

# Therapietrouw bij de behandeling van hypertensie: combinatie van meetmethoden geeft meer inzicht in innamegedrag

Hein A.W. van Onzenoort<sup>ab\*</sup>, Willem J. Verberk<sup>c</sup>,  
Alfons G.H. Kessels<sup>d</sup>, Abraham A. Kroon<sup>e</sup>, Cees Neef<sup>b</sup>,  
Paul-Hugo M. van der Kuy<sup>f</sup> en Peter W. de Leeuw<sup>e</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Apotheek, Radboud UMC, Nijmegen.

<sup>b</sup> Afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie, MUMC+, Maastricht.

<sup>c</sup> Microlife, Widnau, Zwitserland.

<sup>d</sup> Afdeling Klinische Epidemiologie en MTA, Universiteit Maastricht.

<sup>e</sup> Afdeling Interne Geneeskunde, MUMC+, Maastricht.

<sup>f</sup> Afdeling Klinische Farmacie en Toxicologie, Orbis MC, Sittard.

\* Correspondentie: Hein.vanOnzenoort@radboudumc.nl.

## Kernpunten

- Therapietrouw bij gebruikers van antihypertensiva is gemeten met het Medication Event Monitoring System (MEMS) en met piltellingen.
- De interpretatie van MEMS-gegevens alleen kan bij 39% van de patiënten leiden tot vals-positieve of vals-negatieve interpretaties.
- Combinatie van meetmethoden om terapietrouw te meten geeft meer informatie over het innamegedrag van patiënten.
- Afwijkend innamegedrag heeft geen klinisch aantoonbaar effect op bloeddruk.

## Inleiding

Verminderde terapietrouw is een belangrijke determinant in de behandeling van hypertensie [1]. Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie neemt 50% van de patiënten met hoge bloeddruk de geneesmiddelen niet volgens voorschrift in [2]. Een longitudinale studie liet zien dat bijna de helft van de patiënten met hypertensie de behandeling binnen een jaar na de start staakt [3]. Klinische studies geven echter een positiever beeld van terapietrouw [4-8], wat zou kunnen betekenen dat de terapietrouw in klinische studies niet representatief is voor patiënten in de 'echte wereld'.

Bij de interpretatie van terapietrouwgegevens is het van belang te bezien met welke methode de terapietrouw is gemeten. Op dit moment worden elektronische metingen door middel van het Medication Event Monitoring System (MEMS) als gouden standaard beschouwd [5, 9-13]. Andere methoden – zoals patiëntenrapportages, aflevergegevens van de apotheek en het tellen van pillen – zijn eenvoudiger uit te voeren maar hun betrouwbaarheid is beperkt [10, 13]. Verschillende studies laten zien dat het tellen van pillen

## ABSTRACT

*Assessing medication adherence simultaneously by electronic monitoring and pill count in patients with mild to moderate hypertension*

### OBJECTIVE

To investigate adherence patterns in detail by comparing and matching electronically derived adherence data with pill count data and the effect of adherence on blood pressure reduction in patients with mild to moderate hypertension.

### DESIGN

Observational study.

### METHODS

Among a total of 228 patients with mild to moderate hypertension, adherence to treatment was measured by means of both the Medication Event Monitoring System (MEMS) and pill count. Patients were followed up for seven visits over a period of one year. At each visit to the physician's office, patient's adherence was assessed by both methods.

### RESULTS

Median adherence according to MEMS was lower than median adherence according to pill count (91.6% vs. 96.1%;  $P < 0.001$ ). Both methods agreed in defining patients as adherent in 107 (47%) and nonadherent in 33 (14%) cases. 31 patients (14%) were considered adherent only by MEMS and 59 patients (25%) only by pill count. At the end of the study, patients in the four categories reached comparable blood pressure values and reductions.

### CONCLUSION

Pill count can be a useful adjunct to electronic monitoring in assessing adherence patterns. Although deviant intake behaviour occurred frequently, the effect on achieved blood pressure and blood pressure reduction was not remarkable.

van Onzenoort HAW, Verberk WJ, Kessels AGH, Kroon AA, Neef C, van der Kuy PHM, de Leeuw PW. Therapietrouw bij de behandeling van hypertensie: combinatie van meetmethoden geeft meer inzicht in innamegedrag. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1505.

Dit artikel is een vertaling van: van Onzenoort HA, Verberk WJ, Kessels AG, Kroon AA, Neef C, van der Kuy PH, de Leeuw PW. Assessing medication adherence simultaneously by electronic monitoring and pill count in patients with mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens.* 2010 feb;23(2):149-54.

een overschatting geeft van de terapietrouw [11, 14, 15]. Aflevergegevens van de apotheek geven alleen informatie over het afhalen van geneesmiddelen door de patiënt [16].

Ondanks dat de MEMS wordt beschouwd als gouden meetmethode, bestaat de mogelijkheid dat de MEMS-pot wordt geopend zonder dat er medicatie uit wordt genomen. In deze situatie lijkt de therapietrouw voldoende, terwijl verlaging van de bloeddruk mogelijk onvoldoende is. Aan de andere kant bestaat de mogelijkheid dat patiënten per opening van de MEMS-container meer pillen eruit nemen en deze bewaren voor inname op een later moment. Deze situatie zal een lage therapietrouw opleveren, terwijl de bloeddruk toch onder controle kan zijn.

