

# Treatment adherence in hypertension : methodological aspects and new strategies

## Citation for published version (APA):

van Onzenoort, H. A. W. (2012). *Treatment adherence in hypertension : methodological aspects and new strategies*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University.  
<https://doi.org/10.26481/dis.20120627ho>

## Document status and date:

Published: 01/01/2012

## DOI:

[10.26481/dis.20120627ho](https://doi.org/10.26481/dis.20120627ho)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary



## Chapter 1

Hypertension is a major risk factor for the development of cardiovascular morbidity and mortality, and continues to be a major health problem since its prevalence is increasing worldwide. Hypertension affects approximately 1 billion adults, a number that is expected to have increased by 60% in 2025. Despite the availability of several effective blood pressure lowering drugs, data indicate that 30% of the Americans with hypertension are unaware of their high blood pressure, and of those who are being treated for hypertension only 34-50% reach a controlled blood pressure below 140/90 mmHg.

It is generally acknowledged that poor adherence to antihypertensive drugs compromises treatment of high blood pressure. Estimated adherence rates in patients with hypertension range from 20 to more than 90%. Moreover, up to 50% of the patients with hypertension discontinue treatment within one year after initiation. Differences in study design, method of adherence measurement, follow-up period, drug regimens used, and patient groups may explain this large variation in adherence results.

Many studies have addressed the complexity of adherence to treatment and tried to identify factors related to adherence and non-adherence. Despite that, there is paucity of research on methodological aspects of adherence measures and the impact of interventions to improve adherence. In this thesis we focused on these two issues in general and provided suggestions for new strategies in adherence measurement.

## Chapter 2

In this chapter we systematically reviewed the literature to identify successful interventions aimed at improving adherence to antihypertensive treatment. In the last decade several systematic reviews on this topic have been published. It appears that generalizability of successful interventions for improving adherence to treatment in patients with hypertension is limited by the variety and complexity of different interventions that were subject to research. Furthermore, the complexity of non-adherence limits the applicability of these interventions into clinical practice. We tried to categorize the interventions into those that determine intentional (internal factors) and unintentional (external factors) non-adherence. This conceptual framework refers to barriers to patients taking medicines (unintentional non-adherence) and to deliberate decisions patients make to adjust their medication use (intentional non-adherence).

We included 78 studies of which 64 were randomized controlled trials. In general, the methodological quality of the included studies was poor. Only 33 studies showed a significant increase in adherence to treatment. Successful randomized controlled trials (n=27) showed an increase in adherence level of 0.5 to 62% compared to 15 to 17.2%

in non-randomized controlled trials (n=6). Interventions targeting both internal and external factors were not more successful than interventions targeting internal or external factors only. Almost all interventions were complex, including combinations of education, self measurement of blood pressure, motivational interviewing, and establishing a health behaviour change.

We concluded that current methods of improving adherence are complex and not consistently effective. The conceptual framework of non-adherence may be unsuitable for the population at large. Future studies should therefore focus on patient's behavioural intentions, barriers and subjective norms.

## Chapter 3

In this chapter we focused on the effect of electronic monitoring of adherence to treatment by means of Medication Event Monitoring System (MEMS) on blood pressure control in a population with mild to moderate hypertension. Compared to other adherence measures, electronic monitoring has the advantage that more detailed and accurate information can be obtained. In addition, electronic monitoring may improve adherence to treatment, as patients are aware of adherence monitoring. Hence, it may reduce the number of drugs used and improve blood pressure control. There is, however, little information available on the long-term effect of this intervention on blood pressure control.

In this observational study among 470 patients with mild to moderate hypertension adherence was measured in 228 patients by means of both the MEMS and pill count (intervention group), and in 242 patients by means of pill count alone (control group). Patients had been followed for 1 year.

