

## FOCUS

---

# Das alte Problem mit einem neuen Namen: Noncompliance.

Raphael BONELLI

### ZUSAMMENFASSUNG

*Der Begriff der Non-Compliance wird allgemein unscharf verwendet. Man kann fünf Gruppen von Verhaltensweisen unterscheiden: nichtverordnetes Absetzen, falsche Intention (aus dem falschen Grund nehmen), falsche Dosierung (zuviel oder zuwenig), falsches „timing“, nicht verschriebene Zusatzmedikamente. Zahlreiche Studien lassen erkennen, daß die Non-Compliance unter den Ärzten nicht die richtige Beachtung findet. Sie wird unterschätzt, denn ein Drittel aller Patienten, unter den Langzeittherapien sogar die Hälfte der Patienten, halten sich nicht an ärztliche Verordnungen. Welche Patienten gut kooperieren und welche nicht, läßt sich im voraus aber nicht bestimmen.*

**Schlüsselwörter:** Non-Compliance, Ursachen, Motivation, Complianceerleichterung

### ABSTRACT

*The term Non-Compliance is generally used in an unclear manner. One can distinguish the manner of usage in five groups: non-prescribed ceasing, wrong intention (taken for a false reason), wrong dosage (too much or too little), wrong timing, non-prescribed additional medication. Numerous studies show that Non-Compliance does not receive proper attention by most medics and ist gravely under estimated. One third of all long term patients, possibly even one half, do not follow the doctor's prescriptions or directives. Which patients co-operate well or not can not be ascertained in advance..*

**keywords:** non-compliance, causes, motivation, compliance simplification.

JEDER von uns kennt ihn: den Diabetiker, der mit einem HbA1c von 10 sich „ohnehin immer an die Diät gehalten hat“, den Strumaresezierten, der mit einem bTSH von 40 „das Thyroxin sowieso immer genommen hat“, den Adipösen, der „fast nichts mehr isst, wirklich“, den Leberzirrhotiker, der „jetzt überhaupt nichts mehr trinkt“ mit dem Doppelliter im Nachtkasten...

Seit etwa 20 Jahren hat sich die Wissenschaft systematisch dieses Problems angenommen und nennt es nunmehr „Noncompliance“. Das Urproblem der Medizin überhaupt – es untergräbt die Effizienz der Medizin durch mangelnde Ausführung der Therapie – ist, wenn auch nicht schon immer so genannt, natürlich so alt wie die Medizin selbst. Schon HIPPOKRATES gab seinen Schülern den Rat auf mögliche „Fehler und Lügen“ des Patienten bei Befolgung der verordneten Maßnahmen zu achten.<sup>1</sup>

Die Erfahrung der alten Ärzte wird durch die neuen Statistiken bestätigt: Nur ungefähr ein Drittel der Patienten nimmt seine Medikamente entsprechend der Verschreibung ihrer behandelnden Ärzte ein, ein weiteres Drittel nimmt seine Medikation gar nicht, und das letzte Drittel schwankt zwischen ersterem und zweitem.<sup>2</sup> Somit dürfte die Häufigkeit der Noncompliance – je nach Definition – um die 50% liegen.<sup>3</sup> Nach RASHID<sup>4</sup> holen fast 20% der Patienten die von ihrem praktischen Arzt verschriebenen Medikamente gar nicht in der Apotheke ab.

## 1. Das Problem der Compliancedefinition

Das englische Wort „compliance“ wird im allgemeinen mit „Einwilligung, Zustimmung, Erfüllung, Befolgung, Beobachtung (eines Gesetzes), Nachgiebigkeit, Bereitwilligkeit oder Willfährigkeit“ übersetzt. Ein zweiter englischer Ausdruck für die Compliance ist „adherence“. Wörtlich übersetzt bedeutet es soviel wie „festhaften an, festhalten an, Anhänglichkeit, Befolgung (einer Regel)“.

Was die Begriffe „Compliance“ und „Noncompliance“ meinen ist uneinheitlich, und oft auch schwammig und ungenau definiert. Meist werden nur seine Parameter in den Studien der Complianceforschung verwendet, mit dem Hintergedanken, daß sich unter diesem Begriff ohnehin jeder „etwas“ vorstellen könne. Einige der gängigen Complianceparameter, mit deren Hilfe die Kooperation der Patienten in Zahlen gebracht werden, sind etwa die Einnahme vorgeschriebener Medikamente, die Änderung der Diät, Anweisungen über Bewegung oder das Rauchen, das Einhalten bestimmter Arzt- oder Ambulanztermine und Nachuntersuchungen<sup>2</sup>. Diese Parameter sind für die Forschung sicherlich sinnvoll, gehen aber nur sehr oberflächlich auf das eigentliche Problem der Compliancedefinition ein. Unausgesprochen verbindet fast jeder Arzt den complianten Patienten mit dem demütigen, angenehmen, pünktlichen, höflichen und den noncomplianten mit dem unangenehmen, aufmüpfigen und möglicherweise sogar nach- oder hinterfragenden.

Eugen ROTH karikiert trefflich den idealen Patienten folgendermaßen:

*Ein Kranker spürt, trotz der Behandlung, in seinem Zustand keine Wandlung; Ja, es wird schlechter möchte er denken. – Jedoch, um nicht den Arzt zu kränken, sagt er bescheiden: „Herr Professor, Es wird wohl stimmen, – mir geht's besser!“ Und sieh – das tut's auch mit der Zeit: Welch ein Triumph der Höflichkeit!*

Man könnte das Problem in folgender Definition zusammenfassen: *Jeder Patient, der den ärztlichen Rat nicht befolgt, ist noncompliant.*

Ähnlich lautete auch die Definition der Compliance im First International Congress on Patient Counseling<sup>5</sup> vom April 1976 in den USA: „When a patient does not follow the treatment schedules suggested to him by the physician for the management of some illness, then the patient can be described as noncompliant“.

Es klingt hier aber nach PETCHEY<sup>6</sup> eine passive Patientenrolle an (wie auch schon im englischen Wort), und BLACKWELL<sup>5</sup> kritisierte diese Definiti-

on noch im selben Jahr als „übertrieben restriktiv und inadäquat definiert“. Ähnliches bemängelt HEIM<sup>1</sup> und schlägt aus diesem Grund die Übersetzung der Compliance mit „Kooperation“ vor. LINDEN<sup>7</sup> beanstandet, daß die Sichtweise des Patienten hier kaum Berücksichtigung findet.

Nach obiger Definition wäre auch der Raucher, der sich zum Weiterräumen entschließt, „noncompliant“, ebenso der Patient, der schmerzstillende Mittel ablehnt wie auch jener, der auf die Lebensverlängerung um jeden Preis (oder auch auf die Abtreibung des behinderten Kindes) verzichtet, falls der Arzt sie empfiehlt. Falls er sie aber nur anbietet, hätte der Patient nicht gegen die „Complianceregeln“ verstoßen. Der einzige Bezugspunkt einer solchen Definition wäre der ärztliche „Befehl“, unabhängig von seiner therapeutischen Richtigkeit und seiner Stimmigkeit in die je persönliche Lebensgeschichte und in die Lebensumstände des Patienten. Wenn der Patient (auch aus dringendem persönlichen Grund) das Krankenhaus „gegen Revers“ verlassen muß, gilt er als noncompliant.

