

*Apotheker stimuleert correct gebruik lisdiuretica bij patiënten met hartfalen*

# Begeleiding verbetert therapietrouw

Marcel L. Bouvy, *Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht; SIR, instituut voor farmaceutisch praktijkonderzoek, Leiden*

Eibert R. Heerdink, *Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht*

John Urquhart, *Vakgroep Epidemiologie, Universiteit Maastricht*

Diederick E. Grobbee, *Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Onderzoek, Universitair Medisch Centrum Utrecht*

Arno W. Hoes, *Julius Centrum voor Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Onderzoek, Universitair Medisch Centrum Utrecht*

Hubert G.M. Leufkens, *Disciplinegroep Farmaco-epidemiologie & Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Utrecht*



*Het apotheekeam kan hartpatiënten helpen hun geneesmiddelen tijdig in te nemen.*

*Therapieontrouw wordt beschouwd als een belangrijke oorzaak van onnodige morbiditeit en hospitalisatie bij patiënten met hartfalen. Een interventie door de openbare apotheker bleek de therapietrouw bij deze patiënten te vergroten, zelfs bij degenen die al therapietrouw waren.*

### Kernpunten

- De therapietrouw met lisdiuretica was beter dan verwacht.
- Openbare apothekers kunnen de therapietrouw bij patiënten met hartfalen verbeteren.

**H**oewel de sterfte ten gevolge van ischemische hartziekten en beroertes afneemt, stijgt de prevalentie van hartfalen snel [1]. Hartfalen is een belangrijke oorzaak van (herhaalde) ziekenhuisopnamen [2]. Als gevolg hiervan zijn de kosten van de gezondheidszorg voor hartfalen in de geïndustrialiseerde wereld de afgelopen jaren flink toegenomen [3].

Therapieontrouw, vooral ten gevolge van onvoldoende kennis over de aandoening en de behandeling, wordt gezien als een belangrijke oorzaak van onnodige morbiditeit en hospitalisatie bij patiënten met hartfalen [4, 5]. Het overslaan van vooral lisdiuretica, zelfs gedurende relatief korte perioden van twee tot drie dagen, kan al aanleiding geven tot verslechtering van het ziektebeeld en zelfs ziekenhuisopname [6].

Uit interviews met 22 ouderen met hartfalen bleek dat tien van hen de naam en de dosering van de gebruikte medicatie niet kenden en zes patiënten zich overduidelijk niet aan het voorschrift hielden [7]. In eerder onderzoek werd een tweevoudig verhoogd risico gevonden op rehospitalisatie bij patiënten met hartfalen die hun medicatie onregelmatig ophaalden in de apotheek [8].

In verschillende onderzoeken is geprobeerd de prognose van patiënten met hartfalen te verbeteren door een alomvattende, multidisciplinaire benadering [9-14]. Hoewel wordt aangenomen dat verbetering van de therapietrouw een van de effecten van deze programma's was, werd de werkelijke therapietrouw zelden gemeten. Wanneer de therapietrouw wel werd gemeten, werden minder geschikte methoden gebruikt. In twee onderzoeken waarbij de therapietrouw werd gemeten door de overgebleven tabletten te tellen, werd een verbetering van de therapietrouw gevonden in de

---

*Verbetering van therapietrouw  
is vaak verondersteld, maar de  
werkelijke therapietrouw werd zelden gemeten*

---

interventiegroep [15, 16]. Slechts één onderzoek maakte gebruik van het geavanceerdere Medication Event Monitoring System (MEMS®) om de therapietrouw te meten. Dit onderzoek betrof echter een relatief kleine groep van vijftig patiënten met slechts twee maanden follow-up [17].

Speciale hartfalen-verpleegkundigen zijn de spil in de meeste onderzoeken die zijn gericht op verbetering van de prognose van patiënten met hartfalen [9, 11-14, 18]. In een aantal onderzoeken is ook de apotheker betrokken bij de multidisciplinaire interventie [14, 15, 19]. Hoewel enkele kleine onderzoeken de mogelijke zelfstandige rol van de apotheker onderzochten, was de methode waarop de therapietrouw werd gemeten niet adequaat. Bovendien werd de interventie uitgevoerd door speciaal hiervoor opgeleide project- of ziekenhuis-apothekers [15, 20, 21]. Wij wilden het effect van een interventie door de openbare apotheker op de therapietrouw bij patiënten met hartfalen meten. In een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek namen zeven ziekenhuizen en 79 apothekers deel.

## Methoden

### SELECTIECRITERIA

Alleen patiënten die behandeld werden met lisdiuretica kwamen in aanmerking voor inclusie in het onderzoek. De patiënten moesten of voor hartfalen zijn opgenomen in een van de deelnemende ziekenhuizen of een speciale hartfalenpolikliniek bezoeken. De diagnose hartfalen werd gevalideerd aan de hand van de ziekenhuisstatus met onder andere beeldvormende diagnostiek. Patiënten met ernstige psychiatrische problemen en/of dementie, patiënten die zijn opgenomen in een verpleeghuis of anderszins niet

zelfstandig hun geneesmiddelen gebruiken (bijvoorbeeld omdat deze worden uitgevuld door familie of wijkverpleging) en patiënten met een levensverwachting van minder dan drie maanden, kwamen niet in aanmerking voor deelname.