On the basis of pill count, median adherence to treatment did not differ between the intervention group and the control group. In both groups, systolic and diastolic blood pressure decreased similarly: 23/13 vs. 22/12 mmHg in the intervention and control group respectively. Drug changes and the number of drugs used were associated with blood pressure at the start of study, but not with electronic monitoring.

We concluded that electronic monitoring of adherence to treatment by means of MEMS does not lead to better long-term blood pressure control nor does it result in less drug changes and drug use.

## Chapter 4

We evaluated the effect of self blood pressure measurement (SBPM) on adherence to treatment. Several reports suggest that SBPM may increase adherence to prescribed drugs. Indeed, patients are more aware of their elevated blood pressure as they will

notice a rise in pressure when they fail to take their medication. Implementation of self-measurements in the routine diagnostic and therapeutic follow-up could, therefore, be of great value in the management of hypertension.

In this prospective, randomized controlled study a total of 228 mild-to-moderate hypertensive patients were randomized to either a group that performed self-measurements at home in addition to office blood pressure measurements (OPBM) or a group that only underwent OBPM. We measured adherence by means of MEMS.

Although median adherence was significantly higher in the SBPM group (92.3%) than in the OPBM group (90.9%), differences were small and clinically not relevant. We also investigated whether adherence to treatment varied over time between two subsequent visits to the hospital or general practitioners' office. Although identical among both groups, in the week directly after each visit to the physician's office adherence was significantly lower than at the last seven days prior to each visit.

The upcoming consultation probably acted as an important intervention for improving adherence to treatment.

## Chapter 5

In *Chapter 3* we evaluated a potential advantage of MEMS monitoring on adherence to treatment. As patients become more aware of the adherence measurement, adherence levels may increase and, hence, blood pressure control. This positive reinforcement may also be a limitation of electronic monitoring. The use of MEMS could trigger the patient to open the MEMS container each day without taking medication from it. As a result, adherence would appear to be sufficient, yet the outcome variable, i.e. blood pressure control, will be disappointing. On the other hand, patients could open the pill bottle less often than prescribed and spare up extra doses whilst ingesting the medication at the correct time (pocket dosing). This behaviour will lead to an underestimation of adherence determined by MEMS, even though blood pressure may at times be better controlled.

In this observational study we compared MEMS data with pill count data among a total of 228 patients with mild-to-moderate hypertension. For both methods, an adherence level of at least 90% was defined as acceptable. This indicates that patients could be classified as adherent or not on the basis of both MEMS and pill count. Four categories were identified: A. Non-adherent by both methods, B. Adherent by MEMS but not pill count, C. Adherent by pill count but not MEMS, and D. Adherent by both methods.

It appeared that in 107 (47%) and 33 (14%) patients both methods agreed in defining adherence and non-adherence, respectively. Thirty-one (14%) patients were adherent only by MEMS and 59 (25%) patients only by pill count. At the end of the study, patients in the four categories reached comparable blood pressure values and reductions. Adherence in patients who were categorized as non-adherent according

to both methods was >80%. So, this suggests that an adherence level of at least 80% may be sufficiently effective in reducing blood pressure. Nevertheless, pill count could be a useful adjunct to electronic monitoring in assessing deviant intake behaviour.

## Chapter 6

Although poor adherence is considered to be a major determinant of uncontrolled blood pressure, several observations indicate that adherence to treatment is fairly high in patients who participate in a clinical trial. So, there seems to exist a difference in adherence rates between 'real-life' practice and clinical practice under experimental conditions, suggesting that participation in a clinical trial increases adherence to treatment. This positive reinforcement could be explained by the specific design of the study in which patients usually have to attend the clinic more often than usual. Alternatively, patients who are more engaged with their condition and treatment may be more willing to participate in a trial in which adherence is monitored. Consequently, patients may be more adherent upfront as compared to what is observed in a general population.

We performed a retrospective, cohort study among 182 patients who participated in the Home versus Office blood pressure Measurements: Reduction of Unnecessary treatment Study (HOMERUS) between 2001 and 2005. Pharmacy refill data were obtained from 1999 until 2010. Refill adherence to treatment was compared for the periods before, during, and after the HOMERUS trial. Persistence to medication was investigated for the period after termination of the trial.

