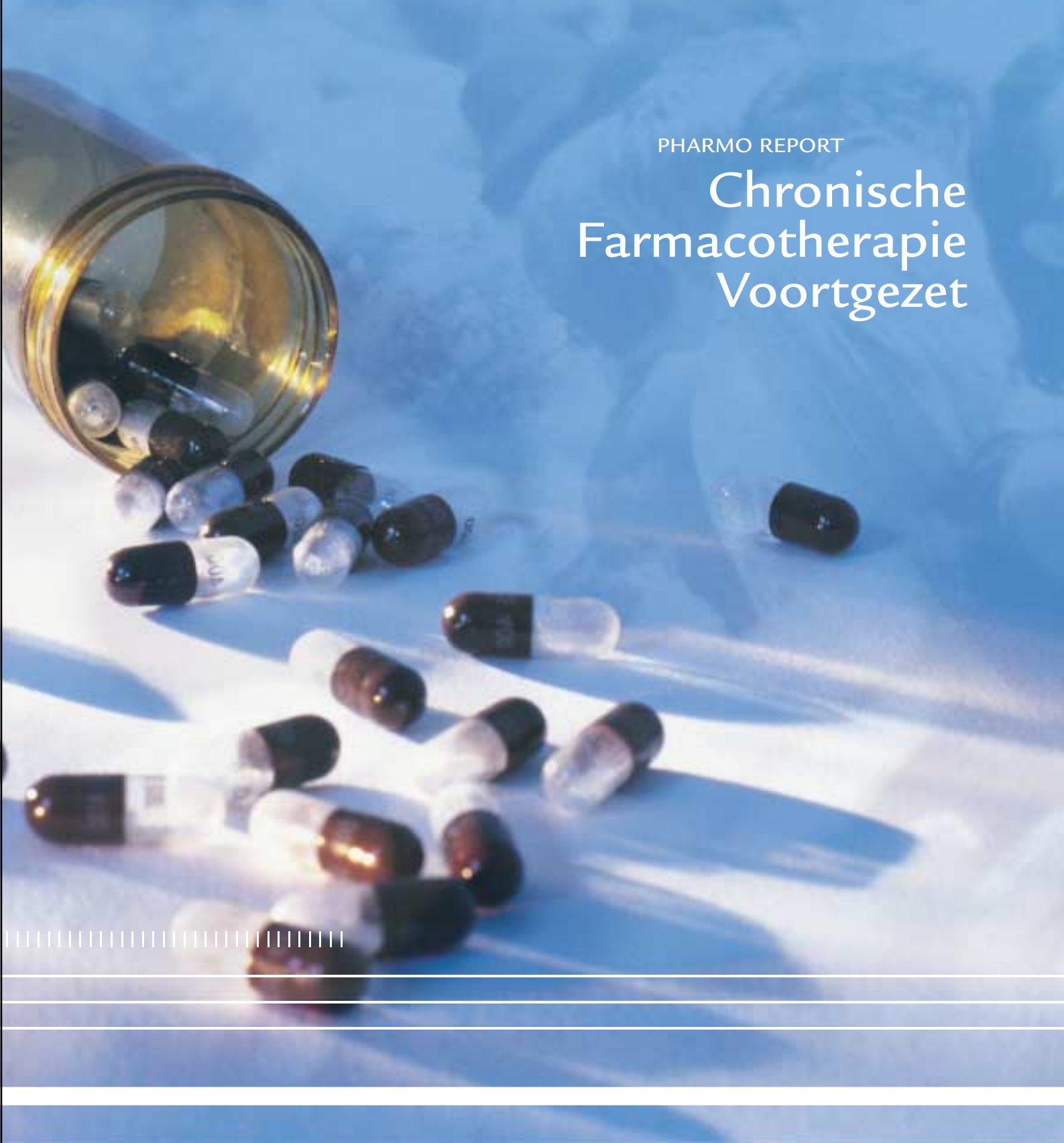


PHARMO REPORT

# Chronische Farmacotherapie Voortgezet





PHARMO REPORT

# Chronische Farmacotherapie Voortgezet

## Chronische Farmacotherapie Voortgezet

Een onderzoek naar de omvang, determinanten en mogelijke economische consequenties van het vroegtijdig afbreken van chronische farmacotherapie

**PHARMO Instituut**

Februari 2002

Onderzoeksteam: Dr. R.M.C. Herings<sup>1,2</sup>  
Prof Dr. H.G.M. Leufkens<sup>2</sup>  
Dr. E.R. Heerdink<sup>2</sup>  
Dr. O.H. Klungel<sup>2</sup>  
Dr. N.P. Breekveldt-Postma<sup>1</sup>

<sup>1</sup> PHARMO Instituut, Utrecht

<sup>2</sup> Disciplinarygroep Farmaco-epidemiologie & -therapie, Universiteit Utrecht

## Dankbetuiging

Wij danken alle apothekers (U-Expo), medisch specialisten en medewerkers ziekenhuizen die betrokken zijn bij het PHARMO-systeem.

Dit onderzoek is uitgevoerd in opdracht van NEFARMA.

CIP Gegevens KONINKLIJKE BIBLIOTHEEK, DEN HAAG

Herings R.M.C., Leufkens H.G.M., Heerdink E.R., Klungel O.H., Breekveldt-Postma N.P.

Chronische Farmacotherapie Voortgezet

PHARMO Instituut

ISBN 90-806967-2-2

© 2002 PHARMO Instituut

Niets uit deze opgave mag worden verveelvoudigd en/of vermenigvuldigd door middel van druk, fotokopie, microfilm of op andere wijze dan ook zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het PHARMO Instituut.

# Voorwoord

Dit rapport geeft een overzicht van de omvang en mogelijke consequenties van ondoelmatig gebruik van geneesmiddelen die doorgaans bedoeld zijn voor langdurige behandeling. Het gaat daarbij enerzijds om geneesmiddelen die bedoeld zijn voor preventie van lange termijn complicaties of geneesmiddelen die langdurig moeten worden gebruikt om het ziekteproces te kunnen beheersen.

Daarmee volgt de farmacotherapie de ontwikkelingen in de medische zorg die zich voornamelijk richten op het beheersen van chronische aandoeningen. Deze aandoeningen, die in omvang toe zullen nemen door de vergrijzing van de bevolking, zijn in grote mate verantwoordelijk voor de consumptie van medische zorg en dus geneesmiddelen. Vanwege de omvang en verwachte toename van deze aandoeningen is doelmatig gebruik van geneesmiddelen zowel in medische als economische zin van groot belang.

