraum zu definieren. Eine 50%ige Abweichung von der verschriebenen Wirkstoffgesamtmenge über einen mehrmonatigen Untersuchungszeitraum besitzt sicherlich eine andere klinische Relevanz als die (minimale) Unterschreitung der Verschreibungsdosis an jedem zweiten Behandlungstag. Sofern also nicht die quantitative Ausprägung der Tagesdosenabweichung bestimmt werden kann und der Compliance-Parameter „Anzahl der Compliance-Tage“ ausschließlich auf Behandlungstagen mit maximaler Einnahmekonformität basiert, ist der Trennpunkt von 75% hier unangemessen streng definiert. Umgekehrt erscheint eine 25%ige Toleranz gegenüber der verschriebenen Wirkstoffgesamtmenge beinahe zu permissiv. Schließlich fällt die Compliance der Patienten unterschiedlich aus, je nachdem, ob sie über die Messung informiert sind (offene Messung) oder die Compliance-Messung in Form einer verdeckten Registrierung erfolgt (vgl. Bergmann, Mühlig & Petermann, in diesem Heft [100–103]).

**Zusammenfassung und Ausblick**

Trotz der herausragenden Bedeutung des Non-Compliance-Problems für die individuellen Patienten, das Gesundheitswesen und die Volkswirtschaft sowie die klinische Forschungspraxis sind erhebliche Defizite in der empirischen Erforschung dieses Phänomens zu konstatieren. Zusammen-



**Abb. 1** Durchschnittliche Compliance-Raten nach unterschiedlicher Compliance-Definition (in Prozent).

fassend lässt sich feststellen, dass sich die Datenlage in Bezug auf die Prävalenz der Non-Compliance in der medikamentösen Asthmatherapie aufgrund uneinheitlicher operationaler Definitionen und methodischer Vorgehensweisen sehr inkonsistent darstellt. Selbst bei Zugrundelegung nur derjenigen Studien, in denen ausreichend valide Messverfahren zum Einsatz kamen, schwanken die Angaben erheblich.

Insgesamt wurden in einer umfangreichen Datenbankrecherche 34 Compliance-Studien mit Asthmapatienten aus den Jahren 1983 bis 2000, die entweder direkte physiologische oder apparativ-elektronische Erhebungsmethoden einsetzten, ermittelt. Für diese in Tab.1 dargestellten Studien ergeben sich (bei einer Gesamtdurchschnittsrate von 47,5%) in Abhängigkeit von der gewählten Compliance-Definition und Erhebungsmethodik deutlich differierende mittlere Compliance-Raten (vgl. Abb.1):

- Der durchschnittliche Anteil der Behandlungstage mit absoluter Einhaltung der Verschreibungen liegt bei 37,3% (min-max: 17-46), im Falle relativer Einhaltung der Verschreibungsdosis mit Trennkriterium bei 51,5%.
- Die absolute Übereinstimmung der verschriebenen mit der tatsächlich eingenommenen Wirkstoffgesamtmenge beträgt demgegenüber im Mittel 64,6% (min-max: 43-84).
- Der Anteil der Patienten mit ausreichender Wirkstoffkonzentration im Blut oder Urin (one-spot-Messung) liegt durchschnittlich bei 54,0%, bei einer allerdings extremen Streubreite (min.-max.: 16-95).
- Der Anteil der Patienten mit einer als ausreichend definierten Anzahl von Compliance-Tagen liegt bei durchschnittlich 34% (min-max: 15-68; bei absoluter Einhaltung aller Tage: 3%),
- Der Patiententeil mit einer ausreichenden Wirkstoffgesamtmenge beträgt 65,4% (min.-max.: 54-85)
- Schließlich beziffert sich der prozentuale Anteil der Patienten mit einer ausreichenden Einhaltung der verschriebenen Tagesdosierungen im Durchschnitt auf 51,3% (min-max: 15-85).

Offensichtlich ist diese Schwankungsbreite der ermittelten durchschnittlichen Compliance-Raten (gut ein Drittel bis zwei Drittel des jeweiligen Erwartungswertes) eher auf die beschriebene methodische Heterogenität als auf reale Stichprobenunterschiede zurückzuführen (vgl. auch Mühlig, Bergmann, Twesten & Petermann, in diesem Heft). Damit stellt sich aber ein weiteres Problem: Diese methodenbedingten Inkonsistenzen zur Prävalenz der Non-Compliance in der Asthmatherapie behindern nicht nur die Vergleichbarkeit zahlreicher empirischer Studien und bewirken damit eine eklatante Verwirrung in Bezug auf den wahren Stellenwert des Problems in der Versorgungspraxis, sondern können u.U. auch zum manipulativen Gebrauch verführen, indem durch gezielte Auswahl bestimmter Compliance-Parameter bei Vernachlässigung anderer Perspektiven tendenziell eher hohe oder niedrige Compliance-Raten produziert werden können.

