

Elektronisch gemeten therapie-ontrouw aan inhalatiecorticosteroiden in een multiculturele populatie van kinderen met astma in Amsterdam (COMPLIANCE)

E.C. Vasbinder^{ad*}, N. Dahhan^b, B. Wolf^b, J. Zoer^a en P.M.L.A. van den Bemt^c

^a Apotheek, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam.

^b Kindergeneeskunde, Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam.

^c Apotheek Erasmus MC, Rotterdam; Farmaco-epidemiologie en Farmacotherapie, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences.

^d Thans werkzaam als ziekenhuisapotheker in het Groene Hart Ziekenhuis te Gouda.

* Correspondentie: erwin.vasbinder@ghz.nl.

Kernpunten

- Bij kinderen met astma gaat hogere therapie-ontrouw aan inhalatiecorticosteroiden gepaard met slechtere astmacontrole en hogere morbiditeit en mortaliteit.
- Het *Real Time Medication Monitoring System* voor inhalatoren vormt een waardevol instrument bij meting van therapie-ontrouw aan inhalatiemedicatie.
- De etniciteit, het type inhalatiepreparaat en de angst van ouders voor bijwerkingen beïnvloeden de elektronisch gemeten therapietrouw aan inhalatiecorticosteroiden bij kinderen met astma.

Astma is met een prevalentie van 5 à 10% de meest voorkomende chronische ziekte bij kinderen [1, 2]. Centraal in de behandeling staan inhalatiecorticosteroiden [3], maar de therapie-ontrouw hieraan is hoog [4, 5]. Patiënten met een hogere therapie-ontrouw aan inhalatiecorticosteroiden hebben een slechtere astmacontrole en een hogere morbiditeit en mortaliteit [6-9]. Bij patiënten uit etnische minderheidsgroepen is therapie-ontrouw in het algemeen een probleem [10]. Over de mate van therapie-ontrouw van allochtone kinderen met astma is echter weinig bekend.

De doelstelling van dit onderzoek is de therapie-ontrouw aan inhalatiecorticosteroiden in een multiculturele populatie van kinderen met astma objectief te bepalen met een nieuwe, elektronische methode: het *Real Time Medication Monitoring System* (RTMMS), en de mogelijke risicofactoren voor therapie-ontrouw te bepalen.

Methoden

Ontwerp en onderzoekspopulatie

Het onderzoek is opgezet als een observationeel, longitudinaal onderzoek en goedgekeurd door de METC van het VU medisch centrum te Amsterdam.

Het onderzoek is uitgevoerd in het Sint Lucas Andreas Ziekenhuis en het BovenIJ Ziekenhuis te Amsterdam. Patiënten met de diagnose-

Abstract

Electronic measurement of non-compliance to inhaled corticosteroids in a multicultural population of children with asthma in Amsterdam (Compliance Objectively measured in a Multicultural Population of children Living In Amsterdam Needing inhaled Corticosteroids for Effective asthma treatment; COMPLIANCE)

Objective

To study objectively, electronically measured non-compliance to inhaled corticosteroids (ICS) in a multicultural population of children with asthma in Amsterdam and to determine the association of determinants with non-compliance.

Design

The study was designed as an observational, longitudinal study in which non-compliance to ICS and determinants for non-compliance to ICS were measured in a cohort of Moroccan, Turkish and native Dutch children with asthma.

Methods

Electronic non-compliance measurements were performed for three months per patient using Real Time Medication Monitoring System (RTMMS) technology. Determinants included age, gender, ethnicity, language skills, parental level of education, family income, hospitalisation rates, frequency of visits to the paediatric outpatient clinic, housing and smoking habits and medication beliefs. Determinants were extracted from medical records and parent interviews. Data analysis was performed using univariate and multivariate linear regression.

Results

61 children (aged 1-11 years) were included, of which 22 Dutch and 37 Moroccan. The mean non-compliance rate found in this study was 51% (SD 32%). Children with Moroccan ethnicity showed higher non-compliance rates than children with Dutch ethnicity (58% vs 36%, $p = 0.037$). Non-compliance also differed with type of ICS (fluticason vs fluticason + salmeterol: 53% vs 24%, $p = 0.001$) and negative parental medication beliefs (BMQ concerns score >10 vs ≤ 10 : 55% vs 34%, $p = 0.009$).

Conclusion

Non-compliance to ICS is a major concern in asthma treatment, especially in ethnic minority children, children using ICS inhalers without long-acting beta-agonists and in children whose parents have concerns about medication side effects. Therefore new instruments are needed for improving compliance to ICS.