Ein interessantes Beispiel in diese Richtung liefern BEARDON et al. in ihrer kürzlich erschienenen Statistik<sup>8</sup> über die Noncompliance beim Abholen verschriebener Medikamente beim Apotheker. Frauen zwischen 16 und 29 zeigten sich nach deren Interpretation am wenigsten „compliant“, denn die Medikation mit der höchsten „Noncompliance rate“ waren die oralen Kontrazeptiva. Diejenigen also, die sich entgegen der ärztlichen Empfehlung für eine andere Form der Empfängnisregelung entschlossen, galten als noncompliant.

Weiters erwähnt LINDEN<sup>7</sup>, daß es in der Medizingeschichte genügend Beispiele dafür gibt, daß gerade die Nichtbefolgung ärztlicher Anweisungen manchmal lebensrettend ist. Vielerorts wird bemängelt, daß die Rolle des Arztes in der Complianceproblematik zuwenig in Frage gestellt wird.<sup>1,2,7</sup> Nicht jeder Patient, der seine Medikation entgegen dem ärztlichen Rat absetzte, sei noncompliant, und nicht jeder noncompliance Patient setze seine Medikation gegen den ärztlichen

Rat ab. Auch sei nicht jeder Patient, der gegen den ärztlichen Rat handelt, noncompliant. Die Compliance wir hier als „Grad der Therapieoptimierung“ verstanden (LINDEN<sup>7</sup>).

Im Versuch einer deskriptiven Klassifikation der Noncompliance (in Bezug auf Medikamenteneinnahme) nennt BLACKWELL<sup>5</sup> fünf Gruppen, die große Beachtung und Akzeptanz gefunden haben:<sup>2,3</sup>

1. nichtverordnetes Absetzen
2. falsche Intention (aus dem falschen Grund nehmen)
3. falsche Dosierung (zuviel oder zuwenig)
4. falsches „timing“
5. nichtverschriebene Zusatzmedikamente

Im folgenden wird die zwar aus oben genannten Gründen umstrittene, aber wegen ihrer Einfachheit allgemein gebräuchliche Definition des First International Congress on Patient Counseling verwendet. Man kann mit dieser Definition auch durchaus leben, wenn man eingesteht, daß es nach ihr durchaus berechtigte persönliche Gründe für eine Noncompliance geben kann (und der ärztliche Rat nicht in allen Fällen immer auch richtig sein muß). Dem Begriff soll so ein wenig sein „moralischer Anspruch“ genommen werden, daß der noncompliance Patient ein „schlechter“ Patient ist, denn das ist ja der eigentliche Punkt, weswegen die Definition kritisiert wird.

## 2. Problematik in der Complianceforschung

Die Compliance ist bei Langzeittherapien wie in der Zahnheilkunde<sup>9,11</sup>, bei Antibiotikatherapie<sup>12-15</sup>, in der Therapie der KHK<sup>16,17</sup>, bei Asthma<sup>18,19</sup>, Osteoporose<sup>20</sup>, und (bekanntlich) bei Krankheiten mit Diätrestriktion<sup>21,23</sup> ein zentrales Problem.

Insbesondere in der Vorsorgemedizin (wie bei Impfungen<sup>24, 25</sup>, in der Schwangerenuntersuchung<sup>26-29</sup> und der Durchführung der jährlichen Mammographie<sup>30, 31</sup>) ist die Noncompliance als eines der größten Probleme erkannt worden. Die bloße Möglichkeit einer Krankheit oder Kom-

plikation ist meist zuwenig Stimulus für den Arztbesuch. Eugen ROTH:

*Daß es nicht komme erst zum Knaxe,  
Erfind der Arzt die Prophylaxe.  
Doch lieber beugt der Mensch, der Tor,  
Sich vor der Krankheit, als ihr vor.*

Bis jetzt hat sich die Complianceforschung allerdings auf zwei Hauptbereiche konzentriert: Hypertonie<sup>32-35</sup> und Psychiatrie<sup>5, 36-47</sup>.

Die Erforschung der Compliance steht auf besonders wackligen Beinen, weil die noncomplianten Patienten sich eben schwerer untersuchen lassen, oder, wie RASKIN<sup>48</sup> es ausdrückte: „Compliance an sich ist ein schwer zu untersuchendes Phänomen, denn die noncomplianten Patienten sind meist die letzten, die zusätzlichen Belastungen wie Kontrolluntersuchungen u.ä.m. zustimmen, wie ein normales Studienprotokoll es eben vorsieht“. So scheiden, fährt er fort, im Laufe der Studien mit schizophrenen Patienten durchschnittlich 43% der untersuchten Patienten vorzeitig aus und können in den Endauswertungen nur noch schwer Berücksichtigung finden, was die Aussage über die Compliance verständlicherweise erschwert oder gar unmöglich macht.

### 3. Resultate der Compliance-Forschung

Im folgenden soll versucht werden, jene Faktoren aufzulisten, die einen möglichen Einfluß auf das Complianceverhalten der Patienten in der allgemeinmedizinischen Praxis haben könnten. Da es sich dabei um Durchschnittswerte größerer und kleinerer Populationen handelt, ist es unmöglich – und wird es immer sein – das Verhalten eines konkreten Patienten vorherzusagen; dies ist einer der großen Schwachpunkte jeder statistischen Auswertung und letztlich auch Ausdruck der Einzigartigkeit und Unwiederholbarkeit jedes einzelnen Menschen und seiner Freiheit.

Eine Complianceforschung, die also konkrete Einzelhandlungen vorhersagen will, muß versagen; die Aufgabe besteht vielmehr darin, Risiko-

gruppen zu erkennen und die Wirksamkeit compliancefördernder Maßnahmen herauszufinden.

Nach Barry BLACKWELL<sup>49</sup> konnten letztlich nur sehr wenige positive und negative Einflüsse auf die Compliance herausgearbeitet werden, – bei den meisten Faktoren steht Aussage gegen Aussage – möglicherweise weil schwer faßbare subtile Haltungen, Annahmen und Lebensqualitätsüberlegungen das Resultat beeinflussen.