### INTERVENTIEPROGRAMMA EN CONTROLEGROEP

De patiënten werden in het ziekenhuis gevraagd of zij wilden deelnemen aan het onderzoek. Wanneer een patiënt schriftelijk toestemming had gegeven, werden de onderzoekers ingelicht. Hierna werden de patiënten gerandomiseerd (met een via de computer gegenereerde randomisatielijst) in een interventie- en een controle-groep en werden de apotheek en de huisarts van de patiënt ingelicht over de deelname van de patiënt aan het onderzoek. De apothekers werden bezocht, waarbij kort werd uitgelegd wat van hen verwacht werd.

De interventie bestond uit een gestructureerd interview bij het eerste bezoek van de patiënt aan de apotheek na inclusie in het onderzoek. Indien nodig bezocht de apotheek de patiënt thuis. Aan de hand van een medicatie-uitdraai werden besproken het →

Bouvy ML, Heerdink ER, Urquhart J, Grobbee DE, Hoes AW, Leuffkens HGM. Begeleiding verbetert therapietrouw. Apotheker stimuleert correct gebruik lisdiuretica bij patiënten met hartfalen. *Pharm Weekbl* 2003;138(41):1432-1439.

#### Keywords

Diuretics  
Patient compliance  
Pharmacies, community

#### Abstract

Guidance improves compliance. Pharmacist stimulates proper use of loop diuretics in patient with heart failure  
*Objective.* To determine the effect of a pharmacist-led intervention on medication compliance in patients with heart failure. *Design.* Randomised controlled trial. *Setting.* 7 hospitals and 79 pharmacies in The Netherlands. *Participants.* Patients with heart failure (predominantly NYHA II and III) treated with loop diuretics, presenting to a cardiology outpatient clinic or admitted to hospital. *Intervention.* Patients in the intervention group received monthly consultations from their community pharmacist during a 6-month period. Patients in the control group received usual care. *Main outcome measures.* Primary endpoint was medication compliance, assessed with a Medication Event Monitoring System (MEMS®), an electronic pill bottle that registers time of opening. Secondary endpoints were the number of re-hospitalisations and mortality. *Results.* 152 patients were randomised: 74 patients to the intervention group and 78 patients to the usual care group. Over the 6-month study period, patients in the intervention group had 140/7656 days without use of loop diuretics compared to 337/6196 days in the usual care group (relative risk 0.33 [CI 95% 0.24-0.38]). Two consecutive days of non-dosing occurred on 18/7656 days in the intervention group compared to 46/6196 days in the usual care group (relative risk 0.32 [CI 95% 0.19-0.55]). There were no significant differences in re-hospitalisations and mortality. *Conclusion.* A pharmacy-led intervention can improve medication compliance in patients with moderate to severe heart failure, even in those with relatively high compliance. Future interventions should also focus at less compliant patients.

Correspondentie kan worden gericht aan dr. Marcel L. Bouvy, SIR, instituut voor farmaceutisch praktijkonderzoek, T. Mansholtstraat 5b, 2331 JE Leiden, e-mail sir@stevenshof.nl.

geneesmiddelengebruik, de mogelijke redenen voor therapieontrouw – zoals bijwerkingen – en problemen met het inpassen van de medicatie in de dagelijkse gang van zaken. Dit alles met als doel de therapietrouw te bevorderen. De apotheker stuurde een kort verslag van het eerste gesprek met de patiënt aan de huisarts. De apothekers bleven gedurende zes maanden elke maand contact houden met de patiënt, de vervolcontacten konden naar inzicht van de apotheker telefonisch, in de apotheek of bij de patiënt thuis plaatsvinden.

De patiënten in de controlegroep kregen niet een gestructureerd interview en geen maandelijkse follow-up.

#### METING VAN DE THERAPIETROUW

Alle patiënten kregen hun lisdiuretica gedurende zes maanden verstrekt in een zogenaamde MEMS, een potje met in de deksel een geheugenchip die het moment van openen elektronisch vastlegt. Het MEMS werd gevuld door de eigen apotheek van de patiënt. Na zes maanden werden de MEMS-en ingenomen door de apotheek en ingestuurd voor analyse. De patiënt werd tevens verzocht een vragenlijst in te vullen over het

gebruik van dit MEMS. De patiënten die de diuretica op wisselende tijdstippen innamen, werden niet beschouwd als therapieontrouw. Alleen de dagen waarop de patiënt geen diureticum gebruikte terwijl dit wel de bedoeling was, werden geteld. Wanneer patiënten tijdelijk geen diureticum hoefden te gebruiken op advies van de arts, werd dit evenmin beschouwd als therapieontrouw.

#### AANVULLENDE GEGEVENS

Van alle patiënten werd de ziekenhuisstatus gelicht om de diagnose hartfalen te valideren en om de basis-karakteristieken, het aantal heropnamen en de sterfte-gegevens van de patiënten te verzamelen. Gegevens over sterfte, ziekenhuis en verpleeghuisopnamen werden ook verzameld via de huisarts van de patiënt. De apothekers leverden medicatiehistories aan.

#### EINDPUNTEN

Het primaire eindpunt van het onderzoek was de therapietrouw gedurende het gebruik van het MEMS. Therapieontrouw werd uitgedrukt als het aantal dagen zonder gebruik van een lisdiureticum terwijl de patiënt dit wel had moeten gebruiken. Spreiding van het genees-middelengebruik over de dag werd niet gezien als therapieontrouw, aangezien sommige patiënten de inname van een diureticum aanpassen aan hun

*Patiënten die de diuretica  
op wisselende tijdstippen innamen,  
werden niet beschouwd als therapieontrouw*

dagelijkse bezigheden. Perioden met twee of meer opeenvolgende dagen zonder geneesmiddelengebruik werden apart vastgelegd. Het percentage dagen waarop het MEMS daadwerkelijk is geopend, is berekend en binomiale vergelijkingen zijn gemaakt op twee afkappunten (80% en 95%). Secundaire eindpunten waren het aantal ziekenhuisopnamen en de sterfte.