De mate van werkzaamheid van geneesmiddelen, zoals deze is vastgesteld in experimenteel onderzoek, is afhankelijk van langdurig gebruik in de dagelijkse praktijk. Het begrip therapie persistentie beschrijft de duur van het regelmatig gebruik van geneesmiddelen. Berichten uit het buitenland suggereren dat patiënten slecht in staat zijn geneesmiddelen gedurende langere periodes regelmatig te gebruiken.

De bedoeling van dit rapport is te inventariseren of patiënten in staat zijn om geneesmiddelen soms jarenlang te gebruiken. Met nadruk moet daarbij worden gemeld dat het hierbij gaat om een verkenning naar de mogelijke omvang en consequenties van het vroegtijdig afbreken van langdurig bedoelde farmacotherapie. In het rapport wordt niet uitvoerig ingegaan op de determinanten van het vroegtijdig afbreken van langdurig bedoelde farmacotherapeutische behandelingen. Deze zijn ziekte- en geneesmiddelspecifiek en verweven met de huidige behandelingsconsensus en voortschrijdende inzichten. In dit rapport zijn een aantal aannames gemaakt die nodig zijn om een algeheel overzicht te krijgen van de omvang van ondoelmatige toepassing van chronische farmacotherapeutische behandelingen. Deze aannames maken dat de detailgraad van onderzoek per geneesmiddelengroep noodzakelijkerwijs beperkt is.

Wij hopen dat de resultaten van dit onderzoek duidelijk maken dat er sprake is van zeer omvangrijk ondoelmatig gebruik van geneesmiddelen. Dit rechtvaardigt ons inziens uitgebreid en gedetailleerd onderzoek naar de determinanten van het vroegtijdig onderbreken van geneesmiddelen die langdurige moeten worden ingezet bij de behandeling van chronische aandoeningen. Dergelijke determinanten zijn van groot belang voor de ontwikkeling van methoden om het vroegtijdig onderbreken tegen te gaan.

Om inzicht te krijgen in de determinanten is het van groot belang om methodes te ontwikkelen die patiënten kunnen helpen trouw te blijven aan hun medicatievoorschriften.



# Inhoudsopgave

<b>Voorwoord</b> .....	<b>3</b>
<b>Samenvatting</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Inleiding</b> .....	<b>9</b>
1.1 Doel van het onderzoek.....	10
<b>2 Materiaal en Methode</b> .....	<b>11</b>
2.1 Gegevensbronnen.....	11
2.2 Selectie geneesmiddelengroepen en optimale gebruiksduur.....	12
2.2.1 Selectie geneesmiddelengroepen.....	12
2.2.2 Optimale behandelingsduur.....	13
2.3 Design en analyses.....	13
2.3.1 Persistentie.....	13
2.3.2 Investeringsverlies Farmaceutische Hulp.....	15
2.3.3 Indicatie van voorschrijven.....	16
<b>3 Resultaten</b> .....	<b>18</b>
3.1 Totale uitgaven chronische farmacotherapie.....	18
3.2 Persistentie.....	19
3.3 Investeringsverlies Farmaceutische Hulp.....	21
<b>4 Discussie</b> .....	<b>22</b>
<b>5 Aanbevelingen voor vervolgonderzoek</b> .....	<b>24</b>
<b>6 Literatuur</b> .....	<b>25</b>



# Samenvatting

- ☞ Vroegtijdig afbreken van chronisch bedoeld geneesmiddelengebruik is ondoelmatig omdat het beoogde effect niet kan worden gehaald.
- ☞ Ongeveer 50-70% van de patiënten gebruikt geneesmiddelen te kort om werkzaam te kunnen zijn en gebruikt dus geneesmiddelen ondoelmatig.
- ☞ Het vroegtijdig afbreken van de behandeling betekent dat onnodig kosten zijn gemaakt. Het investeringsverlies beloopt naar schatting 166-302 miljoen Euro per jaar.
- ☞ Tijdens de te korte periode van gebruik staan patiënten onnodig bloot aan bijwerkingen van geneesmiddelen.
- ☞ De verwachte meerwaarde van de behandeling op basis van farmaco-economisch onderzoek kan in de praktijk minder worden.

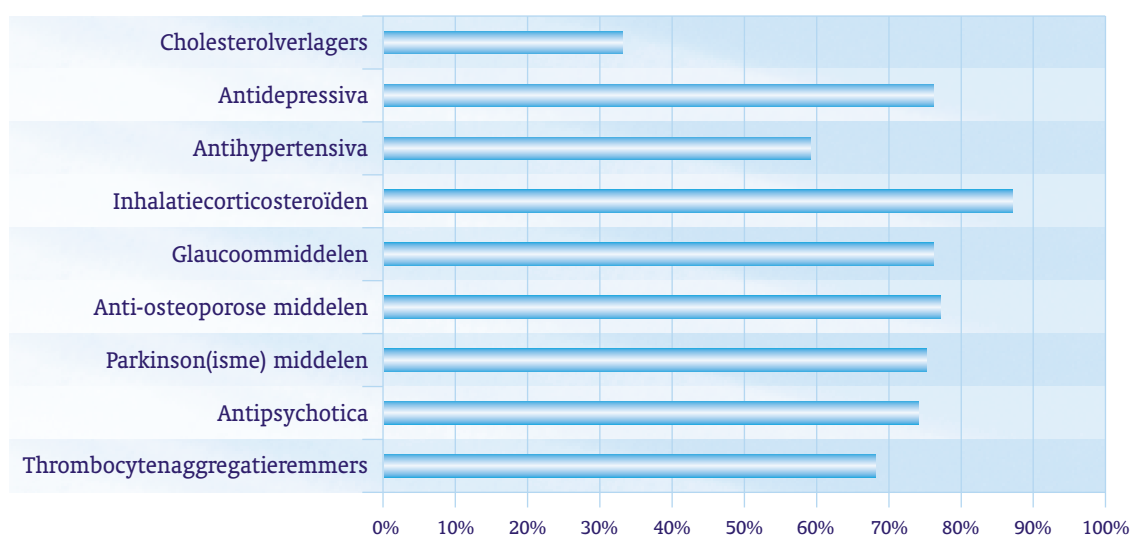
Geneesmiddelen worden steeds vaker ingezet voor het behandelen van risicofactoren van chronische aandoeningen. Het gaat daarbij bijvoorbeeld om de behandeling van hoge bloeddruk om op termijn hart- en vaatziekten te voorkomen. In andere gevallen worden geneesmiddelen ingezet om acute of langzame verergering van aandoeningen te bestrijden, bijvoorbeeld bij astma. Zowel bij de behandeling van chronische aandoeningen als bij preventief gebruik moeten patiënten dagelijks en soms jarenlang geneesmiddelen gebruiken om het therapeutisch doel te bereiken.

