

# Herstarten van antihypertensiva

B.L.G. van Wijk, J. Avorn, D.H. Solomon, O.H. Klungel, E.R. Heerdink, A. de Boer en A.M. Brookhart

## Kernpunten

- Van 35.714 patiënten die tussen 1 januari 1999 en 30 juni 2004 een eerste recept kregen voor antihypertensiva, stopte 51,4 % met deze medicatie.
- Van de stoppers herstartte 19,3 % de medicatie binnen 1 jaar en binnen 6 jaar gebruikte 60,7 % van de stoppers opnieuw antihypertensiva.
- Veel patiënten bezoeken in de antihypertensiva-vrije periode wel de apotheek, en zijn dan aanspreekbaar op hun therapietrouw.

**H**ypertensie is de meestvoorkomende risicofactor voor cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit [1]. Van een groot aantal geneesmiddelen is aangetoond dat zij de bloeddruk verlagen en daarmee het risico verminderen op het ontstaan van cardiovasculaire ziekten, zoals een hartinfarct of een hersenbloeding [2]. Toch heeft slechts 30 % van de patiënten met hypertensie de bloeddruk onder controle [3, 4]. Bij ongeveer de helft van de patiënten bij wie de bloeddruk niet onder controle is, is dit te wijten aan therapieontrouw [5, 6]. Een van de mogelijke oorzaken hiervan is dat patiënten geen symptomen ondervinden bij een onbehandelde verhoogde bloeddruk. Deze patiënten zullen weinig gemotiveerd zijn geneesmiddelen te gebruiken met eventuele bijbehorende bijwerkingen voor een aandoening waarvan zij voorheen geen last hadden, zeker als het gaat om primaire preventie [7]. Een groot aantal onderzoeken in de algemene populatie heeft aangetoond dat veel mensen voortijdig stoppen met het gebruik van antihypertensiva [8]. Naar herstarten van antihypertensiva is echter weinig onderzoek gedaan. Het doel van dit onderzoek was, te bepalen hoeveel mensen herstarten met het gebruik van antihypertensiva en wat daarvan determinanten zijn.

## Methoden

Voor de uitvoering van dit onderzoek is gebruikgemaakt van de PHARMO-database. De PHARMO-database bevat momenteel onder meer apotheekaflevergegevens en gegevens over ziekenhuisopnames van 2.000.000 Nederlanders. Uit de PHARMO-database zijn 35.714 patiënten geselecteerd die tussen januari 1999 en juli 2004 gestart zijn met bloeddrukverlagende geneesmiddelen voor primaire preventie (patiënten met cardiovasculaire ziekenhuisopnames voorafgaand aan de start van de antihypertensiva zijn uitgesloten).

## Resultaten

De geselecteerde patiënten waren gemiddeld 61 jaar oud, ongeveer tweederde van hen was vrouw. Van deze groep patiënten stopten 18.357 patiënten voor ten minste 180 dagen. Op het moment van

## Abstract

*Rates and determinants of reinitiating antihypertensive therapy after prolonged stoppage: a population-based study*

To assess patterns of restarting antihypertensive drugs after a prolonged period of discontinuation, we conducted a retrospective cohort study in the PHARMO database in The Netherlands, among new users of blood pressure-lowering medication who had a period of at least 180 days without such medication. A multivariable Cox proportional hazard analysis was used to explore the baseline variables associated with reinitiating treatment. Case-crossover analysis was used to evaluate determinants of reinitiating treatment. We identified 35,714 patients as initiating blood pressure-lowering treatment during the period 1 January 1999 to 30 June 2004. Of the 18,357 (51.4 %) patients who discontinued blood pressure-lowering treatment, 19.3 % restarted treatment within 1 year and 60.7 % restarted within 6 years. With every additional year they had been on therapy, patients were more likely to restart [odds ratio (OR) = 1.38; 95 % confidence interval (CI<sub>95</sub>) = 1.34-1.42]. The case-crossover analysis revealed that hospitalization for cardiovascular disease (OR = 2.20; CI<sub>95</sub> = 1.84-2.63), as well as refilling of another cardiovascular medication (OR = 1.25; CI<sub>95</sub> = 1.11-1.40), were each independently associated with reinitiating treatment. Refilling non-cardiovascular medications was not associated with reinitiating treatment (OR = 1.03; CI<sub>95</sub> = 0.97-1.10). Physicians should be aware that many patients have prolonged periods of discontinuation during the use of blood pressure-lowering medication, and that most of these patients will eventually resume therapy. Ongoing refilling other medications is not associated with reinitiating treatment. This suggests that, for some patients, the decision to discontinue may be drug specific rather than a behavioural characteristic applicable to all chronic treatments.

