

# Associatie tussen bloeddrukbeheersing en therapietrouw aan antihypertensiva bij patiënten met milde tot matige hypertensie: een observationele studie

Hein A. van Onzenoort <sup>a\*</sup>, Willem J. Verberk <sup>b</sup>, Leo M. Stolk <sup>a</sup>, Alfons G. Kessels <sup>c</sup>, Patricia J. Nelemans <sup>d</sup>, Cees Neef <sup>e</sup>, Paul-Hugo M. van der Kuy <sup>e</sup> en Peter W. de Leeuw <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Klinische Farmacie en Toxicologie, academisch ziekenhuis Maastricht. Thans werkzaam als ziekenhuisapotheker in het St. Jans Gasthuis te Weert.

<sup>b</sup> Interne Geneeskunde en Cardiovascular Research Institute Maastricht, academisch ziekenhuis Maastricht.

<sup>c</sup> Klinische Epidemiologie en Medical Technology Assessment, academisch ziekenhuis Maastricht.

<sup>d</sup> Epidemiologie, Universiteit Maastricht.

<sup>e</sup> Klinische Farmacie, Maaslandziekenhuis, Sittard.

\* Correspondentie: haw.van.onzenoort@sjgweert.nl.

## Kernpunten

- In een populatie van antihypertensivagebruikers werd een hoge gemiddelde therapietrouw gevonden.
- Patiënten die de streefbloeddrukwaarden bereikten waren niet therapietrouwer dan degenen die de streefwaarden niet bereikten.
- Voor de hoge therapietrouw zijn verschillende verklaringen mogelijk.

**D**at een geringe therapietrouw aan bloeddrukverlagende middelen resulteert in onvoldoende bloeddrukdaling is algemeen onderkend [1-5]. Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie gebruikt 50% van de hypertensiepatiënten zijn geneesmiddelen niet volgens voorschrift, wat resulteert in een toename van morbiditeit, mortaliteit en kosten [3, 6-8]. De verwachting is op haar plaats dat een betere therapietrouw is geassocieerd met een hogere kans op het behalen van bloeddrukbeheersing, maar overtuigend bewijs hiervoor ontbreekt [9]. Slechts in twee studies was een betere therapietrouw geassocieerd met een betere bloeddrukbeheersing [10, 11]. Maar in deze studies was de therapietrouw gemeten gedurende een korte periode [10, 11], was de populatie klein [11] en zijn de therapietrouwresultaten met de patiënten besproken [10, 11], waardoor mogelijk geen juiste weergave van de werkelijke therapietrouw heeft plaatsgevonden.

Het doel van deze studie is bij patiënten met milde tot matige hypertensie de associatie te onderzoeken tussen therapietrouw en het behalen van de streefbloeddruk.

## Methoden

Deze substudie is een onderdeel van de *Home versus Office blood pressure Measurements: Reduction of Unnecessary treatment Study* (HOMERUS) [12]. De HOMERUS is een multicentrisch, prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek. Het doel ervan is het effect

## Abstract

*Association between blood pressure control and medication adherence in patients with mild to moderate hypertension: an observational study*

### Objective

To investigate the association between blood pressure control and adherence to medication measured by electronic monitoring in hypertensive patients.

### Design

Observational study.

### Methods

Patients with mild to moderate hypertension originated from the Home versus Office blood pressure Measurements: Reduction of Unnecessary treatment Study (HOMERUS). Primary aim of the HOMERUS study was to investigate the effect of self-measurement of blood pressure on lowering blood pressure and on the number of antihypertensive drugs. Blood pressure target on which treatment decisions were made was set at <140/90 (systolic/diastolic) mmHg. Adherence to medication was assessed electronically in 228 patients during one year and was expressed as a percentage of days with correct dosing.

### Results

At the end of the follow-up period mean blood pressure decreased from 169/99 mmHg to 140/83 mmHg. Mean adherence to medication was 88% (standard deviation 11%) and the mean number of antihypertensive drugs was 1.7. Patients who reached blood pressure targets were not more adherent than patients who did not reach blood pressure targets (RR = 0.99; 95% confidence interval 0.75-1.30). However, during the first five visits patients who reached blood pressure targets were more likely to be adherent than patients who did not reach blood pressure targets (RR = 1.75).