#### ONDERZOEKSGROOTTE

Voor het primaire eindpunt werd uitgegaan van de therapietrouw zoals die door Rich e.a. was gevonden [16]. Uitgaande van een verwacht verschil in therapie-trouw tussen de interventie- en de controlegroep van 6,8% en gebruikmakend van een t-toets met een standaarddeviatie van de therapietrouw van 15% moesten we voor een power van 80% en een betrouw-baarheidsinterval van 95% (BI<sub>95</sub>) 76 patiënten in beide armen van het onderzoek insluiten.

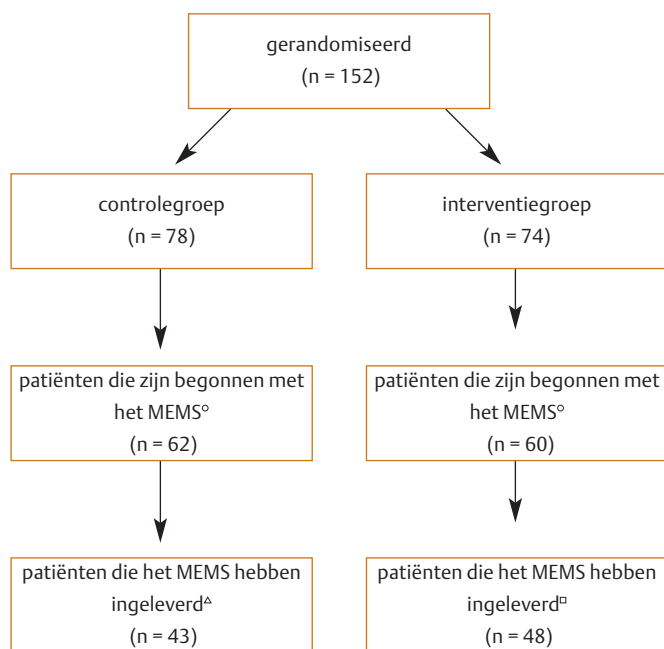
#### GEGEVENSANALYSE

Relatieve risico's, uitgedrukt als *rate ratios*, met BI<sub>95</sub> werden gebruikt om het aantal dagen zonder medicatie in de interventie- en de controlegroep met elkaar te vergelijken. Verder werd de cumulatieve incidentie van sterfte en heropnamen vergeleken. Multivariate logistische regressie werd toegepast om te corrigeren voor mogelijke verschillen (ondanks randomisatie) in

**Figuur 1**

#### STROOMDIAGRAM VAN HET ONDERZOEK

Patiënten met hartfalen met een ziekenhuisopname of patiënten die een hartfalenpolikliniek bezoeken



° Patiënten kregen geen MEMS vanwege de volgende redenen: de patiënt zag bij nader inzien af van deelname aan onderzoek (14), de apotheek werkte niet mee (6), de patiënt werd alsnog opgenomen in een verpleeghuis (1), de patiënt gebruikte al een medicatiecassette (9).

^ MEMS-en werden niet ingeleverd vanwege de volgende redenen: de patiënt is overleden (10), de patiënt was het MEMS kwijtgeraakt (9).

□ MEMS-en werden niet ingeleverd vanwege de volgende redenen: de patiënt is overleden (9), de patiënt was het MEMS kwijtgeraakt (3).

prognostische factoren tussen de interventie en controlegroep.

De analyse van de therapietrouw werd gedaan bij de patiënten van wie MEMS-gegevens beschikbaar waren. De overige analyses werden gedaan op basis van *intention to treat*. Er werd gebruikgemaakt van SPSS-software (SPSS for Windows, versie 10.0).

#### ETHIEK

De medisch-ethische commissies van het Universitair Medisch Centrum Utrecht en de zes regionale Utrechtse ziekenhuizen hebben het onderzoeksprotocol goedgekeurd.

#### Resultaten

In totaal namen 79 apotheken deel aan het onderzoek. Van de 152 ingesloten patiënten werden er 78 gerandomiseerd naar de controlegroep en 74 naar de interventiegroep (figuur 1). De patiënten waren overwegend mannen met matig tot ernstig hartfalen (NYHA-klassen 2 en 3). De comorbiditeit en de comedicaatie in beide groepen waren vergelijkbaar. Er waren evenmin verschillen in type, dagdosering en innameschema van de lisdiuretica (tabel 1).

#### THERAPIETROUW

In de figuren 2 en 3 worden voorbeelden van MEMS-gegevens van twee verschillende patiënten gegeven. De gemiddelde duur van het gebruik van het MEMS was 143,6 dagen in de controlegroep en 163,3 dagen in de interventiegroep. De patiënten in de interventiegroep hadden 140/7656 dagen zonder lisdiuretica, die in de controlegroep 337/6196 dagen [relatief risico 0,33 (BI95 0,24-0,38)]. Een duur van twee opeenvolgende dagen zonder gebruik van diuretica werd waargenomen gedurende 18/7656 dagen in de interventiegroep en 46/6196 dagen in de controlegroep [relatief risico 0,32 (BI95 0,19-0,55)] (tabel 2). Multivariate logistische regressie (model met leeftijd, geslacht, NYHA-klasse, comorbiditeit en bezoek aan hartfalenpolikliniek) om te corrigeren voor kleine verschillen in basiskennmerken van de interventie- en de controlegroep leidde niet tot veranderingen in de resultaten.