PW Wetenschappelijk Platform 2010;4(3):48-51

behandelingcombinatie astma of bronchiale hyperreactiviteit zijn voor deelname benaderd. De inclusiecriteria waren: gebruik van fluticason (Flixotide) of de combinatie fluticason + salmeterol

Tabel 1**Kenmerken geïnccludeerde patiënten (n = 61)**

| | | | |
|--|------------------|--|--------------------|
| Etniciteit [n, (%)] | | BMQ Specific [gemiddelde ± SD (bereik)] | |
| • Nederlands | 22 (36%) | • <i>necessity</i> (5-25) | 18,1 ± 4,0 (8-24) |
| • Turks [□] | 2 (3%) | • <i>concerns</i> (5-25) | 14,1 ± 4,2 (5-23) |
| • Marokkaans [□] | 37 (61%) | • <i>necessity</i> minus <i>concerns</i> (-20 tot +20) | 4,1 ± 5,2 (-6 -15) |
| Geslacht: man [n, (%)] | 39 (64%) | Aantal ziekenhuisopnames in 2008 | 0,38 ± 0,72 (0-3) |
| Leeftijd [gemiddelde ± SD (bereik)] | 4,3 ± 2,2 (1-10) | [gemiddelde ± SD (bereik)] | |
| Kind heeft deelgenomen aan de Mozaïekpoli [n, (%)] | 4 (7%) | Aantal ziekenhuisopnames in 2008 [n, (%)] | |
| Type inhalatiecorticosteroiden [n, (%)] | | • geen opname | 42 (69) |
| • fluticason | 55 (90%) | • 1 opname | 12 (20) |
| • fluticason + salmeterol | 6 (10%) | • 2 opnames | 2 (3) |
| Hoogst genoten opleiding ouders [n, (%)] | | • 3 opnames | 2 (3) |
| • geen opleiding | 2 (3%) | • onbekend | 3 (5) |
| • basisschool | 7 (12%) | Aantal polibezoeken in 2008 | 3,9 ± 2,0 (2-14) |
| • middelbare school | 15 (25%) | [gemiddelde ± SD (bereik)] | |
| • mbo | 16 (26%) | Aantal polibezoeken in 2008 [n, (%)] | |
| • hbo/wo | 21 (34%) | • <2 | 0 (0%) |
| Kwaliteit woning [n, (%)] | | • 2 | 11 (18%) |
| • slecht | 15 (25%) | • 3 | 20 (33%) |
| • matig | 8 (13%) | • 4 | 10 (16%) |
| • voldoende | 15 (25%) | • 5 | 8 (13%) |
| • goed | 23 (38%) | • 6 | 2 (3%) |
| Thuis wordt gerookt [n, (%)] | 4 (7%) | • 7 | 4 (6%) |
| Taalvaardigheid [n, (%)] | | • 8 | 1 (2%) |
| • slecht | 3 (5%) | • 14 | 1 (2%) |
| • matig | 8 (13%) | • onbekend | 4 (7%) |
| • voldoende | 12 (20%) | | |
| • goed | 38 (62%) | | |
| Gezinsinkomen [n, (%)] | | | |
| <1 × modaal | 31 (51%) | | |
| 1-2 × modaal | 24 (39%) | | |
| >2 × modaal | 6 (10%) | | |

BMQ: *Beliefs About Medicines Questionnaire*; SD: standaarddeviatie; [□] Het kind en/of een of meer van de ouders zijn in het buitenland geboren.

(Seretide) via een dosisaerosol gedurende ten minste drie maanden, leeftijd tot 12 jaar en bezit van de Nederlandse, Turkse of Marokkaanse etniciteit. Kinderen en ouders die geen toestemming gaven werden geëxcludeerd.

Gegevensverzameling en definities

Bij inclusie zijn de volgende determinanten verzameld: etniciteit [een kind heeft de Turkse of de Marokkaanse etniciteit als het kind en/of (een van) de ouders is/zijn geboren in Turkije respectievelijk

Marokko], gezinsinkomen, kwaliteit van de woning, taalvaardigheden, opleidingsniveau en rookgedrag van de ouders. Aan de ziekenhuisadministratie zijn ontleend: geboortedatum, geslacht, type inhalatiecorticosteroiden dat wordt gebruikt (fluticason of fluticason + salmeterol), aantal ziekenhuisopnames en polikliniekbezoeken in het voorgaande jaar en eerder bezoek aan de Mozaïekpoli (speciaal gericht op allochtonen).