Op dit moment is weinig bekend over het effect van beide soorten patiëntengedrag op de bloeddruk. Om die reden hebben we therapietrouwpatronen in meer detail onderzocht en gekeken naar de associatie van deze patronen met de bloeddruk.

## Methoden

Alle patiënten in deze studie participeerden in de HOMERUS (Home versus Office MEasurements, Reduction of Unnecessary treatment Study) [17, 18]. HOMERUS is een multicentrisch, prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek, waarin patiënten  $\geq 18$  jaar met een in het ziekenhuis gemeten bloeddruk  $>139$  mmHg systolisch en/of  $>89$  mmHg diastolisch in aanmerking kwamen voor deelname.

Indien bij de tweede visite de bloeddruk boven 139/89 mmHg bleef, werden patiënten willekeurig verdeeld over een groep die de bloeddruk zelf mat (SP) of een groep die de bloeddruk in het ziekenhuis liet meten (OP). De antihypertensieve behandeling werd afgestemd op de resultaten van ofwel de SP ofwel de OP. Zowel onbehandelde als eerder behandelde patiënten kwamen in aanmerking voor inclusie. Secundaire hypertensie werd uitgesloten door laboratoriumtests. Patiënten werden vervolgd gedurende zeven visites in een periode van een jaar. Na de derde visite werden patiënten maandelijks gezien; na de vijfde visite eenmaal per twee maanden.

Het primaire doel van HOMERUS was het onderzoeken van het effect van SP van de bloeddruk op antihypertensieve gebruik en daarmee geassocieerde kosten in vergelijking tot de OP. Als secundair doel werd het effect van SP op therapietrouw gemeten.

De studie was goedgekeurd door de medische ethische commissie en alle patiënten gaven schriftelijk toestemming voor deelname aan de studie.

### Bloeddrukmetingen

Bij iedere visite op de polikliniek of bij de huisarts werden bij alle patiënten drie achtereenvolgende bloeddrukmetingen (OP) uitgevoerd. SP-patiënten maten de bloeddruk zes keer per dag gedurende een periode van zeven dagen vóór de visite en registreerden deze op een formulier. Zowel de OP- als de SP-metingen werden gedaan aan de niet-dominante arm met dezelfde bloeddrukmeter (Omron HEM-705CP; Omron Healthcare, Kyoto, Japan) [19].

### Studiemedicatie

Bij aanvang van de studie werden alle al in gebruik zijnde antihypertensiva, indien mogelijk, gestaakt. Gedurende een periode van vier weken kregen patiënten placebobehandeling, alvorens gestart werd met studiemedicatie. Studiemedicatie werd op basis van de bloeddruk volgens het volgende stappenplan opgebouwd:

- stap 1: lisinopril 10 mg eenmaal daags plus 1 placebotablet;
- stap 2: lisinopril 20 mg eenmaal daags plus 1 placebotablet;
- stap 3: lisinopril 20 mg eenmaal daags plus hydrochloorthiazide 12,5 mg eenmaal daags;
- stap 4: lisinopril 20 mg eenmaal daags plus hydrochloorthiazide 12,5 mg eenmaal daags plus amlodipine 5 mg eenmaal daags.

In zowel de OP- als de SP-groep werd een bloeddruk van 120-139 mmHg systolisch en 80-89 mmHg diastolisch nagestreefd. Patiënten die een hogere bloeddruk hadden (systolisch  $>139$  mmHg en/of diastolisch  $>89$  mmHg) kregen een intensievere behandeling voorgeschreven (1 stap hoger). Indien de bloeddruk lager was dan de streefbloeddruk (systolisch  $<120$  mmHg en/of diastolisch  $<80$  mmHg) gingen patiënten 1 stap terug in het schema, waarbij uiteindelijke beëindiging van de behandeling mogelijk was. Indien de bloeddruk in het streefgebied lag, bleven patiënten op de reeds geïnitieerde behandelingsstap. Bij patiënten met refractaire hypertensie (systolisch  $>160$  mmHg of diastolisch  $>100$  mmHg) bij wie de behandeling al ingesteld was op stap 4, werden additionele geneesmiddelen voorgeschreven om de bloeddruk te verlagen. Het coördinerend centrum besloot bij iedere visite (vanaf visite 3 tot 10) over de keuze ten aanzien van het ophogen of afzwakken van de behandeling. Zowel de patiënt als de behandelend arts waren op deze manier blind voor de behandeling die de patiënt ontving. Alle geneesmiddelen waren voorgeschreven voor toediening in de ochtend.

### Therapietrouw

Bij de patiënten die waren gerecrueteerd door het coördinerend centrum (Maastricht Universitair Medisch Centrum) en de omliggende huisartsenpraktijken werd therapietrouw gemeten met behulp van het Medication Event Monitoring System (MEMS; Aardex, Zwitserland) én door middel van het tellen van pillen. Het MEMS is ontwikkeld om doseergegevens van patiënten die orale geneesmiddelen krijgen voorgeschreven, elektronisch inzichtelijk te maken [20]. Micro-elektronica in de dop van de MEMS-pot registreert de datum en de tijd dat de MEMS-pot is geopend of gesloten. Gedurende de studie kregen patiënten geen terugkoppeling over hun innamepatroon.

