

Patient compliance in hypertension from measurement to improvement

Citation for published version (APA):

Wetzels, G. E. C. (2006). *Patient compliance in hypertension from measurement to improvement*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20061130gw>

Document status and date:

Published: 01/01/2006

DOI:

[10.26481/dis.20061130gw](https://doi.org/10.26481/dis.20061130gw)

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:

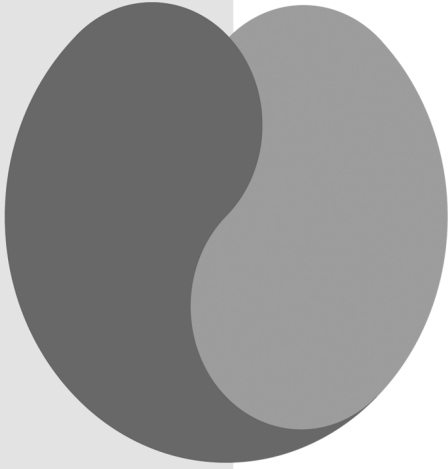
www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

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

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.



Summary
Samenvatting



Summary and conclusions

According to literature antihypertensive medication is often prescribed but only 50% of the patients in a general hypertensive population take their medication as prescribed. Lack of compliance is assumed to be an important contributor to treatment failure. Therefore, improving compliance with prescribed antihypertensive medication remains a major challenge to treating physicians.

The objective of this thesis was to considerably improve the management of hypertension by identifying and minimizing patient non-compliance with antihypertensive treatment. To this end, we performed a program of observational, interventional and economical research.

Electronic monitoring of compliance with antihypertensive medication

In *chapter 2*, we performed a systematic review that summarized and compared all recent studies in which electronic monitoring was used to determine compliance with antihypertensive medication. Thirty studies were identified. The included studies varied highly in methods to quantify compliance. Compliance was higher in once-daily regimens compared to twice-daily regimens. Proportions of patients with compliance $\leq 80\%$ were provided by only five studies and ranged from 9 to 37%. Studies with a monitoring period exceeding six months showed a distinct decrease in compliance over time. Studies on the association between achieved blood pressure and compliance gave inconsistent results. We concluded that convincing empirical evidence to support the hypothesis that poor compliance is an important explanation for inadequate blood pressure control, is lacking. Furthermore we concluded that there is a strong need for randomised trials that are designed to evaluate whether normalization of blood pressure occurs more often in patients who are monitored than in patients without monitoring. Such a finding would provide indirect evidence that lack of compliance is a cause of inadequate blood pressure control.

Electronic monitoring as a tool to improve compliance

In *chapter 3*, the results of a randomised controlled trial to evaluate whether electronic monitoring of compliance can be used as a tool to improve blood pressure control, are reported. 258 patients with hypertension despite use of antihypertensive medication were assigned to either (1) a usual care strategy, which involved immediate changes in prescribed medication, or (2) an experimental strategy in which compliance with antihypertensive medication was electronically monitored for eight weeks without medication changes.

At five months, 51% of the patients in the usual care group reached adequate blood pressure versus 54% in the experimental strategy. The percentages of drug additions and/or increases in dosage were however much higher in the usual care group compared to the experimental strategy.

It was demonstrated that electronic monitoring in comparison to usual care results in similar blood pressure control, but leads to less drug changes and drug use.

We concluded that electronic monitoring can be considered as an easy to use method to improve compliance and therefore blood pressure control.

In *chapter 4*, the long-term effects (12 months) of the successful intervention to improve compliance as discussed in chapter 3, are reported. It was concluded that 10 months after stopping with electronic monitoring of compliance, the percentage of patients with normalized blood pressure did not differ between the experimental and usual care strategy. This, in combination with the observation that the number of dose increases or addition of drugs since inclusion was higher in the usual care group, demonstrates that the effects of the intervention are still present at 12 months after inclusion. However, the results also seem to indicate that the effect of monitoring on blood pressure wanes over time.

