

Effect van therapietrouw op exacerbaties is moeilijk te schatten met beschikbare *real life data* voor astma en COPD

Lucas Goossens ^{a*}, Jetty Overbeek ^b, Maurice Driessen ^c en Maureen Rutten-van Mólken ^a

^a Erasmus Universiteit, instituut Beleid en Management Gezondheidszorg / institute for Medical Technology Assessment (iBMG/iMTA), Rotterdam.

^b PHARMO Institute for Drug Outcomes Research, Utrecht.

^c GlaxoSmithKline, Zeist.

* Correspondentie: goossens@bmg.eur.nl.

Maurice Driessen is werkzaam bij GlaxoSmithKline. De auteurs hebben geen andere vormen van belangenverstrengeling gemeld.

Citeer als: Goossens L, Overbeek J, Driessen M, Rutten-van Mólken M. Effect van therapietrouw op exacerbaties is moeilijk te schatten met beschikbare real life data voor astma en COPD. Nederlands Platform voor Farmaceutisch Onderzoek. 2016;1:a1632.

Kernpunten

- Klinische studies tonen dat langwerkende bronchusverwijders en inhalatiecorticosteroiden beschermen tegen astma- en COPD-exacerbaties.
- Het is minder duidelijk wat de rol van therapietrouw is in de preventie van exacerbaties in de dagelijkse praktijk.
- Het schatten van het effect van therapietrouw kent grote methodologische uitdagingen.
- Het gebruik van de nu beschikbare Nederlandse gegevens leidt tot onwaarschijnlijke uitkomsten.

Inleiding

Er zijn aanwijzingen dat Nederlandse astma- en COPD-patiënten hun onderhoudsmedicatie gemiddeld minder trouw innemen dan mensen die aan andere ziekten lijden [1]. De consequentie daarvan zou kunnen zijn dat deze patiënten onnodig meer gezondheidsproblemen hebben. Bij astma is de frequentst gebruikte medicatie een combinatie van langwerkende bèta-agonisten plus inhalatiecorticosteroiden (ICS) en bij COPD langwerkende bronchusverwijders (vaak antimuscarines) al dan niet in combinatie met ICS. De effectiviteit van deze behandelingen is aangetoond in vele klinische studies [2-6].

Het is minder duidelijk hoe trouw patiënten moeten zijn aan hun therapie. Hoe erg is het als ze minder medicijnen gebruiken dan is voorgeschreven? In enkele

ABSTRACT

Effect of medication compliance on exacerbations is hard to estimate with available real life data for asthma and COPD

BACKGROUND

Effectiveness of long-acting bronchodilators and inhaled corticosteroids has been established in clinical trials. Their effectiveness in real life is not well documented.

OBJECTIVE

To investigate to what extent it is possible to estimate the effect of medication compliance on the risk of asthma and COPD exacerbations, using data from community pharmacies and GP practices.

DESIGN AND METHODS

A cohort of 2294 asthma patients and 1559 COPD patients (≥ 18 years old) was compiled from linked databases of the PHARMO Institute. They were followed 1-4 years. Two measures of compliance were applied: (1) 'actual use' on a certain day, defined as the availability of medication on that day; (2) 'long-term compliance', which was assumed if there was actual use on at least 80% of the study period. Cox proportional hazards models were used to estimate associations of compliance and exacerbations, with and without adjustment for patients' baseline characteristics (age, body mass index, gender, smoking history, disease severity). The adjusted analysis was applied on a subset of patients.

RESULTS

Without statistical adjustments, compliance was associated with a shorter time to exacerbations. After adjustment for baseline characteristics, the associations disappeared, but no protective effect was found. The same results were found in the subset when no adjustment was applied.

CONCLUSION

Registrations should be improved in order to enable the estimation of the real life effect of medication compliance on the risk of exacerbations in asthma and COPD patients.

studies hadden therapietrouwe COPD-patiënten minder gezondheidsproblemen dan therapie-ontrouwe patiënten [7], zoals minder ziekenhuisopnames [8, 9], minder exacerbaties [8], verbeterde kwaliteit van leven [10, 11] en zelfs minder sterfte [9]. In andere onderzoeken werd dit verband echter niet gevonden [12, 13].