Daher wäre zu fordern, bei der Durchführung entsprechender Studien, mehrere der beschriebenen Untersuchungsperspektiven zu berücksichtigen. Dies ist auch deshalb sinnvoll, da keine der dargestellten unterschiedlichen Compliance-Definitionen für sich in Anspruch nehmen kann, den ultimativen Indikator der wahren Compliance darzustellen. Insofern erübrigt sich auch die Frage danach, welcher der möglichen Compliance-Indikatoren der aussagekräftigste ist, da jeder mit spezifischen Vor- und Nachteilen verbunden ist. Soll dennoch ein einzelnes quantitatives Maß für die Compliance dargestellt werden, muss einer der beschriebenen Indikatoren in Abhängigkeit von dem spezifischen Untersuchungszweck und der jeweiligen Fragestellung ausgewählt und entsprechend gut begründet werden. Dem klinischen Interesse könnte am ehesten der Parameter einer „ausreichenden Einnahme Tagesdosis“ entgegenkommen, der allerdings mit Informationsverlusten hinsichtlich anderer Aspekte (z.B. Therapieunterbrechungen) verbunden ist. Sinnvoller scheint daher die zwar mühsame aber realitätsgerechtere gemeinsame Darstellung und Interpretation der einzelnen Indikatoren für die Medikamenten-Compliance.

Eine Alternative könnte darin bestehen, ein integratives Gesamtmaß aus den unterschiedlichen Indikatoren zu bilden, also einen übergreifenden Compliance-Index zu berechnen. In Bezug auf die exaktere Bestimmung des prozentualen Anteiles von Patienten mit nicht ausreichender Compliance scheint dies auf der Basis einer negativen Definition relativ einfach realisierbar (Patienten-Index der Non-Compliance).<sup>3</sup> In diesem Fall wären aus der Gesamtpopulation diejenigen Patienten auszuzählen, die mindestens eines der ausgewählten Kriterien für Non-Compliance nach den jeweils definierten Trennpunkten erfüllen, zum Beispiel alle Patienten,

- die <75% der verschriebenen Dosisgesamtmenge eingenommen haben und/oder
- <50% aller Behandlungstage nicht voll compliant waren und/oder
- im Monat durchschnittlich sieben Tage Therapiepausen oder  $\geq 3$  Einnahmepausen von mindestens zwei Tagen einlegten und/oder
- < 50% der tageszeitlichen Verschreibungen insgesamt oder <75% der Morgen- oder Abenddosen eingehalten haben,

bildeten in der Summe den Prozentsatz non-complianter Patienten (und die Komplementärmenge den Prozentsatz der complianten Patienten) in dieser Stichprobe. Umgekehrt ließe sich der Prozentsatz der complianten Patienten dementsprechend auch positiv ermitteln aus der Koinkidenz der zugrundegelegten Compliance-Indikatoren, also einer definierten Mindestwirkstoffgesamtmenge plus einer Minimalanzahl von Compliance-Tagen, einer Maximalgrenze für Therapieunterbrechungen und einer Mindestübereinstimmung mit den tageszeitlichen Verschreibungen.

Weitaus schwieriger ist eine Indexbildung aus den Stichprobenmittelwerten bzgl. der Mengen- oder Tagesabweichungen von der Verordnung. Jede algebraische Verknüpfung dieser höchst unterschiedlichen Qualitäten aus mengen- und zeitraumbezogenen Compliance-Indikatoren stellte zwangsläufig ein künstliches Produkt dar. Ein derartig abstraktes Maß wäre inhaltlich kaum zu interpretieren, könnte aber u.U. als Parameter für Stichprobenvergleiche, der die unterschiedlichen Compliance-Aspekte gleichgewichtig umfasst, herangezogen werden, beispielsweise in Form

- der gemittelten Summe der durchschnittlichen Anzahl von Compliance-Tagen und der durchschnittlichen Gesamtdosis-Übereinstimmung (z.B. 35% Compliance-Tage + 82% Mengenübereinstimmung  $\div 2 = 58,5\%$  „Gesamt-Compliance“).

Das Hauptproblem dieser Indexbildung besteht darin, dass die additiv verknüpften Werte in Wirklichkeit nicht unabhängig sind. Insofern kann sie lediglich dazu dienen, mögliche Verzerrungen durch isolierte Betrachtung der Einzelparameter zu relativieren. Dieses Summenmaß ist also keine Repräsentation realer Verhaltensweisen, sondern lediglich ein abstrakter Indikator der Verteilung von Stichprobenmerkmalen. Schwer integrierbar wäre hier zudem die Einnahmekontinuität bzw. das Auftreten von „drug holidays“, da es sich hierbei um Parameter mit völlig anderem Datencharakter (diskrete Zeitabschnitte) handelt.

