



Hoe therapietrouw bevorderen bij cardiovasculaire patiënten?

Referentie

Fuller RH, Perel P, Navarro-Ruan T, et al. Improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2018;104:1238-43. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312571

Duiding

Gert Laekeman, Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KULeuven

In Minerva bespreken we reeds een prospectieve studie waaruit bleek dat beperkte therapietrouw voor medicatie een negatieve impact heeft op het klinische resultaat van een behandeling en dat complexe strategieën tot verbetering van de therapietrouw niet consistent succesvol zijn (1,2). Verschillende interventies ter bevordering van de therapietrouw voor hypolipemiërende middelen leverden tegenstrijdige resultaten op wat betreft therapietrouw en LDL-cholesterolverlaging. Zo zorgden intensieve patiëntenzorg (vooral via schriftelijke of telefonische ‘reminders’) en vereenvoudiging van het medicatieschema of het inzetten van een ‘polypil’ voor een betere therapietrouw en een verlaging van LDL-cholesterol. Groepstraining, elektronische middelen of telefonische interventies hadden dan weer geen effect (3,4). Bij het correct uitvoeren van medicatieschema’s speelt de patiënt idealiter een actieve rol. Technische hulpmiddelen kunnen het goede gebruik van medicatie bevorderen, maar hierbij moeten we wel aandacht blijven hebben voor de privacy van de patiënt (5). Daling van de systolische bloeddruk werd gezien na een interventie door de apotheker om de therapietrouw te verhogen (6,7).

In de systematische review die we hier bespreken, vergeleek men het effect van verschillende interventies om therapietrouw te bevorderen, specifiek bij patiënten die cardiovasculaire medicatie gebruikten in het kader van secundaire preventie (8). Uit een bestaande systematische review van de Cochane Collaboration over therapietrouw selecteerden 3 auteurs, onafhankelijk van elkaar, gerandomiseerde, gecontroleerde studies bij patiënten met een voorgeschiedenis van een atherosclerotische cardiovasculaire aandoening (9). Men beperkte zich verder tot studies die het effect van therapietrouw bevorderende interventies, zowel op therapietrouw als op een klinische parameter onderzochten. Aanvullend werd met dezelfde inclusiecriteria systematisch gezocht in verschillende elektronische databanken zoals CENTRAL, MEDLINE, Embase, PsycINFO, CINAHL, Sociological Abstracts tot november 2016. Uiteindelijk selecteerde men 17 studies met een totaal van 17 448 patiënten, met een gemiddelde leeftijd tussen 54 en 68,8 jaar, waarvan 2 tot 37% vrouwen.

In 12 van de 17 studies stelde men een verbeterde therapietrouw vast. Omdat de gebruikte interventies en de definities voor therapietrouw tussen de studies onderling sterk verschilden, was pooling van de resultaten niet mogelijk. Wegens het hoge risico van performance- en detectiebias in de meeste studies kende men aan het effect op therapietrouw een matige GRADE toe. Drie studies toonden een positief effect zowel op therapietrouw als op klinische uitkomsten:

- in één studie (10) ontvingen de patiënten in de interventiegroep na ontslag uit het ziekenhuis voor een acuut myocardinfarct gedurende 8 weken een sms-berichtje als herinnering voor de volgende geneesmiddeleninname; in vergelijking met de controlegroep (standaardzorg) nam het percentage patiënten met een hoge therapietrouw toe (13% versus 65%) en bleek ook de hartfunctie statistisch significant beter te zijn
- in een tweede studie (11) verhoogde een combinatiepil van acetylsalicylzuur, lisinopril en simvastatine de kans op een hoge therapietrouw (86% versus 65% met klassieke therapie) en daalde hiermee ook de bloeddruk (systolische bloeddruk -2,6 mmHg met 95% BI van -4,0 tot -1,1 mmHg) en de LDL-cholesterol (-4,2 mg/dl met 95% BI van -6,6 tot -1,9 mg/dl)
- in een derde studie (12) leidde het inzetten van gezondheidswerkers tot een hoge therapietrouw bij 97% van de patiënten versus bij 92% in de controlegroep, wat ook een significante positieve invloed had op de systolische bloeddruk (124,4 (SD 13,5) versus 128,0 (SD 15,9); $p=0,002$) en de BMI (24,4 (SD 3,7) kg/m^2 versus 25,0 (SD 3,8) kg/m^2 ; $p<0,0001$).