The results showed that participation in a clinical trial significantly increased adherence to treatment. After the trial period, refill adherence decreased again to a level that did not differ from the adherence before the study. Except for adherence to trial medication, adherence to non-trial related drugs also increased as a consequence of trial participation. Participants classified as adherent (adherence >90%) were less likely to discontinue treatment compared to non-adherent participants in the period after termination of the trial.

The results of this study suggest that participants are more involved with their conditions and treatments when they participate in a clinical trial.

## Chapter 7

To date, several methods are available for measuring adherence to treatment. Though electronic monitoring of adherence is considered to be the gold standard, no method fulfils all requirements for valid adherence measurement.

In this study we investigated the feasibility of a recently developed 'smart blister' in clinical practice. The smart blister is an exact copy of the backside of a regular medication blister. This copy is provided with an electronic detection circuit and printed on an adhesive label (i.e. the smart blister). The smart blister uses conductive tracks that detect when (date and time) a pill is pushed out of the blister pack. This information is stored on a chip and can be transferred via the Near Field Communication interface to an internet accessible database.

To determine the feasibility of the smart blister we registered the functionality and the robustness of the smart blister. Functionality was determined by variables that could influence the interpretation and analysis of registered events. The robustness of the smart blister was determined by calculating the percentage of blisters that registered multiple events at exactly the same time as a consequence of breaking multiple conductive tracks. During a period of 60 days, 115 patients used 245 smart blisters. Functionality of the smart blister was adequate (72-100%). However, forty-two smart blisters (17%) registered multiple events at the same time as a consequence of breaking multiple conductive tracks. In general, participating pharmacists considered the smart blister suitable for implementation into daily routine. Participants who used the smart blister found pharmacist's involvement into patient's treatment a possible advantage.

We concluded that the smart blister is a promising method for adherence measurement. However, in order to produce robust and easy to use smart blisters the blister needs further improvement.

## Chapter 8

In this chapter we focussed on the availability of adherence data for the evaluation of a drug's efficacy and safety in the treatment of hypertension. Randomized controlled trials are crucial to the scientific evaluation of therapies, and are mandatory for drug approvals by Medicines Evaluation Boards (MEBs). In such trials, poor adherence can be a major threat for obtaining statistical power to detect intervention effects.

We searched the Dutch MEB database for all antihypertensive drugs approved between January 1, 2000 and March 2011. The drugs of interest consisted of new chemical entities and single pill combinations of two or more generic medicinal products or generic medicinal product(s) combined with branded drugs. Potentially relevant registration files were screened for clinical information regarding drugs' efficacy and safety profiles with respect to adherence data.

Our search identified 10 antihypertensive drugs that were approved for registration between January 1, 2000 and March 2011. In all clinical studies adherence was measured by pill count. When reported mean adherence was nearly perfect (>98%). In the majority of the trials, a history of non-adherence was an exclusion criterion for participation. Patients whose adherence level was below a minimal pre-defined level



were classified as protocol violators and were excluded from randomization, were excluded from the per protocol analysis, or could be withdrawn from further participation.

We concluded that a drug's efficacy and safety profile is not confounded by non-adherence. The excellent adherence rates observed in clinical trials for marketing authorization applications are a consequence of the specific study design of those trials. Including patients in clinical trials who represent a real-life setting should be made mandatory for pharmaceutical companies.

## Chapter 9

We discussed the conclusion with regard to the practical implications of measuring adherence to treatment, interpreting and generalizing adherence results, and implementing interventions strategies to improve adherence to treatment. In summary, the main implications of our research are the following:

- Health care workers should take notice of possible unrepresentative adherence results derived from clinical trials for their own population
- To improve the generalizability of trial derived adherence results, more patients who represent the general population should be included in clinical trials
- MEBs should take adherence results more into account when interpreting drugs' efficacy and safety.
- As long as there is a paucity in the implementation of new methods for adherence measurement, different measures should be combined to obtain more reliable adherence data
- Interventions for improving adherence to treatment should be evaluated in relation to patients' specific needs. Attention should be paid to patients' involvement and responsibility in their treatments.