In *chapter 5*, the cost effectiveness of our experimental strategy in which compliance with antihypertensive medication was electronically monitored, was determined in comparison to a usual care strategy. Outcome parameters included proportion patients with normalized blood pressure at five months and Quality Adjusted Life Years (QALYs). Costs were quantified from the healthcare and societal perspective. At five months 3.1% more patients had normalized blood pressure, and 0.003 more QALYs were generated in the experimental strategy. It was concluded that for a time horizon of 5 months a difference in both cost and effect could not be detected between a compliance improving program compared to usual care for hypertensive patients. However, since electronic monitoring costs are relatively low, and the probability of cost-effectiveness was reasonable, this adherence enhancing program may be a cost-effective intervention.

In *chapter 6*, a qualitative study using in-depth interviews with 17 hypertensive patients whose compliance was electronically monitored, is described. The main objective of this study was to examine the influence of electronic monitoring on medication intake and to gather information about the usefulness of the electronic monitor as a tool to improve the management of hypertension. Furthermore, general perceptions towards hypertension and antihypertensive drugs were examined.

It appeared that patients had ambivalent feelings about taking antihypertensive medication but balanced these feelings in favour of taking medication. Poor adherence often did not seem to be an active decision but merely a case of thoughtlessness and negligence. About half of the patients felt that they changed their medication behaviour during monitoring and by doing so, improved their compliance. None of the patients interviewed had negative feelings about their adherence being monitored.

Most patients considered electronic monitoring of their compliance as additional care and attention for their condition. Electronic monitoring was considered as a valuable tool in the management of hypertension.

Determinants of compliance and measuring instruments

In *chapter 7*, we aimed to develop a valid and reliable questionnaire for the assessment of compliance problems in patients who use antihypertensive drugs. Such instrument would be useful to select patients with certain barriers to take medication and to develop patient-centered interventions to improve adherence. The empirically developed questionnaire consisted of four scales: I: positive attitude towards health care and medication, II: lack of discipline, III: aversion towards medication, and IV: active coping with health problems. The internal consistency of the scales, expressed by Cronbach's alpha coefficient, and test-retest reliability of the questionnaire were both excellent. Convergent validity of the questionnaire was assessed by evaluating the association between sum scores on the identified subscales and three other adherence measures: 1) the Brief Medication Questionnaire (BMQ), 2) pharmacy refill records and 3) electronic monitoring. The sum scores on scales I and II, were associated with adherence according to the BMQ and sum scores on scale II were associated with electronic monitoring. No association between sum scores and the level of adherence as determined by pharmacy records could be demonstrated. We concluded that, although the questionnaire did not seem to predict actual compliance, it is a useful tool to address specific compliance problems and it can be used to develop patient-tailored interventions to improve compliance.

In *chapter 8*, we compared two methods to determine patient compliance with antihypertensive drugs namely 1) electronic monitoring, often considered as "gold standard" for compliance measurements, and 2) refill compliance, an often-used method based on pharmacy records. There was very little agreement between the two measures. Whereas refill compliance showed a large range of values, compliance as measured by electronic monitoring was high in almost all patients with estimates between 90% and 100%. Contrary to expectation, the percentage of poor compliers that could be identified using refill compliance data was much higher than the percentage of poor compliers according to electronic monitoring. We concluded that that a short-term electronic monitoring period with the patient being aware of electronic monitoring is probably insufficient to obtain valid compliance data and stated that that there is an urgent need for more studies that explore the effect of electronic monitoring on patient's compliance.

In *chapter 9*, the results of the studies are discussed. Furthermore implications for clinical practice, suggestions for further research and some future perspectives are given.

An important finding following from this thesis was that the percentage of patients that could be identified as poor complier by electronic monitoring is low in comparison with the general assumption that the percentage of inadequate compliers is 40-50%. These results are likely to be achieved through improved

compliance in the electronic monitoring group and therefore it was concluded that electronic monitoring itself improves compliance in our study population. Contrary to the assumption that electronic monitoring should be regarded as “gold standard” for compliance measurements, it is concluded that short-term electronic monitoring is more useful as a method to improve compliance than as an instrument to measure compliance. Electronic monitoring seems promising as a successful, easy to use (and cost-effective) intervention to improve compliance in contrary to other interventions that have been evaluated in randomised controlled trials.