#### A. Alter & Geschlecht:

In einer Wiener Studie mit 1259 Patienten zeigte sich, daß Frauen eine signifikant bessere Compliance hatten als Männer (Kontrollbesuche in einer Ambulanz). Die Compliance der Altersgruppen war sogar hochsignifikant verschieden: die beste Compliance hatten die 50-60-Jährigen mit einer Quote von 43%, danach die unter 30-Jährigen mit einer Compliance von 39%. Die schlechteste Compliance hatten diejenigen im Alter zwischen 30 und 40 mit einem Wert von 30%. Zusammenfassend zeigt sich, daß die 30-40-jährigen Männer die schlechteste, die 50-60-jährigen Frauen die beste Compliance zeigten.<sup>50</sup> Diese Ergebnisse werden von anderen Studien bestätigt.<sup>26, 51-54</sup>

Alte Menschen (über 70) neigen zu einer besseren Compliance<sup>55</sup> als die Durchschnittsbevölkerung, vorausgesetzt daß keine kognitiven Abbauprozesse vorliegen, die die Compliance natürlich sehr herabsetzen.<sup>56</sup> Gerade diese Beeinträchtigungen (und die daraus folgende Noncompliance) sind aber ein großes Problem in der Geriatrie<sup>57</sup>, insbesondere bei ambulanten Patienten, wo die Faktoren der sozialen Isolation und Vereinsamung zu spärlicheren Arztbesuchen führen.<sup>58</sup>

Auch bei Kindern dürfte das Alter eine beträchtliche Rolle spielen, wobei unter den Kindern die Älteren wesentlich compliant sind.<sup>1, 59</sup> BROWN et al.: „Das Risiko in dieser Population ist besonders hoch, weil Kinder im allgemeinen keine Medikamente wollen, weil die Medikation oft über lange Zeit verordnet wird und weil diese zwei Risikofaktoren generell in allen klinischen Populationen mit geringer Compliance verbunden sind“.<sup>60</sup>

### B. Persönlichkeitsstruktur, Krankheit & Einstellung:

Nicht-psychiatrische Krankheiten als solche zeigen keinen Einfluß auf die Compliance<sup>1, 61</sup>. Anders verhält es sich mit schizophrenen Patienten<sup>1, 48</sup> bzw. solchen mit Wahnerkrankungen, Persönlichkeitsstörungen, organischem Psychosyndrom oder Demenz<sup>1</sup>. Auch Patienten mit geringer Frustrationstoleranz und unreifer, fordernder und impulsiver Persönlichkeit neigen zu geringerer Kooperationsfähigkeit<sup>1, 61</sup>.

Bei Patienten mit kurzer Krankheitsdauer dürfte eine größere Tendenz zur Noncompliance vorliegen als bei Langzeitpatienten<sup>61</sup>.

Kulturelle Faktoren und die persönlichen Vorstellungen der Patienten dürften die Reaktion auf einen Arztbesuch deutlich beeinflussen.<sup>61, 62</sup> So zeigten Mütter, die die Krankheit ihrer Kinder als „sehr ernst“ bezeichneten, eine deutlich höhere Compliance<sup>61</sup> als die übrigen Mütter. Auch war ein hoher Prozentsatz derer, die mit der Therapie hochzufrieden waren, compliant. Dabei stellt sich natürlich die Frage, ob diese Zufriedenheit Ursache oder doch eher Ausdruck einer hohen Compliance ist.

### C. Sozioökonomischer Hintergrund:

Besonders bei psychiatrischen Erkrankungen kann das negative Image, das die Erkrankung im engeren sozialen Umfeld hat zu einer Verminderung der Compliance führen.<sup>1</sup> Gerade eine negative Einstellung der Familie zur Therapie kann diese vollständig unmöglich machen. So versucht man die Angehörigen verstärkt zur Mitarbeit zu gewinnen, wie z.B. durch strukturierte Aufklärungsprogramme in Gruppen<sup>61</sup>.

Ob die Zugehörigkeit zu einer niedrigeren sozioökonomischen Schicht die Compliance beeinflusst, ist letztlich ungeklärt, zumindest umstritten.<sup>61</sup> Faktoren wie Arbeitslosigkeit, kürzer als 5 Jahre im betreffenden Land (Gastarbeiter) und schlechtes Beherrschen der Landessprache sind in einigen Studien mit Noncompliance assoziiert.<sup>24</sup>

Deutlich wiederum ist der Einfluß des Familienstandes auf die Compliance. Bei PORTER<sup>64</sup> z.B. waren die verheirateten Patienten deutlich häufiger compliant als diejenigen, die alleine lebten. Eine Reihe von Studien kommt zu ähnlichen Ergebnissen<sup>16, 53, 65-67</sup>.

### D. Wartezeit in der Ambulanz:

Wiederum beschreibt Eugen ROTH die Wartezeitraumstimmung folgendermaßen:

*Im Wartezimmer – lang kanns dauern, –  
Mußt Du auf den Herrn Doktor lauern,  
Der, wie's der Reihe nach bestimmt,  
Den einen nach dem andern nimmt –  
(Soferne Du nicht wöhnest arg,  
Daß er noch viele schlau verbarg  
In Nebenräumen, Küch'und Keller,  
Um sie dann vorzulassen, schneller.)  
Dortselbst, in schweigend stumpfem Ernst,  
Du warten kannst – wenn nicht, es lernst.*

Gerade bei Langzeitpatienten sind die wöchentlich bzw. monatlich im Warteraum verlorenen Stunden oft ein wesentlicher Faktor in der sinkenden Frequenz der Arztbesuche<sup>68</sup>. Kürzlich sahen zwar 43,8% der Patienten keinen Nachteil in der Wiener psychiatrischen Ambulanz für Phasenprophylaxe; 18,8% aber nannten die fixen Ambulanzzeiten, 12,5% die langen Wartezeiten und 9,4% den Betreuungswechsel als den größten Nachteil dieser Einrichtung<sup>50</sup>.

### E. Unerwünschte Wirkungen:

Nebenwirkungen haben Auswirkungen auf die Compliance: so war in einer Studie die Patienten-Gruppe, die mehr als eine Nebenwirkung einer Dauermedikation auf Befragung angab, hochsignifikant mit der Noncompliancegruppe assoziiert.<sup>50</sup> Auch VAN PUTTEN berichtet aus einer Studie mit Neuroleptikapatienten, daß insgesamt 46% seiner Patienten aus diesem Grund die Medikation beendeten.<sup>69</sup> PARKES<sup>65</sup> bemerkte bei 7 von 55 noncomplianten schizophrenen Patienten

(13%) stärkere Nebenwirkungen, und andere Studien erhalten ähnliche Ergebnisse<sup>14, 55</sup>. Bei einer Reihe von Arbeiten ist die Compliance bei Placebopatienten (ohne Nebenwirkungen) höher als bei Patienten der Verum-Gruppe<sup>53</sup>.

Auf der anderen Seite gibt es auch einige Autoren, die den Einfluß der Nebenwirkungen für sehr gering halten, wenn die sonstigen Faktoren günstig sind.<sup>70</sup> APPLETON<sup>71</sup> betont, daß es hauptsächlich die unerwarteten Nebenwirkungen sind, die die Compliance beeinträchtigen und schlägt daher eine forcierte Aufklärung in diesem Gebiet vor. LINDEN<sup>7</sup> vermutet, daß öfters „Berichte über Nebenwirkungen vom Patienten benutzt werden können, um anzudeuten, daß sie mit der verordneten Medikation nicht zufrieden sind“.

### *F. Medikation:*

Einschränkungen oder Änderungen des gewohnten Lebensstils machen bekanntlich dem Patienten die Compliance schwer,<sup>61</sup> weil sie ihm das Leben schwerer machen.

Die Art der Verabreichung einer Medikation hat Einfluß auf die Compliance und dadurch natürlich auch auf das therapeutische Resultat: so zeigte sich zum Beispiel in einer Reihe von Studien, daß bei Behandlung der schizophrenen Symptomatik mit oralem Fluphenazin wesentlich mehr Rückfälle zu verzeichnen sind, als wenn dasselbe Medikament als Depotinjektion gegeben wird, wobei die Noncompliance im zweiten Jahr besonders zunimmt.<sup>48</sup>

Auch die Therapiedauer dürfte im allgemeinen negativ mit der Compliance zusammenhängen: so fand PORTER<sup>64</sup> diesen Zusammenhang unter schwangeren Frauen mit Eisenapplikation. Andere Studien allerdings finden gegenteilige Verhältnisse<sup>53</sup>.