#### MORBIDITEIT EN MORTALITEIT

Gedurende de zes maanden *follow-up* overleden 26 patiënten en werden 64 patiënten opnieuw in het ziekenhuis opgenomen. Na zes maanden was 25,7% van de patiënten in de interventiegroep en 24,4% in de controlegroep of opgenomen voor hartfalen of overleden ( $p > 0,05$ ) (tabel 3).

#### Beschouwing

Dit onderzoek laat zien dat een interventie door de openbare apotheek de therapietrouw met diuretica bij patiënten met matig tot ernstig hartfalen verbetert. Ook na multivariate analyse bleef de interventie de enige determinant die was geassocieerd met een hogere therapietrouw. Wanneer de therapietrouw wordt uitgedrukt als een percentage van het totale aantal dagen per patiënt dat de medicatie is ingenomen, dan blijkt →

Tabel 1

#### BASISKARAKTERISTIEKEN VAN ALLE PATIËNTEN

	Interventiegroep <sup>o</sup> (n = 74)	Controlegroep <sup>o</sup> (n = 78)
Leeftijd (jaar)	69,1 ± 10,2	70,2 ± 11,2
Man	53 (72)	47 (60)
<b>NYHA-klasse<sup>Δ</sup></b>		
1	6 (9)	7 (11)
2	22 (34)	33 (50)
3	33 (51)	24 (36)
4	4 (6)	2 (3)
Aantal jaren na de diagnose of hartfalen	2,1 ± 2,5	2,1 ± 2,6
<b>Comorbiditeit</b>		
Hartinfarct	42 (57)	39 (50)
Hypertensie	26 (35)	35 (45)
Ritmestoornissen	36 (49)	46 (59)
Nierinsufficiëntie	10 (14)	9 (11)
Diabetes	20 (27)	23 (30)
COPD	13 (18)	16 (21)
<b>Klinische chemie</b>		
Creatinine (μmol/l)	124 ± 39	136 ± 64
Natrium (mmol/l)	140 ± 3	140 ± 4
Kalium (mmol/l)	4,3 ± 0,5	4,3 ± 0,5
Hemoglobine (mmol/l)	8,3 ± 0,9	8,1 ± 1,2
Quetelet-index	26 ± 4	26 ± 5
Systolische bloeddruk [kPa (mmHg)]	16,5 ± 3,1 (124 ± 23)	16,5 ± 3 (124 ± 22)
Diastolische bloeddruk [kPa (mmHg)]	9,7 ± 1,5 (73 ± 11)	10,1 ± 1,7 (76,1 ± 13)
<b>Cardiovasculaire medicatie bij inclusie</b>		
ACE-remmer	50 (68)	48 (62)
Acetylsalicylzuur of anticoagulans	65 (88)	64 (82)
Angiotensine-II-antagonist	14 (19)	12 (15)
Anti-arrhythmicum	12 (16)	6 (8)
Bètablokker	27 (37)	33 (42)
Calciumantagonist	6 (8)	6 (8)
Cholesterolverlagend middel	22 (30)	16 (21)
Digoxine	37 (50)	33 (42)
Langwerkend nitraat	31 (42)	30 (39)
Spiroonolacton	28 (38)	25 (32)
<b>Type lisdiureticum</b>		
Furosemide	54 (73)	54 (69)
Bumetanide	20 (27)	24 (31)
Gemiddelde PDD <sup>□</sup>	2,9	3,3
<b>Innameschema bij inclusie</b>		
Eenmaal daags	43 (58)	44 (56)
Tweemaal daags	25 (34)	31 (40)
> tweemaal daags	6 (8)	3 (4)

<sup>o</sup> Alle waarden zijn getallen (percentages) ± SD.

<sup>Δ</sup> Gegevens over de NYHA-klasse ontbraken bij 21 patiënten.

<sup>□</sup> PDD: *prescribed daily dose*: furosemide 40 mg of bumetanide 1 mg = 1 PDD

**Figuur 2**

**EERSTE VOORBEELD VAN MEMS-GEGEVENS**

De kalender laat het aantal keren zien dat het MEMS op een dag is geopend. De *chronology* toont het moment van openen. De patiënt gebruikt de medicatie onregelmatig en heeft verschillende dagen het geneesmiddel niet gebruikt.

June 1998

Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun
1	2	3	4	5	6 1	7 1
8 1	9 1	10 1	11 1	12 1	13 1	14 1
15 0	16 2	17 1	18 1	19 1	20 1	21 1
22 1	23 1	24 1	25 1	26 1	27 1	28 1
29 1	30 1					

July 1998

Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun
		1 1	2 1	3 1	4 1	5 1
6 1	7 1	8 1	9 1	10 1	11 1	12 1
13 1	14 1	15 1	16 1	17 0	18 1	19 0
20 0	21 2	22 0	23 1	24 0	25 1	26 0
27 1	28 0	29 0	30 1	31 0		

August 1998

Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun
					1 1	2 1
3 1	4 0	5 1	6 1	7 0	8 1	9 1
10 0	11 0	12 1	13 1	14 0	15 1	16 1
17 1	18 2	19 1	20 1	21 0	22 1	23 1
24 1	25 1	26 1	27 1	28 1	29 0	30 1
31 0						

**Figuur 3**

**TWEEDE VOORBEELD VAN MEMS-GEGEVENS**

De patiënt neemt de medicatie zeer regelmatig in. De incidentele openingen tussen de zeer regelmatige openingen 's ochtend en 's avonds hebben betrekking op het vullen van het MEMS in de apotheek. De meerderheid van de patiënten vertoonde patronen zoals de patiënt in figuur 3.