Indien patiënten de behandeling vroegtijdig afbreken kan het therapeutisch doel niet worden bereikt. Kortdurend gebruik van chronisch bedoelde farmacotherapie is daardoor ondoelmatig omdat de investering in medische en economische zin geen optimale opbrengst heeft. Het doel van dit onderzoek is de aard en omvang van dit ondoelmatig gebruik in kaart te brengen. Als eerste is op basis van een enquête onder medisch specialisten en literatuuronderzoek een inventarisatie gemaakt van de belangrijkste chronische aandoeningen die langdurige behandeling met geneesmiddelen behoeven. Het aantal aandoeningen is beperkt tot aandoeningen die voornamelijk met geneesmiddelen worden behandeld en waarbij wordt vermoed dat patiënten moeite hebben de behandeling langdurig vol te houden. Vervolgens is op basis van apotheekgegevens uit de PHARMO databank onderzocht hoeveel patiënten de behandeling met deze geneesmiddelen binnen één jaar staakt. Tevens is een schatting gemaakt van de kosten die gepaard gaan met dit ondoelmatig gebruik.

In totaal zijn negen groepen geneesmiddelen onderzocht: cholesterolverlagers, antidepressiva, antihypertensiva, inhalaticorticosteroiden, glaucoommiddelen, anti-osteoporose middelen, parkinson(isme) middelen, antipsychotica en lage doseringen acetyl-salicylzuur (thrombocytenaggregatieremmers) ter preventie van hartinfarcten en hersenbloedingen.

De uitgaven aan farmaceutische hulp van deze groepen bedroegen in totaal circa 1,1 miljard Euro in 1998. Gemiddeld blijkt 50-70% van de patiënten die met een van deze geneesmiddelen wordt behandeld, binnen één jaar na aanvang van de behandeling het gebruik te staken.

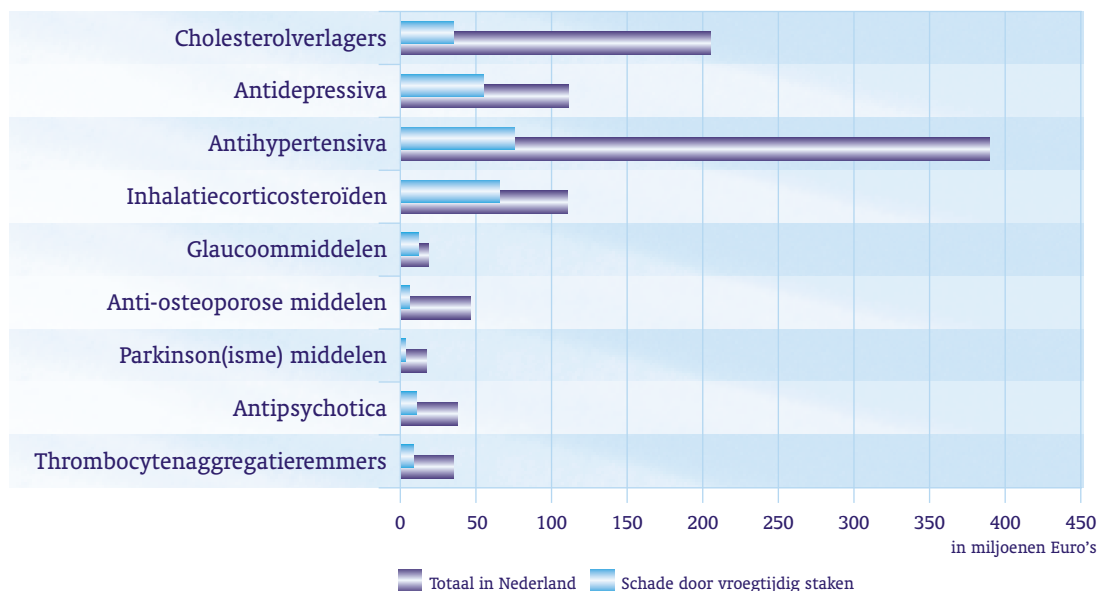
### Percentage patiënten die de chronische behandeling met geneesmiddelen binnen één jaar staakt



Het percentage patiënten dat de behandeling binnen een jaar staakt verschilt per geneesmiddelengroep. Het is het grootst onder gebruikers van inhalaticorticosteroiden (87%) en het laagst onder gebruikers van cholesterolverlagers (33%). De uitgaven aan farmaceutische hulp van patiënten die de behandeling binnen een jaar staken, worden geschat op 234 (166-302) miljoen Euro, hetgeen overeenkomt met 24% (17%-31%) van de totale uitgaven voor deze geneesmiddelen in 1998.

De resultaten van deze studie leveren sterke aanwijzingen dat ondoelmatig gebruik van geneesmiddelen die voor chronisch gebruik zijn bedoeld in Nederland een verlies van vele honderden miljoenen Euro's per jaar veroorzaakt. De totale economische consequenties zijn naar verwachting nog vele malen groter omdat patiënten niet voldoende worden behandeld, maar wel bijwerkingen kunnen oplopen, terwijl complicaties door ziekten niet worden voorkomen en extra medische investeringen vergen. Het staken van chronisch bedoelde behandelingen kan tevens consequenties hebben voor farmaco-economische beoordelingen. Deze beoordelingen zijn voornamelijk gebaseerd op veronderstellingen uit experimentele studies en houden door-

## Uitgaven Farmaceutische hulp en de geschatte economische schade



gaans geen rekening met voortijdig onderbreken van de behandeling in de praktijk.

Het aantal patiënten dat moet worden behandeld om een ziektegeval te voorkomen kan daardoor in de praktijk verschillen tussen therapeutische alternatieven. Indien minder patiënten de behandeling met een duur geneesmiddel staken dan patiënten met een goedkoop alternatief, dan zou het dure geneesmiddel doelmatiger kunnen zijn dan het goedkopere alternatief.

De invloed van staken van chronisch geneesmiddelengebruik op de economische beoordeling noopt tot nader onderzoek.