Implications for further research were discussed. Future research should focus on the selection of (highly) adherent patients into clinical trials and its consequences on drugs' efficacy and safety in hypertension. In addition, more studies should be undertaken in which a representative sample of the population is included in the trial. Further research should elucidate whether comparative effectiveness research in which populations are investigated by exploring health databases is an effective strategy when poor adherence plays an important role and when selection bias limits the correct interpretation of trial derived results.

## Samenvatting



## Hoofdstuk 1

Hypertensie is een belangrijke risicofactor voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Het aantal patiënten met hypertensie wordt geschat op 1 miljard en zal de komende jaren verder stijgen. De laatste decennia is veel aandacht besteed aan de preventie en behandeling van hoge bloeddruk. Ondanks een toegenomen bewustzijn onder de bevolking en het beschikbaar zijn van effectieve bloeddrukverlagende geneesmiddelen is 30% van de Amerikanen zich niet bewust van het feit dat zij een hoge bloeddruk hebben en blijkt dat 30-50% van de patiënten met hypertensie geen adequate bloeddrukcontrole bereikt.

Een verminderde therapietrouw wordt verondersteld als belangrijke determinant voor het niet bereiken van voldoende bloeddrukdaling. Geschat wordt dat therapietrouw aan antihypertensiva varieert tussen de 20% en 90%. Daarnaast stopt ongeveer 50% van de patiënten met de behandeling binnen 1 jaar na start hiervan. Grote verschillen met betrekking tot therapietrouw worden gesignaleerd tussen de studies. Dit komt met name doordat de studies verschillen in opzet, in de methode waarmee therapietrouw wordt gemeten, in de duur van de studie, in de behandel-schema's die worden onderzocht en in de populatie die wordt onderzocht.

In de afgelopen decennia hebben veel studies de complexiteit van therapietrouw aan antihypertensiva onderzocht. Desondanks is nog relatief weinig onderzoek gedaan naar de methodologische aspecten van onderzoek naar therapietrouw en het effect van verschillende interventies op therapietrouw. In dit proefschrift richten we ons op deze twee aspecten en geven we suggesties voor nieuwe benaderingen voor het meten en verbeteren van therapietrouw.

## Hoofdstuk 2

In dit hoofdstuk hebben we de literatuur systematisch verzameld en beoordeeld. Primaire doelstelling van dit literatuuronderzoek was het identificeren van succesvolle interventies met als doel het verbeteren van de therapietrouw aan antihypertensiva. In het afgelopen decennium zijn verschillende literatuuroverzichten gepubliceerd waarin het effect van dergelijke interventies is onderzocht. Uit deze onderzoeken kan geconcludeerd worden dat het toepassen van succesvolle interventies in de praktijk beperkt is doordat de onderzochte interventies complex zijn. Daarnaast blijkt dat op het oog vergelijkbare interventies niet consistent effectief zijn.

In dit literatuuroverzicht hebben we getracht een onderverdeling te maken in de interventies door ze te categoriseren naar interventies die intentionele therapie-ontrouw beïnvloeden en interventies die niet-intentionele therapietrouw-ontrouw beïnvloeden. Barrières voor patiënten die ertoe leiden dat geneesmiddelen niet worden ingenomen leiden tot niet-intentionele therapie-ontrouw; vooringenomen

acties van patiënten om geneesmiddelen niet in te nemen worden beschouwd als intentionele therapieontrouw.