### Statistische analyse

Patiëntkenmerken werden bij visite 1 verzameld, met uitzondering van de aanvangsbloeddruk. Deze werd

**Tabel 1 Basiskarakteristieken**

	Totaal (n = 228)	A* (n = 33)	B* (n = 31)	C* (n = 57)	D* (n = 107)	P
Leeftijd (SD)	57 (10)	55 (10)	56 (9)	58 (11)	57 (10)	0,53
Vrouw	116 (51%)	19 (58%)	16 (52%)	32 (56%)	49 (46%)	0,51
SP-groep	114 (50%)	14 (42%)	17 (55%)	28 (49%)	55 (51%)	0,77
Rokers	41 (18%)	8 (24%)	6 (19%)	15 (26%)	12 (11%)	0,077
Alcoholgebruikers	174 (76%)	28 (85%)	22 (71%)	45 (79%)	79 (74%)	0,55
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> ) (SD)	27 (4)	27 (4)	28 (5)	28 (4)	27 (4)	0,35
Diabetes mellitus	14 (6%)	0 (0%)	2 (7%)	5 (9%)	7 (7%)	0,41
Nuchtere glucosespiegel (mmol/L) (SD)	5,7 (1,2)	5,6 (1,2)	5,6 (0,8)	5,8 (1,5)	5,7 (1,1)	0,83
Totaal cholesterolgehalte (mmol/L) (SD)	5,8 (1,1)	6,2 (0,9)	5,6 (1,2)	5,8 (1,3)	5,6 (1,1)	0,050
Creatininespiegel (mmol/L) (SD)	82 (19)	81 (13)	82 (24)	79 (19)	84 (18)	0,39
Bloeddruk (mmHg) (SD)						
• systolisch	169 (21)	171 (18)	168 (22)	171 (19)	168 (22)	0,73
• diastolisch	91 (11)	102 (12)	97 (9)	100 (11)	98 (11)	0,15
Nieuwe hypertensie	55 (24%)	9 (27%)	6 (19%)	10 (18%)	30 (28%)	0,42
Tijd sinds diagnose hypertensie (jaar) (SD)	9,6 (8,0)	7,7 (5,9)	9,6 (8,4)	11 (9,3)	9,2 (7,8)	0,42

\* A: therapie-ontrouw volgens het MEMS en het tellen van pillen; B: therapietrouw volgens het MEMS, niet volgens het tellen van pillen; C: therapietrouw volgens het tellen van pillen, niet volgens het MEMS; D: therapietrouw volgens MEMS en het tellen van pillen.  
MEMS: Medication Event Monitoring System; SD: standaarddeviatie; SP: patiënt meet bloeddruk zelf.

vastgelegd na de vier weken behandeling met placebo en vóór de start met de studiemedicatie (visite 3). Therapietrouw werd weergegeven als het percentage van het aantal dagen met een correcte inname. Een correcte inname betekende één enkele opening van de MEMS-pot elke 24 uur. Therapietrouw op basis van het tellen van de pillen werd berekend door het aantal uitgegeven pillen te corrigeren voor het aantal geretourneerde pillen gedeeld door de periode waarin deze voorgeschreven waren. Voor beide methoden was een therapietrouw van ten minste 90% acceptabel. Dit houdt in dat patiënten geclassificeerd konden worden als therapietrouw of therapie-ontrouw op basis van zowel de MEMS als het tellen van pillen. We identificeerden vier categorieën:

- A therapie-ontrouw volgens beide methoden;
- B therapietrouw volgens alleen het MEMS, niet volgens het tellen van pillen;
- C therapietrouw volgens het tellen van pillen, niet volgens het MEMS;
- D therapietrouw volgens beide methoden.

De mate van overeenstemming tussen beide meetmethoden werd geëvalueerd met behulp van een Bland-Altman-plot [21]. We analyseerden verschillen in therapietrouw met behulp van de Wilcoxon-rangtoets. Een gepaarde vergelijking (Tukey) werd uitgevoerd om verschillen tussen de vier categorieën inzichtelijk te maken. Daarnaast werd een covariante analyse toegepast om de associatie tussen therapietrouw en bloeddrukverlaging (gecorrigeerd voor *confounders*) te bepalen. Een P-waarde < 0,05 werd

als statistisch significant beschouwd. Analyses werden op basis van het *intention to treat*-principe uitgevoerd. Voor ontbrekende gegevens gebruikten we het systeem van *last observation carried forward* indien geen gegevens waren geregistreerd gedurende twee of meer opeenvolgende visites. Alle analyses werden uitgevoerd met SPSS, versie 15.0 (SPSS, Chicago, Verenigde Staten).

## Resultaten

In totaal kwamen 233 patiënten in aanmerking voor deelname aan de studie. Van hen startten 5 niet met de studie, waardoor uiteindelijk 228 patiënten werden toegevoegd aan de SP- en de OP-groep. Van de 228 patiënten werden 205 patiënten door het coördinerend centrum geïncludeerd, de overige door de huisartsen uit de regio. De basiskarakteristieken zijn weergegeven in tabel 1. Deelnemers waren gemiddeld 57 jaar oud en hun gemiddelde bloeddruk bij aanvang van de studiemedicatie was 169/99 mmHg (systolisch/diastolisch). Bij het merendeel van de deelnemers (173) was de hypertensie al bekend, gemiddeld bijna tien jaar.