HULKA untersuchte den Einfluß der Verständlichkeit des Therapieplans auf dessen Befolgung und beobachtete, daß die einfacheren, durchschaubaren wesentlich häufiger befolgt werden als die komplizierten.<sup>72</sup> So lag die Non-Compliance-Rate bei Patienten, denen nur ein Medi-

kament verschrieben wurde, bei 15%, bei zwei Verschreibungen stieg die Rate auf 25%, und bei drei oder mehr gleichzeitig verordneten Medikamenten lag sie über 40%.

GATLEY beobachtete eine Verdopplung der Non-Compliance-Rate bei Patienten, die anstelle von einer vier Tabletten einnehmen mußten.<sup>73</sup> Auch andere Studien zeigen, daß mit zunehmender therapeutischer Komplexität die Compliance abnimmt,<sup>7, 13, 53, 61</sup> wobei die Mittagsmedikamente am öftesten vergessen werden.<sup>55</sup>

Gegen die Einmaldosierung spricht, daß das Vergessen einer einmaligen Dosis sich nachteiliger auswirkt als bei einer Dosis, die mehrmals am Tag genommen wird.<sup>74</sup>

### *G. Arzt-Patient-Beziehung:*

Einige Studien zeigen deutlich die Wichtigkeit der Arzt-Patienten-Beziehung in der Compliance auf: das Ausmaß der unerfüllten Erwartungen, fehlende emotionale Wärme im Umgang und das Fehlen einer Erklärung der Diagnose und der Ätiologie sind Faktoren, die oft zur Noncompliance der Patienten beitragen.<sup>61, 75</sup>

Die Complianceerhebung allein durch das ärztliche Gespräch ist – wie erwartet – ungenügend. So vermuteten von 100 befragten Diabetikern praktisch alle, daß ihre Mitpatienten dem Arzt in der Ambulanz nicht die Wahrheit sagen würden, und nur 25% glaubten, daß die Ärzte alles für wahr hielten, was ihnen gesagt wurde.<sup>76</sup> In einer anderen Studie beteuerten 83% der Eltern, daß ihr Kind das Penizillin nehmen würde, doch nur bei 8% war der Urintest positiv.<sup>77</sup>

LINDEN<sup>7</sup> schreibt, daß manche Umstände es begünstigen, daß die Patienten falsche Angaben in Bezug auf ihre Medikamenteneinnahmen machen: da ist zum einen, „daß es für den Patienten zu einer Art moralisch bewerteten Schuldbekennnisses werden kann, wenn er Einnahmeunregelmäßigkeiten „zugeben“ soll“ und zum andern „daß die Patienten andere Vorstellungen als der Arzt von dem haben können, was sie tun sollen.“

### H. Schulung und Information:

Spätestens, seit GELLER<sup>44</sup> Anfang der 80-er Jahre zeigte, daß nur 8% der Patienten eines öffentlichen Spitals zumindest bei einem ihrer Medikamente den Namen, die Dosierung und die Wirkung wußten, ist das Problem der Patientenbildung in den Mittelpunkt der Diskussion gerückt.

PARKIN et al.<sup>78</sup> fand interessante Aspekte der Noncompliance: rund 70% der Patienten, die nach der Entlassung ihre Medikamente nicht wie vorge-schrieben eingenommen hatten, haben schlicht und einfach nicht genau verstanden, was sie zu tun hatten (es handelte sich vorwiegend um Patienten mit akuten Erkrankungen). PARKIN unterscheidet so von der Noncompliance die „Noncomprehension“, doch hat sich dieser Begriff nicht durchgesetzt.

In einigen Studien<sup>56, 57</sup> zeigt sich auch, was leicht nachvollziehbar ist: eine spezielle Beratung auf mögliche Medikationsfehler verfehlt nicht seine Wirkung. So führten zum Beispiel MACDONALD und Kollegen mit geriatrischen Patienten ein 15-minütiges Gespräch vor der Entlassung, in dem sie versuchten, das Therapiekonzept verständlich und erinnerlich zu machen: die Compliance lag bei diesen Patienten wesentlich höher als bei den „ungeschulten“ Patienten<sup>56</sup>. Allerdings sollte man meinen, daß ein solches Gespräch zur ärztlichen Routinetätigkeit gehört.

Signifikant höher war auch der Wissensstand derjenigen Frauen über das Mammakarzinom, die im Rahmen einer US-Befragungsstudie in den Privathaushalten<sup>30</sup> die Absicht zu Vorsorgeuntersuchungen äußerten.

Kurioserweise fand TETTERSELL<sup>18</sup> bei Asthmapatienten keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Information der Patienten und der Compliance, sondern, im Gegenteil: die kooperativsten Patienten gaben an, niemals eine Erklärung ihrer Krankheit erhalten zu haben.

#### 4. Die Haltung des Arztes

Ärzte tendieren bekanntlich dazu, das Abweichen von ihren Verordnungen negativ zu beurteilen.<sup>2</sup>

Das ist sehr verständlich und eigentlich die normale Reaktion, denn niemand wird gerne in seinem Fachgebiet um Rat gefragt, wenn dieser Ratschlag dann nicht angenommen wird. Und zusätzlich kommt im Gesundheitssektor das Faktum hinzu, daß eben ein abweichendes Verhalten sehr häufig eindeutig auf Kosten der Gesundheit geht.

Leider gewöhnen wir uns allzuschnell daran, alles besser zu wissen, weil es berufsbedingt natürlich oft so sein kann. Dann wird ein Nichteinhalten der Therapie umso negativer beurteilt, je weniger die eigene Position hinterfragt wird. Die Freiheit des Patienten endet aber nicht bei der Arzt- oder Krankenhauswahl, sondern erstreckt sich auch auf die Therapie. Dabei hat der Patient sehr wohl das Recht, sich auch bei anderen Ärzten zu informieren und gegebenenfalls einen Therapie-vorschlag nicht in der Form anzunehmen, in der er ihm vorgesetzt wird, obwohl das erfahrungsgemäß weh tut.

So wird in den Therapieempfehlungen z.B. der Lebensstil des Patienten manchmal zu wenig berücksichtigt: wenn ein Patient aufgefordert wird, dreimal am Tag eine Medikation mit dem Essen einzunehmen setzt das voraus, daß dieser Patient wirklich dreimal am Tag ißt.<sup>2</sup> Hier liegt die „Noncompliance“ am Therapieplan und seinem Verfasser, insofern „compliance“ auch Anpassungsfähigkeit heißen kann.