We includeerden 78 studies, waarvan 64 gerandomiseerde, gecontroleerde studies waren. Slechts 33 studies lieten een significante verbetering in therapietrouw zien. De verbetering die werd gezien in gerandomiseerde, gecontroleerde studies was 0.5 tot 62%. In niet-gerandomiseerde studies was de verbetering in therapietrouw 15 tot 17.2%. Interventies die zowel intentionele als niet-intentionele therapieontrouw aanpakten waren niet meer succesvol dan interventies die een van de twee aspecten onderzochten. Over het algemeen werden de interventies als complex beschouwd. Het combineren van educatie, zelf meten van de bloeddruk, beïnvloeding van perceptie over hypertensie en de behandeling hiervan waren de meest voorkomende interventies.

We concludeerden dat de huidige methoden om therapietrouw te bevorderen complex en niet consistent effectief zijn. Het categoriseren van de interventies naar intentionele en niet-intentionele aspecten lijkt niet geschikt te zijn om verder onderscheid te maken in effectiviteit van de verschillende interventies. In toekomstige studies dient aandacht besteed te worden aan de patiënt als individu zodat op basis van patiëntkarakteristieken een individueel interventieprogramma opgesteld kan worden.

### Hoofdstuk 3

In dit hoofdstuk onderzochten we het effect van het elektronisch meten van therapietrouw met behulp van de 'Medication Event Monitoring System' (MEMS) op het bereiken van bloeddrukcontrole. Vergeleken met andere methoden om therapietrouw te meten, heeft het gebruik van MEMS voor het meten van therapietrouw een aantal voordelen. Ten eerste kan gedetailleerde en accurate informatie verkregen worden. Ten tweede zijn er aanwijzingen dat het gebruik van MEMS de therapietrouw bevordert, waardoor het aantal geneesmiddelen dat een patiënt gebruikt en de bloeddruk dalen. Er is hieromtrent echter weinig bekend over de effecten op langere termijn.

We voerden een observationeel onderzoek uit onder 470 patiënten met hoge bloeddruk. Therapietrouw werd in 228 patiënten gemeten met behulp van zowel MEMS als door het tellen van pillen (de interventiegroep); in de overige 242 patiënten werd de therapietrouw alleen gemeten door het tellen van de pillen (de controlegroep). Patiënten werden gevolgd gedurende 1 jaar. Op basis van het tellen van de pillen werd geen verschil in therapietrouw gevonden tussen beide groepen. In beide groepen werd een vergelijkbare daling gezien in systolische en diastolische bloeddruk: 23/13 (interventiegroep) versus 22/12 (controlegroep) mm Hg. Het gebruik van MEMS had geen effect op het aantal wijzigingen in geneesmiddelen en het aantal gebruikte geneesmiddelen.

We concludeerden dat het gebruik van MEMS na 1 jaar niet tot een betere bloeddrukcontrole leidt, noch dat het leidt tot minder geneesmiddelengebruik en het aantal wijzigingen in geneesmiddelen.

## Hoofdstuk 4

We onderzochten het effect van zelf meten van de bloeddruk door patiënten op therapietrouw aan antihypertensiva. Het zelf meten van de bloeddruk zou de therapietrouw bevorderen, hetgeen verklaard kan worden door een grotere betrokkenheid van de patiënt bij de behandeling. Routinematige implementatie van zelfmetingen in de behandeling van hypertensie zou dan ook van toegevoegde waarde kunnen zijn in de behandeling.

In dit prospectieve, gerandomiseerde onderzoek werden 228 patiënten met hoge bloeddruk gerandomiseerd naar een groep patiënten die als aanvulling op ambulante bloeddrukmetingen zelfstandig de bloeddruk maten en een groep waarbij alleen ambulante bloeddrukmetingen plaatsvonden. De therapietrouw werd gedurende 1 jaar waarin 7 visites plaatsvonden gemeten met behulp van MEMS.