Gedurende de studie vielen 14 patiënten uit: 11 patiënten beëindigden hun deelname, 2 hadden last van bijwerkingen en 1 deelnemer had een te hoge bloeddruk waardoor verdere deelname niet meer mogelijk was. De basiskarakteristieken van degenen die uitvielen waren vergelijkbaar met die van de deelnemers die de studie volbrachten. In iedere categorie was het aandeel uitvallers vergelijkbaar.

Patiënten gebruikten de MEMS-container gedurende

**Tabel 2** Bereikte bloeddruk en bloeddrukdaling in vier verschillende categorieën

	A* (n = 33)	B* (n = 31)	C* (n = 57)	D* (n = 107)	P
Bereikte bloeddruk (mmHg) (SD)					
• systolisch	142 (19)	153 (24)	147 (18)	144 (18)	0,073
• diastolisch	85 (8)	88 (11)	87 (10)	85 (10)	0,28
Bloeddrukdaling (mmHg) (SD)					
• systolisch	30 (26)	15 (25)	24 (21)	23 (22)	0,085
• diastolisch	17 (13)	8 (13)	13 (12)	13 (13)	0,048
Periode van MEMS-monitoring (dagen) (SD)	290 (97)	290 (115)	313 (73)	322 (67)	0,099

\* A: therapie-ontrouw volgens het MEMS en het tellen van pillen; B: therapietrouw volgens het MEMS, niet volgens het tellen van pillen; C: therapietrouw volgens het tellen van pillen, niet volgens het MEMS; D: therapietrouw volgens MEMS en het tellen van pillen.  
MEMS: Medication Event Monitoring System; SD: standaarddeviatie.

een gemiddelde periode van 311 dagen (standaarddeviatie [SD] 81 dagen). De periode van monitoring met behulp van het MEMS was vergelijkbaar in de vier categorieën ( $P = 0,099$ ; tabel 2). De mediane therapietrouw gemeten met de MEMS was 91,8% (interkwartielafstand [IQR] 85,7-94,0%). De mediane therapietrouw gemeten met het tellen van pillen was 96,1% (IQR 88,8-98,4%), hetgeen significant beter was dan de therapietrouw volgens het MEMS ( $P < 0,001$ ). Figuur 1 geeft de Bland-Altman-plot van beide methoden weer, met een bias van -4,97% (95%-grenzen van overeenkomst: -34,9-24,6%). Dit suggereert grote verschillen tussen beide methoden.

Figuur 2 geeft de verdeling van therapietrouw van patiënten weer in de vier verschillende categorieën. 170 patiënten (47%; categorie D) werden door het MEMS en het tellen van pillen geassocieerd als therapietrouw. 33 patiënten (14%; categorie A) werden geassocieerd als therapie-ontrouw op basis van beide meetmethoden. Van de 138 patiënten die volgens het MEMS therapietrouw waren, bleken 31 (22%; categorie B) patiënten dat niet volgens het tellen van pillen. Bij de patiënten die volgens het tellen van pillen therapietrouw waren, bleek 35% ( $n = 57$ ; categorie C) dat niet volgens het MEMS. Tabel 1 geeft de basiskarakteristieken weer van de patiënten in de vier verschillende groepen. De mediane therapietrouw in groep A was op basis van beide meetmethoden vergelijkbaar: 82% op basis van het MEMS versus 81% op basis van het tellen van pillen ( $P = 0,79$ ). In categorie D bleek de therapietrouw op basis van het tellen van pillen significant hoger: 98% versus 94% ( $P < 0,001$ ). Het gemiddelde aantal *defined daily doses* (DDD's) in groep A, B, C en D was respectievelijk 2,1, 1,9, 2,5 en 2,1. Verschillen tussen groepen B en C en tussen groepen C en D waren statistisch significant ( $P = 0,030$  respectievelijk  $P = 0,045$ ).

Aan het einde van de studie daalde de gemiddelde bloeddruk van 169/99 mmHg naar 146/86 mmHg. De kleinste daling werd waargenomen bij patiënten in groep B: 15/8 versus 30/17 (A), 24/13 (C) en 23/13 (D). Verschillen waren echter alleen significant tussen groepen A en B

( $P = 0,05$  en  $P = 0,03$  voor respectievelijk systolische en diastolische bloeddruk; tabel 2).

Een covariante analyse waarin mogelijke *confounders* waren onderzocht wat betreft het effect van de verschillende therapietrouwpatronen op de bloeddruk, liet zien dat de bloeddruk aan het begin van de studie de grootste voor-speller was voor de netto daling van de bloeddruk aan het einde van de studie. We vonden geen effect van de verschillende therapietrouwpatronen op de bereikte bloeddruk na correctie:  $P = 0,10$  (systolisch) en  $P = 0,11$  (diastolisch).