De geconstateerde medische en economische schade door voortijdig staken van chronische farmacotherapie noodzaakt tot maatregelen. Deze maatregelen kunnen echter alleen succesvol zijn als meer gegevens over de indicatie en intentie van chronische behandeling, de redenen en de medisch-economische gevolgen van vroegtijdig staken bekend zijn. Het blijkt dat deze factoren voor de verschillende geneesmiddelengroepen in de dagelijkse praktijk een eigen dynamiek volgen. Indien de indicatiestelling niet juist is, hadden patiënten nooit behandeld hoeven te worden met deze geneesmiddelen. In andere gevallen blijken bijwerkingen, gemis aan werking en angst voor bijwerkingen redenen om te stoppen die van verschillend belang zijn voor de diverse bestudeerde geneesmiddelengroepen. Niet te vergeten zijn de medische en economische schade van ziekten ten gevolge van het vroegtijdig onderbreken van langdurig bedoelde behandelingen. De totale consequenties van vroegtijdig afbreken van chronische behandelingen zijn omvangrijk en vragen om maatregelen die ondoelmatig chronisch gebruik van geneesmiddelen beperken en voorkomen.



# 1. Inleiding

De werking van geneesmiddelen in de dagelijkse praktijk is afhankelijk van het toedienen van de juiste dosering, op het juiste moment en bij de juiste indicatie. Tevens is het van belang dat geneesmiddelen lang genoeg worden gebruikt om effectief te kunnen zijn. Het effect van het gebruik zal minder zijn dan verwacht of zelfs geheel uitblijven. Vroegtijdig stoppen van farmacotherapie (in engere zin ook wel therapieontrouw genoemd) is een bekend probleem en een van de belangrijkste oorzaken van verminderde effectiviteit van een groot aantal farmacotherapeutische behandelingen <sup>1-4</sup>. Een bijzondere vorm van therapietrouw betreft therapiepersistentie. Het gaat daarbij om het percentage patiënten dat gedurende een bepaalde periode aaneengesloten geneesmiddelen krijgt voorgeschreven, meestal voor de behandeling van chronische aandoeningen <sup>5-16</sup>. Een minimale duur van de behandeling is daarbij noodzakelijk om exacerbaties, complicaties en termijneffecten van de te behandelen ziekte of risicofactoren voor ziekte te voorkomen.

In de dagelijkse praktijk blijkt therapiepersistentie moeilijker te realiseren dan in gecontroleerde studies <sup>17</sup>. In verschillende trials is bijvoorbeeld het effect van antihypertensiva aangetoond bij een persistentiepercentage variërend van 85-90%. Onderzoekingen bij gebruikers van antihypertensiva tonen echter aan dat in de dagelijkse praktijk slechts 40-60% van de patiënten persistent is <sup>12,18,19</sup>. Dergelijke lage persistentiepercentages in de dagelijkse praktijk zijn ook gevonden voor het gebruik van cholesterolverlagers <sup>8,17,20</sup>, middelen ter preventie en behandeling van osteoporose <sup>13,16,21,22</sup>, antireumatica <sup>23</sup> en middelen ter behandeling van chronische darmziekten (bijvoorbeeld de ziekte van Crohn) <sup>24</sup>. Ook van andere farmacotherapeutische behandelingen, waaronder de behandeling met antidepressiva <sup>25</sup>, antipsychotica <sup>26</sup> en inhalatiecorticosteroiden <sup>27</sup> is bekend dat de persistentie van het gebruik laag is.

De determinanten van het vroegtijdig onderbreken van chronische farmacotherapeutische behandelingen zijn niet altijd bekend, maar blijken per geneesmiddelengroep sterk te verschillen. Daarbij spelen bijwerkingen <sup>1,28</sup>, angst voor bijwerkingen <sup>29</sup>, co-morbiditeit <sup>30</sup>, het ontbreken van werking <sup>30</sup> en een complex van ziekte-, patiënt- en artsgebonden factoren een belangrijke rol. Kennis van deze determinanten is van groot belang om vroegtijdig afbreken van chronische farmacotherapeutische behandelingen te voorkomen.

De omvang van de medische en economische consequenties van het vroegtijdig afbreken van farmacotherapie is naar verwachting groot, maar vooralsnog relatief weinig onderzocht. Door het vroegtijdig afbreken van chronisch farmacotherapeutische behandelingen wordt morbiditeit en verlies aan kwaliteit van leven op korte en lange termijn niet voorkomen, terwijl patiënten mogelijk wel de bijwerkingen van geneesmiddelen ervaren. In feite kunnen we hier spreken van een investeringsverlies omdat wel wordt geïnvesteerd in een behandeling die door het uitblijven van baten een negatieve balans kent <sup>31</sup>.

## 1.1 Doel van het onderzoek

Het doel van het onderzoek is het uitvoeren van een verkenning naar de omvang, determinanten en economische schade die wordt veroorzaakt door vroegtijdige beëindiging van chronische of preventieve farmacotherapeutische behandelingen, in kaart te brengen.

## 2. Materiaal en Methode

### 2.1 Gegevensbronnen

Voor dit onderzoek is gebruik gemaakt van het PHARMO-systeem. Het PHARMO-systeem is een door de Universiteit Utrecht ontwikkeld systeem ten behoeve van farmaco-epidemiologisch onderzoek waarin zowel medicatie- als ziekenhuisgegevens zijn opgeslagen vanaf 1986<sup>32</sup>. Het systeem is gebaseerd op gegevens afkomstig uit de openbare apotheek, beheerd door de apotheekdatabank U-Expo en gegevens uit de LMR, beheerd door Prismant.

De apotheekdatabank U-Expo in het PHARMO-systeem bestaat uit een representatieve steekproef van 30 apotheken in negen gebieden verspreid over Nederland waarvan de populatie-nemers nauwkeurig bekend zijn<sup>33</sup>. Het gaat daarbij om gegevens afkomstig van ongeveer 330.000 inwoners ongeacht verzekeringsvorm, hetgeen overeenkomt met ongeveer 2% van de Nederlandse bevolking. Bijna 280.000 inwoners (85%) hebben in 1998 de diverse apotheken bezocht. De U-Expo databank volgt het gebruik van geneesmiddelen van deze geanonimiseerde patiënten sinds 1986. Door de koppeling met de Landelijke Medische Registratie, zijn van deze patiënten ook de ziekenhuisopnames en bijbehorende diagnostische bevindingen en uitgevoerde verrichtingen bekend<sup>33</sup>.