Die vorgestellten Ausführungen machen den dringenden Klärungs- und Untersuchungsbedarf im Bereich der Compliance-Forschung bei Asthmapatienten deutlich. Sowohl die gewählte Untersuchungsperspektive, die Operationalisierung des Compliance-Begriffes als auch die Festlegung entsprechender Trennpunkte erfolgten bislang uneinheitlich und nicht selten willkürlich. Unseres Erachtens wäre es an der Zeit, einen Diskurs über die klinisch relevanten und methodologisch sinnvollen Compliance-Definitionen in Gang zu setzen und mittelfristig entsprechende Standards und Empfehlungen zu formulieren (z.B. im Rahmen von Konsensuskonferenzen der Fachgesellschaften). Dabei geht es zum einen um die angemessene Auswahl und zweckmäßige Zusammenstellung der unterschiedlichen Compliance-Parameter und zum ande-

<sup>3</sup> Bosley et al. [126] wählten zum Beispiel folgenden Algorithmus zur Bestimmung der Non-Compliance mit inhalativen AM in der Asthmatherapie: Sie bildeten einen prozentualen Compliance-Wert, indem sie den Quotienten aus der eingenommenen vs. der verschriebenen Dosisanzahl mit 100 multiplizieren. Als non-compliant wurde ein Patient dann definiert, wenn er über den Erhebungszeitraum weniger als 70% der Verschreibungsdosis eingenommen oder die AM-Anwendung für mindestens eine Woche ganz versäumt hatte.

ren um die Einigung auf die jeweils unter Therapieerfolgsaspekten relevanten Trennkriterien zwischen „Compliance“ und „Non-Compliance“ auf den unterschiedlichen Ebenen. Darüber hinaus wäre zu überlegen, für welche Nutzungszwecke die Bildung von Compliance-Indizes sinnvoll sein könnte und wie deren Komponenten möglicherweise zu gewichten wären.

Vielleicht gelingt auf diese Weise eine Verständigung darüber, wann genau ein Patient als „compliant“ anzusehen ist und wieviele Patienten dieses Kriterium wirklich erfüllen. Erst auf der Grundlage einer Vereinheitlichung und Standardisierung der verwendeten Definitionen, Trennpunkte und Methoden samt ihrer klinischen, messtheoretischen und logischen Begründung können empirische Ergebnisse vergleichbar gemacht und damit fundierter Erkenntnisfortschritt erzielt werden. (Tab. 2).