Samenvatting en conclusies

Medicijnen tegen hoge bloeddruk (antihypertensiva), worden vaak voorgeschreven maar volgens schattingen slechts door 50% van de gebruikers volgens voorschrift ingenomen. Gebrek aan therapietrouw wordt beschouwd als een belangrijke oorzaak van onvoldoende behandelresultaat. Met de bevordering van de therapietrouw valt derhalve veel winst te behalen.

In dit proefschrift worden een aantal deelstudies gepresenteerd rondom het centrale thema “therapietrouw met antihypertensiva”. De studies betreffen zowel observationeel, interventieel als economisch onderzoek. De studies zijn uitgevoerd in de eerstelijns gezondheidszorg in samenwerking met apothekers en huisartsen.

Elektronische monitoring van de therapietrouw met antihypertensive medicatie

In *hoofdstuk 2* wordt een systematische review beschreven waarin een overzicht wordt gegeven van alle recente studies die elektronische monitoring met behulp van zogenaamde MEMS-potjes hebben gebruikt om de therapietrouw met antihypertensiva te bepalen. MEMS-potjes zijn pillenpotjes met een microchip in de deksel waarmee de datum en tijd van opening van het potje geregistreerd wordt. Uit deze studies blijkt dat er veel verschillende methoden worden gebruikt om therapietrouw zoals gemeten met MEMS-potjes, te kwantificeren. Hoewel in de literatuur vaak een afkappunt van 80% wordt gehanteerd om goede en slechte therapietrouw te onderscheiden, bleek dat slecht vijf van de dertig studies informatie geven over het percentage patiënten waarvan de therapietrouw lager dan 80% lag. Dit percentage varieerde van 9 tot 37%. De therapietrouw was beter bij patiënten die hun medicijnen eenmaal daags gebruikten ten opzichte van patiënten die tweemaal daags hun tabletten moesten slikken. In studies waarin de therapietrouw langer dan een half jaar gemeten werd, vond een afname van de therapietrouw plaats naarmate er langer gemeten werd. Studies waar de relatie tussen de mate van therapietrouw en de bloeddruk bepaald werd, lieten geen eenduidige resultaten zien. Naar aanleiding van de resultaten in de 30 studies werd geconcludeerd dat er weinig empirisch bewijs is voor de veel aangehaalde bewering dat slechte therapietrouw een belangrijke oorzaak is van een slechte bloeddrukregulatie. Verder kan worden gesteld dat het ontbreekt aan studies die specifiek zijn opgezet om te onderzoeken of normalisatie van de bloeddruk vaker voorkomt bij patiënten waarvan de bloeddruk gemonitord wordt in vergelijking met patiënt waarin dat niet gebeurt. Een dergelijke bevinding zou namelijk een indirect bewijs vormen dat gebrek aan therapietrouw inderdaad een belangrijke oorzaak is van een slechte bloeddrukregulatie.

Elektronische monitoring als middel om therapietrouw te verbeteren

In de *hoofdstukken 3 en 4* worden de resultaten beschreven van een studie die opgezet is om te onderzoeken of elektronische monitoring van de therapietrouw met behulp van MEMS-potjes gebruikt kan worden als interventie om de bloeddrukregulatie te verbeteren bij patiënten met een te hoge bloeddruk ondanks het gebruik van antihypertensiva. In deze studie werd een nieuwe interventie, bestaande uit twee maanden monitoring van de therapietrouw door middel van de MEMS-potjes waarna de patiënt feedback kreeg over zijn medicatiegebruik, vergeleken met de standaardbehandeling (aanpassing van de antihypertensive medicatie middels dosisverhoging, verandering van de medicatie en/of toevoeging van medicatie).

Na vijf maanden was het effect op de bloeddrukdaling in beide groepen vergelijkbaar (50% van de patiënten had een normale bloeddruk volgens de NHG-standaard), maar in de interventiegroep (de MEMS-groep) werd dit resultaat bereikt met veel minder medicijnen. Deze resultaten tonen aan elektronische monitoring van de therapietrouw even effectief is als medicatieaanpassing, maar leidt tot minder medicijngebruik. Geconcludeerd kan worden dat elektronische monitoring beschouwd kan worden als een eenvoudige methode om de therapietrouw, en daarmee de bloeddrukregulatie, te verbeteren.