De houding van de ouders ten aanzien van inhalatiecorticosteroidengebruik is gemeten met de *Beliefs About Medicines Questionnaire*

Tabel 2

Percentage therapie-ontrouwe inhalaties in relatie tot determinanten

| | Therapie-ontrouw (%) | Gemiddelde \pm SD | Gemiddeld verschil (BI95) | p-waarde \square |
|--|-------------------------|---------------------|---------------------------|----------------------------|
| Etniciteit \diamond | Nederlands | 35,7 \pm 27,8 | -22,2 (-38,5- -5,9) | 0,009 ∇ |
| | Marokkaans | 57,9 \pm 31,7 | | 0,037 $\triangle\oplus$ |
| Type inhalatiecorticosteroïde | fluticason | 53,4 \pm 31,6 | 29,6 (2,9-56,2) | 0,030 ∇ |
| | fluticason + salmeterol | 23,8 \pm 23,4 | | 0,001 $\triangle\clubsuit$ |
| Opleidingsniveau ouders | \leq mbo | 56,6 \pm 30,7 | 17,8 (1,1-34,6) | 0,037 ∇ |
| | hbo/wo | 38,8 \pm 31,7 | | 0,108 $\triangle*$ |
| BMQ-concerns (score 5 tot 25) | \leq 10 | 33,8 \pm 26,6 | -21,3 (-40,6- -1,9) | 0,032 ∇ |
| | $>$ 10 | 55,0 \pm 32,0 | | 0,009 \triangle^\dagger |
| Verschil BMQ-necessity minus BMQ-concerns (score -20 tot +20) | \leq 0 | 65,3 \pm 30,8 | 19,6 (1,1-38,1) | 0,038 ∇ |
| | $>$ 0 | 45,7 \pm 31,2 | | 0,656 $\triangle*$ |

SD: standaarddeviatie; BI95: 95%-betrouwbaarheidsinterval; BMQ: *Beliefs About Medicines Questionnaire* \square significant verschil bij p 0,05 \diamond De twee Turkse patiënten zijn in verband met hun kleine aantal buiten beschouwing gelaten. ∇ berekend met *two-samples* t-test \triangle berekend met multivariate lineaire regressie \oplus gecorrigeerd voor het type inhalatiecorticosteroïde, meer dan drie polibezoeken in 2008 en BMQ-concerns-score $>$ 10 \clubsuit gecorrigeerd voor etniciteit, meer dan drie polibezoeken in 2008 en BMQ-concerns-score $>$ 10 $*$ gecorrigeerd voor etniciteit, type inhalatiecorticosteroïde, meer dan drie polibezoeken in 2008 en BMQ-concerns-score $>$ 10 † gecorrigeerd voor het type inhalatiecorticosteroïde en meer dan drie polibezoeken in 2008

(BMQ Specific) [11]. Deze bevat vijf vragen over het inzicht in noodzaak en effectiviteit van het geneesmiddel (BMQ-*necessity*) en vijf vragen over de angst voor afhankelijkheid en bijwerkingen (BMQ-*concerns*).

Van elke proefpersoon is gedurende drie maanden het aantal inhalaties met corticosteroïden elektronisch gemeten. 'Therapie-ontrouwe' inhalaties zijn gedefinieerd als voorgeschreven inhalatiecorticosteroïdegiften die meer dan drie uur te vroeg of te laat of überhaupt niet zijn geïnhaled. De elektronische meting vond plaats met RTMMS. Dit is een opzetstuk voor een dosisaerosol met een telecommunicatiemodule. Na elke inhalatie wordt een bericht met datum en tijd van toediening en de patiëntcode verzonden naar de onderzoeksdatabank. Door vergelijking van de RTMMS-gegevens met de voorgeschreven inhalatiecorticosteroïdedosering werd het percentage therapie-ontrouwe inhalaties als uitkomstmaat berekend.

Gegevensanalyse

Er is een groepsgroutteberekening uitgevoerd, waarbij is uitgegaan van een therapie-ontrouwe van 40% onder Turkse en Marokkaanse kinderen. Met $\alpha = 0,05$ en een power van 0,8 zijn 200 patiënten nodig om een oddsratio van $<0,4$ of $>2,2$ te detecteren als determinant voor therapie-ontrouwe. De gegevensverwerking is uitgevoerd met SPSS 15.0. Voor de uitkomstmaat is bij alle dichotome determinanten een *two-samples* t-test uitgevoerd en bij categorische determinanten een *one way* Anova-test. Voor determinanten die volgens deze analyse een significante relatie met het percentage therapie-ontrouwe inhalaties vertoonden, is multivariate lineaire

regressie uitgevoerd. Hierbij zijn via de 'enter-methode' alle andere determinanten een voor een toegevoegd aan het model en bij een $p < 0,05$ (voor het nieuwe model) in het model gelaten.