March 1999

Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16 0	17 2	18 2	19 2	20 2	21 2
22 2	23 2	24 2	25 2	26 2	27 2	28 2
29 2	30 2	31 2				

April 1999

Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun
			1 2	2 2	3 2	4 2
5 2	6 2	7 2	8 2	9 2	10 2	11 2
12 3	13 2	14 2	15 2	16 2	17 2	18 2
19 2	20 2	21 2	22 2	23 2	24 2	25 2
26 2	27 2	28 2	29 2	30 2		

May 1999

Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun
					1 2	2 2
3 2	4 2	5 2	6 2	7 2	8 2	9 2
10 3	11 2	12 2	13 2	14 2	15 2	16 2
17 2	18 2	19 2	20 2	21 2	22 2	23 2
24 2	25 2	26 2	27 2	28 2	29 2	30 2
31 2						

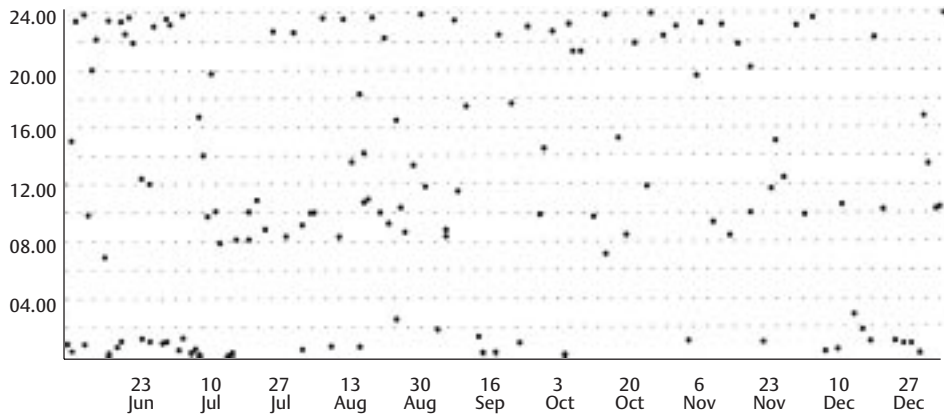
**Tabel 2**

**THERAPIETROUW BIJ PATIËNTEN MET MEMS-GEGEVENS\***

	Interventiegroep (n = 48)	Controlegroep (n = 43)	Relatief risico
Gemiddelde leeftijd (jaar)	68,9	68,3	
Man	35 (73)	30 (70)	
Gemiddeld aantal dagen zonder geneesmiddel	2,9	7,8	
Gemiddelde duur van het gebruik van het MEMS	159,5	144,1	
Aantal dagen gebruik van het MEMS	7656	6196	
Aantal dagen zonder medicatie	140/7656	337/6196	0,3 [0,2-0,4]
Twee of meer opeenvolgende dagen zonder medicatie	18/7656	46/6196	0,3 [0,2-0,6]
Minder dan 80% van de dagen met medicatie	0 (0)	6 (14)	0,5 [0,4-0,6]
Minder dan 95% van de dagen met medicatie	6 (13)	16 (37)	0,3 [0,1-0,9]

\* Alle waarden zijn aantallen, (percentages) en [betrouwbaarheidsintervallen].

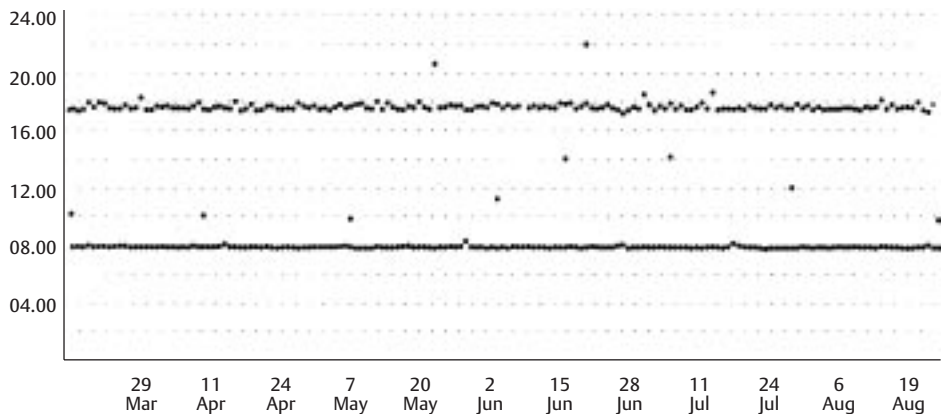
Chronology



September 1998

Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun
	<sup>1</sup> 1	<sup>2</sup> 1	<sup>3</sup> 0	<sup>4</sup> 1	<sup>5</sup> 0	<sup>6</sup> 0
<sup>7</sup> 2	<sup>8</sup> 0	<sup>9</sup> 1	<sup>10</sup> 1	<sup>11</sup> 0	<sup>12</sup> 1	<sup>13</sup> 0
<sup>14</sup> 1	<sup>15</sup> 1	<sup>16</sup> 0	<sup>17</sup> 0	<sup>18</sup> 1	<sup>19</sup> 0	<sup>20</sup> 1
<sup>21</sup> 0	<sup>22</sup> 0	<sup>23</sup> 1	<sup>24</sup> 1	<sup>25</sup> 0	<sup>26</sup> 0	<sup>27</sup> 1
<sup>28</sup> 0	<sup>29</sup> 0	<sup>30</sup> 1				