Alle medicatiegegevens in U-Expo zijn gecodeerd volgens standaarden gebaseerd op de Z-Index geneesmiddelendatabank ([www.z-index.nl](http://www.z-index.nl)). Het is daardoor mogelijk om het gebruik van geneesmiddelen in de tijd te identificeren en te classificeren, zowel op basis van nationale en internationale coderingen, als aan de hand van individuele werkzame bestanddelen en toedieningsvormen. Van elk afgeleverd geneesmiddel is de ATC-code, afleverdatum, voorschrijver, dagdosering, afgeleverde hoeveelheid, declaratieprijs en geschatte gebruiksduur bekend. Eind 1998 omvatte de U-Expo databank meer dan 50 miljoen recepten, die zijn voorgeschreven door 150 huisartsen, tientallen medische specialisten, tandartsen en anderen met een voorschrijfbevoegdheid. De kosten van geneesmiddelen vertegenwoordigen de declaratiekosten per receptregel, inclusief BTW.

## 2.2 Selectie geneesmiddelengroepen en optimale gebruiksduur

### 2.2.1 Selectie geneesmiddelengroepen

Voor vrijwel alle geneesmiddelen kan een langdurige behandeling zijn aangewezen. In dit haalbaarheidsonderzoek is het aantal geneesmiddelengroepen beperkt tot die toepassingen waarvan redelijkerwijs mag worden aangenomen dat vrijwel altijd langdurige, aaneengesloten behandeling noodzakelijk is. De keuze van deze geneesmiddelengroepen is bepaald aan de hand van een korte vragenlijst die aan 15 medische specialisten in Nederland is voorgelegd. Deze medisch specialisten is gevraagd om maximaal drie chronische behandelingen te noemen die ononderbroken langdurige farmacotherapie behoeven. De door hen aangewezen geneesmiddelengroepen en operationele definities zijn opgenomen in Tabel 1.

Tabel 1: Geneesmiddelengroepen die chronisch gebruikt moeten worden om een optimaal behandelingsresultaat te bereiken.

Geneesmiddelengroep	ATC-code: omschrijving	Afkorting	No. genoemd respondent*
Cholesterolverlagers	C10: Antilipaemica	ALIP	6
Antidepressiva	N06A: antidepressiva	ADEP	6
Antihypertensiva	C02: centraal werkende antihypertensiva C03: diuretica C07: Betablokkers C08; Ca-antagonisten C09: ACE-remmers	AHYP	5
Inhalaticorticosteroiden	R03BA: ICS	ICS	1
Glaucoommiddelen	S01E: Glaucoommiddelen	GLAU	1
Anti-osteoporose middelen	A12A: Calcium A12CD: Fluor (Procal®) A11CC: Vitamine D M05A: Etridonaten G03C: Oestrogenen	OSTE	3
Parkinson(isme) middelen	N04: Antiparkinson middelen	PARK	1
Antipsychotica	N05A: antipsychotica (inc. lithium)	PSYH	2
Thrombocytenaggregatie-remmers (CVA preventie)	B01AC: anti-thrombotica N02BA01, N02BA15 ≤ 300 mg/dag	TRMB	1

\* 11 respondenten

## 2.2.2 Optimale behandelingsduur

De geraadpleegde klinisch deskundigen bleken moeilijk een eenduidige uitspraak te kunnen doen over de optimale of minimale behandelingsduur met geneesmiddelen, ingedeeld in de genoemde geneesmiddelengroepen. Een en ander heeft te maken met de aard en ernst van de te behandelen aandoening en de termijn waarop effecten mogen worden verwacht. Bovendien kan de behandelingsduur van een eerste behandelingsperiode afwijken van volgende behandelingsperiodes<sup>24,34</sup>. Voor bijvoorbeeld de behandelingsduur van een eerste depressie wordt een duur van 6-9 maanden aanbevolen, een tweede depressie dient 2-5 jaar te worden behandeld terwijl bij drie en volgende depressies een levenslange behandeling wordt geadviseerd<sup>35</sup>.

Met enige uitzonderingen, wordt in buitenlands onderzoek als minimale behandelingsduur een min of meer arbitraire periode van één jaar gekozen<sup>8,9,12,16,17,19,20,23,31</sup>. Deze onderzoeken hebben zonder uitzondering betrekking op het eerste gebruik in de dagelijkse praktijk met antihypertensiva, cholesterolverlagers en anti-osteoporosemiddelen. Voor andere behandelingen, bijvoorbeeld met inhalatiecorticosteroiden, antidepressiva en glaucoommiddelen zijn definities van een minimale behandelingsduur veelal afhankelijk van aard en ernst van de aandoening. Om de persistentie van het gebruik van diverse geneesmiddelengroepen met elkaar te kunnen vergelijken is ook in deze studie gekozen voor een minimale, arbitraire behandelingsduur van één jaar. Voor een eerste behandelingsduur van sommige ziekten is een behandelingsduur van één jaar echter niet altijd in overstemming met aanbevelingen.

Daarom is de duur van het gebruik van de verschillende geneesmiddelengroepen ook vergeleken met Kaplan-Meier overlevingstafels<sup>16,36</sup>.

## 2.3 Design en analyses

Voor elke afzonderlijke, in Tabel 1 genoemde, geneesmiddelengroep is een schatting gemaakt van de persistentie uitgedrukt in een percentage personen die een eerste behandeling gedurende een jaar hebben voortgezet. Een persistentie van 0.7 betekent dat 70% van de patiënten de behandeling gedurende jaar heeft voortgezet en dat 30% de behandeling binnen een jaar heeft gestaakt. De persistentie is gebruikt om het investeringsverlies per geneesmiddelengroep te schatten. De berekeningen van de persistentie en het investeringsverlies worden in de volgende paragrafen nader besproken.

### 2.3.1 Persistentie

Voor het berekenen van de persistentie is gebruik gemaakt van een retrospectieve cohort studie waarbij patiënten zijn ingesloten waaraan in de periode juli 1996 tot en met juni 1999 een geneesmiddel is verstrekt dat behoort tot een van de negen geselecteerde geneesmiddelengroepen<sup>9</sup>. Alleen patiënten zijn ingesloten die voor het eerst worden behandeld. Een eerste behandeling is hier gedefinieerd als een eerste verstrekking sinds een registratieperiode van één jaar. Elke patiënt is vanaf de start één jaar gevolgd ten aanzien van het gebruik van geneesmiddelen die behoren tot dezelfde geneesmiddelengroep als het geneesmiddel waarmee

is gestart. Voor de bepaling van de persistentie zijn twee methodes gebruikt. Beide methodes worden ook in buitenlandse onderzoeken toegepast <sup>9,16,19</sup>.