Es ist auch ein interessantes Phänomen, daß die Ärzte die Compliance ihrer Patienten oft überschätzen.<sup>1</sup> So zeigte sich, daß, während 75% von 149 befragten Ambulanzpatienten in Fragebögen angaben, ihre Medikation immer genommen zu haben, die behandelnden Ärzte bei 95% der Patienten eine uneingeschränkte Compliance vermuteten. Weiters gaben 23% der Patienten an, daß sie in Bezug auf Essen, Bewegung und Rauchen nur selten den Anweisungen der Ärzte folgen würden, und 20% verneinten, jemals solche Anweisungen erhalten zu haben.<sup>2</sup>

Auch scheint der Vorwurf (an die Psychiatrie im speziellen, aber auf alle Fächer übertragbar) noch nicht aus der Welt geschafft, den RETT 1966 formulierte:

„Es scheint, daß mit der Flut der den Markt überschwemmenden Psychopharmaka auch immer mehr eine Paralyse des ärztlichen Denkens aufkommt, und die Verordnung solcher Substanzen immer mehr zur Routinebehandlung statt zur gezielten, regelmäßig überprüften und beobachteten, speziellen therapeutischen Maßnahme wird. Immer mehr wird durch die in den Beipackzetteln angeführten Erläuterungen von Wirkung, Indikationsgebiet und Unschädlichkeit, sowie durch die Legion der Literatur-Referenzen das kritische Denken eingeschläfert.“<sup>79</sup>

Dieser Vorwurf des aus oberflächlichem Diagnostizierens zu Unrecht eingesetzten Medikaments ist in vielen Fällen sehr berechtigt und hat auch einen negativen Einfluß auf das Vertrauen des Patienten und damit auf seine Compliance dem Arzt gegenüber.

## 5. Die Haltung des Patienten

Noncompliance läßt sich in allen Therapieformen, auch bei potentiell lebensbedrohlichen Zuständen, finden: So hatten in Tanzania 32% von 8655 Leprapatienten ihre Therapie vorzeitig abgebrochen,<sup>2</sup> in Neuseeland gaben 37% von 95 Epilepsiepatienten im Fragebogen an, noncompliant zu sein<sup>80</sup> in Indien waren 36% von 406 Patienten mit einer STD (Gonorrhoe oder Chlamydia trachomatis) nach einer Woche noncompliant, und weitere 18% waren gar nicht zur Nachuntersuchung erschienen.<sup>14</sup> In den USA waren 28% von 105 nierentransplantierten Patienten sowohl in der Diät als auch in der Medikation noncompliant, und zusätzlich 48% waren entweder in der Diät oder in der Medikation noncompliant; zusammen waren also 76% der Patienten noncompliant.<sup>81</sup>

Noncompliance Patienten empfinden sich häufig als nicht krank, zumindest nicht als schwer krank, sind weniger besorgt um ihre Gesundheit, haben weniger Vertrauen in Ärzte und die Medizin und erwarten weniger Besserung von den verschriebenen Medikamenten.<sup>2</sup> So ga-

ben 56% einer Patientengruppe, die ihr Medikament entgegen den Anweisungen des Arztes abgesetzt hatten, an, sie hätten das Gefühl gehabt, dieses Medikament nicht zu brauchen.<sup>50</sup> Trotzdem zeigt sich, daß aus den Gesundheitsvorstellungen der Patienten nicht auf das spätere Complianceverhalten geschlossen werden konnte<sup>82</sup>

WEINTRAUB<sup>83</sup> beobachtete, daß das Therapieverständnis auf die Compliance keinen Einfluß hat: nur ca. 60% von Patienten mit kongestiver Kardiomyopathie – einerlei ob compliant oder nicht – wußten, aus welchem Grund sie ein Digitalispräparat nahmen.

Bei noncomplianten Asthmapatienten fand TETTERSELL<sup>18</sup>, daß viele die Medikation unnötig finden und vergessen, sie einzunehmen. Weiters ist es ihnen unangenehm, ihre Medikamente in der Öffentlichkeit zu nehmen (ein Inhalatorium) und würden lieber Tabletten erhalten.

## 6. Strategien der Complianceverbesserung

„Too often a prescription signals the end of an interview rather the start of an alliance“, schrieb BLACKWELL 1973,<sup>84</sup> und auch über zwanzig Jahre später haben diese Worte leider weiterhin Aktualität.

Im wesentlichen muß den Ärzten das Problem der Noncompliance bewußt gemacht werden, denn „it is better to avoid the problem of poor compliance than to face its consequences“ (BLACKWELL 1973<sup>84</sup>).

Wichtig wäre, so BLACKWELL, unterscheiden zu lernen zwischen der Compliance der Haltung (attitudinal compliance) und der Compliance des Verhaltens (compliance in behaviour). Einige Patienten scheinen – weil sie zum Beispiel ihren Unmut äußern – unkooperativ, und später zeigt sich, daß sie ihre Medikamente wie verordnet eingenommen hatten. Andere wiederum scheinen – oder sind – hochkooperativ, nehmen dann aber letztlich ihre Medikation nicht wie verordnet.

So zeigte sich in einer Studie<sup>2</sup>, daß von 154 ambulanten Patienten 77% „attitudinal“ Compliance zeigten, doch fast 30% von ihnen erwies

sich als noncompliant „in behaviour“. Umgekehrt waren 35 Patienten noncompliant in der Haltung, doch 12 Patienten (34%) erwiesen sich als compliant in der Medikation. Taktvolles Fragen nach der Compliance macht es dem Patienten leichter, ehrlich zu sprechen.<sup>61</sup> So schlägt etwa AROSON<sup>62</sup> vor, eher zu fragen „Haben Sie es geschafft, alle Tabletten zu nehmen?“ als „Haben Sie eine Einnahme ausgelassen?“.

### *Patientenberatung und -schulung*

Schon eine gewisse Beratung und Schulung der Patienten zeigt in vielen Fällen eine Steigerung der Compliance<sup>62</sup>. So zeigte sich in einer schwedischen Studie<sup>85</sup> eine deutliche Steigerung der Compliance, nachdem mit Glaukom – Patienten ein Trainingsprogramm durchgeführt wurde. Dabei benützten alle Patienten über 20 Tage einen Medikationsmonitor, der das Datum und die Uhrzeit jeder Öffnung des Augentropfenfläschchens dokumentierte. Die Hälfte der Patienten erhielten am Beginn der Studie einen halbstündigen Diavortrag mit anschließender Diskussion. Außerdem bekam jeder von diesen Patienten ein Merkblatt. Zusätzlich wurden auch Gespräche darüber geführt, welche Zeiten sich am besten für die Tropfeneinnahme eignen, und diese Zeiten wurden auf dem Merkblatt notiert. Die zweite Hälfte der Patienten wurde ohne diese Beratung entlassen. Nach 20 Tagen waren in der Untersuchungsgruppe die verabsäumten Einnahmen um die Hälfte geringer als in der Kontrollgruppe.

AROSON & HARDMAN<sup>62</sup> schlagen außerdem vor, compliante Patienten mit Lob zu „belohnen“, und weniger compliante Patienten zu ermutigen und zu erinnern. Einfühlsames Verstehen ist nach CLARENCE<sup>75</sup> die wichtigste Voraussetzung für eine gute Kooperation.