Onderzoek naar de relatie tussen therapietrouw en gezondheid kent vele methodologische uitdagingen. Doordat het problematisch is een gecontroleerd experiment uit te voeren waarin patiënten gerandomiseerd therapietrouw of therapie-ontrouw zijn, zijn wetenschappers aangewezen op observationeel onderzoek. Zo deelden Vestbo e.a. en Turner e.a. alle COPD-patiënten die deelnamen aan een gerandomiseerde gecontroleerde geneesmiddelenstudie, retrospectief in twee groepen in: een groep die therapietrouw was en een groep die dat niet was. Vervolgens stelden zij vast dat het aantal ziekenhuisopnames en sterfgevallen lager was in de therapietrouwe groep [9, 12]. De meeste andere observationele studies gebruikten bestanden met administratieve gegevens [8, 10, 13].

Voor dit artikel hebben we onderzocht in hoeverre het mogelijk is het effect te schatten dat therapietrouw aan langwerkende bronchusverwijders en ICS heeft op astma- en COPD-exacerbaties, met behulp van medicatiegegevens uit de openbare apotheek, aangevuld met andere gegevens over astma- en COPD-patiënten uit de huisartsenpraktijk. Onze hypothese was daarbij dat therapietrouw het risico op een exacerbatie zou verlagen.

Methoden

Patiënten en exacerbaties

De gegevens voor deze studie zijn afkomstig uit de PHARMO-database. De PHARMO-database is een netwerk van databases waarin gegevens uit verschillende bronnen anoniem gekoppeld worden op patiëntniveau. Voor deze studie hebben we gebruikgemaakt van gegevens afkomstig uit de huisartsendatabase, de database met medicatiegegevens uit de openbare apotheek en het bestand van de Landelijke Medische Registratie, waarin ziekenhuisopnames worden vastgelegd. Na koppeling ontstaat er een bestand met gegevens van meer dan 500.000 patiënten [14].

Aanvankelijk zijn uit het gekoppelde bestand de gegevens geselecteerd van alle 11.362 patiënten boven 18 jaar met een diagnose van astma en/of COPD van wie gegevens beschikbaar waren tot eind 2011. Uit deze groep is vervolgens iedereen geselecteerd die tussen 1 januari 2008 en 31 december 2010 begon met een medicamenteuze respiratoire behandeling en in het jaar ervoor geen longmedicatie gebruikte (n = 4849).

Patiënten die waren gediagnosticeerd met zowel COPD als astma (n = 526), of met cystische fibrose, longkanker, longfibrose of een longresectie (n = 310) werden geëxcludeerd. Voor alle patiënten in de analyse is ten minste een jaar aan gegevens beschikbaar. Ook patiënten die in de eerste maand een exacerbatie hadden (n = 160) namen we niet mee omdat ze kennelijk niet stabiel waren bij aanvang.

Het uiteindelijke cohort voor de analyse bestond uit 2294 astma- en 1559 COPD-patiënten van 18 jaar of ouder. Zij werden gevolgd tot eind 2011. Van deze patiënten was bekend wat hun diagnose was, leeftijd en geslacht, zorggebruik, medicijngebruik en in sommige gevallen de

ernst van de ziekte.

Het begin van een astma- of COPD-exacerbatie werd gedefinieerd als de uitgiftedatum van een stootkuur orale corticosteroïden of antibiotica [15], of de opnamedatum voor (chronische) bronchitis, emfyseem, astma of COPD [16]. Een uitgifte voor prednison/prednisolon of antibiotica met een duur < 21 dagen was gedefinieerd als een stootkuur.

Therapietrouw

We hebben therapietrouw op twee manieren gedefinieerd.

In de eerste definitie werd aan de hand van de uitgiftedatum, de hoeveelheid en de voorgeschreven dagdosering bepaald op welke dagen de patiënt de beschikking had over een geneesmiddel: langwerkende luchtwegverwijders (muscarineantagonisten, bèta-agonisten of leukotriënantagonisten) en/of ICS. We namen aan dat er op die dagen 'actueel gebruik' was. Op elke afzonderlijke dag werd een patiënt dus geclassificeerd als therapietrouw of therapie-ontrouw. Als er tussen twee perioden een klein gat zat, van hooguit de helft van de gebruiksduur van de eerste periode, namen we aan dat de patiënt ook in die periode gebruikmaakte van een geneesmiddel.