In *hoofdstuk vier* wordt aangetoond dat na het stoppen van monitoring van de therapietrouw, het positieve effect op de bloeddruk gedurende langere tijd blijft bestaan. Tien maanden nadat gestopt was met monitoring bleek dat het percentage patiënten met een normale bloeddruk nog steeds ongeveer gelijk was in beide groepen. Bovendien was het medicijngebruik in de interventiegroep (de MEMS-groep) nog steeds lager. Wel bleek het positieve effect van monitoring op de bloeddrukregulatie geleidelijk minder werd.

In *hoofdstuk 5* wordt de kosten-effectiviteit beschreven van de interventie om de therapietrouw en daarmee de bloeddrukregulatie te verbeteren.

De kosten van de interventie werden berekend vanuit het perspectief van de gezondheidszorg en vanuit het maatschappelijk perspectief. Het maatschappelijk perspectief omvat alle kosten en gezondheidseffecten, het gezondheidszorg perspectief omvat alleen de directe ziekte-gerelateerde kosten en effecten. Opgemerkt dient te worden dat dit laatste perspectief waarschijnlijk het meest relevant is.

Vanuit het maatschappelijk perspectief word geconcludeerd dat, uitgaande van een tijdshorizon van vijf maanden, er geen verschil is tussen de interventiegroep en de controle groep wat betreft kosten en effectiviteit.

Vanuit het gezondheidszorg perspectief kan gesteld dat het inzetten van de monitors tot een besparing van de kosten van antihypertensiva van circa €100 per patiënt per jaar kan bedragen. Echter, gezien de prijs van de monitors is de vraag belangrijk of hergebruik van de monitors in verschillende patiënten is toegestaan.

Indien hergebruik niet is toegestaan dan zijn de interventie gerelateerde kosten van de elektronische monitoring en de standaardbehandeling hetzelfde, indien de kosten van de monitor (het MEMS-potje) zouden dalen tot circa €16.

Hoofdstuk 6 beschrijft een kwalitatief onderzoek bestaande uit diepte-interviews met 17 patiënten wiens bloeddruk verbeterde toen hun therapietrouw gemonitord werd. Doelstelling van dit onderzoek was om na te gaan in hoeverre het monitoren van therapietrouw het medicijngebruik beïnvloedt. Tevens werd informatie verzameld met betrekking tot de bruikbaarheid van de MEMS-potjes als interventie om de bloeddrukregulatie te verbeteren, vanuit het gezichtspunt van de patiënt.

Ondanks het feit dat de meeste patiënten ambivalente gevoelens hebben over het gebruik van antihypertensiva, blijkt dat de meeste patiënten er toch bewust voor kiezen om antihypertensiva te gebruiken om hun bloeddruk te reguleren. Gebrek aan therapietrouw was meestal het gevolg van onzorgvuldigheid en vergeetachtigheid en niet zozeer een bewuste keuze om de tabletten (af en toe) niet te nemen. Ongeveer de helft van de patiënten gaf aan dat ze hun medicatiegebruik aanpast hadden toen hun therapietrouw gemonitord werd. Geen van de patiënten had negatieve gevoelens over het feit dat hun therapietrouw gemonitord werd. In tegendeel, de meeste mensen ervoeren het monitoren van de therapietrouw als extra zorg en aandacht voor hun aandoening.

Determinanten van therapietrouw en meetinstrumenten

In *hoofdstuk 7* wordt een onderzoek beschreven naar de ontwikkeling en validering van een vragenlijst om mogelijke problemen rondom therapietrouw bij patiënten op te sporen. Een dergelijke vragenlijst zou in de klinische praktijk bruikbaar zijn om patiënten met een mogelijke slechte therapietrouw te selecteren en een specifieke interventie te ontwikkelen om de therapietrouw te verbeteren. De empirisch ontwikkelde vragenlijst bestaat uit vier domeinen of schalen te weten: I) een positieve houding ten opzichte van de gezondheidszorg en medicatie, II) gebrek aan discipline, III) aversie tegen het gebruik van medicatie en IV) “active coping” met gezondheidsproblemen. De interne consistentie van de schalen, uitgedrukt door de Cronbach’s alfa coëfficiënt, en de test-hertest betrouwbaarheid van de vragenlijst waren beide uitstekend.