Chronology



June 1999

Mon	Tue	Wed	Thr	Fri	Sat	Sun
	<sup>1</sup> 2	<sup>2</sup> 2	<sup>3</sup> 2	<sup>4</sup> 2	<sup>5</sup> 2	<sup>6</sup> 2
<sup>7</sup> 3	<sup>8</sup> 2	<sup>9</sup> 2	<sup>10</sup> 2	<sup>11</sup> 2	<sup>12</sup> 1	<sup>13</sup> 2
<sup>14</sup> 2	<sup>15</sup> 2	<sup>16</sup> 2	<sup>17</sup> 2	<sup>18</sup> 2	<sup>19</sup> 2	<sup>20</sup> 3
<sup>21</sup> 2	<sup>22</sup> 2	<sup>23</sup> 2	<sup>24</sup> 3	<sup>25</sup> 2	<sup>26</sup> 2	<sup>27</sup> 2
<sup>28</sup> 2	<sup>29</sup> 2	<sup>30</sup> 2				

dat een klein deel van de patiënten verantwoordelijk is voor het grootste deel van de dagen zonder medicatie. Opvallend is dat alle patiënten die hun medicatie zeer slecht gebruikten zich in de controlegroep bevonden.

De therapietrouw was onverwacht hoog in zowel de interventie- als de controlegroep (gemiddeld >90%). Eerder onderzoek suggereerde therapieontrouw bij ongeveer 50% van de oudere patiënten met hartfalen [4, 5, 7]. Er zijn verschillende verklaringen voor de zeer hoge gemiddelde therapietrouw in dit onderzoek. 103 patiënten (68%) bezochten eveneens een gespecialiseerde hartfalenpolikliniek. Bij deze bezoeken werd onder andere aandacht besteed aan het verbeteren van de therapietrouw betreffende geneesmiddelen en dieet.

De therapietrouw met diuretica in het bijzonder is mogelijk relatief hoog omdat patiënten met matig tot ernstig hartfalen direct symptomatische verlichting krijgen na het gebruik van een diureticum. Daarentegen kan dit directe effect van diuretica ook een reden zijn om het gebruik uit stellen. Wij kozen ervoor om het gebruik van diuretica te monitoren, omdat patiënten

juist bij het niet gebruiken van diuretica relatief snel decompenseren. Natuurlijk zijn ook onderzoeken naar de therapietrouw met middelen waarvan een langetermijneffect op mortaliteit en morbiditeit is aangetoond – zoals bètablokkers en ACE-remmers – van groot belang. Om een effect op de klinische uitkomsten aan te tonen, zullen zulke onderzoeken echter een lange *follow-up* moeten hebben (minstens zo lang als de oorspronkelijke onderzoeken die de effecten van deze geneesmiddelen hebben aangetoond).

Alle patiënten gaven schriftelijk *informed consent* en kregen zowel mondelinge als schriftelijke informatie over het doel van het onderzoek en de wijze van meting van de therapietrouw. Het is aannemelijk dat patiënten die bewust niet therapietrouw zijn, ervoor kozen niet deel te nemen aan het onderzoek. Eerder is aangetoond dat patiënten die deelnemen aan onderzoek verschillen van de patiënten die hiervan afzien [22]. Selectie van patiënten met een positieve houding jegens de gezondheidszorg is nuttig in gerandomiseerde, klinische onderzoeken die nieuwe geneesmiddelen testen, maar verdunt het effect van pragmatischer ‘zorg-interventies’. →

Tabel 3

MORBIDITEIT EN MORTALITEIT BIJ ALLE PATIËNTEN GEDURENDE ZES MAANDEN <sup>o</sup>

	Controlegroep (n = 78)	Interventiegroep (n = 74)	Relatief risico <sup>Δ</sup>
Overleden	16 (21)	10 (14)	0,6 [0,3-1,4]
Overleden of ziekenhuisopname voor hartfalen	19 (24)	19 (26)	1,1 [0,5-2,2]
Totaal aantal ziekenhuisopnamen	42 (332 dagen)	32 (465 dagen)	P = 0,4
Hartfalen	15 (259 dagen)	16 (163 dagen)	P = 0,4
Andere cardiovasculaire aandoeningen	5 (19 dagen)	6 (132 dagen)	P = 0,7
Geplande heropname	19 (37 dagen)	5 (25 dagen)	P = 0,4
Overige ziekenhuisopnamen	3 (17 dagen)	5 (145 dagen)	P = 0,4

<sup>o</sup> Alle waarden zijn aantallen (percentages of aantal dagen in ziekenhuis).

<sup>Δ</sup> De p-waarden betreffen het aantal ziekenhuisopnamen; de p-waarden over het aantal dagen in het ziekenhuis waren ook hoger dan 0,05.

We hebben patiënten gerandomiseerd in plaats van apotheken. Apotheken konden daardoor zowel patiënten in de interventie- als in de controlegroep hebben. Dit zou ertoe kunnen leiden dat apotheken die tevens een interventiepatiënt begeleiden, ook meer aandacht gaan geven aan de controlepatiënten. Dit effect is beperkt aangezien slechts 27% van de deelnemende apotheken zowel interventie- als controlepatiënten had. Resterende contaminatie zal het effect van de interventie hoogstens hebben verminderd.