### Conclusion

No association was found between blood pressure control and adherence to medication which might be explained by the high adherence among our patients.

*PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(8):179-182*

van de thuis gemeten bloeddruk en de in het ziekenhuis gemeten bloeddruk te vergelijken als stuelelement voor verlaging van de bloeddruk. Voor deze substudie over de relatie tussen therapietrouw en bloeddrukwaarde werd in de regio Maastricht gedurende oktober 2001 tot januari 2005 met de MEMS V TrackCaps (Aardex Corp) elektronisch de therapietrouw gemeten bij 228 patiënten in de leeftijd van 18 jaar en ouder, wier bloeddruk gemeten in het

**Tabel 1****Karakteristieken van patiënten gecategoriseerd naar bereiken van streefbloeddruk**

	Bereikten streefwaarde (n = 125)	Bereikten streefwaarde niet (n = 103)	Totaal (n = 228)	p-waarde
Therapietrouw [n (%)]	87 (70)	88 (85)	175 (77)	0,41
Geslacht [n (%)]				0,025 <sup>□</sup>
• man	53 (42)	59 (57)	112 (49)	
• vrouw	72 (58)	44 (43)	116 (51)	
Leeftijd [jaar (SD)]	56 (10)	58 (10)	57 (10)	0,10
Roken [n (%)]	◇	△		0,061 <sup>□</sup>
• ja	28 (22)	13 (13)	41 (18)	
• nee	96 (77)	88 (85)	184 (81)	
Alcohol [n (%)]	◇	◇		0,27 <sup>□</sup>
• ja	92 (74)	82 (80)	174 (76)	
• nee	32 (26)	20 (20)	52 (23)	
Body mass index [kg/m <sup>2</sup> (SD)]	27 (4)	28 (5)	27 (4)	0,080
Diabetes mellitus [n (%)]	△	◇		0,14 <sup>□</sup>
• ja	5 (4)	9 (9)	14 (6)	
• nee	118 (94)	93 (90)	211 (93)	
Nuchtere-glucosespiegel bij start studie [mmol/l (SD)]	5,5 (1,1)	5,9 (1,4)	5,7 (1,2)	0,014
Totaalcholesterol bij start studie [mmol/l (SD)]	5,8 (1,2)	5,6 (1,1)	5,7 (1,1)	0,39
Groep [n (%)]				0,005 <sup>□</sup>
• thuismeting	73 (58)	41 (40)	114 (50)	
• ziekenhuismeting	52 (42)	62 (60)	114 (50)	
Bloeddruk bij start studie [mmHg (SD)]				
• systolisch	165 (19)	174 (22)	169 (21)	0,001
• diastolisch	98 (11)	101 (11)	99 (11)	0,036
Nieuw-gediagnosticeerde hypertensie [n (%)]				0,33 <sup>□</sup>
• ja	27 (22)	28 (27)	55 (24)	
• nee	98 (78)	75 (73)	173 (76)	
Tijd sinds hypertensiediagnose [j (SD)]	8,1 (7,3)	11,3 (8,6)	9,6 (8,1)	0,009
Aantal hypertensiegeneesmiddelen [n (SD)]	1,5 (0,7)	1,8 (0,7)	1,7 (0,7)	0,001

De gegevens zijn weergegeven als gemiddelde [standaarddeviatie (SD)] voor continue variabelen en als aantal (%) voor categorische variabelen. De patiënten bereikten de streefwaarde als de bloeddruk beneden 140/90 mmHg was. De verschillen zijn geanalyseerd met Students t-test tenzij anders is aangegeven.