De tweede definitie was gebaseerd op het aantal dagen actueel gebruik per patiënt. Als dat minimaal 80% van het totaal aantal dagen in de studie betrof, noemden we de patiënt 'langdurig therapietrouw'. Dit percentage komt overeen met het criterium in veel andere studies [7].

Analyse

Omdat niet alle patiënten een exacerbatie hadden, hebben we duurmodellen (*time-to-event models*) toegepast (duur tot eerste exacerbatie). Daarvoor gebruikten we informatie van zowel patiënten die een exacerbatie hadden als van degenen die dat niet overkwam. Eerst geven we de relatie tussen therapietrouw en exacerbaties voor elke aandoening weer in Kaplan-Meier-curves.

Vervolgens pasten we *Cox proportional hazards regression* toe om de relatie te schatten tussen exacerbaties enerzijds en ofwel 'langdurig therapietrouw' ofwel 'actueel gebruik' anderzijds. In het eerste geval is de verklarende variabele 'langdurig therapietrouw ja/nee' constant voor de gehele studie, in het tweede geval kan de waarde van de variabele per dag verschillen. Beide analyses zijn uitgevoerd zonder (model 1) en met (model 2) correctie voor aanvangskarakteristieken. Correctie voor aanvangskarakteristieken was nodig om twee redenen. Ten eerste was het mogelijk dat de relatie tussen therapietrouw en exacerbaties zou worden vertekend door factoren die invloed hebben op beide variabelen (*confounding*), bijvoorbeeld ernst van de ziekte. Ten tweede zijn de uitkomsten van een duurmodel zelfs vertekend als er geen *confounding* maar wel niet-willekeurige uitval is [17]. In dit geval is dat aannemelijk omdat patiënten met een betere prognose of een betere therapietrouw meer kans hebben het einde van de studieperiode te halen zonder exacerbatie.

Tabel 1 Aanvangskarakteristieken

	Astma		COPD	
	Langdurig therapietrouw	Niet langdurig therapietrouw	Langdurig therapietrouw	Niet langdurig therapietrouw
N	233 (10,1%)	2061 (89,8%)	526 (33,7%)	1033 (66,3%)
Leeftijd (SD)	50,7 (15,6)	44,5 (16,1)	66,0 (9,9)	64,3 (11,4)
Body mass index (SD)	28,9 (5,9)	27,4 (5,3)	27,1 (4,9)	26,9 (5,0)
Man	34,8%	37,8%	55,1%	56,0%
Ernst van ziekte*				
• intermitterend/mild	33,9%	26,8%	15,6%	18,2%
• mild persistent/matig	1,3%	0,8%	42,6%	39,2%
• matig persistent/ernstig	7,3%	6,0%	11,0%	6,7%
• ernstig persistent/zeer ernstig	1,7%	1,0%	1,1%	1,0%
• onbekend	55,8%	65,4%	29,9%	35,1%
Rookstatus				
• nooit	22,8%	20,5%	3,4%	3,7%
• huidige roker	13,7%	10,2%	34,8%	31,7%
• voormalige roker	21,0%	13,8%	24,0%	23,0%
• onbekend	42,4%	55,5%	37,8%	41,6%
• pakjaren (SD)	24,4 (16,7)	15,9 (15,0)	39,6 (24,8)	35,7 (20,5)

* Astma: intermitterend, mild persistent, matig persistent, ernstig persistent; COPD: mild, matig, ernstig, zeer ernstig.
SD: standaarddeviatie.

Belangrijke aanvangskarakteristieken waren leeftijd, geslacht, ernst van de ziekte (GINA voor astma) en ernst van de luchtwegobstructie (GOLD 2007 voor COPD) [18, 19], rookstatus op 1 januari 2011 (of zo kort mogelijk daarvoor), rookgeschiedenis in aantal pakjaren en *body mass index*. Aangezien deze variabelen niet voor alle patiënten zijn vastgelegd, was het zinvol overbodige variabelen zo veel mogelijk uit het model te verwijderen; dat maakte het mogelijk meer patiënten te behouden voor de analyse. Variabelen met $P > 0,20$ werden stapsgewijs uit de analyse verwijderd.