De somscores van de individuele subschalen werden vergeleken met drie andere methoden om therapietrouw te meten namelijk: 1) de Brief Medication Questionnaire (BMQ), 2) Refill compliance (therapietrouw berekend op basis van apotheekgegevens) en 3) elektronische monitoring van de therapietrouw met behulp van MEMS-potjes. Het bleek dat de somscores van schaal I en II waren geassocieerd met de therapietrouw gemeten met de BMQ en dat schaal II tevens geassocieerd was met de uitkomsten van de elektronische monitoring. Er bestond geen verband tussen de somscores van de individuele schalen en refill compliance.

Hoewel de vragenlijst de daadwerkelijke mate van therapietrouw niet lijkt te voorspellen kan wel gesteld worden dat de vragenlijst een bruikbaar middel is om specifieke therapietrouwproblemen bij patiënten op te sporen. Bovendien kan de vragenlijst gebruikt worden om specifieke, patiëntgerichte interventies te ontwikkelen.

In *hoofdstuk 8*, worden twee methoden om therapietrouw te meten met elkaar vergeleken. Refill compliance wordt berekend met behulp van informatie van apothekers over prescripties voor antihypertensiva en uitgedrukt als percentage van de voorgeschreven doseringen die in een bepaalde periode door de patiënt zijn afgehaald. De methode werd vergeleken met elektronische monitoring met behulp van MEMS-potjes, de methode die momenteel beschouwd wordt als gouden standaard voor therapietrouwmetingen. Het blijkt dat er weinig overeenkomst is tussen beide methoden. De “refill compliance” liet een zeer grote spreiding zien terwijl de therapietrouw zoals gemeten met de MEMS-potjes bij alle patiënten tussen de 90 en 100% lag. De verwachting dat het aantal patiënten met een slechte therapietrouw dat geïdentificeerd kan worden met behulp van de MEMS-potjes hoger zou liggen dan wanneer uitgegaan wordt van apotheekgegevens, werd niet bevestigd.

Concluderend wordt gesteld dat een relatief korte monitoring periode (twee maanden) waarbij de patiënt weet dat hij gemonitord wordt, waarschijnlijk geen valide meetmethode is om de daadwerkelijke therapietrouw te bepalen. Verder werd geconstateerd dat studies die het effect van monitoring op de therapietrouw onderzoeken, noodzakelijk zijn.

In *hoofdstuk 9* worden de resultaten van alle deelstudies bediscussieerd. De implicaties van het onderzoek voor de dagelijkse klinische praktijk worden besproken en er worden suggesties voor verder onderzoek gegeven.

In de literatuur wordt aangenomen dat zo'n 40 tot 50% van de hypertensive patiënten onvoldoende therapietrouw is.

Een belangrijke conclusie van dit onderzoek is dan ook dat het percentage patiënten dat met behulp van elektronische monitoring geïdentificeerd kan worden als onvoldoende therapietrouw, veel lager ligt dan verwacht. Deze resultaten kunnen waarschijnlijk verklaard worden door een verbetering van de therapietrouw onder invloed van monitoring in onze onderzoeksgroep. In tegenstelling tot de veronderstelling dat het elektronisch monitoren van de therapietrouw de “gouden standaard” voor therapietrouwmetingen is, kan eerder gesteld worden dat elektronisch monitoren van de therapietrouw een eenvoudige methode is om de therapietrouw te verbeteren. De onderzoeksresultaten leveren nieuwe inzichten op die kunnen leiden tot nieuwe behandelingsmogelijkheden en preventiestrategieën. Ondanks het feit dat gebrek aan therapietrouw al jarenlang erkend wordt als een

belangrijke oorzaak van therapeutisch falen zijn er weinig succesvolle strategieën ontwikkeld om de therapietrouw te verbeteren.

De resultaten van dit proefschrift laten zien dat de bruikbaarheid van de elektronische monitors om de therapietrouw te verbeteren, veelbelovend is.