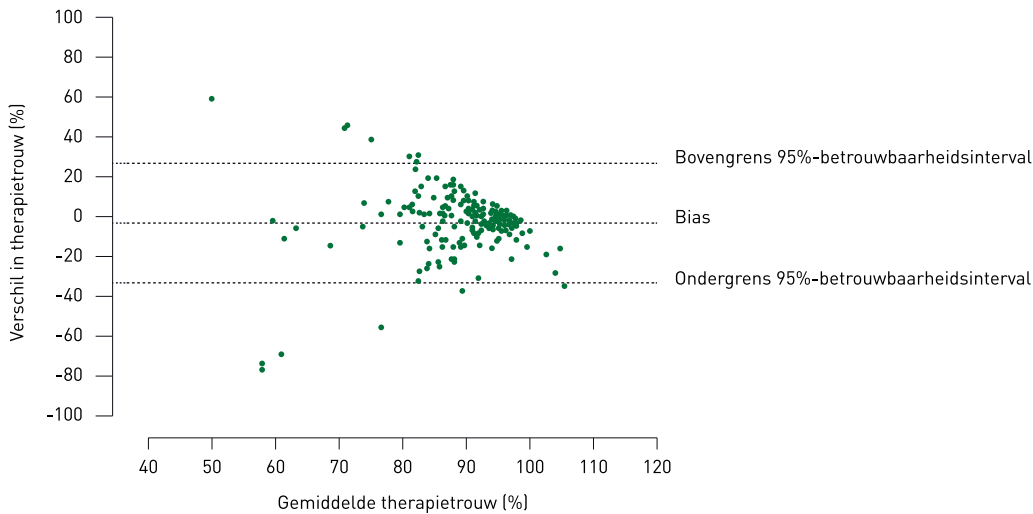
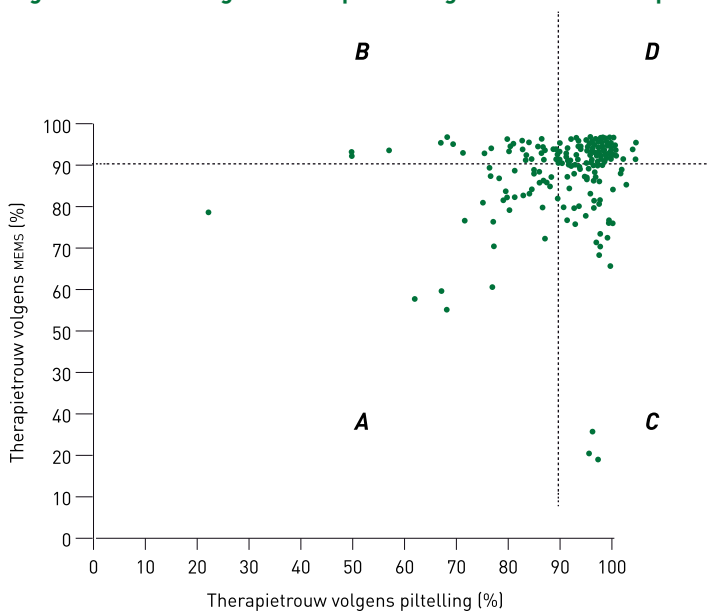
## Beschouwing

De resultaten van deze studie laten zien dat 22% van de patiënten die de MEMS-pot dagelijks openden, hieruit onvoldoende pillen namen, terwijl 35% van de patiënten wel voldoende pillen innamen zonder de MEMS-pot dagelijks te openen. Desondanks bereikten patiënten in de laatste categorie een betere bloeddrukdaling. Verschillen tussen beide groepen waren echter niet significant, waardoor de klinische betekenis hiervan onduidelijk is.

De gevonden verschillen tussen het MEMS en het tellen van pillen in onze studie suggereren dat, ondanks het correcte aantal openingen van de MEMS-pot of het nemen van de juiste hoeveelheid pillen uit de MEMS-pot, het voorgeschreven doseringsregime vaak niet werd gevolgd.

In onze studie zou de interpretatie van alleen MEMS-gegevens bij 39% van de patiënten leiden tot vals-positieve en vals-negatieve interpretaties: volgens MEMS-gegevens worden deze patiënten incorrect geassocieerd als therapie-ontrouw omdat deze groep patiënten de MEMS-pot onvoldoende vaak opende, hoewel hun therapietrouw voldoende is volgens het tellen van pillen. Dit houdt in dat patiënten meer pillen uit de MEMS-pot halen dan zijn voorgeschreven. Of deze pillen op een later moment worden ingenomen of worden weggegooid is onbekend.

De gegevens van groep B laten zien dat patiënten therapietrouw kunnen zijn volgens MEMS-metingen, terwijl het tellen van pillen het tegenovergestelde laat zien. Dit betekent dat patiënten de MEMS-pot openen zonder er

**Figuur 1 Bland-Altman-plot****Figuur 2 Verdeling van therapietrouw gemeten met behulp van MEMS en het tellen van pillen**

MEMS: Medication Event Monitoring System.

pillen uit te nemen. Het is bekend dat het tellen van pillen leidt tot een overschatting van de therapietrouw. Dit geldt met name voor patiënten die de MEMS-pot meerdere keren op een dag uit nieuwsgierigheid openen [22]. Door therapietrouw weer te geven als het percentage van het aantal dagen met een correcte inname, ontstaat een betrouwbaarder beeld van de daadwerkelijke therapietrouw; meerdere openingen uit nieuwsgierigheid worden op deze manier weggefilterd. Een mogelijke verklaring voor het afwijkende innamegedrag in groep B kan zijn dat patiënten vergaten of zij al een pil uit de MEMS-pot hadden genomen en het nog aanwezige aantal controleerden. Dit scenario is afhankelijk

van het geheugen van de patiënt, waarbij het voor de patiënt duidelijk moet zijn hoeveel er in de MEMS-pot zat en nog zou moeten zitten. Gezien het gegeven dat de MEMS-pot slechts eenmaal per dag geopend diende te worden, is dit scenario echter moeilijk te onderbouwen. Een andere verklaring voor dit gedrag kan zijn dat patiënten bewust dagelijks de MEMS-pot openen zonder er pillen uit te nemen. Patiënten waren op de hoogte van de therapietrouwmetingen. Het tellen van pillen naast MEMS-registratie kan dan ook meer informatie geven over het innamegedrag van patiënten, en zou standaard ingezet moeten worden om de echte therapie-ontrouwe patiënten te identificeren.