De eerste, en tevens meest toegepaste, methode kent twee meetpunten, namelijk de start van het gebruik en een jaar daarna. Van elke patiënt is gemeten of deze in de drie maanden na de follow-up periode van één jaar nog steeds geneesmiddelen uit dezelfde groep gebruikt. Patiënten die een jaar na de start gebruiken zijn gedefinieerd als persistente gebruikers. Deze methode heeft een aantal nadelen. Patiënten die op beide tijdstippen gebruiken, kunnen de behandeling immers tijdelijk hebben onderbroken. Deze patiënten gebruiken bij de start bijvoorbeeld een maand, stoppen elf maanden en beginnen weer met het gebruik een jaar later. Deze personen worden dan gekarakteriseerd als persistente gebruikers, hetgeen onjuist is. Daarom is een tweede eis gesteld, namelijk dat een patiënt de behandeling niet mag onderbreken. In navolging van buitenlandse studie is daarom geëist dat de patiënt minstens 270 dagen in een jaar moet hebben gebruikt. Indien dat niet het geval is, wordt de patiënt alsnog als niet-persistente gebruiker beschouwd <sup>18</sup>.

In dit onderzoek wordt de persistentie berekend zonder en met correctie voor tijdelijk onderbreken van de behandeling in het volgjaar. De gecorrigeerde persistentie betreft het aantal personen dat gedurende het volgjaar *continu* geneesmiddelen gebruikt die behoren tot de geneesmiddelengroep waarmee de behandeling is gestart.

Bij de tweede methode is gebruik gemaakt van Kaplan-Meier overlevingstafels. De follow-up begint bij de start. De volgtijd is het aantal cumulatieve gebruiksdagen van geneesmiddelen uit een zelfde geneesmiddelengroep binnen een jaar. Met opzet wordt hier gesproken van gebruiksdagen. Het optellen van de duur van enkelvoudige verstrekkingen zal een overschatting tot gevolg hebben indien patiënten twee of meer geneesmiddelen uit een en dezelfde geneesmiddelengroep gelijktijdig gebruiken. Bij patiënten die meer dan een geneesmiddel uit dezelfde geneesmiddelengroep op een bepaalde dag gebruikten, is daarom voor de duur van het gebruik slechts één gebruiksday gerekend. Tevens is niet gecorrigeerd voor overlap in tijd van opeenvolgende verstrekkingen. Dit bleek onmogelijk bij patiënten die verschillende combinaties van geneesmiddelen tegelijkertijd gebruiken. Patiënten die langer dan een jaar gebruikten zijn gecensureerd.

## 2.3.2 Investeringsverlies Farmaceutische Hulp

### Berekening

Het investeringsverlies aan farmaceutische hulp is geschat als de totale kosten van geneesmiddelen die zijn gedeclareerd door patiënten die vroegtijdig de behandeling binnen een jaar na start van de behandeling hebben onderbroken (niet-persistente gebruikers) <sup>31</sup>. Deze kosten zijn op de volgende wijze berekend. Ten eerste zijn de totale kosten van farmaceutische hulp in 1998 in het PHARMO-gebied bepaald. Deze kosten zijn vervolgens geëxtrapoleerd naar de totale Nederlandse bevolking en omgerekend naar Euro's ( $T_k$ ). Hierbij is gebruik gemaakt van indirecte standaardisatie naar leeftijd (5 jaarsklassen) en geslacht, met de Nederlandse bevolking op 1 januari 1998 als standaardpopulatie. Vervolgens zijn, per geneesmiddelengroep, de cumulatieve kosten van geneesmiddelen die gemaakt zijn ten gevolge van niet-persistent gebruik gedeeld door de totale kosten ( $P_v$ ). Hierbij is de aanname gedaan dat de persistentie gedurende de periode 1996-1999 nagenoeg constant is. Het investeringsverlies aan farmaceutische hulp is berekend als  $T_k * P_v$ . Stel dat voor geneesmiddelengroep A in 1998 in Nederland 100 miljoen Euro is gedeclareerd ( $T_k$ ). In de cohort studie is voor dezelfde groep geneesmiddelen in totaal zes miljoen Euro gedeclareerd, waarvan 1.5 miljoen Euro door niet-persistente gebruikers.  $P_v$  wordt dan  $1.5/6 = 0.25$ . Het totale investeringsverlies aan farmaceutische hulp voor de betreffende geneesmiddelengroep in 1998 is vervolgens berekend als  $T_k * P_v$  of  $100 \text{ miljoen Euro} * 0.25 = 25 \text{ miljoen Euro}$ . Het investeringsverlies aan farmaceutische hulp is per geneesmiddelengroep berekend op basis van de persistentie (lage variant) en voor continu gebruik gecorrigeerde persistentie (hoge variant).

### Interpretatie

Het investeringsverlies aan farmaceutische hulp per geneesmiddelengroep kan als zodanig echter moeilijk worden geïnterpreteerd. Niet alle gebruikers in 1998 zijn immers nieuwe gebruikers, sommigen zijn terecht gestopt, niet alle geneesmiddelen zijn verstrekt voor dezelfde indicaties etc. Daarom zijn de op deze wijze berekende investeringsverliezen per geneesmiddelengroep slechts gebruikt om inzicht te krijgen in het relatieve investeringsverlies per geneesmiddelengroep. Daarbij is de aanname gemaakt dat eventuele fouten in de schatting van het aantal personen dat de behandeling vroegtijdig onderbreekt proportioneel voor de verschillende geneesmiddelengroepen gelijk is. Om een schatting te maken van de omvang van de economische consequenties van vroegtijdig onderbreken van chronisch geneesmiddelengebruik, zijn de absolute investeringsverliezen van de afzonderlijke geneesmiddelengroepen opgeteld.

### 2.3.3 Indicatie van voorschrijven

Bij de berekening van het investeringsverlies zijn een groot aantal aannames gemaakt. In de meeste buitenlandse onderzoeken zijn alleen die patiënten ingesloten met een bijbehorende chronische indicatie: antihypertensiva gebruikers zijn dan alleen ingesloten indien het de behandeling van hypertensie betreft. Uit een vooronderzoek blijkt dat voor een groot aantal farmacotherapeutische behandelingen aan deze voorwaarden redelijk wordt voldaan (zie Tabel 2).