Ten slotte kan ook het gebruik van het MEMS zelf in de controlegroep beschouwd worden als een interventie die de therapietrouw heeft verbeterd [23]. De absolute verbetering van de therapietrouw stemt

*Mogelijk verklaart de 'basiszorg' in Nederland de afwezigheid van een effect op hospitalisatie*

overeen met onderzoek van Rich e.a., die een gemiddelde therapietrouw vonden van 87,9% in een interventiegroep en 81,1% in een controlegroep (gemeten door telling van tabletten) [16].

Onze onderzoeksopzet was vergelijkbaar met die van Goodyer e.a., die een verbetering van de therapietrouw vonden van 61% naar 93% door een drie maanden durend, intensief counselingprogramma door een apotheek [15]. In het enige onderzoek dat de therapietrouw bij patiënten met hartfalen mat met het MEMS, bleef de therapietrouw gelijk op ongeveer 80% in de beide interventiegroepen die dagelijks gebeld werden met de telefoon of een speciale videotelefoon, terwijl de therapietrouw daalde van 81% naar 57% in de controlegroep [17].

De interventie door de apotheek leidde niet tot een vermindering van ziekenhuisopnamen of overlijden. Het onderzoek had echter onvoldoende power om een effect op de mortaliteit en de morbiditeit aan te tonen. Bij het bepalen van de power (ten behoeve van de mortaliteit en de morbiditeit) gingen wij uit van de

resultaten van een onderzoek van Stewart e.a. [14]. In dit onderzoek werd een mortaliteit na zes maanden van 23% gevonden, in ons onderzoek was de mortaliteit 17,1%. Stewart e.a. rapporteerden 0,93 ziekenhuisopnamen/patiënt, in ons onderzoek was deze verhouding 0,39 opnamen/patiënt. Ten slotte was bij Stewart e.a. ook het aantal dagen in het ziekenhuis per patiënt hoger dan in ons onderzoek: 8,2 respectievelijk 4,8 dagen [14]. Het enige gerandomiseerde, door een verpleegkundige gecoördineerde, interventieonderzoek bij Nederlandse patiënten met hartfalen vond geen effect van de interventie op het gebruik van gezondheidszorgvoorzieningen [24]. Mogelijk is de 'basiszorg' in Nederland – met de poortwachtersfunctie van de huisarts – afwijkend van de zorg in andere landen, waardoor de afwezigheid van een effect op hospitalisatie verklaard wordt. Ten slotte was deze interventie voornamelijk gericht op de therapietrouw. Dit was dan ook de primaire uitkomst. De interventie was veel minder uitgebreid dan multidisciplinaire interventies in andere onderzoeken [9-14, 16, 18], hetgeen het ontbreken van een effect op de morbiditeit mede verklaart.

In de meeste interventieonderzoeken bij hartfalen worden de patiënten begeleid door een klein aantal gespecialiseerde verpleegkundigen die worden bijgestaan door andere professionals uit de tweede lijn (bijvoorbeeld cardiologen, ziekenhuisapothekers, diëtisten). In dit onderzoek werden de patiënten weliswaar geïncludeerd in het ziekenhuis, maar vond de interventie vervolgens plaats door hun eigen openbare apotheeker. Deze onderzoeksopzet bracht enkele logistieke problemen met zich mee, met name met betrekking tot het terugkrijgen van de MEMS-monitors van deze groep patiënten met een hoog risico op mortaliteit en morbiditeit. Hierdoor misten wij belangrijke informatie over het geneesmiddelengebruik (figuur 1). Vooral het 'kwijtrafen' van de MEMS-en trad vaker op in de controlegroep. Het lijkt aannemelijk dat patiënten die hun MEMS kwijtraakten minder therapietrouw zijn geweest. Het ontbreken van gegevens over deze patiënten kan daardoor hebben

geresulteerd in een onderschatting van het effect van de interventie door de apotheek.

## Conclusie

Dit onderzoek laat zien dat de openbare apotheker de therapietrouw van patiënten met hartfalen kan verbeteren, zelfs wanneer die patiënten al relatief therapietrouw zijn. Toekomstige interventies moeten gericht zijn op patiënten met een hoger risico op therapieontrouw en moeten ook betrekking hebben op het verbeteren van de therapietrouw met andere geneesmiddelen, zoals bètablokkers en ACE-remmers. Omdat patiënten altijd een apotheek nodig hebben om hun de medicatie verstrekt te krijgen, lijkt het voor de hand liggend de openbare apotheek te betrekken bij multidisciplinaire interventies bij patiënten met hartfalen. In Nederland zijn de randvoorwaarden hiervoor aanwezig: patiënten zijn meer dan 95% trouw aan een apotheek en er bestaat op veel plekken reeds samenwerking tussen apotheek en andere zorgverleners ●

## VERANTWOORDING

*Voor het uitvoeren van dit onderzoek werd een subsidie verkregen van de stichting Doelmatige Geneesmiddelvoorziening Midden Nederland.*

*J. Urquhart is chief scientist bij AARDEX, de fabrikant van de gebruikte MEMS-en. AARDEX was verder op geen enkele wijze betrokken bij het onderzoek.*