Tot op heden is maar één vergelijkbaar onderzoek uitgevoerd [23]. In deze studie was 19% van de patiënten therapie-ontrouw volgens beide methoden, 13% was therapie-ontrouw volgens het MEMS, 32% volgens het tellen van pillen en 36% volgens beide meetmethoden. Daarnaast bereikten 14% van de patiënten die waren geclassificeerd als therapie-ontrouw een acceptabele bloeddruk, tegen 50% van de patiënten die waren geclassificeerd als therapietrouw. Deze studie kent een aantal verschillen met onze studie. Ten eerste werd therapietrouw weergegeven als het percentage van correcte MEMS-openingen binnen een bepaalde tijdsperiode ( $24 \pm 6$  uur), terwijl in onze studie een juiste opening werd geregistreerd indien deze eenmaal per 24 uur plaatsvond. Ten tweede vonden wij een therapietrouw van 90% of meer acceptabel tegen 80% in de andere studie. We kozen voor deze afkapwaarde om zo het innamegedrag van patiënten en het effect op de bloeddruk beter te kunnen vaststellen. Patiënten die therapie-ontrouw waren volgens beide methoden (groep A) of therapietrouw waren volgens een van beide methoden (groep B of C) hadden een bloeddrukdaling die vergelijkbaar was met die bij patiënten die therapietrouw waren volgens beide methoden (groep D). De mediane therapietrouw in groep A was ongeveer 82%. Dit impliceert dat bij een vergelijkbaar aantal DDD's een hoger percentage therapietrouw niet leidt tot een grotere bloeddrukdaling.

### Beperkingen

Onze studie kent een aantal beperkingen. Zowel het tellen van pillen als het monitoren met behulp van de MEMS-pot zijn indirecte methoden om therapietrouw inzichtelijk te maken. Deze keuze kan hebben geleid tot vals-positieve en vals-negatieve classificaties, met name bij patiënten die als therapietrouw geclassificeerd waren volgens één enkele methode. We verwachten echter dat het gebruiken van deze twee indirecte methoden meer inzicht geeft dan andere beschikbare methoden. Het is bekend dat zelfrapportages onbetrouwbaar zijn [10, 13] en dat aflevergegevens van de openbare apotheek alleen informatie geven over het afhaalgedrag van patiënten [16].

Een tweede beperking van deze studie is dat alle patiënten op de hoogte waren van de MEMS-metingen. Daarnaast hadden patiënten relatief vaak een polibezoek gedurende de studie. Dit kan ertoe hebben geleid dat de gevonden therapietrouw in onze studie hoger is dan wat normaliter gezien wordt in de dagelijkse praktijk. Idealiter zouden deze patiënten niet geïnformeerd moeten worden dat hun therapietrouw wordt gemeten, maar vanwege ethische aspecten is dit niet mogelijk.

Een laatste beperking van deze studie is dat het uitblijven van een effect van het innamegedrag op de bloeddruk mogelijk wordt veroorzaakt door het beperkte aantal patiënten in iedere groep. Onze studie was primair niet opgezet met voldoende statistische bewijskracht om een verschil te detecteren. Meer onderzoek is dan ook noodzakelijk om

het effect van een afwijkend innamegedrag op de bloeddruk vast te stellen.

### Conclusie

Op grond van onze resultaten kunnen we concluderen dat een afwijkend innamegedrag vaak voorkomt. Het effect op bloeddruk is klinisch niet aantoonbaar, gegeven een al relatief hoog percentage therapietrouw. Of dit ook geldt voor patiënten met een lagere therapietrouw is onduidelijk.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