Deze 3 studies vertoonden een sterk risico van bias voor blinding van patiënten en/of behandelaars en/of effectbeoordelaars. Het is niet duidelijk hoe lang de interventies duurden. Er kon geen invloed op cardiovasculaire gebeurtenissen vastgesteld worden maar mogelijk is dit te wijten aan een tekort van power of een beperkte follow-

up. In 2 van de 3 studies is het duidelijk dat men de therapietrouw voor verschillende geneesmiddelen evalueerde. Dat is belangrijk omdat het voor het slagen van secundaire preventie belangrijk is dat alle cardiovasculaire geneesmiddelen trouw worden gebruikt. Therapietrouw voor cardiovasculaire geneesmiddelen kan na 18 maanden immers minder dan 50% bedragen (13).

Na de publicatie van deze systematische review zijn er nog veel studies over therapietrouw bij cardiovasculaire patiënten verricht. Een studie uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk (n=238) en in Tsjechië (n=93) gaf instructies aan therapie-ontrouwe patiënten op basis van urine- en serumanalyse met vloeistofchromatografie en tandem massaspectrometrie. Deze interventie verbeterde de therapietrouw en deed zowel de systolische als de diastolische bloeddruk statistisch significant dalen (14). Het is echter de vraag in hoeverre dergelijke interventie in de praktijk haalbaar is. Aanpassen van het medicatieschema lijkt in dit opzicht eenvoudiger. Het Engels jargon heeft het hier over *administration timing simplification protocol* (ATSP). In een vergelijkend onderzoek bij 210 ambulante patiënten zag men dat de therapietrouw verhoogde wanneer alle medicatie zoveel mogelijk onmiddellijk 's morgens na de maaltijd werd ingenomen in plaats van 30 minuten na de maaltijd en daarna gespreid van 's morgens tot 's avonds. Alleen in de interventiegroep daalden serumcholesterolspiegels significant en deze daling was gecorreleerd met de therapietrouw (15). Een andere studie toonde het nut van het samengaan van elektronische hulpmiddelen en ondersteuning door apothekers, die via de medicatiehistoriek therapietrouw kunnen opvolgen (16). Een complexere interventie bij Koreaanse hypertensiepatiënten (n=2 685) resulteerde in een verbeterde therapietrouw. Hierbij ging het om een globale aanpak: behandeling van de aandoening, patiënteducatie, alerteren voor inname van medicatie en verminderen van de kostprijs van antihypertensiva. Het afleveren van medicatie steeg met ongeveer 10% in de interventieregio (17). Hier rijst echter ook de vraag of een dergelijke globale aanpak vol te houden is. De combinatie van een gepersonaliseerde website en persoonlijke begeleiding van verpleegkundigen bleek de therapietrouw niet te verhogen ten opzichte van gewone zorg. Mogelijks was dat het gevolg van het feit dat de therapietrouw reeds hoog was (93% in de controlegroep) (18).

Besluit

In deze narratieve systematische review toonden 3 RCT's met korte follow-up en hoog risico van bias voor verschillende domeinen een effect van therapietrouw bevorderende interventies, zowel op therapietrouw als op klinische uitkomsten, bij patiënten met een atherosclerotische cardiovasculaire voorgeschiedenis. Het ging om een sms-berichtje dat moest herinneren aan het volgende moment van geneesmiddeleninname, een vaste combinatie van meerdere geneesmiddelen in één pil en een opvolging door professionele gezondheidswerkers.

Voor de praktijk

Praktische haalbaarheid is een belangrijke factor bij het plannen van therapietrouwbevorderende interventies. Wanneer het gaat om cardiovasculaire risicopatiënten, dient men zich te richten op alle cardiovasculaire geneesmiddelen die de patiënt moet innemen. Het is tevens belangrijk oog te hebben voor de financiële haalbaarheid en de duurzaamheid van een initiatief. De hoger beschreven studie wijst op het nut van een sms-berichtje, een vaste combinatie van geneesmiddelen en een opvolging door professionele gezondheidswerkers. Recentere studies toonden ook het nut van vereenvoudigde medicatieschema's en het natrekken van de medicatiehistoriek door de apotheker tijdens de aflevering van medicatie. Wetende dat het vergeten innemen van medicatie occasioneel zal blijven gebeuren, moeten we misschien ook de vraag stellen naar 'vergevingsgesindheid van medicatie': welk cardiovasculair geneesmiddel 'mag' als eens vergeten worden en welk absoluut niet? Om deze vraag te beantwoorden is kennis van farmacokinetische parameters belangrijk.