## LITERATUUR

- Hoes AW, Mosterd A, Bouvy ML, et al. De top is nog niet bereikt. Een epidemie van hartfalen. *Pharm Weekbl* 1999;134:742-5.
- Krumholz HM, Parent EM, Tu N, et al. Readmission after hospitalization for congestive heart failure among Medicare beneficiaries. *Arch Intern Med* 1997;157:99-104.
- Hobbs FD, Davis RC, Lip GY. ABC of heart failure. Heart failure in general practice. *BMJ* 2000;320:626-9.
- Wagdi P, Vuillomenet A, Kaufmann U, et al. Ungenugende Behandlungsdisziplin, Patienteninformation und Medikamentenverschreibung als Ursachen für die Notfallhospitalisation bei chronisch herzinsuffizienten Patienten. *Schweiz Med Wochenschr* 1993;123:108-12.
- Ghali JK, Kadakia S, Cooper R, et al. Precipitating factors leading to decompensation of heart failure. Traits among urban blacks. *Arch Intern Med* 1988;148:2013-6.
- Urquhart J. Patiënt non-compliance with drug regimens: measurement, clinical correlates, economic impact. *Eur Heart J* 1996;17.
- Cline CM, Bjorck-Linne AK, Israelsson BY, et al. Non-compliance and knowledge of prescribed medication in elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999;1:145-9.
- Heerdink ER. Clustering of drug use in the elderly: population-based studies into prevalence and outcomes [proefschrift]. Utrecht: Universiteit Utrecht; 1995.
- Rich M, Beckham V, Wittenberg C, et al. A multidisciplinary intervention to prevent the readmission of elderly patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1995;333:1190-5.
- Cline CM, Israelsson BY, Willenheimer RB, et al. Cost effective management programme for heart failure reduces hospitalisation. *Heart* 1998;80:442-6.
- Stewart S, Pearson S, Horowitz JD. Effects of a home-based intervention among patients with congestive heart failure discharged from acute hospital care. *Arch Intern Med* 1998;158:1067-72.
- Stewart S, Pearson S, Luke CG, et al. Effects of home-based intervention on unplanned readmissions and out-of-hospital deaths. *J Am Geriatr Soc* 1998;46:174-80.
- Stewart S, Vandenbroek AJ, Pearson S, et al. Prolonged beneficial effects of a home-based intervention on unplanned readmissions and mortality among patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1999;159:257-61.
- Stewart S, Marley JE, Horowitz JD. Effects of a multidisciplinary, home-based intervention on unplanned readmissions and survival among patients with chronic congestive heart failure: a randomised controlled study. *Lancet* 1999;354:1077-83.
- Goodyer LI, Miskelly F, Milligan P. Does encouraging good compliance improve patients' clinical condition in heart failure? *Br J Clin Pract* 1995;49:173-6.
- Rich MW, Gray DB, Beckham V, et al. Effect of a multidisciplinary intervention on medication compliance in elderly patients with congestive heart failure. *Am J Med* 1996;101:270-6.
- Fulmer TT, Feldman PH, Kim TS, et al. An intervention study to enhance medication compliance in community-dwelling elderly individuals. *J Gerontol Nurs* 1999;25:6-14.
- Blue L, Lang E, McMurray JJ, et al. Randomised controlled trial of specialist nurse intervention in heart failure. *BMJ* 2001;323:715-8.
- Gattis WA, Hasselblad V, Whellan DJ, et al. Reduction in heart failure events by the addition of a clinical pharmacist to the heart failure management team: results of the Pharmacist in Heart Failure Assessment Recommendation and Monitoring (PHARM) Study. *Arch Intern Med* 1999;159:1939-45.
- Rainville EC. Impact of pharmacist interventions on hospital readmissions for heart failure. *Am J Health-Syst Pharm* 1999;56:1339-42.
- Varma S, McElnay JC, Hughes CM, et al. Pharmaceutical care of patients with congestive heart failure: interventions and outcomes. *Pharmacotherapy* 1999;19:860-9.
- Petty DR, Zermansky AG, Raynor DK, et al. "No thank you": why elderly patients declined to participate in a research study. *Pharm World Sci* 2001;23:22-7.
- McKenney JM, Munroe WP, Wright JT Jr. Impact of an electronic medication compliance aid on long-term blood pressure control. *J Clin Pharmacol* 1992;32:277-83.
- Jaarsma T, Halfens R, Huijter Abu-Saad H, et al. Effects of education and support on self-care and resource utilization in patients with heart failure. *Eur Heart J* 1999;20:673-82.



## NIEUW MIDDEL BIJ HEMOFILIE A

De FDA heeft een nieuw geneesmiddel geregistreerd voor preventie en controle van bloedingepisodes bij hemofilie-A-patiënten, zo meldt een persbericht van fabrikant Baxter op 26 juli 2003. Hemofilie A is een erfelijke

bloedziekte waarbij de bloedstollingsfactor VIII ontbreekt of het gehalte zeer laag is. Ernstige vormen worden behandeld met factor VIII of octocog alfa,

de recombinante vorm van factor VIII. Deze bevatten echter altijd dierlijke of menselijke eiwitten. Het 'recombinant antihemophilic factor – plasma albumin free method' (rAHF-PFM) ofwel Advate<sup>®</sup>, is een geneesmiddel met factor VIII waarbij geen humane of dierlijke plasma-eiwitten tijdens de productie of in de uiteindelijke samenstelling zijn gebruikt. Hierdoor is het risico op infecties door ziekteverwekkers uit de humane en dierlijke eiwitten verdwenen (zoals HIV en Creutzfeldt

Jacob). Fase-II-en-III-studies hebben uitgewezen dat de effectiviteit van Advate gelijk is aan die van octocog alfa (Recombinate<sup>®</sup>). Of het gebruik van Advate minder allergische reacties veroorzaakt staat niet in het persbericht vermeld. Het effect op het aantal mensen dat antistoffen vormt tegen de toegediende factor VIII, staat ook niet vermeld (10-15% van de patiënten vormt dergelijke antistoffen volgens het Informatorium).