## Literatur

- 1 NHLBI/NIH. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur Respir J* 1992; 5: 601–641
- 2 British Thoracic Society. Guidelines on the Management of Asthma. *Thorax* 1993; 28: S1–S23
- 3 Wettengel R, Berdel D, Hofmann D, Krause J, Kroegel C, Kroidl RF, Leupold W, Lindemann H, Magnussen H, Meister R, Morr H, Nolte D, Rabe KF, Reinhardt D, Sauer R, Schultze-Werninghaus G, Ukena D, Worth H. Asthmatherapie bei Kindern und Erwachsenen. *Med Klin* 1998; 93: 639–650
- 4 Kotses H, Harver A (Eds). *Self-management of asthma*. New York: Dekker, 1998
- 5 Heinrich J. Die Verbreitung von Asthma und Atemwegssymptomen bei Erwachsenen in Erfurt und Hamburg. Erste Ergebnisse der deutschen Zentren des EC Respiratory Health Survey. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 1995; 26: 297–307
- 6 von Mutius E, Weiland SK, Keil U. Die internationale Studie zu Asthma und Allergien im Kindesalter (ISAAC). Forschungsstrategie und Methoden der Phase II. *Allergologie* 1999; 22: 283–288
- 7 ISAAC (The international Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee). Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225–1232
- 8 Cochrane GM, Horn M, Chaney P. Compliance in asthma. *Respir Med* 1999; 93: 763–769
- 9 Horn CR, Clark TJH, Cochrane GM. Can the morbidity of asthma be reduced by high dose inhaled therapy? A prospective study. *Respir Med* 1990; 84: 61–66
- 10 Chandler MJ, Gammer LC, Patterson R. Non-compliance and prevarication in life treatment adolescent asthma. *N Engl Reg Allergy-proc* 1986; 7: 367–370
- 11 Glanz K, Fiel SB, Swartz MA, Francis ME. Compliance with an experimental drug regimen for treatment of asthma: its magnitude, importance, and correlates. *J Chronic Dis* 1984; 37: 815–824
- 12 Horn CR, Clark TJH, Cochrane GM. Compliance with inhaled therapy and morbidity from asthma. *Respir Med* 1990; 84: 67–70
- 13 Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1051–1057
- 14 Evans R. Recent observations reflecting increased mortality from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 377–379
- 15 Sly RM. Increases in deaths from asthma. *Ann Allergy* 1984; 53: 20–25
- 16 Benatar SR. Fatal asthma. *N Engl J Med* 1984; 314: 423–429
- 17 Jørgensen IM, Bülow S, Jensen VB, Dahm TL, Prahl P, Juel K. Asthma mortality in Danish children and young adults, 1973–1994: epidemiology and validity of death certificates. *Eur Respir J* 2000; 15: 844–848
- 18 Bosley CM, Corden ZM, Cochrane GM. Psychological factors and asthma. *Respir Med* 1996; 90: 453–457
- 19 Collins-Williams C, Zalesky C, Battu K, Chambers MT. Death from asthma. *Can Med Assoc J* 1981; 125: 341–345
- 20 Barriot P, Riou B. Prevention of Fatal Asthma. *Chest* 1987; 92: 460–466
- 21 Birkhead G, Attaway NJ, Strunk RC, Townsend MC, Teutsch S. Investigation of a cluster of deaths of adolescents from asthma: Evidence implication inadequate treatment and poor patient adherence with medications. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 484–491
- 22 Mascia A, Frank S, Berkman A, Stern L, Lamp L, Davies M, Yeager T, Birmaher B, Chieco E. Mortality versus improvement in severe chronic asthma: physiologic and psychologic factors. *Annals of Allergy* 1989; 62: 311–317
- 23 British Thoracic Society. Guidelines on the management of asthma. *Thorax* 1993; 48: 1–24
- 24 Wareham NJ, Harrison BDW, Jenkins PF, Nicholls J, Stableforth DE. A district confidential enquiry into deaths due to asthma. *Thorax* 1993; 48: 117–120
- 25 Volmer T, Kielhorn A. Compliance und Gesundheitsökonomie. In: Petermann F (Hrsg) *Compliance und Selbstmanagement*. Göttingen: Hogrefe, 1998: 45–72
- 26 Cochrane GM, Horn CR. The management of asthma in the community: problems of compliance with treatment. *Q J Med* 1991; 81/294: 797–798
- 27 Horn CR, Cochrane GM. An audit of morbidity associated with chronic asthma in general practice. *Respir Med* 1989; 83: 71–75
- 28 Horn CR, Cochrane GM. Management of asthma in general practice. *Respir Med* 1989; 83: 67–70
- 29 Dirks JF, Kinsman RA. Death in asthma: a psychosomatic autopsy. *J Asthma* 1982; 19: 177–178
- 30 Birkhead G, Attaway NJ, Strunk RC, Townsend MC, Teutsch S. Investigation of a cluster of deaths of adolescents from asthma: evidence implicating inadequate treatment and poor patient adherence with medications. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 484–489
- 31 Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1051–1057
- 32 Taytard A. Assessing compliance in asthma patients. *Eur Respir J* 1992; 5: 125–126
- 33 Ford FM, Hunter M, Hensley MJ, Gillies A, Carney S, Smith AJ, Bamford J, Lenzer M, Lister G, Ravazdy S et al. Hypertension and asthma: psychological aspects. *Soc Sci Med* 1989; 29: 79–84
- 34 Yellowlees PM, Ruffin RE. Psychological defenses and coping styles in patients following a life-threatening attack of asthma. *Chest* 1989; 95: 1298–1303
- 35 Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 899–904
- 36 Thompson WL, Thompson TL. Psychiatric aspects of asthma in adults. *Adv Psychosom Med* 1985; 14: 33–47
- 37 Siafakas NM, Bouros D. Consequences of poor compliance in chronic respiratory diseases. *Eur Respir J* 1992; 5: 134–136