□ chikwadraattest; ◇ van 1 patiënt ontbreken de gegevens; △ van 2 patiënten ontbreken de gegevens

ziekenhuis hoger was dan 139/89 mmHg. Na stratificatie voor verschillende variabelen werden de patiënten gerandomiseerd naar groepen voor thuismeting (TM) dan wel ziekenhuismeting (ZM). In de TM-groep werd de hypertensiebehandeling gebaseerd op bloeddrukmetingen thuis. In de ZM-groep werd de behandeling gebaseerd op de bloeddrukmetingen in het ziekenhuis. De behandeling vond plaats op basis van een stappenplan:

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

Bij ieder polikliniekbezoek is de bloeddruk driemaal gemeten,

waarbij een bloeddruk van 120 tot 139 mmHg systolisch en 80 tot 89 mmHg diastolisch het streven was. Ook zijn tijdens het polikliniekbezoek de therapietrouwgegevens uitgelezen. Om er zeker van te zijn dat de monitoring de behandeling zo min mogelijk zou beïnvloeden, zijn de resultaten niet met de patiënt besproken. De totale follow-up-periode duurde twaalf maanden, waarin zeven polikliniekbezoeken gepland waren. Alle patiënten stemden met deelname aan het onderzoek in en de Medische Ethische Commissie keurde de studie goed.

De therapietrouw is weergegeven als het percentage van de dagen waarin de juiste dosering is gebruikt. Een adequate therapietrouw is gedefinieerd als een therapietrouw van 85% of meer; patiënten met een therapietrouw beneden 85% werden geclassificeerd als niet-therapietrouw. De continue variabelen (uitgedrukt als gemiddelde

**Tabel 2****Associatie tussen therapietrouw en streefbloeddruk**

	Bereikten streefwaarde	Bereikten streefwaarde niet	RR (BI95)
Therapietrouw [n (%)]			
• ja	97 (77)	79 (77)	0,99 (0,75-1,30)
• nee	29 (23)	23 (23)	

Patiënten zijn therapietrouw als ze 85% of meer van de dagen een correcte dosering hebben toegepast.  
RR: relatief risico; BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval

met standaarddeviatie) tussen de groepen zijn vergeleken met Students t-test. Categorische variabelen (uitgedrukt als aantallen en percentages) in de basiskarakteristieken zijn vergeleken met de chikwadrattest. Met regressieanalyse is voor eventuele confounders gecorrigeerd. Risicomaten zijn berekend voor de uitkomstmaten. Een p-waarde <0,05 werd als statistisch significant beschouwd. De analyses zijn uitgevoerd op basis van intention to treat, met SPSS versie 15.0.

**Resultaten**

In totaal 228 patiënten voldeden aan de inclusiecriteria en ondergingen randomisatie naar de TM-groep (n = 114) of de ZM-groep (n = 114). De gemiddelde bloeddruk bij aanvang van de studie was 169 mmHg systolisch en 99 mmHg diastolisch. Van alle geïncludeerde patiënten had 24% voor het eerst de diagnose hypertensie. De overige 173 patiënten waren gedurende bijna tien jaar bekend met hypertensie (standaarddeviatie acht jaar).

Aan het einde van de follow-up-periode bereikte 55% van alle patiënten (op basis van intention to treat) de streefbloeddruk. De gemiddelde bloeddruk daalde van 169/99 mmHg aan het begin van de studie naar 140/83 mmHg aan het einde van de follow-up-periode. In de TM-groep bereikten meer patiënten hun streefbloeddruk dan patiënten die gerandomiseerd waren in de ZM-groep (61% versus 39%, p = 0,005). De patiënten die de streefbloeddruk (<140/90 mmHg) bereikten, waren voornamelijk van het vrouwelijke geslacht, hadden een significant lagere nuchtere-glucosewaarde en lagere systolische en diastolische bloeddruk aan het begin van de studie, waren minder lang bekend met hypertensie en gebruikten significant minder antihypertensiva dan patiënten die niet de streefbloeddruk bereikten (tabel 1).

De patiënten gebruikten de MEMS V TrackCaps gedurende gemiddeld 311 ± 81 dagen, met een gemiddelde therapietrouw uitgedrukt als dagen met een correcte inname van doseringen van 88% (standaarddeviatie 11%). Het gemiddelde aantal bloeddrukverlagende geneesmiddelen was 1,7 (standaarddeviatie 0,7) en nam significant toe in de loop van de studie, uitgezonderd voor de tweede visite.