Vanwege het exploratieve karakter van deze studie hebben we ons geconcentreerd op het aantonen van verbanden en niet zozeer op het schatten van de sterkte van deze verbanden. De analyses zijn uitgevoerd in het programma Stata 12.1.

Resultaten

Tabel 1 toont de aanvangskarakteristieken van de patiënten in deze studie. Slechts 10,1% van de astmapatiënten en 33,7% van de COPD-patiënten was langdurig therapietrouw ($\geq 80\%$). Trouwe medicijngebruikers waren gemiddeld wat ouder en hadden gemiddeld meer gerookt. Wat betreft de huidige rookstatus en de ernst van de ziekte, valt vooral op dat die voor veel patiënten niet zijn vastgelegd; dit geldt in sterkere mate voor niet-therapietrouwe patiënten.

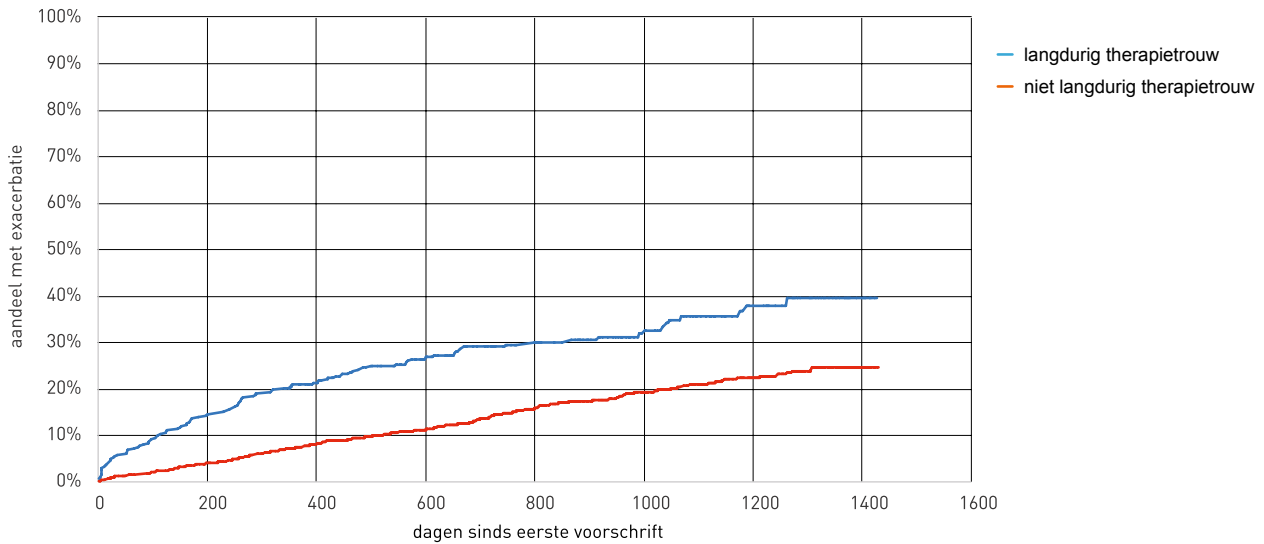
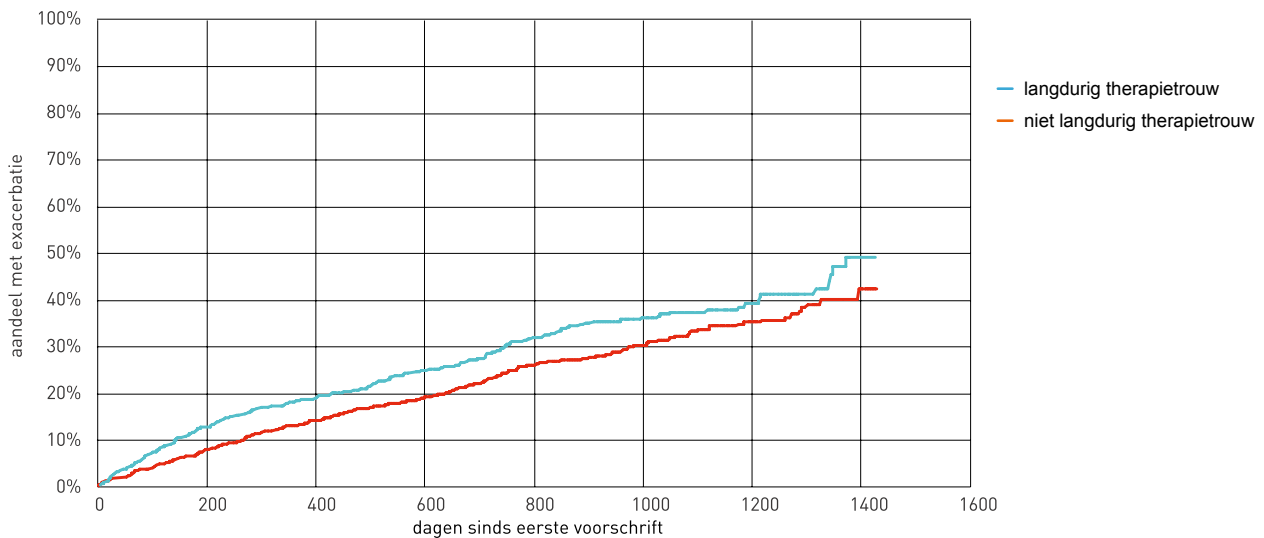
De Kaplan-Meier-curve in figuur 1 laat zien dat 25-