Tabel 2: Reden van voorschrijven van een vijftal geneesmiddelengroepen die ingezet worden bij de behandeling van chronische aandoeningen (resultaten vooronderzoek)

Geneesmiddelengroep	Indicatie	No.	%
<b>Cholesterolverlagers</b>			
	Vetstofwisselingsstoornis	362	94%
	Onderliggende hartziekten	23	6%
<b>Antidepressiva</b>			
	Depressie	496	84%
	Angst en slaapstoornissen	54	9%
	Enuresis	20	3%
	Overig	22	4%
<b>Antihypertensiva</b>			
	Hypertensie	1441	71%
	Hartfalen, Ischemische hartziekten, ritmestoornis	521	26%
	Overige aandoeningen	73	3%
<b>Inhalaticorticosteroiden</b>			
	Astma	504	79%
	COPD	62	10%
	Acute bronchitis	25	4%
	Overige luchtwegaandoeningen	46	7%
<b>Anti-osteoporose middelen</b>			
	Osteoporose	168	46%
	Climacterische klachten	186	51%
	Onderliggende aandoeningen	13	4%

De gegevens zijn afkomstig van recepten waarvan de diagnose (ICPC-code) in het PHARMO-systeem bekend is. Deze gegevens zijn afkomstig uit een steekproef huisartsen en zijn bedoeld om een globale indruk van de indicatie van voorschrijven te verkrijgen. Bij de verschillende berekeningen is op grond van deze resultaten besloten geen correctie uit te voeren voor variatie in indicatiestelling. In een vervolgonderzoek zal desalniettemin aandacht moeten worden geschonken aan de indicatie van voorschrijven. Tevens zal hierbij rekening moeten worden gehouden met het feit dat een aanzienlijk aandeel van de farmacotherapeutische behandelingen worden gestart door medisch specialisten.



# 3. Resultaten

## 3.1 Totale uitgaven chronische farmacotherapie

Voor de geneesmiddelengroepen die worden genoemd in Tabel 1 zijn de aantallen gebruikers, voorschriften en de kosten van farmaceutische hulp berekend en weergegeven in Tabel 3. De getallen zijn verkregen op basis van gegevens uit het PHARMO-systeem en gestandaardiseerd met de bevolking van Nederland (januari 1998) als standaardpopulatie. Alle kosten zijn weergegeven in Euro's. In 1998 is voor de negen geselecteerde geneesmiddelengroepen ongeveer in totaal € 1.1 miljard gedeclareerd.

Tabel 3: Aantal geschatte gebruikers, voorschriften, totale kosten en kosten per patiënt van negen geneesmiddelengroepen in Nederland 1998

Geneesmiddelengroep	Voorschriften (1=1.000.000)	Patiënten (1=100.000)	Kosten (€)	
			Totaal (1=1.000.000)	Per patiënt
Cholesterolverlagers	2.4	5.2	202	389
Antidepressiva	4.0	6.7	121	180
Antihypertensiva	14.5	20.5	393	192
Inhalatiecorticosteroiden	2.3	7.7	112	145
Glaucoommiddelen	0.8	1.6	16	99
Anti-osteoporose middelen	1.0	2.4	40	166
Parkinson(isme) middelen	0.6	0.7	17	246
Antipsychotica	1.8	2.4	38	157
Thrombocytenaggr.remmers*	3.9	10.0	36	36

\*: voornamelijk lage doseringen acetylsalicylzuur, ≤ 300 mg/dag

De meeste omvangrijke groep zowel wat betreft aantal voorschriften en gebruikers, als kosten zijn de antihypertensiva. In totaal bedroegen in 1998 de declaraties voor farmaceutische hulp in deze groep € 393 miljoen per jaar. Op de tweede plaats staan de cholesterolverlagers (€ 202 miljoen) wat betreft uitgaven gevolgd door geneesmiddelen die ingezet worden bij behandeling van depressie en de inhalatiecorticosteroiden. De uitgaven voor farmaceutische hulp voor de overige geselecteerde geneesmiddelengroepen bedragen minder dan € 40 miljoen per jaar.

De hoogste kosten per patiënt per jaar worden gemaakt door patiënten die cholesterolverlagers gebruiken (€389) gevolgd door patiënten die worden behandeld met Morbus Parkinson/ Parkinsonisme middelen (€246) en anti-hypertensiva (€192). Bijna één miljoen patiënten gebruiken per jaar trombocytenaggregatieremmers (lage dosering acetylsalicylzuur). De totale uitgaven voor deze middelen blijven echter door de lage geneesmiddelenprijzen van acetylsalicylzuur bevattende preparaten beperkt tot €36 miljoen per jaar.

## 3.2 Persistentie

### Gebruik na een jaar

In Tabel 4 is het aantal personen en het percentage weergegeven van personen die na een jaar de behandeling met geneesmiddelen uit de betreffende geneesmiddelengroep hebben voortgezet. Gemiddeld blijkt na een jaar tijd slechts 46% van de patiënten chronisch farmacotherapeutische behandelingen voort te zetten. Bovendien heeft 35% van deze patiënten (16% van alle patiënten) de behandeling gedurende het voljaar tijdelijk onderbroken. De voor tijdelijke onderbreking gecorrigeerde persistentie bedraagt dan 30%. Tussen de verschillende geneesmiddelengroepen zijn grote verschillen waarneembaar. De hoogste persistentie wordt waargenomen onder gebruikers van cholesterolverlagers en antihypertensiva. Veruit de laagste persistentie wordt waargenomen onder gebruikers van inhalatiecorticosteroiden. De resultaten van een analyse met een volgperiode van zes maanden in plaats van een jaar zijn nauwelijks verschillend. Gemiddeld is de persistentie 10% (range: 8-12%) hoger voor de afzonderlijke geneesmiddelengroepen.

Tabel 4: Persistentie van het gebruik van verschillende chronisch te gebruiken geneesmiddelengroepen in de periode 1996-1999 in het PHARMO gebied.

Geneesmiddelengroep	Aantal patiënten bij begin van het voljaar	Aantal patiënten dat gemeten na 1 jaar gebruikt			
		Kolom I		Kolom II	
		Patiënten die het gebruik tijdelijk onderbreken*		Patiënten die continu gebruiken	(Persistentie)
	No.	No.	%	No.	
Cholesterolverlagers	4516	591	13%	3037	67%
Antidepressiva	8090	1248	15%	1930	24%
Antihypertensiva	13354	1751	13%	5509	41%
Inhalatiecorticosteroiden	8751	2305	26%	1121	13%
Glaucoommiddelen	1047	275	26%	251	24%
Anti-osteoporose middelen	5703	1049	18%	1330	23%
Parkinson(isme) middelen	758	104	14%	189	25%
Antipsychotica	2341	398	17%	598	26%
Thrombocytenaggr.remmers**	10274	862	8%	3301	32%

