

# Therapietrouw aan antidepressiva tijdens de zwangerschap: MEMS versus drie andere meetmethoden

J. Bosman <sup>a\*</sup>, P.G.J. ter Horst <sup>a</sup>, J.P. Smit <sup>b</sup>, J.R. Dijkstra <sup>c</sup> en W. Hospes <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Afdeling Klinische Farmacie, Isala klinieken, Zwolle.

<sup>b</sup> Afdeling Psychiatrie, Isala klinieken, Zwolle.

<sup>c</sup> Afdeling Gynaecologie en Obstetrie, Isala klinieken, Zwolle.

\* Thans: Ziekenhuisapotheek Meppel-Hoogeveen.

Correspondentie: bosmanj@noorderboog.nl.

## KERNPUNTEN

- De terapietrouw aan antidepressiva in de zwangerschap, gemeten met het *medication event monitoring system* (MEMS), is hoog.
- De methode 'pillentellen' geeft dezelfde resultaten als de MEMS-methode.
- De meetmethoden *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ) en *therapeutic drug monitoring* (TDM) zijn voor het vaststellen van de terapietrouw in deze populatie ongeschikt.

## Inleiding

Ernstige depressiviteit komt tijdens de zwangerschap relatief vaak voor: 12,7% van de vrouwen meldt tijdens de zwangerschap een depressie of depressieve klachten [1]. Ook de zwangerschap zelf kan een nieuwe depressieve episode uitlokken. Daarnaast verhoogt een depressie tijdens de zwangerschap het risico op een post-partum-depressie [2, 3]. Depressiviteit tijdens de zwangerschap heeft gevolgen voor moeder en kind, bijvoorbeeld voor de moeder een slecht voedingspatroon, alcoholgebruik en roken [4, 5] en voor het kind vroeggeboorte en een laag geboortegewicht [4, 6-8].

In Nederland gebruikt 2% van de zwangere vrouwen een antidepressivum [9]. In de algemene populatie is de terapietrouw aan antidepressiva ongeveer 20-60% tijdens de eerste zes weken van de behandeling [10, 11]. Therapietrouw is van groot belang om terugval in depressie te voorkomen [10, 12-15]. Gegevens over terapietrouw aan antidepressiva tijdens de zwangerschap ontbreken echter. Dit onderzoek is opgezet om de mate van terapietrouw te onderzoeken met het *medication event monitoring system* (MEMS) [16]. Deze methode is vergeleken met drie andere meetmethoden.

## Methoden

De studie is uitgevoerd bij poliklinische patiënten en goedgekeurd door de medisch-ethische toetsingscommissie (NL 27726.075.09). Patiënten uit het POP-protocol (psychiatrie, obstetrie en pediatrie) kwamen in aanmerking voor inclusie indien ze ouder waren dan 18 jaar, hadden getekend voor *informed consent* en de verwachting

## ABSTRACT

*Antidepressive drug adherence during pregnancy: MEMS compared with three other methods of measurement*

### OBJECTIVE

To introduce an inexpensive method for assessing medication adherence during pregnancy that is easy to implement in daily practice. Data about adherence to antidepressants during pregnancy are lacking. However, it is important to obtain insight into adherence in this population in order to reduce the risk of depression relapse in the perinatal period.

### METHODS

An observational study was conducted to measure adherence by comparing pill count, Beliefs about Medicines Questionnaire (BMQ) and therapeutic drug monitoring (TDM) against the standard, the Medication Event Monitoring System (MEMS). To determine potential predictors for poor adherence (age, marital class, level of education, monthly net income, employment, smoking, alcohol use and type of antidepressant) we used a logistic regression model.

### RESULTS

From January 2010 till January 2012, 41 women in the first trimester of pregnancy were included; data could be evaluated for 29 women. According to MEMS, 86% of the women took more than 80% of all prescribed doses on time and could be classified as adherent. Pill counts showed good agreement with MEMS, unlike BMQ and TDM. We did not find predictors for poor adherence in our study population.

### CONCLUSION

Adherence to antidepressants during pregnancy is 86% according to MEMS. There was a good agreement between MEMS and pill counts. Pill counts may serve as a good alternative, that can be easily implemented in daily practice.

*Bosman J, ter Horst PGJ, Smit JP, Dijkstra JR, Hospes W. Therapietrouw aan antidepressiva tijdens de zwangerschap: MEMS versus drie andere meetmethoden. PW Wetenschappelijk Platform. 2013;7:a1320.*

bestond dat ze gedurende de onderzoeksperiode een antidepressivum zouden blijven gebruiken. De beslissing om tijdens de onderzoeksperiode een antidepressivum voor te schrijven, nam de psychiater samen met de patiënt en haar partner (*concordance*). Vrouwen die volgens de behandelend specialist niet in staat waren het studieprotocol te volgen, werden geëxcludeerd.