*PW Wetenschappelijk Platform. 2007;1(5):118-120.*

*Dit artikel is een enigszins bewerkte vertaling van: van Wijk BL, Avorn J, Solomon DH, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A, Brookhart AM. Rates and determinants of reinitiating antihypertensive therapy after prolonged stoppage: a population-based study. J Hypertens. 2007;25(3):689-97.*

stoppen gebruikte 93 % slechts 1 bloeddrukverlagend geneesmiddel. Binnen 1 jaar na stoppen herstartte 19,3 % van de patiënten die gestopt waren; na 2 jaar was dit percentage gestegen tot 35,7. Na 5 jaar was 60,7 % van de patiënten begonnen opnieuw te gebruiken (figuur 1). Iets meer dan de helft van de patiënten (58,1 %) begon opnieuw met het geneesmiddel dat ze gebruikten op het moment van stoppen.

**Tabel 1****Determinanten van herstarten uit de case-crossover-analyse**

	Dag -60 tot dag -31	Dag -30 tot dag 0	OR (BI95) <sup>□</sup>
Cardiovasculaire ziekenhuisopnames <sup>◇</sup>	24 (0,3 %)	191 (2,6 %)	2,20 (1,84-2,63)
Overige ziekenhuisopnames	8 (0,1 %)	15 (0,2 %)	1,47 (0,80-2,70)
Ophalen van comedicaatie			
• cardiovasculair <sup>△</sup>	312 (4,2 %)	442 (5,9 %)	1,25 (1,11-1,40)
• CNS-gerelateerd <sup>▽</sup>	305 (4,1 %)	305 (4,1 %)	1,01 (0,87-1,16)
• anders <sup>⊕</sup>	549 (7,4 %)	551 (7,4 %)	0,98 (0,88-1,09)
• overig	2,052 (27,5 %)	2,072 (27,8 %)	1,03 (0,96-1,09)

OR: odds ratio; BI95: 95 %-betrouwbaarheidsinterval

<sup>□</sup> conditionele logistische regressie, gecorrigeerd voor alle variabelen in de tabel

<sup>◇</sup> ischemische hartziekten, hartfalen, aritmieën en CVA's

<sup>△</sup> lipideverlagende geneesmiddelen, nitraten, antithrombotica, lisdiuretica en antiarrhythmica

<sup>▽</sup> parkinsonmiddelen, antidepressiva en antipsychotica

<sup>⊕</sup> antidiabetica, astmamiddelen, glaucoommedicatie en osteoporosemedicatie