40% van de astmapatiënten een exacerbatie beleefde voor het einde van de studieperiode. Dat percentage bleek hoger voor de langdurig therapietrouwe patiënten (log-rank-toets: $P < 0,001$).

De resultaten van het model zonder verdere correcties (model 1) op alle beschikbare patiënten tonen – net als de Kaplan-Meier-curves (figuren 1 en 2) – dat langdurig therapietrouwe patiënten eerder een exacerbatie kregen dan anderen (tabellen 2 en 3). Een *hazard ratio* (HR) van meer dan 1 duidt op een verhoogd risico; de HR was voor astma 2,2 en voor COPD 1,3.

Bij correctie voor andere verklarende variabelen (model 2) verdween dat verband. Bij astmapatiënten zakte de HR tot net boven 1 voor langdurige therapietrouw en iets meer voor actueel gebruik. Bij COPD was de daling juist sterker voor actueel gebruik. In alle gevallen was het verband tussen therapietrouw en exacerbaties niet meer statistisch significant. De HR's voor de overige verklarende variabelen waren vrijwel gelijk voor het model met langdurige therapietrouw en het model met actueel gebruik.

In model 2 voor COPD hadden patiënten met een ernstige vorm van de ziekte een groter risico op een exacerbatie, zoals verwacht. Het – niet-significante – verband tussen roken en exacerbaties mag niet causaal worden geïnterpreteerd. Het lijkt erop dat patiënten die meer last van gezondheidsproblemen hadden – wat niet goed wordt uitgedrukt in de formele ernst van de ziekte – meer genoodzaakt waren te stoppen met roken.

Figuur 1 Therapietrouw en exacerbaties bij astmapatiënten**Figuur 2** Therapietrouw en exacerbaties bij COPD-patiënten

Het valt echter op dat het aantal patiënten in model 2 relatief klein was. Voor de meeste patiënten waren niet alle gegevens beschikbaar. Toen we model 1 toepasten op deze kleinere groep, zagen we een vergelijkbare uitkomst als die van model 2 (zie de rij 'Model 1 op model 2' in tabellen 2 en 3). Het lijkt er dus op dat de verlaging van de oorspronkelijke HR grotendeels (astma) of geheel (COPD) was toe te schrijven aan de selectie van patiënten en niet aan de correctie wegens andere verklarende variabelen.

Beschouwing

We hebben onderzocht in hoeverre het mogelijk was om met een combinatie van gegevens uit openbare apotheken, huisartspraktijken en ziekenhuizen te bepalen wat het effect is van therapietrouw op astma- en COPD-exacerbaties.