- 38 Haynes RB, Dantes R. Patient compliance and the conduct and interpretation of therapeutic trials. *Control Clin Trials* 1987; 8: 12–19
- 39 Hasford J. In: Cramer JA, Spilker B (Eds). *Patient compliance in medical practice and clinical trials*. New York: Raven Press, 1991
- 40 Horwitz RI, Horwitz SM. Adherence to treatment and health outcomes. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1863–1868
- 41 Petermann F, Mühlig S. Grundlagen und Möglichkeiten der Compliance-Verbesserung. In: Petermann F (Hrsg). *Compliance und Selbstmanagement*. Göttingen: Hogrefe, 1998: 73–102
- 42 Mawhinney H, Spector SL, Kinsman RA, Siegel SC, Rachelefsky GS, Katz RM, Rohr AS. Compliance in clinical trials of two nonbronchodilator, antiasthma medications. *Ann Allergy* 1991; 66: 294–299
- 43 Coutts JAP, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child* 1992; 67 (3): 332–333
- 44 Bosley CM, Parry DT, Cochrane GM. Patient compliance with inhaled medication: does combining beta-antagonist with corticosteroid improve compliance? *Eur Respir J* 1994; 7: 504–509
- 45 Braunstein GL, Trinquet G, Harper AE. Compliance with nedocromil sodium and a nedocromil sodium/salbutamol combination. *Eur Respir J* 1996; 9: 893–898
- 46 Mann MC, Eliasson O, Patel K, ZuWallak MD. A comparison of the effects of bid and qid dosing on compliance with inhaled flunisolide. *Chest* 1992; 101: 469–499
- 47 James PNE, Anderson JB, Prior JG, White JP, Henry JA, Cochrane GM. Patterns of drug taking in patients with chronic airflow obstruction. *Postgrad Med J* 1985; 61: 7–10
- 48 Spitzer WO, Suisa S, Ernst P, Horwitz RI, Habbick B, Cockcroft D, Boivin JF, McNutt M, Buist AS, Rebuck AS. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326: 501–506
- 49 Lewis LD, Essex E, Volans GN, Cochrane GM. A study of self poisoning with oral salbutamol – laboratory and clinical features. *Hum Exp Toxicol* 1993; 12: 397–401
- 50 Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Quelette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989; 261: 3273–3277
- 51 Mawhinney H, Spector SL, Kinsman RA, Siegel SC, Rachelefsky GS, Katz RM, Rohr AS. Compliance in clinical trials of two nonbronchodilator, antiasthma medications. *Ann Allergy* 1991; 66: 294–299
- 52 Urquhart J, Chevalley C. Impact of unrecognized dosing errors on the cost and effectiveness of pharmaceuticals. *Drug Inf J* 1988; 22: 363–378
- 53 Kruse W, Koch-Gwinner P, Nikolaus T, Oster P, Schlierf G, Weber E. Measurement of drug compliance by continuous electronic monitoring: a pilot study in elderly patients discharged from hospital. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 1151–1155
- 54 Bosley CM, Parry DT, Higgins AJ, Cochrane GM. Is compliance a problem in asthma? *Eur Respir J* 1992; 5: 169s
- 55 Taylor DR, Kinney CD, McDevitt DG. Patient compliance with oral theophylline therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 17: 15–20
- 56 Pretet S, Perdrizet S, Poisson N, Pujet JC, Marsac J. Treatment compliance and self-medication in asthma in France. *Eur Respir J* 1989; 2: 303–307
- 57 Cochrane GM. Therapeutic compliance in asthma; its magnitude and implications. *Eur Respir J* 1992; 5: 122–124
- 58 James PNE, Anderson JB, Prior JG, White JP, Henry JA, Cochrane GM. Patterns of drug taking in patients with chronic airflow obstruction. *Postgrad Med J* 1985; 61: 7–10
- 59 Simmons MS, Nides MA, Rand CS, Wise RA, Tashkin DP. Trends in compliance with bronchodilator inhaler use between follow-up visits in a clinical trial. *Chest* 1996; 109: 963–968
- 60 Urquhart J. Patient non-compliance with drug regimens: measurement, clinical correlates, economic impact. *Eur Heart J* 1996; 17: 8–15
- 61 Cochrane GM. Patient care: what drives us to change? *Qual Health Care* 1999; 8: 209–210
- 62 Chryssidis E, Frewin DB, Frith PA, Dawes ER. Compliance with aerosol therapy in chronic obstructive lung disease. *NZ Med J* 1981; 94: 375–377
- 63 Glanz K, Fiel SB, Swartz MA, Francis ME. Compliance with an experimental drug regimen for treatment of asthma: its magnitude, importance, and correlates. *J Chronic Dis* 1984; 37: 815–824
- 64 Harding JM. The principle of intention to treat analysis in clinical studies: its use and controversies. *J Pharmacy Practice* 1998; 11: 231–238
- 65 James PNE, Anderson JB, Prior JG, White JP, Henry JA, Cochrane GM. Patterns of drug taking in patients with chronic airflow obstruction. *Postgrad Med J* 1985; 61: 7–10
- 66 Kinsman RA, Dirks JF, Dahlem NW. Noncompliance to prescribed-as-needed (PRN) medication use in asthma: usage patterns and patient characteristics. *J Psychosom Res* 1980; 24: 97–107
- 67 Kleiger JH, Jones NF. Characteristics of alexithymic patients in a chronic respiratory illness population. *J Nerv Ment Dis* 1980; 168: 465–470
- 68 Spector SL, Kinsman RA, Mawhinney H, Siegel SC, Rachelefsky GS, Katz RM, Rohr AS. Compliance of patients with asthma with an experimental aerosolized medication: Implications for controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 65–67
- 69 Steenhoek A, Palmern FN. Sustained-released theophyllin preparations: a comparative survey of 467 patients. *Respiration* 1984; 45: 1–15
- 70 Horn CR, Essex E, Hill P, Cochrane GM. Does urinary salbutamol reflect with the aerosol regimen in patients with asthma? *Respir Med* 1989; 83: 15–18
- 71 Spector SL. Is your asthmatic patient really complying? *Ann Allergy* 1985; 55: 552–556
- 72 Spector SL, Kinsman RA, Mawhinney H, Siegel SC, Rachelefsky GS, Katz RM, Rohr AS. Compliance of patients with asthma with an experimental aerosolized medication: Implications for controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 65–67
- 73 Coutts JAP, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child* 1992; 67: 332–333
- 74 Rand CS, Wise RA, Nides M, Simmons MS, Bleeker ER, Kusek JW, Li C, Tashkin DP. Metered dose inhaler adherence in a clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1559–1564
- 75 Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 899–904
- 76 Cochrane GM, Bosley C. Compliance with inhaled therapy in asthma. *Eur Respir Rev* 1994; 4: 92–94
- 77 Zora JA, Lutz CN, Tinkelman DG. Assessment of compliance in children using inhaled beta adrenergic agonists. *Ann Allergy* 1989; 62: 406–409
- 78 Bosley CM, Parry DT, Higgins AJ, Cochrane GM. Is compliance a problem in asthma? *Eur Respir J* 1992; 5: 169s
- 79 Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 899–904
- 80 Horn CR. The assessment of therapeutic compliance by asthmatic patients. *Eur Respir J* 1992; 5: 126–127
- 81 Stewart M. The validity of an interview to assess a patient's drug taking. *Am J Prev Med* 1989; 3: 95–100