Eine Informationsschrift über die Medikation und auch über die Krankheit sollte immer zur Hand sein;<sup>62</sup> doch das soll und kann nie die direkte Kommunikation, nämlich das Gespräch zwischen Arzt und Patienten ersetzen. Allerdings können auch intensive Bemühungen um die Patienten-

schulung erfolglos bleiben.<sup>86</sup> Bei manchen Patienten scheint die Einstellung zu ihrer Krankheit und zum Medikament unumstößlich zu sein.<sup>62</sup>

### *Motivation & Complianceerleichterung*

Es erscheint sinnvoll, die Compliance besonders bei schwierigeren Patienten sicherzustellen (bzw. die Noncompliance zu verunmöglichen), indem man – wenn möglich – Depotpräparate gibt; so kann Gonorrhoe durch eine einzige IM – Injektion von Prokain – Penizillin behandelt werden,<sup>62</sup> und auch die Neuroleptika stehen als Depotpräparate zur Verfügung.

Kinder können beim Einnehmen ihrer Tabletten von Pflegepersonal oder von den Eltern überwacht werden. Außerdem können Barrieren abgebaut werden, indem die Medikation in Form von wohlschmeckenden Säften (etwa Antibiotika – Bananenmilch) verabreicht wird, oder indem der schlechte Nachgeschmack (z.B. von Kaliumchlorid) durch slow – release – Präparate verhindert wird. Besonders bei Kleinkindern und auch bei älteren Patienten können Tabletten Schwierigkeiten beim Schlucken machen; hier sollte man die Medikation flüssig verabreichen (z.B. Kaliumchlorid, Digoxin, Benorylat<sup>62</sup>).

Eine Kalenderaufschrift auf den Tablettenpackungen erleichtert die tägliche Anwendung und erschwert die irrtümliche Überdosierung (z.B. bei Digitalis, Diabetes-Präparaten, Antihypertensiva).

Auch sollte der Arzt den Patienten gezielt darauf ansprechen, das Medikament wirklich einzunehmen; wenn nötig mit Hinweisen auf die negativen Folgen der Noncompliance. Praktische Tips (z.B. die Medikamente neben dem Rasierapparat oder der Kaffeemaschine zu plazieren) können dem Patienten die Compliance sehr erleichtern. Auch die Beachtung der Nebenwirkungen und nötigenfalls das rechtzeitige Wechseln auf andere Präparate kann dem Patienten helfen, die Motivation nicht zu verlieren.

Das Reduzieren auf erstens wenige notwendige Medikamente und zweitens auf ein bis zwei Einnahmen pro Tag ist ein häufiger Ratschlag zur

Beibehaltung der Motivation des Patienten.<sup>62</sup> Eine aufwendige aber durchaus nützliche Methode zur Complianceerhaltung kann das Aussenden von Erinnerungskarten (oder auch telefonisch) an den nächsten Ambulanzbesuch sein.<sup>2</sup>

So sahen SZILAGYI und Mitarbeiter<sup>25</sup> eine signifikante Steigerung der Compliance bei pädiatrischen Impfungen gegenüber der Kontrollgruppe, als sie ihrer Untersuchungsgruppe mit Hilfe eines computergestützten Erinnerungssystems termingerecht Information über die Wichtigkeit einer solchen Impfung schickten.

Einen originellen Versuch starteten HILL & RAMACHANDRAN<sup>87</sup> in Indien: sie verlangten von TBC-Patienten am Beginn der tuberkulostatischen Therapie eine Kautio, die die Patienten nur im Falle der abgeschlossenen Therapie zurückerhielten: die Compliance steigerte sich signifikant, und ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der Höhe der Kautio und der Compliance wurde deutlich.

Die bisherigen Ergebnisse der Complianceforschung lassen sich nach MEISE und Coautoren<sup>1</sup> wie folgt zusammenfassen:

- 1) Non-Compliance findet unter den Ärzten (noch) nicht die Beachtung, die ihr eigentlich zukäme. So führen viele Ärzte Therapieversagen bzw. Therapieresistenz ausschließlich auf die Ineffizienz des betreffenden Behandlungsverfahrens zurück: Folge davon ist oft unnötiger Einsatz anderer invasiver und kostspieliger diagnostischer bzw. therapeutischer Maßnahmen.
- 2) Ärzte unterschätzen häufig die Non-Compliance: ein Drittel (bei Langzeittherapien die Hälfte) aller Patienten hält sich nicht an die ärztliche Verordnung.
- 3) Es lassen sich, streng genommen, keine Aussagen darüber machen, welche Patienten gut kooperieren werden und welche nicht.

Kürzer, prägnanter und nicht ohne Humor haben MORRIS & SCHULZ,<sup>88</sup> die Resultate der letzten Jahre auf einen einfachen Nenner gebracht: „Nach Jahrzehnten der Complianceforschung ist sehr wenig übereinstimmende Information vor-

handen, außer daß die Leute ihre Medikamente nicht nehmen, wie es ihnen vorgeschrieben wurde“.

## Referenzen

1. MEISE, U., GÜNTHER V. and GRITSCH S., „Die Bedeutung der Arzt-Patient-Beziehung für die Patientencompliance“, *Wien Klin Wochenschr* (1992), 104: S. 267-271
2. WRIGHT, E. C., „Non-compliance – or how many aunts has Matilda“, *Lancet* (1993), 342: S. 909-913
3. EVANS, L. and Spelman M., „The problem of Non-compliance with Drug Therapy“, *Drugs* (1983), 25: S. 63-76
4. RASHID, A., „Do patients cash prescriptions?“, *Br Med J* (1982), 284: S. 24-26
5. BLACKWELL, B., „Treatment Adherence“, *Br J Psychiatry* (1976), 129: S. 513-531
6. PETCHY, R. and Murphey E., „Patient compliance“, *Br Med J* (1992), 305: S. 1434
7. LINDEN, M., „Therapeutische Ansätze zur Verbesserung von „Compliance““, *Nervenarzt* (1979), 50: S. 109-114
8. BEARDON, P. H. G., MCGILCHRIST M. M., MCKENDRICK A. D., McDEVITT D. G. and MACDONALD T. M., „Primary non-compliance with prescribed medication in primary care“, *Br Med J* (1993), 307: S. 846-848
9. LOESCHE, W. J., GROSSMAN N. and GIORANO J., „Metronidazole in periodontitis (IV). The effect of patients compliance on treatment parameters“, *J Clin Periodontol* (1993), 20: S. 96-104
10. TAN, A. E., POWELL R. N. and SEYMOUR G. J., „Patient attendance compliance in periodontal therapy“, *Aust Dent J* (1992), 37: S. 467-471
11. SERGL, H. G., KLAGES U. and PEMPERA J., „On the prediction of dentist-evaluated patient compliance in orthodontics“, *Eur J Orthod* (1992), 14: S. 463-468
12. HELITZER-ALLEN, D. L., MCFARLAND D. A., WIRIMA J. J. and MACHESO A. P., „Malaria chemoprophylaxis compliance in pregnant women“, *Soc Sci Med* (1993), 36: S. 403-407
13. URQUHART, J., „Ascertaining how much compliance is enough with outpatient antibiotic regimens“, *Postgrad Med J (Supplement)* (1992), 68: S. 49-58
14. KATZ, B. P., ZWICKL B. W., CAINE V. A. and JONES R. B., „Compliance with antibiotic therapy for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae“, *Sex Transm Dis* (1992), 19: S. 351-354
15. GROB, P. R., „Antibiotic prescribing practices and patient compliance in the community“, *Scand J Infect Dis Suppl* (1992), 83: S. 7-14
16. KULKIN, J. A. and MAHLER H. I., „Emotional support as a moderator of adjustment and compliance after coronary artery bypass surgery: a longitudinal study“, *J Behav Med* (1992), 16: S. 45-63
17. WAGDI, P., VUILLIOMENET A., KAUFMANN U., RICHTER M. and BERTEL O., „Ungenügende Behandlungsdisziplin, Patienteninformation und Medikamentenverschreibung als Ursache für die Notfallhospitalisation bei chronisch