De mediane therapietrouw was in de zelfmetingen groep significant hoger dan in de groep waarbij alleen ambulante metingen werden verricht: 92.3% versus 90.9%. Het verschil was echter klein en klinisch niet relevant. We onderzochten ook of de therapietrouw varieerde tussen twee visites in. Hieruit bleek dat in de week voorafgaand aan een visite met de medisch specialist of huisarts de therapietrouw significant hoger was dan in de week na de visite. Het aankomende bezoek aan de arts fungeerde mogelijk als een belangrijke interventie om de therapietrouw te verhogen.

## Hoofdstuk 5

In hoofdstuk 3 evalueerden we een mogelijk voordeel van elektronische monitoring van de therapietrouw met behulp van MEMS. Het gebruik van MEMS kan leiden tot een verhoging van de therapietrouw, omdat patiënten op de hoogte zijn van de metingen die worden gedaan. Deze verhoging in therapietrouw kan vervolgens leiden tot een verbetering van de bloeddruk. Deze positieve beïnvloeding kan ook een nadeel zijn van MEMS metingen. De mogelijkheid bestaat dat patiënten dagelijks de MEMS container openen zonder dat ze er een tablet uithalen. Dit leidt er toe dat de therapietrouw adequaat lijkt, terwijl dit mogelijk niet wordt teruggezien in de bereikte bloeddruk. Daarnaast kunnen patiënten de MEMS container minder vaak openen, maar wel per opening meer tabletten uit de container halen. Deze tabletten zouden op een later moment ingenomen kunnen worden. Het gevolg hiervan is dat de therapietrouw laag is, terwijl mogelijk een adequate bloeddrukdaling wordt bereikt.

In dit observationele onderzoek vergeleken we van 228 patiënten MEMS data met gegevens over het tellen van pillen. Voor beide methoden werd een therapietrouw van 90% als voldoende beschouwd om te worden geclassificeerd als therapietrouw. Uiteindelijk werden 4 groepen gevormd: 1 groep die volgens beide methoden therapietrouw was, 2 groepen die volgens een van beide methoden therapietrouw was en 1 groep die volgens beide methoden niet-therapietrouw was.

Honderdenzeven (47%) patiënten werden volgens beide methoden geclassificeerd als therapietrouw; 33 (14%) patiënten werden volgens beide methoden geclassificeerd als niet-therapietrouw. Eenendertig (14%) patiënten waren therapietrouw volgens MEMS gegevens, maar niet volgens het tellen van pillen, terwijl 59 (25%) patiënten therapietrouw waren volgens het tellen van pillen, maar niet volgens de MEMS gegevens. Patiënten in alle vier de categorieën bereikten aan het einde van de studie een vergelijkbare bloeddrukdaling. De therapietrouw van patiënten die volgens beide methoden werden geclassificeerd als niet-therapietrouw was >80%. Dit suggereert dat een therapietrouw van ten minste 80% voldoende is om een effectieve bloeddrukdaling te bereiken. Desalniettemin, het tellen van pillen als methode om therapietrouw te meten naast het gebruik van elektronische metingen lijkt zinvol voor het inzichtelijk maken van een afwijkend innamegedrag.

## Hoofdstuk 6

Ondanks dat een verminderde therapietrouw beschouwd wordt als een belangrijke determinant voor een slechte bloeddrukcontrole, laten verschillende onderzoeken zien dat therapietrouw over het algemeen voldoende is bij patiënten die deelnemen aan een klinische studie. Het lijkt er dus op dat er een verschil bestaat tussen de therapietrouw bij patiënten in de eerste-lijn en bij patiënten die deelnemen aan een klinische studie. Dit verschil kan mogelijk verklaard worden doordat deelname aan een studie de therapietrouw verhoogt. Daarnaast bestaat de mogelijkheid dat patiënten die betrokken zijn bij de aandoening en behandeling meer geneigd zijn om deel te nemen aan een studie. Mogelijkerwijs is de therapietrouw van deze laatste categorie patiënten voor aanvang van de studie al hoger dan wat normaal gesproken gezien wordt in de eerste-lijns zorg.