De patiënten die hun streefbloeddruk bereikten waren niet therapietrouwer dan de patiënten die hun streefbloeddruk niet bereikten (tabel 1). Van de 176 patiënten die waren geclassificeerd als therapietrouw bereikte 55% (97/176) de streefbloeddruk, van de patiënten die niet therapietrouw waren 56% (29/52). Tussen deze twee categorieën en het halen van de streefbloeddruk (tabel 2) is geen associatie

gevonden. De onderverdeling van de populatie in de eerste vijf visites en de laatste twee visites liet een significante positieve associatie zien tussen therapietrouw en behalen van de streefwaarde voor de eerste vijf visites (relatief risico = 1,75) en een negatieve associatie voor de laatste twee visites (relatief risico = 0,80). Correctie voor eventuele confounders met regressieanalyse over de eerste vijf visites liet geen significant effect van de therapietrouw zien (p = 0,15), terwijl aantal antihypertensiva, randomisatie in de TM-groep en systolische bloeddruk voor aanvang van de studie wel een significant effect op het behalen van de streefwaarde hadden.

**Beschouwing**

In deze studie onderzochten wij de associatie tussen therapietrouw en het bereiken van de streefbloeddruk. We vonden geen bewijs dat patiënten die hun streefbloeddruk bereikten trouwer waren aan de voorgeschreven medicatie dan patiënten die de streefwaarde niet bereikten. Onderverdeeld per visite vonden we op basis van een per-protocol-analyse voor de eerste vijf visites wel een associatie tussen therapietrouw en het bereiken van de streefwaarde. Maar dit effect was omgekeerd (niet-significant) voor de laatste twee visites: meer patiënten die niet therapietrouw waren bereikten de streefbloeddruk dan patiënten die wel therapietrouw waren.

De algemene aanname is dat een geringe therapietrouw een belangrijke oorzaak is van onvoldoende bloeddrukbeheersing. Maar overtuigend bewijs dat deze hypothese ondersteunt is nauwelijks voorhanden [9]. In tegenstelling tot het rapport van de Wereldgezondheidsorganisatie vonden wij een hoge therapietrouw van 88%. Voor deze hoge therapietrouw kunnen verschillende verklaringen in oenschouw genomen worden. Ten eerste kan in deze studie sprake zijn van selectie van patiënten met een hoge therapietrouw, zodat ze niet representatief zijn voor de algehele populatie. Ten tweede bestaat de mogelijkheid dat patiënten beïnvloed zijn in hun gedrag doordat ze deelnemen aan een klinische studie. Hierdoor zullen patiënten gemotiveerder zijn de voorgeschreven medicatie op de juiste wijze in te nemen. Ten derde kunnen patiënten beïnvloed zijn doordat hun innamepatroon gemeten wordt en door de frequente visites (eenmaal per twee maanden). Dat kan de therapietrouw doen stijgen, en dit resulteert uiteindelijk in een overschatting van de werkelijke therapietrouw. In de studie van Burnier is het effect van therapietrouwmonitoring op de bloeddruk onderzocht [10]. Meting van de therapietrouw zorgde voor een significante verbetering van de bloeddruk, maar de monitoring vond gedurende een korte

periode plaats. Helaas is in deze studie niet een controlegroep gebruikt, zodat onduidelijk is of het effect daadwerkelijk plaatsvond. Een andere verklaring voor de hoge therapietrouw kan zijn dat het eenmaaldaagse doseringsregime heeft bijgedragen aan het innamegedrag. Dit is ook een bevinding van eerdere studies [9]. Concluderend kan gesteld worden dat in dit onderzoek geen associatie is aangetoond tussen het bereiken van de streefbloeddruk en de therapietrouw. Waarschijnlijk is de hoge therapietrouw die in deze onderzoekspopulatie is gemeten hiervan de oorzaak.

Gebaseerd op de registratielezing van Hein A. van Onzenoort.