- <sup>82</sup> Hasford J, Behrend C, Sangha O. Vergleichende Analyse und Bewertung von Methoden zur Erfassung der Compliance. In: Petermann F (Hrsg). Compliance und Selbstmanagement. Göttingen: Hogrefe, 1998: 21–44
- <sup>83</sup> Lee HS. Proper aerosol inhalation technique for delivery of asthma medication. *Clin Pediatrics* 1983; 22: 440
- <sup>84</sup> DeBlaquiere P, Christensen DB, Carter WB, Martin TR. Use and misuse of metered-dose inhalers by patients with chronic lung disease. A controlled, randomized trial of two instruction methods. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 910–916
- <sup>85</sup> Interiano B, Guntupalli KK. Metered dose inhalers. Do health care providers know what to teach? *Arch Intern Med* 1993; 153: 81–85
- <sup>86</sup> Hampson BB, Mueller MP. Reduction in patient timing errors using a breath-activated metered dose inhaler. *Chest* 1994; 106: 462–465
- <sup>87</sup> Petro W, Gebert P, Lauber B. Ursachenanalyse fehlerhafter Anwendung von Dosier-Aerosolen. *Pneumol* 1994; 48: 191–196
- <sup>88</sup> van Beerendonk I, Mesters I, Mudde AN, Tan TD. Assessment of the inhalation technique in outpatients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease using a metered-dose inhaler or dry powder device. *J Asthma* 1998; 35: 273–279
- <sup>89</sup> Branco Ferreira M, Santos A, Clode MH, Palma Carlos AG. Turbutest in the training of asthmatic Turbuhaler users. *Allergy* 1999; 54: 375–379
- <sup>90</sup> Rich M, Lamola S, Amory C, Schneider L. Asthma in life context: video intervention/prevention assessment. *Pediatrics* 2000; 105: 469–477
- <sup>91</sup> Tashkin DP. Multiple dose regimens: impact on compliance. *Chest* 1995; 107: 176s–182s
- <sup>92</sup> Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Quелlette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989; 261: 3273–3277
- <sup>93</sup> Mawhinney H, Spector SL, Kinsman RA, Siegel SC, Rachelefsky GS, Katz RM, Rohr AS. Compliance in clinical trials of two nonbronchodilator, antiasthma medications. *Ann Allergy* 1991; 66: 294–299
- <sup>94</sup> Rand CS, Wise RA, Nides M, Simmons MS, Bleeker ER, Kusek JW, Li C, Tashkin DP, Levine RJ. Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1559–1564
- <sup>95</sup> Chowienczyk PJ, Lawson DP, Morris J, Kermani A, Cochrane GM. Electronic diary to record physiological measurements. *Lancet* 1992; 339 (8787): 251
- <sup>96</sup> Spector SL. Is your asthmatic patient really complying? *Ann Allergy* 1985; 55: 552–556
- <sup>97</sup> Simmons MS, Nides MA, Kleerup EC, Chapman KR, Milgrom H, Rand CS, Spector SL, Tashkin DP. Validation of the Doser, a new device for monitoring metered-dose inhaler use. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102: 409–413
- <sup>98</sup> Hasford J, Behrend C, Sangha O. Vergleichende Analyse und Bewertung von Methoden zur Erfassung der Compliance. In: Petermann F (Hrsg). Compliance und Selbstmanagement. Göttingen: Hogrefe, 1998: 21–44
- <sup>99</sup> O'Brien MK, Petrie K, Raeburn J. Adherence to medication regimens: updating a complex medical issue. *Med Care Rev* 1992; 49: 435–454
- <sup>100</sup> Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 899–904
- <sup>101</sup> Nides MA, Tashkin DP, Simmons MS, Wise RA, Li VC, Rand CS. Improving inhaler adherence in a clinical trial through the use of nebulizer chronolog. *Chest* 1993; 104: 501–507
- <sup>102</sup> Yeung M, O'Connor SA, Parry DT, Cochrane GM. Compliance with prescribed drug therapy in asthma. *Respir Med* 1994; 88: 31–35
- <sup>103</sup> Simmons MS, Nides MA, Rand CS, Wise RA, Tashkin DP. Trend in compliance with bronchodilator inhaler use between follow-up visits in a clinical trial. *Chest* 1996; 109: 963–968