**Meetmethoden therapietrouw**

Het MEMS is vergeleken met pillentellen, de *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ) en *therapeutic drug monitoring* (TDM). De antidepressiva werden voor vier perioden van drie maanden uitgevuld en voorzien van een MEMS-dop (Aardex Group, Zwitserland). Bij aanvang van de studie zijn de patiënten op de hoogte gebracht van de functie van de MEMS-dop. Een dagboek werd verstrekt voor het noteren van afwijkingen van het innameschema. De apotheker-onderzoeker is niet betrokken geweest bij de verstrekking van de medicatie om beïnvloeding van therapietrouw te voorkomen.

De afkapwaarden voor therapie-ontrouw zijn voor MEMS gedefinieerd als <80% [17] en voor pillentellen als <90% [18]. Voor TDM gold een plasmaconcentratie buiten het therapeutisch venster van 75-125%, gemeten tijdens elk trimester (3, 6, 9 maanden) en 2-3 maanden post partum.

Voor de BMQ is gebruikgemaakt van de verfijning die door Horne en Weinman is toegepast [19], waarbij vier subgroepen zijn gedefinieerd: sceptische (geringe noodzaak, grote zorgen), onverschillige (geringe noodzaak, geringe zorgen), ambivalente (grote noodzaak, grote zorgen) en accepterende patiënten (grote noodzaak, geringe zorgen). De groepen sceptische en onverschillige patiënten hebben we beschouwd als potentieel therapie-ontrouw [20, 21].

Statistische analyses werden uitgevoerd met PASW statistics 18 (release 18.0.1; SPSS, Chicago, Verenigde Staten). Cohen's kappa-coëfficiënten en logistische regressie zijn gebruikt indien geïndiceerd. Voor statistische significantie is een P-waarde <0,05 aangehouden.

**Resultaten**

Van januari 2010 tot januari 2012 kwamen 41 vrouwen in aanmerking voor deelname. 29 van hen hebben het studieprogramma voltooid, 4 vrouwen hadden een miskraam, 1 vrouw kreeg een kind met trisomie 13, 4 vrouwen hebben de MEMS-dop niet geretourneerd en 3 vrouwen weigerden verdere deelname.

De patiëntkarakteristieken van de 29 deelnemers zijn samengevat in tabel 1. Meer dan 80% van alle zwangerschappen waren gepland en de meeste vrouwen (69%) waren zwanger van hun tweede of derde kind. Paroxetine werd het meest gebruikt (35%), gevolgd door venlafaxine (24%).

Alle vrouwen zijn bij de psychiater op consult geweest, met gemiddeld 6 bezoeken per zwangerschap. Meer dan 95% van alle vrouwen is bij de gynaecoloog geweest, met een gemiddelde van 9 consulten. Bijna de helft van de vrouwen bezocht een fysiotherapeut voor ontspannings- of bekkenoefeningen.

**Therapietrouw**

Volgens het MEMS heeft meer dan 85% van alle vrouwen meer dan 80% van alle doses overeenkomstig het innameschema ingenomen. 4 vrouwen namen minder dan 80% van de tijd het antidepressivum in volgens schema (figuur 1) en waren dus volgens onze definitie therapie-ontrouw.

Volgens de methode van pillentellen was meer dan 90% van alle vrouwen therapietrouw. Het gemiddelde percentage van het aantal ingenomen pillen is 97% met een spreiding van 72% tot 104%. In het kader van TDM zijn in totaal 114 bloedmonsters geanalyseerd.

**TABEL 1**

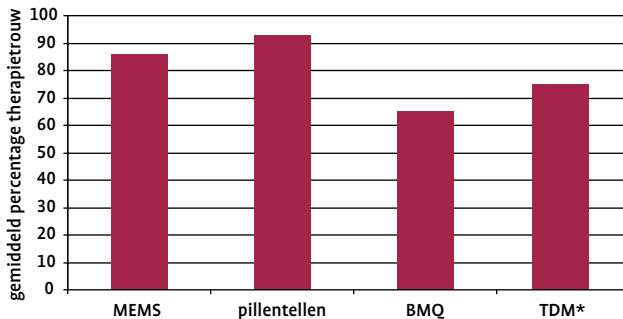
**Sociaal-demografische karakteristieken van de patiënten**