We voerden een retrospectief, cohort onderzoek uit onder 182 patiënten die tussen 2001 en 2005 hadden deelgenomen aan de Home versus Office blood pressure Measurements: Reduction of Unnecessary treatment Study (HOMERUS) studie. Van deze patiënten werden bij de openbare apotheek over de periode 1999-2010 aflevergegevens van geneesmiddelen opgevraagd. Op basis van deze gegevens werd de therapietrouw berekend en vergeleken voor de perioden vóór, tijdens en na deelname aan de HOMERUS studie. Continuering van medicatie werd na einde van de klinische studie onderzocht.

Deelname aan een klinische studie verhoogde de therapietrouw significant. Na de studieperiode daalde de therapietrouw weer naar waardes vergelijkbaar aan de periode vóór de studie. De stijging in therapietrouw als gevolg van deelname aan de studie was ook zichtbaar voor geneesmiddelen die niet in studieverband waren voorgeschreven. Patiënten die werden geclassificeerd als niet-therapietrouw (<90%) hadden een grotere kans op het eerder stoppen met medicatie in de periode na beëindiging van de studie.

De resultaten van de studie suggereren dat deelnemers aan een studie meer betrokken zijn dan wel worden bij hun aandoening en de behandeling hiervan.

## Hoofdstuk 7

Op dit moment zijn verschillende methoden beschikbaar voor het meten van therapietrouw. Het elektronisch meten van therapietrouw wordt op dit moment beschouwd als de gouden standaard. Desalniettemin blijkt dat geen enkele methode voldoet aan alle eisen die gesteld worden aan een objectief meetinstrument.

In deze studie onderzochten we de bruikbaarheid van een recent ontwikkelde medicatieblisters, de 'smart blister', voor het elektronisch meten van de therapietrouw. De 'smart blister' is een exacte kopie van de achterkant van een reguliere medicatieblisters, waarop elektronische banen zijn geprint. De 'smart blister' is in staat om het moment (dag en tijd) van het doordrukken van een tablet door de blister te registreren. Deze informatie wordt in een chip opgeslagen en kan op ieder moment worden verstuurd naar een database op het internet.

De bruikbaarheid van de 'smart blister' werd gedefinieerd als representanten van de functionaliteit en de robuustheid van de blister. De functionaliteit werd bepaald door variabelen die de interpretatie en analyse van de geregistreerde data konden beïnvloeden. De robuustheid werd bepaald door het percentage van de blisters te berekenen waarbij op het exact hetzelfde moment meerdere registraties plaatsvonden. Bij het uitdrukken van de tablet uit de blister worden elektronische banen verbroken. De mogelijkheid bestaat dat meerdere banen tegelijkertijd worden verbroken. Dit leidt tot meerdere registraties op hetzelfde moment, terwijl slechts 1 tablet uit de blister is verwijderd.

Gedurende een gemiddelde periode van 60 dagen zijn door 115 patiënten 245 'smart blisters' gebruikt. De functionaliteit van de 'smart blister' was voldoende. De robuustheid was beperkt. Over het algemeen beschouwden de openbare apothekers de 'smart blister' als geschikt voor implementatie in de routinematige zorg. Patiënten beschouwden de intensievere begeleiding door de apotheker als mogelijk voordeel van de 'smart blister'.

We concludeerden dat de 'smart blister' een veelbelovende methode kan zijn voor het inzichtelijk maken van de therapietrouw. Echter, verdere ontwikkeling dient nog plaats te vinden.



## Hoofdstuk 8

In dit hoofdstuk is gekeken naar de beschikbaarheid van therapietrouwgegevens bij de beoordeling van de effectiviteit en veiligheid van antihypertensiva. Voordat een geneesmiddel in de handel gebracht mag worden moet het middel geregistreerd worden door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Het CBG beoordeelt of de voordelen van het gebruik aantoonbaar opwegen tegen de nadelen (effectiviteit – veiligheid balans). Gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken zijn noodzakelijk om deze balans inzichtelijk te maken. Een verminderde therapietrouw kan er echter toe leiden dat deze balans verstoord wordt.