Bij dit soort studies zijn onderzoekers erg afhankelijk van gegevens die door anderen zijn vastgelegd: apothekers, huisartsen en ziekenhuizen. In dit geval hadden we de beschikking over zeer complete medicatiegegevens voor duizenden patiënten, afkomstig van apotheken. Om in de analyse te kunnen corrigeren voor versturende variabelen,

Tabel 2 Resultaten (hazard ratios met BI95) van Cox proportional hazards regression, astma

	N	Langdurig therapietrouw	P	Actueel gebruik	P
Model 1	2294	2,2 [1,7-2,8]	< 0,01	1,4 [1,1-1,7]	< 0,01
Model 2	663	1,0 [0,6-1,8]		1,2 [0,8-1,7]	
Model 1 op model 2*	663	1,2 [0,7-2,0]		1,3 [0,9-1,8]	
Ernst van ziekte in model 2 (GINA)†					
• mild persisterend		1,1 [0,3-3,4]		1,1 [0,3-3,4]	
• matig persisterend		1,4 [0,9-2,2]	< 0,20	1,4 [0,9-2,2]	< 0,20
• ernstig persisterend		1,1 [0,3-3,5]		1,1 [0,3-3,5]	< 0,20
Leeftijd		1,01 [1,00-1,02]	< 0,20	1,01 [1,00-1,02]	< 0,20
Rookstatus					
• nooit gerookt‡		0,7 [0,4-1,1]	< 0,20	0,7 [0,4-1,1]	< 0,20
• voormalige roker‡		1,0 [0,6-1,6]	< 0,20	1,0 [0,6-1,6]	< 0,20

* Model 1 toegepast op de patiënten uit model 2.

† Vergeleken met de categorie 'intermitterend'.

‡ Vergeleken met huidige rokers.

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; GINA: Global Initiative for Asthma [18].

Tabel 3 Resultaten (hazard ratios met BI95) van Cox proportional hazards regression, COPD

	N	Langdurig therapietrouw	P	Actueel gebruik	P
Model 1	1559	1,3 [1,0-1,5]	< 0,05	1,1 [0,9-1,4]	< 0,20
Model 2	754	1,2 [0,9-1,6]		1,0 [0,8-1,4]	
Model 1 op model 2*	754	1,2 [0,9-1,6]		1,0 [0,8-1,4]	
Ernst van luchtwegobstructie in model 2 (GOLD 2007)†					
• matig		1,7 [1,6-2,4]	< 0,01	1,7 [1,2-2,4]	< 0,01
• ernstig		1,5 [0,9-2,6]	< 0,20	1,6 [0,9-2,7]	< 0,20
• zeer ernstig		4,4 [1,7-11,2]	< 0,01	4,3 [1,7-11,1]	< 0,01
Leeftijd		0,98 [0,97-1,00]	< 0,05	0,98 [0,97-1,00]	< 0,05
Rookstatus					
• nooit gerookt‡		1,2 [0,6-2,2]		1,2 [0,6-2,2]	
• voormalige roker‡		0,8 [0,6-1,1]	< 0,20	0,8 [0,6-1,0]	< 0,20

* Model 1 toegepast op de patiënten uit model 2.

† Vergeleken met de categorie 'mild'.

‡ Vergeleken met huidige rokers.

BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; GOLD: Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [19].

hadden we ook gegevens uit de huisartsenregistratie nodig. Die waren voor de helft tot driekwart van de patiënten niet beschikbaar en dat leidde tot problemen, zo blijkt uit de resultaten.

In onze eerste, ongecorrigeerde analyse van de gecombineerde gegevensbestanden zagen we eerst een positieve associatie tussen therapietrouw en het risico op een exacerbatie. Uit de Kaplan-Meier-curves en de ongecorrigeerde regressieanalyse bleek dat therapietrouwe patiënten sneller een exacerbatie kregen. Daaruit mogen we zeker niet concluderen dat het gebruik van respiratoire medicatie schade-

lijk is. Uit klinische studies blijkt immers het tegendeel. Na correctie voor leeftijd, ernst van de ziekte en rookstatus (die ook een indicator voor de ernst van de ziekte kan zijn) verdween het gevonden verband geheel of grotendeels. Nog steeds zagen we echter niet dat therapietrouw leidde tot minder exacerbaties. Bovendien was duidelijk dat het verdwijnen van het positieve verband grotendeels was toe te schrijven aan de selectie van de patiënten en niet aan de correctie.