	(N = 29)
Leeftijd (jaar; gemiddelde ± SD)	32 ± 5
Getrouwd/samenwonend	100%
Opleiding hbo of hoger	45%
Betaalde arbeid	66%
<b>Maandelijks netto inkomen</b>	
• < € 1100	0%
• € 1100-2100	17%
• € 2100-3100	31%
• > € 3100	52%
Geplande zwangerschap	83%
<b>Partus nummer</b>	
• 1	31%
• 2	45%
• ≥3	24%
<b>Antidepressivum</b>	
• clomipramine	4%
• paroxetine	35%
• (es)citalopram	10%
• fluoxetine	10%
• fluvoxamine	7%
• sertraline	10%
• venlafaxine	24%
Roken tijdens de zwangerschap	14%
Alcoholgebruik tijdens de zwangerschap	14%
<b>Aantal consulten bij POP-professional (gemiddelde ± SD)</b>	
• gynaecoloog (n = 28)	9 ± 7
• psychiater (n = 29)	6 ± 4
• fysiotherapeut (n = 12)	5 ± 2
• medisch maatschappelijk werker (n = 2)	5 ± 1
• klinisch psycholoog (n = 2)	9 ± 11
POP: psychiatrie, obstetrie en pediatrie; SD: standaarddeviatie.	

Van de waarden lag 75% binnen het therapeutisch venster, zodat de gebruiker kon worden geclassificeerd als therapietrouw. Bij drie maanden zwangerschap lag 71% van alle bloedspiegels binnen het therapeutisch venster, bij zes maanden was dit aandeel gestegen tot 74% en na negen maanden was het gedaald tot 63%. Twee tot drie maanden na de bevalling lag meer dan 90% van de bloedspiegels binnen het venster. Bij de gehanteerde afkapwaarden voor de BMQ konden 65% van alle vrouwen als potentieel therapietrouw worden aangemerkt. Cohen's kappa voor MEMS en pillentellen is 0,633. Dat betekent

FIGUUR 1

Therapietrouw aan antidepressiva gemeten met het *medication event monitoring system* (MEMS), pillentellen, de *Beliefs about Medicines Questionnaire* (BMQ) en *therapeutic drug monitoring* (TDM)



\* Er zijn geen statistisch significante verschillen gevonden tussen de verschillende trimesters; derhalve is het gemiddelde genomen.

dat er sprake is van substantiële overeenstemming. Tussen MEMS en BMQ en tussen MEMS en TDM is er met kappa's van 0,110 respectievelijk 0,129 slechte overeenstemming. Met logistische regressie zijn voor geen van de gebruikte meetmethoden potentiële voorspellers voor therapietrouw gevonden.

### Beschouwing

In deze studie is gebleken dat volgens de MEMS-methode 85% van het aantal vrouwen in het POP-protocol geïdentificeerd kunnen worden als therapietrouw. Het pillentellen komt goed overeen met de MEMS-methode, in tegenstelling tot TDM en de BMQ. Pillentellen lijkt daarmee een goed alternatief voor MEMS. De therapietrouw in onze populatie is relatief hoog in vergelijking met gegevens over de niet-zwangere bevolking (20-60%) [10, 11]. Hoewel pillentellen een directe en relatief goedkope methode is om therapietrouw te meten, kunnen de gegevens wellicht onbetrouwbaar zijn omdat patiënten geneesmiddelen bij een inname uit de flacon kunnen verwijderen, om te simuleren dat in een bepaalde periode het juiste aantal tabletten is ingenomen [22]. De BMQ is niet gevalideerd bij zwangere vrouwen [19, 20, 23] maar wij hebben geen aanwijzingen gevonden die de methode in de zwangerschap zouden beletten. We vonden bij 69% van de zwangere vrouwen een aanwijzing voor therapietrouw. Omwille van de statistische analyse hebben wij in onze populatie voor dichotomiseren gekozen bij het meten van de therapietrouw met BMQ. Dit is echter niet conform de methode van Horne en Weinman [19]. Wanneer de MEMS wordt vergeleken met de BMQ, is de mate van overeenstemming tussen de methoden slecht. Verder vonden we een slechte overeenstemming tussen TDM en MEMS. Redenen hiervoor zijn wellicht de grote interindividuele verschillen in plasmaconcentraties [24]. Tijdens de zwangerschap veranderen farmacokinetische parameters; zo is er sprake van toegenomen plasmavolume, verminderde concentratie van plas-