- <sup>104</sup> Chryssanthopoulos C, Laufer P, Torphy DE. Assessment of acute asthma in the emergency room: evaluation of compliance and combined drug therapy. *Journal of Asthma* 1983; 20: 35–38
- <sup>105</sup> Steenhoek A, Palmen FMLHG. Sustained-release theophylline preparation. *Respiration* 1984; 45: 1–5
- <sup>106</sup> Wood PR, Casey R, Kolski GB, McCormick MC. Compliance with oral theophylline therapy in asthmatic children. *Ann Allergy* 1985; 54: 400–404
- <sup>107</sup> Weinstein AG, Cuskey W. Theophylline compliance in asthmatic children. *Ann Allergy* 1985; 54: 19–24
- <sup>108</sup> Spector SL, Kinsman RA, Mawhinney H, Siegel SC, Rachelefsky GS, Katz RM, Rohr AS. Compliance of patients with asthma with an experimental aerosolized medication: Implications for controlled clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 77: 65–67
- <sup>109</sup> Horn CR, Essex E, Hill P, Cochrane GM. Does urinary salbutamol reflect with the aerosol regimen in patients with asthma? *Respir Med* 1989; 83: 15–18
- <sup>110</sup> Horn CR, Clark TJ, Cochrane GM. Compliance with inhaled therapy and morbidity from asthma. *Rep Med* 1990; 84: 67–70
- <sup>111</sup> Dowse R, Futter WT. Outpatient compliance with theophylline and phenytoin therapy. *S Afric Med J* 1991; 80: 11–12
- <sup>112</sup> Baldwin DR, Berg JD, Buckley BM, Mackay AD. Theophylline analysis at the chest clinic – comparison of a portable versus conventional. *Resp Med* 1991; 85: 21–25
- <sup>113</sup> Mawhinney H, Spector SL, Kinsman RA, Siegel SC, Rachelefsky GS, Katz RM, Rohr AS. Compliance in clinical trials of two nonbronchodilator, antiasthma medications. *Ann Allergy* 1991; 66: 294–299
- <sup>114</sup> Tashkin DP, Rand C, Nides M, Simmons M, Wise R, Coulson AH, Li V, Gong H. A nebulizer chronolog to monitor compliance with inhaler use. *Am J Med* 1991; 91: 33–36S
- <sup>115</sup> Coutts JAP, Gibson NA, Paton JY. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child* 1992; 67: 332–333
- <sup>116</sup> Rand CS, Wise RA, Nides M, Simmons MS, Bleeker ER, Kusek JW, Li C, Tashkin DP. Metered-dose inhaler adherence in a clinical trial. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1559–1564
- <sup>117</sup> Mann MC, Eliasson O, Patel K, ZuWallak MD. A comparison of the effects of b.i.d. and q.i.d. dosing on compliance with inhaled flunisolide. *Chest* 1992; 101: 496–499
- <sup>118</sup> Mann MC, Eliasson O, Patel K, ZuWallak MD. An evaluation of severity-modulated compliance with q.i.d. Dosing of inhaled beclomethasone. *Chest* 1992; 102: 1342–1346
- <sup>119</sup> Cox S, Webster M, Ilett KF, Walson PD. Audit of theophylline plasma level monitoring in a pediatric hospital. *Therap Drug Mon* 1993; 15: 289–293
- <sup>120</sup> Koehler E, Sollich V, Schuster R. Untersuchungen zur Compliance von Kindern mit Asthma bronchiale bei einer Dauertherapie mit Theophyllin-Retardpräparaten. *Kinderärztliche Praxis* 1993; 61: 207–210
- <sup>121</sup> Nides MA, Tashkin DP, Simmons MS, Wise RA, Li VC, Rand CS. Improving inhaler adherence in a clinical trial through the use of nebulizer chronolog. *Chest* 1993; 104: 501–507
- <sup>122</sup> Mawhinney H, Spector SL, Heitjan D, Kinsman RA, Dirks JF, Pines I. As-needed medication use in asthma usage patterns and patient characteristics. *J Asthma* 1993; 30: 61–71
- <sup>123</sup> Yeung M, O'Connor SA, Parry DT, Cochrane GM. Compliance with prescribed drug therapy in asthma. *Respir Med* 1994; 88: 31–35
- <sup>124</sup> Chmelik F, Doughty A. Objective Measurement of compliance in asthma treatment. *Ann Allergy* 1994; 73: 527–532