**Determinanten van herstarten**

Allereerst is de associatie van een aantal mogelijke determinanten van herstarten geanalyseerd met Cox-regressie. Mannen hadden een iets hogere kans te herstarten dan vrouwen [odds ratio (OR) 1,14; 95 %-betrouwbaarheidsinterval (BI95) 1,09-1,20]. Vergeleken met patiënten die diuretica gebruiken, hadden patiënten die stopten terwijl ze een bètablokker gebruikten een lagere kans opnieuw te beginnen (OR 0,84; BI95 0,79-0,90), terwijl bij patiënten die ACE-remmers gebruikten (OR 1,20; BI95 1,11-1,30) of angiotensine-II-antagonisten (OR 1,27; BI95 1,16-1,39) deze kans hoger was. Er was geen verschil met gebruikers van calciumantagonisten (OR 0,96; BI95 0,88-1,06). Mogelijk beïnvloedt het laatste soort antihypertensivum dat gebruikt wordt, de kans op herstarten. Ieder jaar dat patiënten voordat ze stopten onafgebroken antihypertensiva hadden gebruikt, vergrootte de kans op herstarten (OR 1,38; BI95 1,34-1,42). Dit kan ten minste twee oorzaken hebben: deze patiënten zijn zieker en daardoor gemotiveerder, of deze patiënten zijn van zichzelf gemotiveerde gebruikers wat het waarschijnlijker maakt dat ze ook sneller weer met de behandeling beginnen.

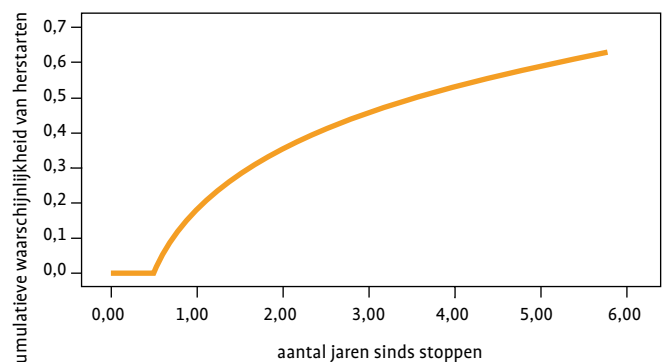
**Belangrijk voor de openbaar apotheker**

Bij de patiënten die herstartten is een case-crossover-analyse uitgevoerd [9]. Bij deze analyse zijn gebeurtenissen in de 30 dagen direct voorafgaand aan herstarten (dag -30 tot dag 0) vergeleken met gebeurtenissen in de 30 dagen daarvoor (dag -60 tot -31) (tabel 1). Met een dergelijke analyse kan de invloed van tijdsafhankelijke variabelen worden bestudeerd. Zoals verwacht vergrootte een recente cardiovasculaire ziekenhuisopname de kans op herstarten

(OR 2,20; BI95 1,84-2,63), net als het intensiveren van de cardiovasculaire behandeling, zij het in mindere mate (OR 1,25; BI95 1,11-1,40). Het meest opvallend en voor de openbare apotheker belangrijke en direct bruikbare resultaat uit de case-crossover-analyse was, dat een groot aantal van de patiënten die gestopt waren met bloeddrukverlagende geneesmiddelen, wel in de apotheek kwam voor andere medicatie.

**Conclusie**

Een groot gedeelte van de patiënten die stoppen met de behandeling met antihypertensiva, hervat de behandeling na verloop van

**Figuur 1****Kaplan-Meier-analyse van de tijd tot herstarten**

tijd. 5 jaar na te zijn gestopt is meer dan 60 % van hen weer begonnen. Een groot gedeelte van de patiënten die gestopt zijn, komt echter wel in de apotheek voor andere medicatie. Dit betekent dat deze patiënten eenvoudig te benaderen zijn voor interventie door de apotheker. Deze zou een gesprek kunnen aangaan om de patiënt te motiveren zijn behandeling te hervatten. Software die op eenvoudige wijze aangeeft of een patiënt recent gestopt is met andere dan de op dat moment gevraagde medicatie, kan dit proces vergemakkelijken.

B.L.G. van Wijk, O.H. Klungel, E.R. Heerdink en A. de Boer: Department of Pharmacoepidemiology & Pharmacotherapy, Utrecht Institute for Pharmaceutical Sciences, Universiteit Utrecht. J. Avorn, D.H. Solomon en A.M. Brookhart: Division of Pharmacoepidemiology and Pharmacoeconomics, Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital and Harvard Medical School, Boston. Correspondentie: b.l.g.vanwijk@pharm.uu.nl.