Resultaten

Van de 470 patiënten met de diagnosebehandelingcombinatie astma of bronchiale hyperreactiviteit konden 409 niet worden geïncludeerd omdat zij geen fluticason gebruikten ($n = 255$), waren gestopt met het gebruik van fluticason ($n = 32$), fluticason gebruikt als verneveling/'extra fijne dosisaerosol' (QVAR) of inhalatiepoeder ($n = 12$), niet de juiste etniciteit hadden ($n = 29$), niet bereikbaar waren ($n = 64$) of geen toestemming gaven voor deelname ($n = 17$). Van de 61 geïncludeerde patiënten was de etniciteit Nederlands ($n = 22$), Turks ($n = 2$) en Marokkaans ($n = 37$). Deze en andere patiëntkarakteristieken zijn opgenomen in tabel 1. Voor de analyse van mogelijke risicofactoren voor therapie-ontrouwe zijn de twee Turkse kinderen niet meegenomen.

Het gemiddelde percentage therapie-ontrouwe inhalaties in de onderzochte populatie was 51 (SD 32,0%). Een kwart van patiënten (15/61) had een gemiddeld percentage therapie-ontrouwe inhalaties van meer dan 80, de helft (32/61) van meer dan 50 en ruim driekwart (48/61) van meer dan 20. Onder de Marokkaanse kinderen werd een significant hoger percentage therapie-ontrouwe inhalaties gevonden dan onder Nederlandse kinderen (58% versus 36%, $p = 0,009$). Dit verschil bleef in stand na correctie voor het type inhalatiecorticosteroïden, voor het aantal polikliniekbezoeken in 2008 en voor een BMQ-concerns-score hoger dan 10 ($p = 0,04$). Na correctie voor mogelijke confounders is tevens een hoger percentage therapie-

ontrouwe inhalaties waargenomen bij kinderen die fluticason gebruikten dan bij kinderen die fluticason + salmeterol gebruikten (53% versus 24%, $p = 0,001$) en bij een BMQ-*concerns*-score hoger dan 10 (55% versus 34%, $p = 0,009$). Voor alle andere onderzochte determinanten uit tabel 1 is geen relatie gevonden met het percentage therapie-ontrouwe inhalaties. In tabel 2 zijn de determinanten weergegeven die na univariate analyse een relatie lieten zien, waarbij tevens de p-waarden na correctie weergegeven zijn.

Beschouwing en conclusie

Het elektronisch gemeten aandeel therapie-ontrouwe inhalaties van 50% komt overeen met waarden die in de literatuur worden gemeld: 30-60% [5]. In tegenstelling tot de resultaten van Van Dellen e.a. [12] wordt onder Marokkaanse kinderen een significant hogere therapie-ontrouw gevonden dan onder kinderen met de Nederlandse etniciteit. Dit resultaat is echter wel in overeenstemming met de gegevens uit de Tweede Nationale Studie [10].

Andere factoren die onafhankelijk zijn geassocieerd met een significant hogere therapie-ontrouw zijn het gebruik van fluticason (in plaats van fluticason + salmeterol) en een BMQ-*concerns*-score hoger dan 10.

Een mogelijke verklaring voor de lagere therapie-ontrouw in de groep met fluticason + salmeterol is dat dit geneesmiddel naast een inhalatiecorticosteroïde (fluticason) ook een langwerkend bètasympathomimeticum (salmeterol) bevat. Dit laatste leidt na inhalatie tot langduriger verlichting van astmatische klachten en stimuleert patiënten mogelijk tot een beter gebruik.

Verder hebben patiënten met een BMQ-*concerns*-score >10 een hogere therapie-ontrouw. Tussen de BMQ-*necessity*-score en de gemeten therapie-ontrouw is geen significante correlatie aangetoond. Dit betekent dat in de onderzochte populatie de angst voor bijwerkingen van inhalatiecorticosteroïden een sterkere invloed heeft op de therapie-ontrouw dan het vertrouwen in het effect. Een sterk punt van dit onderzoek is het gebruik van RTMMS als objectieve meetmethode voor therapie-ontrouw. Verder is het verkregen inzicht in de mate van therapie-ontrouw aan inhalatiecorticosteroïden en mogelijke risicofactoren, waaronder etniciteit, van groot belang voor de dagelijkse praktijk, omdat therapietrouwbevorderende maatregelen daarmee gericht zijn in te zetten.