ma-albumine, wijzigingen in levermetabolisme van sommige geneesmiddelen (inductie van CYP2D6 en CYP3A4) en veranderingen in gastro-intestinale absorptie [25-28]. TDM is daardoor als meetmethode voor therapietrouw geen goed alternatief voor MEMS. Daarnaast is er geen duidelijke spiegel-effectrelatie, met name niet voor selectieve serotonineheropnameremmers [29]. Evenals Ten Doesschate e.a. [30] hebben we met logistische regressie geen voorspellers kunnen vinden voor slechte therapietrouw. De kracht van onze studie is dat wij verschillende meetmethoden in een specifieke populatie hebben vergeleken. Het pillentellen is een goed alternatief bij het meten van therapietrouw en kan door de openbaar apotheker of de klinische farmacie eenvoudig geïmplementeerd worden in de dagelijkse praktijk. De belangrijkste beperking van onze studie is dat de vrouwen op de hoogte waren van de functie van de MEMS-dop. Dit kan een positieve invloed hebben gehad op de therapietrouw, al is uit eerdere studies gebleken dat de MEMS-methode geen invloed heeft op de therapietrouw indien die over een lange periode wordt gemeten [31, 32].

Ten tweede is de studiepopulatie klein. Ondanks het grote aantal zwangere vrouwen met antidepressiva die onze kliniek bezoeken, hebben we veel vrouwen niet kunnen includeren omdat de inclusieperiode was ingesteld op maximaal drie maanden zwangerschap. Veel vrouwen hadden, in verband met lange wachttijden, pas een eerste consult bij een POP-specialist in het tweede of zelfs het derde trimester van de zwangerschap.

Ten derde levert het POP-team in onze setting aan deze populatie een hoge kwaliteit van zorg, die mogelijk niet representatief is voor andere klinieken. Het was te verwachten dat de hoge kwaliteit van zorg en de frequente bezoeken (zie tabel 1) tot een hoge therapietrouw zouden kunnen leiden. In een oriënterend onderzoek, waarbij de therapietrouw gemeten is met behulp van *medication possession ratio*, hebben we echter in dezelfde POP-populatie een lagere therapietrouw gevonden: die daalde van 62% voorafgaand aan de zwangerschap tot 46% tijdens de zwangerschap [33]. Deze resultaten zijn in strijd met de huidige bevindingen. In ons eerdere retrospectieve onderzoek waren vrouwen zich niet bewust van deelname aan een onderzoek op het moment van inclusie. Het kan zijn dat deelname aan een onderzoek leidt tot hogere therapietrouw [18]. Dit zou in grotere studies verder onderzocht moeten worden.

### Conclusie

De therapietrouw aan antidepressiva tijdens de zwangerschap, gemeten met behulp van MEMS, is 85%. De overeenkomst tussen MEMS en pillentellen is goed en daarom kan deze laatste methode dienen als alternatief voor de dure en omslachtige MEMS-methode. Vanwege het kleine aantal patiënten in onze studie is verder onderzoek noodzakelijk.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van J. Bosman.

De auteurs bedanken de patiënten voor de vrijwillige deelname aan het onderzoek.

Geen belangenverstrengeling gemeld.