- herzinsuffizienten Patienten“, *Schweiz Med Wochenschr* (1993), 123: S. 108-112
18. TETTERSELL, M. J., „Asthma patients' knowledge in relation to compliance with drug therapy“, *J Adv Nurs* (1993), 18: S. 103-113
  19. MANN, M. C., ELIASSON O., PATEL K. and ZUWALLACK R. L., „An evaluation of severity-modulated compliance with q.i.d. dosing of inhaled beclomethasone“, *Chest* (1992), 102: S. 1342-1346
  20. KEMP, J. F., FRYER J. A. and BABER R. J., „An alternative regimen of hormone replacement therapy to improve patient compliance“, *Aust N Z J Obstet Gynaecol* (1989), 29: S. 66-69
  21. RADIMER, K. L., HARVEY P. W., GREEN A. and ORRELL E., „Compliance with dietary goals in a Queensland community“, *Aust J Public Health* (1992), 16: S. 277-281
  22. McELVANEY, N. G., DUIGNAN R. and FIELDING J. F., „Coeliac disease: clinical presentations, correlations of dietary compliance, symptomatic response and repeat biopsy findings“, *Ulster Med J* (1992), 61: S. 134-138
  23. HEADRICK, L. A., SPEROFF T., PELECANOS H. I. and CEBUL R. D., „Efforts to improve compliance with the National Cholesterol Education Program guidelines. Results of a randomized controlled trial“, *Arch Inter Med* (1992), 152: S. 2490-2496
  24. JONES, K., FASHER B., HANSON R., BURGESS M., ISAACS D., JOSHI P., BLANCH R. and BYRNE J., „Immunization status of casualty attenders: risk factors for non-compliance and attitudes to „on the spot“ immunization“, *J Paediatr Child Health* (1992), 28: S. 451-454
  25. SZILAGYI, P. G., RODEWALD L. E., SAVAGEAU J., YOOS L. and DOANE C., „Improving influenza vaccination rates in children with asthma: a test of a computerized reminder system and an analysis of factors predicting vaccination compliance“, *Pediatrics* (1992), 90: S. 871-875
  26. YOONG, A. F., LIM J., HUDSON C. N. and CHARD T., „Audit of compliance with antenatal protocols“, *Br Med J* (1992), 305: S. 1184-1186
  27. ABERG, A. and LINDMARK G., „Competence and compliance in antenatal care. Experience from Sweden“, *Int J Technol Assess Health Care* (1992), 8: S. 20-24
  28. BACKE, B., „Norwegian experiences. Competence of the providers and compliance to the treatment program for antenatal care in Norway“, *Int J Technol Assess Health Care* (1992), 8: S. 13-19
  29. SCHULTINK, W., VAN-DER-REE M., MATULESSI P. and GROSS R., „Low compliance with an iron-supplementation program: a study among pregnant women in Jakarta, Indonesia“, *Am J Clin Nutr* (1993), 57: S. 135-139
  30. CHAMPION, V. L., „Compliance with guidelines for mammography screening“, *Cancer Detect Prev* (1992), 16: S. 253-258
  31. GLASZIOU, P. P., „Meta-analysis adjusting for compliance: the example of screening for breast cancer“, *J Clin Epidemiol* (1992), 45: S. 1251-1256
  32. HASFORD, J., „Compliance and the benefit/risk relationship of antihypertensive treatment“, *J Cardiovasc Pharmacol* (1992), 20: S. 30-34
  33. VAL-JIMENEZ, A., AMOROS-BALLESTERO G., MARTINEZ-VISA P., FERNANDEZ-FERRE M. L. and LEON-SANROMA M., „Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test de Morisky y Green“, *Aten Primaria* (1992), 10: S. 767-770
  34. ESUNGE, P. M., „Patients compliance and the evaluation of drug trials for hypertension in rural Africa“, *Ethn Dis* (1991), 1: S. 292-294
  35. HEURTIN-ROBERTS, S. and REISIN E., „The relation of culturally influenced lay models of hypertension to compliance with treatment“, *Am J Hypertens* (1992), 5: S. 787-792
  36. HARE, E. H. and WILLCOX D. R. C., „Do Psychiatric In-Patients Take their Pills?“, *Br J Psychiatry* (1967), 113: S. 1435-1439
  37. BERTSCHY, G. and VANDEL S., „Clomipramine Plasma Levels among Depressed Outpatients in Benin, West Africa: Drug Compliance and Comparison with Caucasian Patients“, *J Clin Psychopharmacol* (1992), 12: S. 334-336
  38. FRANK, E., PEREL J. M., MALLINGER A. G., THASE M. E. and KUPFER D. J., „Relationship of Pharmacologic Compliance to Long-Term Prophylaxis in Recurrent Depression“, *Psychopharmacol Bull* (1992), 28: S. 231-235
  39. GOODWIN, F. K. and JAMISON K. R., „Medication Compliance“, in F. K. Goodwin and K. R. Jamison: „Manic-Depressive Illness“, *Oxford University Press*, (1990), S. 746-762
  40. BARTKO, G., HERCZEG I. and ZADOR G., „Clinical symptomatology and drug compliance in schizophrenic patients“, *Acta psychiatr Scand* (1988), 77: S. 74-76
  41. BURSTEN, B., „Medication Nonadherence Due to Feelings of Loss of Control in „Biological Depression““, *Am J Psychiatry* (1985), 142: S. 244-246
  42. CRAMER, J. A., MATTISON R. H., PREVEY M. L., SCHEYER R. D. and OUELLETTE V. L., „How Often Is Medication Taken as Prescribed?“, *JAMA* (1989), 261: S. 3273-3277
  43. GAEBEL, W. and PIETZCKER A., „One-year Outcome of Schizophrenic Patients – The Interaction of Chronicity and Neuroleptic Treatment“, *Pharmacopsychiat* (1985), 18: S. 235-239
  44. GELLER, J. L., „State Hospital Patients and Their Medication – Do They Know What They Take?“, *Am J Psychiatry* (1982), 139: S. 611-615
  45. WOLPE, P. R., GORTON G., SEROTA R. and SANDFORD B., „Predicting compliance of dual diagnosis inpatients with after-care treatment“, *Hosp Community Psychiatry* (1993), 44: S. 45-49
  46. ALLEN, J. P. and LITTEN R. Z., „Techniques to enhance compliance with disulfiram“, *Alcohol Clin Exp Res* (1992), 16: S. 105-1041
  47. TUNNICLIFFE, S., HARRISON G. and STANDEN P. J., „Factors affecting compliance with depot injection treatment in the community“, *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* (1992), 27: S. 230-233