Referenties

1. De Cort P, Laurys I. Antihypertensiva: invloed van therapietrouw op morbiditeit. Minerva bondig 28/04/2011.
2. Mazzaglia G, Ambrosioni E, Alacqua M, et al. Adherence to antihypertensive medications and cardiovascular morbidity among newly diagnosed hypertensive patients. *Circulation* 2009;120:1598-605. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.830299
3. Laekeman G. Handen in elkaar voor trouw gebruik van hypolipemiërende middelen. Minerva bondig 15/10/2017.
4. van Driel ML, Morledge MD, Ulep R, et al. Interventions to improve adherence to lipid-lowering medication. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD004371.pub4
5. Laekeman G. Therapietrouw: mens en techniek. [Editoriaal] *Minerva* 2016;15(6):134-5.
6. Laekeman G. Apothekers die therapietrouw voor antihypertensiva bevorderen: een gemengd resultaat. *Minerva bondig* 15/10/2015.

7. Stewart K, George J, Mc Namara KP, et al. A multifaceted pharmacist intervention to improve antihypertensive adherence: a cluster-randomized, controlled clinical trial (HAPPY trial). *J Clin Pharm Ther* 2014;39:527-34. DOI: 10.1111/jcpt.12185
8. Fuller RH, Perel P, Navarro-Ruan T, et al. Improving medication adherence in patients with cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2018;104:1238-43. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-312571
9. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD000011.pub4
10. Khonsari S, Subramanian P, Chinna K, et al. Effect of a reminder system using an automated short message service on medication adherence following acute coronary syndrome. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2015;14:170-9. DOI: 10.1177/1474515114521910
11. Thom S, Poulter N, Field J, et al; UMPIRE Collaborative Group. Effects of a fixed-dose combination strategy on adherence and risk factors in patients with or at high risk of CVD: the UMPIRE randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:918-29. DOI: 10.1001/jama.2013.277064. Erratum in: *JAMA* 2013;310:1507.
12. Xavier D, Gupta R, Kamath D, et al. Community health worker-based intervention for adherence to drugs and lifestyle change after acute coronary syndrome: a multicentre, open, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:244-53. DOI: 10.1016/S2213-8587(15)00480-5
13. Laliberté F, Nelson WW, Lefebvre P, et al. Impact of daily dosing frequency on adherence to chronic medications among nonvalvular atrial fibrillation patients. *Adv Ther* 2012;29:675-90. DOI: 10.1007/s12325-012-0040-x
14. Gupta P, Patel P, Štrauch B. Biochemical screening for nonadherence is associated with blood pressure reduction and improvement in adherence. *Hypertension* 2017;70:1042-8. DOI: 10.1161/HYPRTENSIONAHA.117.09631
15. Jung SH, Lee OS, Kim HS, et al. Medication adherence improvement by using administration timing simplification protocol (ATSP) in cardiovascular disease patients. *J Atheroscler Thromb* 2017;24:841-52. DOI: 10.5551/jat.36335
16. Talmor G, Nguyen B, Keibel A, et al. Use of software applications to improve medication adherence and achieve more integrated disease management in heart failure. *Trends Cardiovasc Med* 2018;28:483-8. DOI: 10.1016/j.tcm.2018.04.001
17. Son K-J, Son H-R, Park B, et al. Medication adherence for elderly patients with hypertension in Korea. *Int J Environ Res Public Health* 2019;16:pii:E721. DOI: 10.3390/ijerph16050721
18. Sieben A, van Onzenoort HA, van Dulmen S, et al. A nurse-based intervention for improving medication adherence in cardiovascular patients: an evaluation of a randomized controlled trial. *Patient Prefer Adherence* 2019;13:837-52. DOI: 10.2147/PPA.S197481