## LITERATUUR

- 1 Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 okt;67(10):1012-24.
- 2 Milgrom J, Gemmill AW, Bilszta JL, et al. Antenatal risk factors for postnatal depression: a large prospective study. *J Affect Disord*. 2008 mei;108(1-2):147-57.
- 3 Robertson E, Grace S, Wallington T, Stewart DE. Antenatal risk factors for postpartum depression: a synthesis of recent literature. *Gen Hosp Psychiatry*. 2004 jul-aug;26(4):289-95.
- 4 Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson TR. Depression during pregnancy: overview of clinical factors. *Clin Drug Investig*. 2004;24(3):157-79.
- 5 Stewart DE. Clinical practice. Depression during pregnancy. *N Engl J Med*. 2011 okt 27;365(17):1605-11.
- 6 Weinstock M. The potential influence of maternal stress hormones on development and mental health of the offspring. *Brain Behav Immun*. 2005 jul;19(4):296-308.
- 7 Eberhard-Gran M, Eskild A, Opjordsmoen S. Use of psychotropic medications in treating mood disorders during lactation: practical recommendations. *CNS Drugs*. 2006;20(3):187-98.
- 8 Boyd RC, Zayas LH, McKee MD. Mother-infant interaction, life events and prenatal and postpartum depressive symptoms among urban minority women in primary care. *Matern Child Health J*. 2006 mrt;10(2):139-48.
- 9 Ververs T, Kaasenbrood H, Visser G, Schobben F, de Jong-van den Berg L, Egberts T. Prevalence and patterns of antidepressant drug use during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006 okt;62(10):863-70.
- 10 Sabaté E, red. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Genève: World Health Organization; 2003. [www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/). Geraadpleegd 2012 feb 20.
- 11 Muzina DJ, Malone DA, Bhandari I, Lulic R, Baudisch R, Keene M. Rate of non-adherence prior to upward dose titration in previously stable antidepressant users. *J Affect Disord*. 2011 apr;130(1-2):46-52.
- 12 Akerblad AC, Bengtsson F, von Knorring L, Ekselius L. Response, remission and relapse in relation to adherence in primary care treatment of depression: a 2-year outcome study. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 mrt;21(2):117-24.
- 13 Lee MS, Lee HY, Kang SG, et al. Variables influencing antidepressant medication adherence for treating outpatients with depressive disorders. *J Affect Disord*. 2010 jun;123(1-3):216-21.
- 14 Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA*. 2006 feb 1;295(5):499-507.
- 15 Geddes JR, Carney SM, Davies C, et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003 feb 22;361(9358):653-61.
- 16 Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001 aug;23(8):1296-310.
- 17 Brook OH, van Hout HP, Stalman WA, de Haan M. Nontricyclic antidepressants: predictors of nonadherence. *J Clin Psychopharmacol*. 2006 dec;26(6):643-7.
- 18 van Onzenoort HA, Menger FE, Neef C, et al. Participation in a clinical trial enhances adherence and persistence to treatment: a retrospective cohort study. *Hypertension*. 2011 okt;58(4):573-8.
- 19 Horne R, Weinman J. Patients' beliefs about prescribed medicines and their role in adherence to treatment in chronic physical illness. *J Psychosom Res*. 1999 dec;47(6):555-67.
- 20 Menckeborg TT, Bouvy ML, Bracke M, et al. Beliefs about medicines predict refill adherence to inhaled corticosteroids. *J Psychosom Res*. 2008 jan;64(1):47-54.
- 21 Clatworthy J, Bowskill R, Parham R, Rank T, Scott J, Horne R. Understanding medication non-adherence in bipolar disorders using a Necessity-Concerns Framework. *J Affect Disord*. 2009 jul;116(1-2):51-5.
- 22 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005 aug 4;353(5):487-97.
- 23 Phatak HM, Thomas J 3rd. Relationships between beliefs about medications and nonadherence to prescribed chronic medications. *Ann Pharmacother*. 2006 okt;40(10):1737-42.
- 24 Hiemke C, Baumann P, Bergemann N, et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011. *Pharmacopsychiatry*. 2011 sep;44(6):195-235.
- 25 Ververs FF, Voorbij HA, Zwarts P, et al. Effect of cytochrome P450 2D6 genotype on maternal paroxetine plasma concentrations during pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(10):677-83.
- 26 Freeman MP, Nolan PE Jr, Davis MF, et al. Pharmacokinetics of sertraline across pregnancy and postpartum. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 dec;28(6):646-53.
- 27 Altshuler LL, Hendrick VC. Pregnancy and psychotropic medication: changes in blood levels. *J Clin Psychopharmacol*. 1996 feb;16(1):78-80.
- 28 Sit DK, Perel JM, Helsel JC, Wisner KL. Changes in antidepressant metabolism and dosing across pregnancy and early postpartum. *J Clin Psychiatry*. 2008 apr;69(4):652-8.
- 29 Rasmussen BB, Brøsen K. Is therapeutic drug monitoring a case for optimizing clinical outcome and avoiding interactions of the selective serotonin reuptake inhibitors? *Ther Drug Monit*. 2000 apr;22(2):143-54.
- 30 ten Doesschate MC, Bockting CL, Koeter MW, Schene AH. Predictors of nonadherence to continuation and maintenance antidepressant medication in patients with remitted recurrent depression. *J Clin Psychiatry*. 2009 jan;70(1):63-9.
- 31 Huguenin PW, Langebeek N, Burger DM, et al. Assessment of adherence to HIV protease inhibitors: comparison and combination of various methods, including MEMS (electronic monitoring), patient and nurse report, and therapeutic drug monitoring. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002 jul 1;30(3):324-34.
- 32 Kastrissios H, Suárez JR, Katzenstein D, Girard P, Sheiner LB, Blaschke TF. Characterizing patterns of drug-taking behavior with a multiple drug regimen in an AIDS clinical trial. *AIDS*. 1998 dec 3;12(17):2295-303.
- 33 ter Horst PGJ, Wilffert B, Smit JP, den Boon J, Hospes W, de Jong-van den Berg LTW. Therapietrouw aan antidepressiva voor en tijdens zwangerschap gemeten met de medication possession ratio. *PW Wetenschappelijk Platform*. 2011 nov 18;5(11):178-82.