### Literatuur

- 1 McGavock H. A review of the literature on drug adherence. London: Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 1996.
- 2 Sabaté E, red. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Genève: World Health Organization; 2003.
- 3 Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ*. 2008 mei 17;336(7653):1114-7.
- 4 Andrejak M, Genes N, Vaur L, Poncelet P, Clerson P, Carré A. Electronic pill-boxes in the evaluation of antihypertensive treatment compliance: comparison of once daily versus twice daily regimen. *Am J Hypertens*. 2000 feb;13(2):184-90.
- 5 Burnier M, Schneider MP, Chioléro A, Stubi CL, Brunner HR. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens*. 2001 feb;19(2):335-41.
- 6 Girvin B, McDermott BJ, Johnston GD. A comparison of enalapril 20 mg once daily versus 10 mg twice daily in terms of blood pressure lowering and patient compliance. *J Hypertens*. 1999 nov;17(11):1627-31.
- 7 Nuesch R, Schroeder K, Dieterle T, Martina B, Battegay E. Relation between insufficient response to antihypertensive treatment and poor compliance with treatment: a prospective case-control study. *BMJ*. 2001 jul 21;323(7305):142-6.
- 8 Santschi V, Rodondi N, Bugnon O, Burnier M. Impact of electronic monitoring of drug adherence on blood pressure control in primary care: a cluster 12-month randomised controlled study. *Eur J Intern Med*. 2008 okt;19(6):427-34.
- 9 Bertholet N, Favrat B, Fallab-Stubi CL, Brunner HR, Burnier M. Why objective monitoring of compliance is important in the management of hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2000 jul;2(4):258-262.
- 10 Farmer KC. Methods for measuring and monitoring medication regimen adherence in clinical trials and clinical practice. *Clin Ther*. 1999 jun;21(6):1074-90; discussion 1073.
- 11 Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, Scheyer RD, Ouellette VL. How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA*. 1989 jun 9;261(22):3273-7.
- 12 Rudd P, Ahmed S, Zachary V, Barton C, Bonduelle D. Improved compliance measures: applications in an ambulatory hypertensive drug trial. *Clin Pharmacol Ther*. 1990 dec;48(6):676-85.
- 13 Urquhart J. The electronic medication event monitor. Lessons for pharmacotherapy. *Clin Pharmacokinet*. 1997 mei;32(5):345-56.
- 14 Pullar T, Kumar S, Tindall H, Feely M. Time to stop counting the tablets? *Clin Pharmacol Ther*. 1989 aug;46(2):163-8.

- 15 Matsui D, Hermann C, Klein J, Berkovitch M, Olivieri N, Koren G. Critical comparison of novel and existing methods of compliance assessment during a clinical trial of an oral iron chelator. *J Clin Pharmacol.* 1994 sep;34(9):944-9.
- 16 Steiner JF, Prochazka AV. The assessment of refill compliance using pharmacy records: methods, validity, and applications. *J Clin Epidemiol.* 1997 jan;50(1):105-16.
- 17 Verberk WJ, Kroon AA, Kessels AG, et al. Home versus Office blood pressure MEasurements: Reduction of Unnecessary treatment Study: rationale and study design of the HOMERUS trial. *Blood Press.* 2003;12(5-6):326-33.
- 18 Verberk WJ, Kroon AA, Lenders JW, et al. Self-measurement of blood pressure at home reduces the need for antihypertensive drugs: a randomized, controlled trial. *Hypertension.* 2007 dec;50(6):1019-25.
- 19 O'Brien E, Mee F, Atkins N, Thomas M. Evaluation of three devices for self-measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: the Omron HEM-705CP, Philips HP5332, and Nissei DS-175. *Blood Press Monit.* 1996 feb;1(1):55-61.
- 20 Urquhart J, De Klerk E. Contending paradigms for the interpretation of data on patient compliance with therapeutic drug regimens. *Stat Med.* 1998 feb 15;17(3):251-67; discussion 387-9.
- 21 Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986 feb 8;1(8476):307-10.
- 22 Wetzels GE, Nelemans P, Schouten JS, Prins MH. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J Hypertens.* 2004 okt;22(10):1849-55.
- 23 Lee JY, Kusek JW, Greene PG, et al. Assessing medication adherence by pill count and electronic monitoring in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) pilot study. *Am J Hypertens.* 1996 aug;9(8):719-25.

## Opname in psychiatrisch ziekenhuis verdubbelt kans op staken somatische medicatie

Marcel Kooy

Psychiatrische patiënten gebruiken veelal ook medicatie voor andere aandoeningen, zoals diabetes en hart- en vaatziekten. Abdullah-Koolmees e.a. hebben onderzocht wat de invloed is van opname in een psychiatrisch ziekenhuis op het stoppen met en switchen van somatische medicatie. Hiertoe hebben ze van 1564 patiënten die voor het eerst (binnen een jaar) opgenomen werden, de medicatiegegevens onderzocht. Van hen gebruikten 471 ten minste één van de volgende geneesmiddelen: oraal antidiabeticum (OAD), insuline, statine, oraal anticoagulans (OAC), trombocytenuitstroomremmer (TAR), cardiovasculaire medicatie of maag/darm-gerelateerde medicatie. Zij hebben nagegaan hoeveel van deze patiënten tijdens opname stoppen en/of switchen en hebben dit vergeleken met de proporties in het jaar voor opname. In de twaalf maanden voor de opname stopten gemiddeld 21,7% van de patiënten met ten minste één van de genoemde geneesmiddelen. Tijdens de opname was dit bijna het dubbele, namelijk 38,9%. Voor switchgedrag vonden zij 11,0% respectievelijk 27,0%. De onderzoekers hebben ook onderzocht wat de ratio's zijn in de verschillende geneesmiddelgroepen. Zo

stopten 7,3% van de patiënten met OAD voor opname en 17,7% tijdens opname (relatief risico [RR] 2,64 met 95%-betrouwbaarheidsinterval [BI95] 1,19-5,88). Bij TAR's was er geen significant verschil te zien: 9,5% stopten voor opname en 7,8% na opname (RR 1,06; BI95 0,35-3,19).

Hoewel de onderzoekers niet de reden van stoppen of switchen weten, achten zij het aannemelijk dat een deel niet met opzet is gestopt. De auteurs concluderen dat somatische medicatie tijdens opname in een psychiatrisch ziekenhuis bijna twee keer zo vaak wordt gestopt als in het jaar voor opname. Zij suggereren bij de medicatieoverdacht bij psychiatrische patiënten meer aandacht te besteden aan de somatische medicatie voor optimale behandeling van de onderliggende aandoeningen.