Dit onderzoek maakt deel uit van het promotieonderzoek van B.L.G. van Wijk.

Dit onderzoek werd mede mogelijk gemaakt door subsidie van het College voor zorgverzekeringen en een buitenlandse reisbeurs van de Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek.

#### LITERATUUR

- 1 Ezzati M, Vander Hoorn S, Lawes CM, et al. Rethinking the "diseases of affluence" paradigm: global patterns of nutritional risks in relation to economic development. *PLoS Med.* 2005;2(5):e133.
- 2 Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA.* 2003 21;289(19):2534-44.
- 3 Whelton PK, He J, Muntner P. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in North America, North Africa and Asia. *J Hum Hypertens.* 2004;18(8):545-51.
- 4 Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, et al. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension.* 2004;43(1):10-7.
- 5 Stephenson J. Noncompliance may cause half of antihypertensive drug "failures". *JAMA.* 1999;282(4):313-4.
- 6 Burnier M, Schneider MP, Chioloro A, et al. Electronic compliance monitoring in resistant hypertension: the basis for rational therapeutic decisions. *J Hypertens.* 2001;19(2):335-41.
- 7 Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkun A, et al. Patient nonadherence to medication in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2003;98(7):1535-44.
- 8 Gerth WC. Compliance and persistence with newer antihypertensive agents. *Curr Hypertens Rep.* 2002;4(6):424-33.
- 9 Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol.* 1991;133(2):144-53.

## NEDERLANDS FARMACEUTISCH ONDERZOEK IN DE INTERNATIONALE LITERATUUR

# Ontregeling van de lichaamstemperatuur bij gebruik van antipsychotica

Marten Heeringa

Ontregeling van de lichaamstemperatuur kan optreden als bijwerking van antipsychotica. Hyperthermie is het bekendst, als symptoom van het maligne neurolepticasyndroom, maar ook verlaging van de lichaamstemperatuur kan optreden. Uit de wetenschappelijke literatuur blijkt relatief weinig aandacht voor deze laatste bijwerking.

Van Marum e.a. onderzochten de risicofactoren van het optreden van antipsychotica-geassocieerde hypothermie aan de hand van gepubliceerde en gemelde casuïstiek. Via PubMed en Embase werden 23 artikelen geïdentificeerd, met 43 ziektegeschiedenissen. Met behulp van de WHO-databank werden 480 meldingen gevonden. Opvallend was dat deze databank ongeveer even veel meldingen bevat van hyperthermie tijdens het gebruik van antipsychotica (n = 524).

De ziektegeschiedenissen suggereren een verhoogd risico op hypothermie tijdens de eerste dagen na start of na dosisverhoging van het antipsychoticum. De hoogte van de onderhoudsdosering lijkt geen rol te spelen. Atypische antipsychotica werden gebruikt in

55 % van de ziektegeschiedenissen. Mogelijk wijst dit op 5HT<sub>2</sub>-antagonisme als risicofactor, al kan men selectiebias niet uitsluiten doordat bijwerkingen van nieuwe geneesmiddelen relatief vaker gemeld worden.

De auteurs concluderen dat, bij psychiatrische patiënten die antipsychotica gebruiken, rekening gehouden moet worden met de mogelijkheid van hypothermie. Verandering in gedrag of comorbiditeit kan een aanwijzing zijn voor het optreden van hypothermie. Bij opgenomen patiënten die weinig invloed hebben op hun eigen omgeving of fysieke status, is frequente meting van de lichaamstemperatuur van belang. De publicatie illustreert het belang van melden en publiceren van casuïstiek, niet alleen vanwege signaaldetectie maar ook voor het vergroten van inzicht in bijwerkingen van geneesmiddelen.

van Marum RJ, Wegewijs MA, Loonen AJ, Beers E. Hypothermia following antipsychotic drug use. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63(6):627-31.