Het is niet bekend op welke wijze de patiënten in de kleinere steekproef, voor wie alle gegevens beschikbaar

waren (inclusief ernst van ziekte en rookstatus), verschillen van die in de grotere groep. De gegevens voor een vergelijking ontbreken immers. Het is plausibel dat huisartsen vaak goede, klinische redenen hadden om de gegevens van bepaalde patiënten nauwgezet vast te leggen en die van andere minder goed. Maar dat is niet te controleren en zeker niet te kwantificeren.

Voor onderzoek naar de effecten van therapietrouw zou het ideaal zijn als huisartsen deze gegevens niet alleen van alle patiënten zouden vastleggen, maar ook op regelmatige basis. De last die patiënten van hun ziekte ondervinden, kan immers fluctueren. Wie zich minder goed voelt, heeft een sterkere prikkel om zijn geneesmiddelen trouw in te nemen. Als dat niet alle exacerbaties voorkómt, dan kan er een positief verband ontstaan: wie meer last heeft van de ziekte, heeft meer reden om medicijnen te nemen maar loopt tegelijkertijd ook een groter risico op een aanval, juist vanwege de grotere ziektelast. Dit mechanisme kan verklaren dat we het beschermende effect van de medicatie niet hebben gevonden, want voor de actuele ziektelast konden we onvoldoende corrigeren.

In deze studie is therapietrouw gebaseerd op gegevens over medicatie-aflevering. Het uitgeven van medicatie door de apotheek garandeert echter niet de daadwerkelijke inname door de patiënt. Doordat we gebruikmaakten van registraties, hadden we niet de beschikking over de overgebleven inhalators die we konden wegen om het gebruik vast te stellen.

Net als in andere studies hebben we door het gebruik van de parameter ‘langdurig therapietrouw’ mogelijk te maken gehad met een omgekeerd oorzakelijk verband: meer medicijngebruik is het gevolg van meer exacerbaties in plaats van dat meer medicijngebruik leidt tot minder exacerbaties. De aanname onder de analyse met langdurige therapietrouw is namelijk dat therapietrouw een stabiel kenmerk is: over de tijd gezien gebruikt een patiënt de medicijnen steeds ongeveer op dezelfde manier. Er zijn geen periodes waarin patiënten hun medicatie beter of minder goed gebruiken dan gemiddeld. Als deze aanname niet klopt, is de mate van therapietrouw dus niet een soort karaktertrek van de patiënt en is de uitkomst niet betrouwbaar. We zouden dan als het ware proberen iemands huidige gezondheid te verklaren op basis van medicatiegebruik dat gedeeltelijk in de toekomst ligt.

Een sterk punt van onze studie ten opzichte van eerdere studies is daarom de andere maat van therapietrouw: actueel gebruik. Die maakte het mogelijk exacerbaties in verband te brengen met het medicijngebruik in de periode onmiddellijk ervoor. Ook in dit geval kunnen we niet met zekerheid zeggen of iemand op een bepaalde dag de inhalaties heeft gebruikt, maar deze maat is niettemin een verbetering ten opzichte van een maat voor medicijngebruik die een lange periode beslaat. Behalve tot een directer verband in de tijd leidt deze benadering tot het groten-deels elimineren van het probleem van omgekeerde oorzake-

lijkheid, want we kijken nu alleen naar de therapietrouw voorafgaand aan een exacerbatie. De impliciete aanname is hier dat de middelen betrekkelijk snel effectief zijn, met andere woorden, dat het patroon van medicijngebruik in eerdere perioden buiten beschouwing kan blijven.

Ook bij deze definitie van therapietrouw vonden we niet het verwachte negatieve verband tussen therapietrouw en exacerbaties. Voor onze conclusies maakt de operationalisatie van therapietrouw dus niet uit. Dat betekent overigens niet dat de aanname onder de langdurige therapietrouw correct is. In onze gegevens zien we namelijk dat het actueel gebruik sterk kan fluctueren.