We doorzochten de CBG database naar antihypertensiva, zowel nieuwe chemische entiteiten als combinatiepreparaten, geregistreerd tussen 1 januari 2000 en maart 2011. Registratiedossiers die in aanmerking kwamen voor inclusie werden onderzocht op klinische informatie betreffende effectiviteit en veiligheid en de rol van therapietrouw hierin.

De zoekactie leverde 10 registraties op van zowel nieuwe chemische entiteiten als combinatiepreparaten. In alle klinische studies die de registratiedossiers vormden werd therapietrouw gemeten met behulp van het tellen van pillen. Therapietrouw gegevens waren niet in alle onderzoeken beschikbaar. In de onderzoeken waarin therapietrouw wel was weergegeven was deze tenminste 98%. In de meerderheid van de studies werden patiënten met een verleden van verminderde therapietrouw geëxcludeerd voor deelname. Patiënten die gedurende de studie niet voldoende therapietrouw waren, werden geëxcludeerd voor randomisatie, werden geëxcludeerd voor de per-protocol analyse of mochten niet verder meer deelnemen aan de studie.

We concludeerden dat de effectiviteit en veiligheid van een nog te registreren geneesmiddel niet wordt beïnvloed door een verminderde therapietrouw. De hoge therapietrouw die geobserveerd werd in de klinische studies wordt veroorzaakt door de methodologie van de studies. Farmaceutische bedrijven zouden meer patiënten die de algehele populatie representeren moeten includeren.

## Hoofdstuk 9

We bespraken de conclusies met betrekking tot de praktische implicaties van het meten van therapietrouw, de interpretatie en generaliseerbaarheid van therapietrouwgegevens en de mogelijkheden om therapietrouw te verbeteren.

Samenvattend zijn de belangrijkste implicaties van ons onderzoek:

- Zorgverleners zouden zich goed moeten realiseren dat therapietrouwgegevens voortkomend uit klinische hypertensie studies mogelijk niet representatief zijn voor hun eigen populatie
- Om de generaliseerbaarheid van therapietrouwgegevens uit klinische hypertensie studies te verbeteren zou meer aandacht besteed moeten worden aan de inclusie van patiënten die representatief zijn voor de totale populatie
- Geneesmiddel registratieautoriteiten zouden bij het beoordelen van registratie-dossier van (nieuwe) antihypertensiva, therapietrouwgegevens meer in overweging moeten nemen bij de interpretatie van de effectiviteit en veiligheid van deze middelen
- Zolang nieuwe methoden om therapietrouw te meten nog niet geïmplementeerd zijn, zouden meerdere, bestaande meetmethodes gecombineerd moeten worden om een betrouwbaarder innamepatroon van een patiënt te kunnen krijgen
- Interventies voor het verbeteren van de therapietrouw zouden op individueel patiënt niveau geëvalueerd moeten worden, waarbij de betrokkenheid en verantwoordelijkheid van patiënten in hun eigen behandeling aandacht moet krijgen

Implicaties voor verder onderzoek werden besproken, waarbij vervolgonderzoek zich zou moeten richten op de selectie van patiënten die (zeer) therapietrouw zijn in klinische studies in relatie tot de effectiviteit en veiligheid van antihypertensiva. Daarnaast zou uit vervolgonderzoek moeten blijken dat de populatie die geïnccludeerd is ook daadwerkelijk representatief is voor de totale populatie. Verder onderzoek zou moeten uitwijzen of observationeel, cohort onderzoek waarbij gebruikt wordt gemaakt van databases beter geschikt is dan gecontroleerde, gerandomiseerde studies voor het inzichtelijk krijgen van de effectiviteit van geneesmiddelen in relatie tot de therapietrouw.