48. KANE, J. M., „Compliance in the Long-Term Treatment of Schizophrenia“, *Psychopharmacol Bul* (1985), 21: S. 23-27
49. BLACKWELL, B., „Compliance“, *Psychother Psychosom* (1992), 58: S. 161-169
50. BONELLI, R. M., „Compliance in einer Ambulanz für Phenpropylphylaxe“, *Dissertation Wien* (1994)
51. DIXON, W. M., STRADLING P. and WOITTON I. D. P., „Outpatient P.A.S. Therapy“, *Lancet* (1957), ii: S. 871-872
52. LUNTZ, G. R. W. N. and AUSTIN R., „New stick test for P.A.S. in urine“, *Br Med J* (1960), i: S. 1679-1682
53. BLACKWELL, B., „The drug defaulter“, *Clin Pharmacol Ther* (1972), 13: S. 841-848
54. WATERS, W. H. R., GOULD N. V. and LUNN J. E., „Undispensed prescriptions in a mining general practice“, *Br Med J* (1976), i: S. 1062-1063
55. UEJIMA, E., MIKAMI H., MORIMOTO S., IKEGAMI H., MIKI T., MASUO K., YANAIHARA C. and OGIHARA T., „Drug compliance in the elderly“, *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* (1992), 29: S. 855-863
56. MACDONALD, E. T., MACDONALD J. B. and PHOENIX M., „Improving drug compliance after hospital discharge“, *Br Med J* (1977), 2: S. 618-621
57. WANDLESS, I. and DAVIE J. W., „Can drug compliance in the elderly be improved?“, *Br Med J* (1977), 1: S. 359-361
58. SHAW, S. M. and OPIT L. J., „Need for supervision in the elderly receiving long-term prescribed medication“, *Br Med J* (1976), 1: S. 505-507
59. BERGMANN, A. B. and WERNER K. J., „Failure of children to receive penicillin by mouth“, *N Engl J Med* (1963), 268: S. 1334-1338
60. BROWN, R. T., BORDEN K. A. and CLINGERMAN S. R., „Adherence to Methylphenidate Therapy in a Pediatric Population: A Preliminary Investigation“, *Psychopharmacol Bul* (1985), 21: S. 28-36
61. FRANCIS, V., KORSCHE B. M. and MORRIS M. J., „Gaps in doctor-patient communication“, *N Engl J Med* (1969), 280: S. 535-540
62. ARONSON, J. K. and HARDMAN M., „Patient compliance“, *Br Med J* (1992), 305: S. 1009-1011
63. FIEDLER, P., NIEDERMAYER T. H. and MUNDT C. H., „Gruppenarbeit mit Angehörigen schizophrener Patienten“, *Psychologie Verlags Union, Weinheim* (1986), S.
64. PORTER, A. M. W., „Drug Defaulting in a General Practice“, *Br Med J* (1969), i: S. 218-222
65. PARKES, C. M., BROWN G. W. and MONCK E. M., „The general practitioner and the schizophrenic patient“, *Br Med J* (1962), i: S. 972-976
66. RENTON, C. A., AFFLECH J. W., CARSTAIRS G. M. and FORREST A. D., „A follow-up of schizophrenic patients in Edinburgh“, *Acta psychiatr Scand* (1963), 39: S. 548-600
67. WILLCOX, D. R. C., GILLAN R. and HARE E. H., „Do Psychiatric Out-patients take their Drugs?“, *Br Med J* (1965), ii: S. 790-792
68. LEY, P., „Patient compliance – a psychologist’s viewpoint“, *Prescriber’s J* (1977), 17: S. 15-20
69. VANPUTTEN, T., „Why do schizophrenic patients refuse their drugs?“, *Arch Gen Psychiatry* (1974), 31: S. 67-72
70. HAYNES, R. B., TAYLOR D. W. and SACKETT D. L., „Compliance in Health Care“, *Johns Hopkins University Press, Baltimore* (1979), S.
71. LYTTEKENS, L., SÖDERBERG U. and WETTERBERG L., „Increased lithium erythrocyte/plasma ratio in manic-depressive psychosis“, *Lancet* (1973), i: S. 40
72. HULKA, B. S., CASSEL J. C. and KUPPER L. L., „Communication, compliance, and concordance between physicians and patients with prescribed medications“, *Am J Publ Health* (1976), 66: S. 847-853
73. GATLEY, M. S., „To be taken as directed“, *JR Coll Gen Pract* (1968), 16: S. 39-44
74. MEREDITH, P. A., „Patient compliance“, *Br Med J* (1992), 305: S. 1434
75. CLARENCE, M., „Ensuring compliance with drug regimens“, *Nurs Stand* (1992), 7: S. 24-26
76. DAVIS, T. M. E., STRONG J. A. and BLOOM S. R., „Compliance in diabetes mellitus: a self-assessment study“, *Practical Diabetes* (1988), 5: S. 170-172
77. PEARSON, R. M., „Who is taking their tablets?“, *Br Med J* (1982), 285: S. 757-758
78. PARKIN, D. M., HENNEY C. R., QUIRK J. and CROOKS J., „Deviation from prescribed drug treatment after discharge from hospital“, *Br Med J* (1976), 2: S. 686-688
79. REITZ, A., „Kritische Betrachtungen zur Verwendung von Psychopharmaka bei Kindern“, *Wien Med Wochenschr* (1966), 116: S. 726-732
80. STANAWAY, L., LAMBIC D. G. and JOHNSON R. H., „Non-compliance with anticonvulsant therapy as a cause of seizures“, *N Z Med J* (1985), 98: S. 150-152
81. KILEY, J. D., LAM C. S. and POLLAK R., „A study of treatment compliance following kidney transplantation“, *Transplantation* (1993), 55: S. 51-56
82. HAYNES, R. B., TAYLOR D. W., SACKETT D. L., GIPSON E. S., BERNHOLZ C. D. and MUKHERJEE J., „Can Simple Clinical Measurements Detect Patients Noncompliance?“, *Hypertension* (1980), ii: S. 757-764
83. WEINTRAUB, M., AU W. Y. W. and LASAGNA L., „Compliance as a Determinant of Serum Digoxin Concentration“, *JAMA* (1973), 224: S. 481-485
84. BLACKWELL, B., „Drug therapy: Patient compliance“, *N Engl J Med* (1973), 286: S. 249-252
85. NORELL, S. E., „Improving medication compliance: a randomised clinical trial“, *Br Med J* (1979), ii: S. 1031-1033
86. SACKETT, D. L., HAYNES R. B., GIBSON E. S., HACKETT B. C., TAYLOR D. W. and ROBERTS R. S., „Randomised clinical trial of strategies for improving medication compliance in primary hypertension“, *Lancet* (1975), i: S. 1205-1207
87. HILL, J. P. and RAMACHANDRAN G., „A simple scheme to improve compliance in patients taking tuberculosis medication“, *Trop Doct* (1992), 22: S. 161-163
88. MORRIS, L. S., „Patient compliance – an overview“, *J Clin Pharm Ther* (1992), 17: S. 283-295