De meest precieze manier voor het meten van therapietrouw is *remote monitoring* [20], waarbij patiënten worden uitgerust met een slimme inhalator die vastlegt wanneer ze hun medicijnen gebruiken. Dat is echter moeilijk te implementeren buiten een onderzoekssetting, waardoor de resultaten niet echt kunnen worden generaliseerd naar de dagelijkse praktijk.

Om de effecten van therapie-ontrouw te kunnen opsporen zou het een stap vooruit betekenen als de registraties completer zouden zijn, met name wat betreft de periodieke vastlegging van de ernst van ziekte. ■

Literatuur

- 1 Therapietrouwmonitor. Utrecht: Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg [geraadpleegd 2016 aug] www.therapietrouw-monitor.nl.
- 2 Kew KM, Dias S, Cates CJ. Long-acting inhaled therapy (beta-agonists, anticholinergics and steroids) for COPD: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 mrt 26;(3):CD010844.
- 3 Karner C, Chong J, Poole P. Tiotropium versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 jul 21;(7):CD009285.
- 4 Appleton S, Poole P, Smith B, Veale A, Lasserson TJ, Chan MM. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 jul 19;(3):CD001104.
- 5 Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled corticosteroids versus same dose inhaled corticosteroids for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 mei 12;(5):CD005535.
- 6 Ducharme FM, Ni Chroinin M, Greenstone I, Lasserson TJ. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 apr 14;(4):CD005533.
- 7 van Boven JF, Chavannes NH, van der Molen T, Rutten-van Molken MP, Postma MJ, Vegter S. Clinical and economic impact of non-adherence in COPD: a systematic review. *Respir Med.* 2014 jan;108(1):103-13.
- 8 Simoni-Wastila L, Wei YJ, Qian J, et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease maintenance medication adherence with all-cause hospitalization and spending in a Medicare population. *Am J Geriatr Pharmacother.* 2012 jun;10(3):201-10.
- 9 Vestbo J, Anderson JA, Calverley PM, et al. Adherence to inhaled

- therapy, mortality and hospital admission in COPD. *Thorax*. 2009 nov;64(11):939-43.
- 10 Takemura M, Mitsui K, Itotani R, et al. Relationships between repeated instruction on inhalation therapy, medication adherence, and health status in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2011;6:97-104.
 - 11 Corden ZM, Bosley CM, Rees PJ, Cochrane GM. Home nebulized therapy for patients with COPD: patient compliance with treatment and its relation to quality of life. *Chest*. 1997 nov 5;112(5):1278-82.
 - 12 Turner J, Wright E, Mendella L, Anthonisen N. Predictors of patient adherence to long-term home nebulizer therapy for COPD. The IPPB Study Group. Intermittent Positive Pressure Breathing. *Chest*. 1995 aug;108(2):394-400.
 - 13 Matuszewski K, Velayudhan P, Flint N, Pierpaoli P. Noncompliance with drug therapy for chronic obstructive pulmonary disease: a risk factor for hospitalization? *Value Health*. 1999 nov-dec;2(6):446-51.
 - 14 Herings RMC, Pedersen L. Pharmacy-based medical record linkage systems. In: Strom BL, Kimmel SE, Hennesy S, red. *Pharmacoepidemiology*, 5e ed. Oxford: Wiley Blackwell; 2012 feb. p. 270-86.
 - 15 Roede BM, Bresser P, Bindels PJ, et al. Antibiotic treatment is associated with reduced risk of a subsequent exacerbation in obstructive lung disease: an historical population based cohort study. *Thorax*. 2008 nov;63(11):968-73.
 - 16 Velthove KJ, Souverein PC, van Solinge WW, Leufkens HG, Lammers JW. Measuring exacerbations in obstructive lung disease. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010 apr;19(4):367-74.
 - 17 Goossens L, Redekop K, van Gils C. Noncollapsibility and censoring: what's the bias in estimating effects on survival? *Epidemiology*. 2015 jan;26(1):e1-2.
 - 18 Global strategy for asthma management and prevention. Global Initiative for Asthma; 2012.
 - 19 Global strategy for diagnosis, management, and prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2007.
 - 20 Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005 aug 4;353(5):487-97.