#### LITERATUUR

- 1 O'Rorke JE, Richardson WS. Evidence based management of hypertension. What to do when blood pressure is difficult to control. *BMJ*. 2001;322(7296):1229-32.
- 2 Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206-52.
- 3 Urquhart J. Partial compliance in cardiovascular disease: risk implications. *Br J Clin Pract Suppl*. 1994;73:2-12.
- 4 Rudd P. Clinicians and patients with hypertension: unsettled issues about compliance. *Am Heart J*. 1995;130(3 Pt 1):572-9.
- 5 Burnier M. Medication adherence and persistence as the cornerstone of effective antihypertensive therapy. *Am J Hypertens*. 2006;19(11):1190-6.
- 6 Urquhart J. Patient non-compliance with drug regimens: measurement, clinical correlates, economic impact. *Eur Heart J*. 1996;17 Suppl A:8-15.
- 7 McDonnell PJ, Jacobs MR. Hospital admissions resulting from preventable adverse drug reactions. *Ann Pharmacother*. 2002;36(9):1331-6.
- 8 Sensi BL, Achusim LE, Genest RP, et al. Practical approach to determining costs and frequency of adverse drug events in a health care network. *Am J Health Syst Pharm*. 2001;58(12):1126-32.
- 9 Wetzels GE, Nelemans P, Schouten JS, et al. Facts and fiction of poor compliance as a cause of inadequate blood pressure control: a systematic review. *J Hypertens*. 2004;22(10):1849-55.
- 10 Burnier M, Schneider MP, Chioloro A, et al. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens*. 2001;19(2):335-41.
- 11 Waeber B, Leonetti G, Kolloch R, et al. Compliance with aspirin or placebo in the Hypertension Optimal Treatment (HOT) study. *J Hypertens*. 1999;17(7):1041-5.
- 12 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.

#### NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

## HARM

Eric van Roon

Al twee jaar zijn we in Nederland op de hoogte van de resultaten van het onderzoek Hospital Admissions Related to Medication, beter bekend als het HARM-onderzoek. Sinds 22 september 2008 is de internationale publicatie in de *Archives of Internal Medicine* een feit. Waar ging dit onderzoek ook al weer om?

Bijna 13.000 ongeplande opnamen in Nederlandse ziekenhuizen zijn gescreend in een prospectieve, multicentrische studie. Doel van de studie was de frequentie en de *patient outcomes* van de medicatiegerelateerde ziekenhuisopnamen vast te stellen. Van de gescreende opnamen bleek 5,6% medicatiegerelateerd. Van deze opnamen werd 46,5% beoordeeld als potentieel vermijdbaar. Anticoagulantia en bloedglucoseverlagende middelen waren de frequentst gedetecteerde geneesmiddelengroepen die voor deze vermijdbare opnamen verantwoordelijk zijn. De belangrijkste risicofactoren voor een vermijdbare medicatiegerelateerde ziekenhuisopname bleken onder andere een verminderde cognitie, de aanwezigheid van vier of meer comorbiditeiten, een verminderde nierfunctie en polyfarmacie. In het algemeen was het beloop van de medicatiegerelateerde ziekenhuisopnamen positief en herstelden de patiënten volledig.

21 patiënten (6,3%) overleden echter en 31 patiënten (9,3%) waren bij ontslag uit het ziekenhuis niet volledig hersteld.

Hoewel wereldwijd meer soortgelijke onderzoeken zijn verricht, ontbeerden wij nog prospectief verzamelde gegevens voor de Nederlandse situatie. Deze situatie blijkt in overeenstemming te zijn met de gegevens die bekend zijn uit een meta-analyse en een grote studie die is uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk.

Weten wat de aard en de omvang van de problematiek zijn, is één ding. De nodige aanpassingen aan het systeem uitvoeren om de problematiek aan te pakken is een tweede. Het *HARM-wrestling*-rapport van een multidisciplinaire Expertgroep Medicatieveiligheid is, naast andere initiatieven, een noodzakelijk en logisch vervolg van hetgeen in het HARM-onderzoek is vastgesteld. We wachten de resultaten van onze eigen inspanningen de komende jaren af.

Leendertse A, Egberts ACG, Stoker LJ, van den Bemt PMLA. Frequency of and risk factors for preventable medication-related hospital admissions in the Netherlands. *Arch Intern Med*. 2008;168:1890-6.