- <sup>125</sup> Schöni MH, Horak E, Nikolaizik WH. Compliance with therapy in children with respiratory diseases. *Eur J Pediatr* 1995; 154: S77–S81
- <sup>126</sup> Bosley CM, Parry DT, Cochrane GM. Patient compliance with inhaled medication: does combining beta-antagonist with corticosteroid improve compliance? *Eur Respir J* 1994; 7: 504–509
- <sup>127</sup> Bosley CM, Fosbury JA, Cochrane GM. The psychological factors associated with poor compliance with treatment in asthma. *Eur Respir J* 1995; 8: 899–904
- <sup>128</sup> Turner J, Wright E, Mendella L, Anthonisen N. IPPB study group. Predictors of patient adherence to long-term home nebulizer therapy for COPD. *Chest* 1995; 108: 394–400
- <sup>129</sup> Milgrom H, Bender B, Ackerson L, Bowry P, Smith B, Rand C. Noncompliance and treatment failure in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 1051–1057
- <sup>130</sup> Braunstein GL, Trinquet G, Harper AE. Compliance with nedocromil sodium and a nedocromil sodium/salbutamol combination. *Eur Respir J* 1996; 9: 893–898
- <sup>131</sup> Simmons MS, Nides MA, Rand CS, Wise RA, Tashkin DP. Trends in compliance with bronchodilator inhaler use between follow-up visits in a clinical trial. *Chest* 1996; 109: 963–968
- <sup>132</sup> Simmons ER, Gerstner TV, Cheang MS. Tolerance to the bronchoprotective effect of salmeterol in adolescents with exercise-induced asthma using concurrent inhaled glucocorticoid treatment. *Pediatrics* 1997; 99: 655–658
- <sup>133</sup> Corden ZM, Bosley CM, Rees PJ, Cochrane MC. Home nebulized therapy for patients with COPD – patient compliance with treatment and its relation to quality of life. *Chest* 1997; 112: 1278–1282
- <sup>134</sup> Berg J, Dunbar-Jacob J, Sareika SM. An evaluation of a self-management program for adults with asthma. *Clin Nurs Res* 1997; 6: 225–238
- <sup>135</sup> Berg J, Dunbar-Jacob J, Rohay M. Compliance with inhaled medications: the relationship between diary and electronic monitor. *Ann Behav Med* 1998; 20: 36–38
- <sup>136</sup> Bender B, Milgrom H, Rand C, Ackerson L. Psychological factors associated with medication non-adherence in asthmatic children. *J Asthma* 1998; 35: 347–353
- <sup>137</sup> Apter AJ, Reisine ST, Affleck G, Barrows E, ZuWallack RL. Adherence with twice-daily dosing of inhaled steroids. Socio-economic and health-belief differences. *Am J Crit Care* 1998; 157: 1810–1817
- <sup>138</sup> Chung KF, Naya I. Compliance with an oral asthma medication: a pilot study using an electronic monitoring device. *Resp Med* 2000; 94: 852–858

Dr. S. Mühlig

ZRF

Universität Bremen

Grazer Str. 6

28359 Bremen

E-mail: muehlig@uni-bremen.de