Een beperking van het onderzoek is dat het beoogde aantal patiënten (nog) niet is behaald en dat het grootste deel van de patiënten (58/61) afkomstig is uit één ziekenhuis, waardoor de resultaten beperkt generaliseerbaar zijn. Inmiddels is het onderzoek echter uitgebreid naar een derde Amsterdams centrum (Academisch Medisch Centrum) en is de inclusie in het BovenIJ Ziekenhuis nog in volle gang. Verder is het aantal geïncludeerde Turkse kinderen sterk achtergebleven bij het beoogde aantal en is de verhouding tussen het aantal Nederlandse en Marokkaanse kinderen scheef. Hierdoor zijn mogelijk determinanten van therapie-ontrouw onopgemerkt gebleven.

Ten slotte geeft de elektronische meting van therapie-ontrouw mogelijk een onderschatting van de werkelijke therapie-ontrouw buiten onderzoeksverband. Door gebruik van een opvallend RTMMS-opzetstuk op de dosisaërosol en door het nadrukkelijk op de hoogte brengen van de meting van therapie-ontrouw, kan de therapie-ontrouw verminderd zijn. Hierbij speelt mee dat proefpersonen voor het onderzoek twee extra afspraken op de polikliniek kindergeneeskunde hebben gehad.

Ondanks deze beperkingen kan toch geconcludeerd worden dat de Marokkaanse etniciteit, het gebruik van een inhalatiecorticosteroïde zonder langwerkend bètasympathomimeticum en negatieve ideeën over medicijngebruik de therapietrouw negatief beïnvloeden. Gezien de hoge therapie-ontrouw aan inhalatiecorticosteroïden moeten therapietrouwbevorderende instrumenten worden ontwikkeld. Het verdient aanbeveling deze vooral ook te onderzoeken voor toepassing bij kinderen uit etnische minderheidsgroepen.

Gebaseerd op het registratieonderzoek van E.C. Vasbinder.

Dit onderzoek is mede mogelijk gemaakt door Agis Zorgzekerings, het Sint Lucas Andreas Ziekenhuis, het BovenIJ Ziekenhuis en Evalan BV. Speciale dank voor ondersteuning bij de gegevensverzameling en gegevensverwerking gaat uit naar L. Thomaes, C. Abdel Gawad, S. Alariachi, S. Karaman en M. Yilmaz.

LITERATUUR

- 1 Gezondheidszorg in cijfers 2008. Den Haag: Centraal Bureau voor de Statistiek; 2008.
- 2 Zantinge EM, Devillé WLJM, Heijmans MJWM. Allochtonen met astma, COPD of hooikoorts in Nederland: wat is er bekend? Nivel 2006. www.astmafonds.nl/zorgverleners/downloads/NIVEL-allochtonen%20met%20astma%20of%20COPD.pdf.
- 3 de Jongste JC, Vrijlandt EJLE. Astma bij kinderen. Samenvatting van de herziene richtlijnen van de Sectie Kinderlongziekten van de NVK. Utrecht: Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde; 2007.
- 4 Herings RMC, Leufkens HGM, Heerdink ER, et al. Chronic pharmacotherapy forever. Pharmo report. Utrecht: Pharmo; 2002.
- 5 Sabete E. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. Genève: World Health Organisation; 2003. p. 7, 48-9.
- 6 Johnston NW, Sears MR. Asthma exacerbations. 1: Epidemiology. *Thorax* 2006;61:722-8.
- 7 O'Connell EJ. Optimizing inhaled corticosteroid therapy in children with chronic asthma. *Pediatr Pulmonol* 2004;39:74-83.
- 8 Suissa S, Ernst P, Kezouh A. Regular use of inhaled corticosteroids and the long term prevention of hospitalisation for asthma. *Thorax* 2002;57:880-4.
- 9 Suissa S, Ernst P, Benayoun S, et al. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
- 10 van Lindert H, Droomers M, Westert GP. Tweede Nationale Studie naar ziekten en verrichtingen in de huisartspraktijk. Een kwestie van verschil: verschillen in zelfgerapporteerde leefstijl, gezondheid en zorggebruik. Utrecht: Nivel; 2004.
- 11 Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health* 1999;14:1-24.
- 12 van Dellen QM, Stronks K, Bindels PJ, et al. PEACE Study Group. Adherence to inhaled corticosteroids in children with asthma and their parents. *Respir Med* 2008;102(5):755-63