- Abdullah-Koolmees H, Gardarsdottir H, Stoker LJ, Vuyk J, Egberts TC, Heerdink ER. Discontinuation of somatic medication during psychiatric hospitalization. *Ann Pharmacother.* 2014 nov;48(11):1415-24.

Kooy M. Opname in psychiatrisch ziekenhuis verdubbelt kans op staken somatische medicatie. *PW Wetenschappelijk Platform.* 2015;9:e1504.

# Veiligheid en verdraagbaarheid van verneveling van amoxicilline + clavulaanzuur bij stabiele COPD-patiënten

L.C. Nijdam <sup>a\*</sup>, J.C. Kuijvenhoven <sup>b</sup>, P.D.L.P.M. van der Valk <sup>c</sup>, M.G.J. Brusse-Keizer <sup>d</sup>, J. van der Palen <sup>e</sup> en K.L.L. Movig <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Ziekenhuisapotheeker, afdeling klinische farmacie, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

<sup>b</sup> Longarts i.o., afdeling longgeneeskunde, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

<sup>c</sup> Longarts, afdeling longgeneeskunde, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

<sup>d</sup> Klinisch epidemioloog, Medical School Twente, Medisch Spectrum Twente, Enschede.

<sup>e</sup> Klinisch epidemioloog, Afdeling Onderzoeksmethodologie, Meetmethoden en Data-analyse, Universiteit Twente, Enschede.

\* Correspondentie: l.nijdam@mst.nl.

## Kernpunten

- De effectiviteit van antibiotica bij COPD-exacerbaties is controversieel.
- Twee derde van de patiënten bereikt bij conventionele orale toediening van amoxicilline + clavulaanzuur geen adequate amoxicillinespiegels in sputum.
- Door inhalatie van verneveld amoxicilline + clavulaanzuur worden in sputum amoxicillinespiegels bereikt boven de MIC90.
- Inhalatie van verneveld amoxicilline + clavulaanzuur is veilig en wordt goed verdragen.

## Inleiding

De behandeling van COPD-exacerbaties kan mogelijk verbeterd worden door lokale toediening van antibiotica, en wel via verneveling. Een effectievere behandelingsmethode voor patiënten met COPD is gewenst aangezien COPD wereldwijd een van de belangrijkste doodsoorzaken is en COPD-patiënten gemiddeld tot drie keer per jaar een exacerbatie hebben [1, 2]. Ziektebelasting en mortaliteit worden voor een groot deel veroorzaakt door deze exacerbaties. Luchtweginfecties, veroorzaakt door bacteriën, virussen of atypische organismen, veroorzaken 50-70% van de exacerbaties [3-6].

Een exacerbatie wordt behandeld met luchtwegverwijders en orale corticosteroiden, veelal aangevuld met orale antibiotica zoals amoxicilline + clavulaanzuur [7]. De effectiviteit van antibiotica bij zulke exacerbaties is echter controversieel [8]. Omdat in eerdere onderzoeken orale corticosteroiden niet tot de standaardtherapie behoorden, is het niet mogelijk de effecten van corticosteroiden te scheiden van die

## ABSTRACT

*Safety and tolerability of nebulized amoxicillin + clavulanic acid in patients with stable COPD*

### OBJECTIVE

To study the safety and tolerability of nebulized amoxicillin + clavulanic acid in patients with stable COPD. Acute exacerbations in COPD are often treated with antibiotics. Previous studies showed ineffective amoxicillin concentrations in sputum in two thirds of the patients treated with systemic amoxicillin + clavulanic acid. Local administration, theoretically providing higher concentrations, has not been described before.

### DESIGN

Prospective observational intervention study.

### METHODS

Nine subjects received ascending doses amoxicillin + clavulanic acid, ranging from 50 + 10 mg up to 300 + 60 mg. Plasma and expectorated sputum samples were assayed for amoxicillin content. Safety was evaluated by spirometry before and after nebulization. Tolerability was evaluated by questionnaire.

### RESULTS

Spirometry showed no clinically relevant reduction in FEV<sub>1</sub> after nebulization with amoxicillin + clavulanic acid. In 34 nebulizations only 3 mild adverse events occurred. The sputum amoxicillin quantification showed levels well above MIC90, while no effective levels were found in plasma.

### CONCLUSION

Inhalation of nebulized amoxicillin + clavulanic acid is safe and well tolerated. Nebulized amoxicillin + clavulanic acid produces sputum concentrations well above MIC with low systemic exposure.

Nijdam LC, Kuijvenhoven JC, van der Valk PDLPM, Brusse-Keizer MGJ, van der Palen J, Movig KLL. Veiligheid en verdraagbaarheid van verneveling van amoxicilline + clavulaanzuur bij stabiele COPD-patiënten. PW Wetenschappelijk Platform. 2015;9:a1510.

van antibiotica [9-11]. Wordt gebruik van corticosteroiden gestandaardiseerd dan blijkt er bij toevoeging van antibiotica geen verschil in klinische uitkomstmaten [12].

Voorgaand onderzoek laat zien dat patiënten die werden behandeld met amoxicilline + clavulaanzuur, met een sputumamoxicillineconcentratie groter dan de minimale inhiberende concentratie (MIC90), een significant kortere opnameduur hebben dan patiënten die een concentratie onder de MIC90