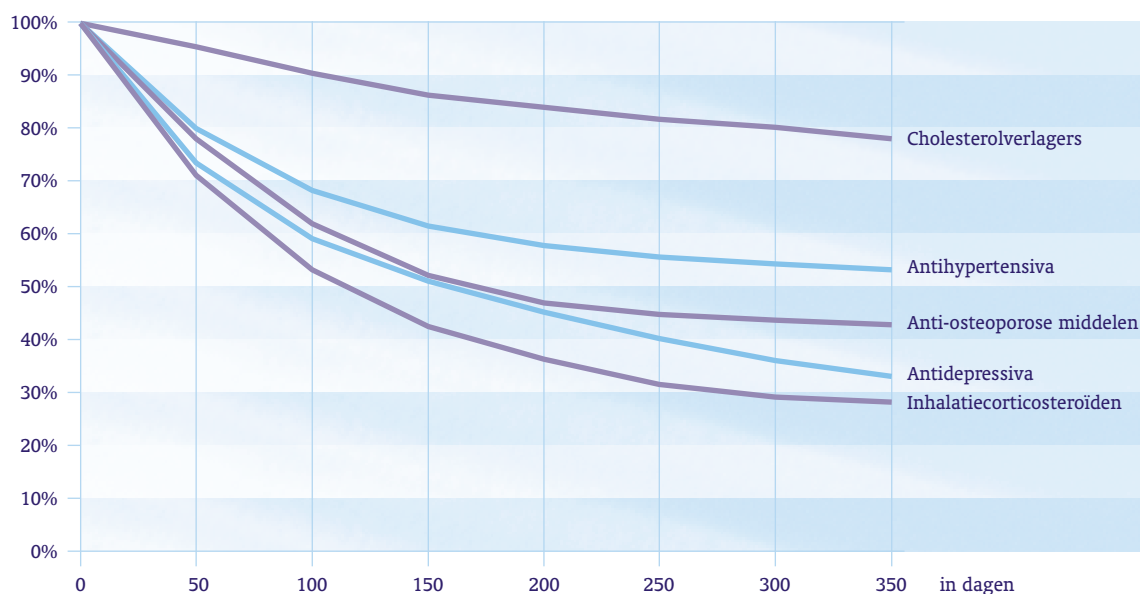
\* : Patiënten die in het jaar na de start van de behandeling minstens 30 dagen met de behandeling zijn gestopt, en deze vervolgens hervat hebben

\*\* : voornamelijk lage doseringen acetylsalicylzuur, ≤300 mg/dag

## Kaplan-Meier methode

In Figuur 1, is voor een aantal geneesmiddelengroepen de relatie tussen staken van de chronische behandeling en tijd weergegeven. Uit deze Kaplan-Meier overlevingstafels blijkt dat de grootste daling van de persistentie (toename van het aantal stoppers) optreedt binnen 120 dagen nadat de therapie is gestart. Het verloop van de discontinueringrates (1-persistentie) in de tijd is voor de verschillende geneesmiddelengroepen, met uitzondering van de cholesterolverlagers nagenoeg gelijk. Het percentage patiënten dat de chronische behandeling staakt is het grootst in de periode direct na de start van de behandeling en houdt aan tot ongeveer 120 dagen.

Figuur 1: Discontinueringpercentages van chronische farmacotherapie in het eerste jaar na de start van de behandeling. De discontinueringrate is berekend als 1-persistentie

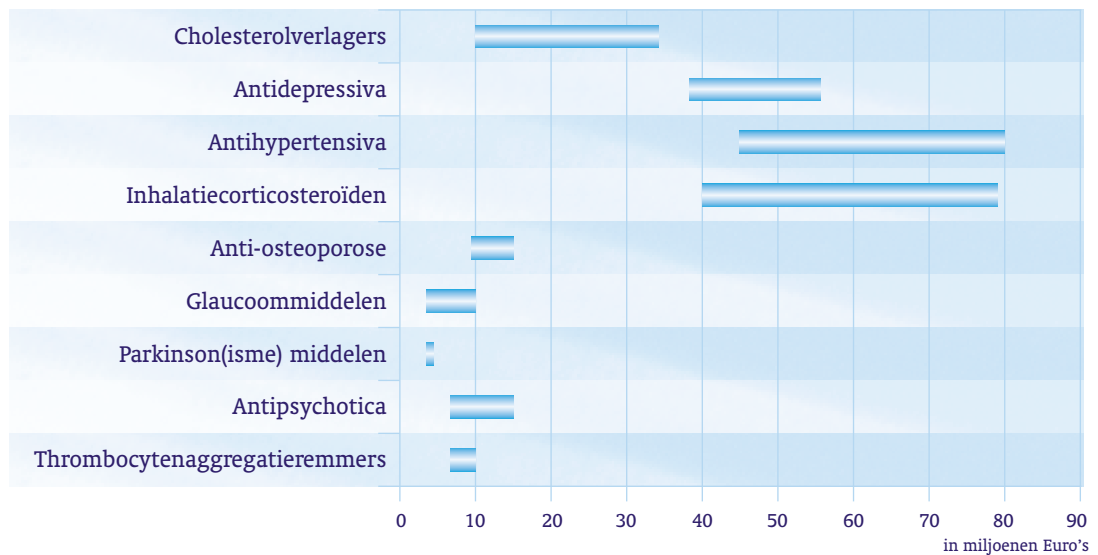


Dit is ook het geval voor de antidepressiva waar een behandelingsduur van minimaal zes tot negen maanden wordt aanbevolen voor een eerste behandelingsperiode. In Figuur 1 is te zien dat 50% van de patiënten reeds gestopt is voordat deze behandelingsduur wordt bereikt.

### 3.3 Investeringsverlies Farmaceutische Hulp

Over alle groepen wordt het totale investeringsverlies aan farmaceutische hulp geschat op € 166-302 miljoen per jaar, hetgeen overeenkomt met ongeveer 16-31% van de totale kosten die per jaar worden uitgegeven aan farmaceutische hulp van de aandoeningen die in deze studie zijn bestudeerd. De geschatte verschillen in investeringsverlies zijn per geneesmiddelen-groep weergegeven in Figuur 2.

Figuur 2: Geschat investeringsverlies Farmaceutische Hulp in 1998



Grote investeringsverliezen worden waargenomen onder gebruikers van antihypertensiva, inhalaticorticosteroiden en antidepressiva en in mindere mate voor cholesterolverlagers.

## 4. Discussie

De resultaten van dit haalbaarheidsonderzoek zijn op zijn minst verontrustend te noemen. Slechts 50% van de patiënten die zijn gestart met het gebruik van een geneesmiddel bedoeld voor langdurig gebruik, blijkt een jaar later nog te gebruiken. Gemiddeld gebruikt slechts 30% van de patiënten deze geneesmiddelen aaneengesloten gedurende een jaar. Het gebruik van geneesmiddelen bedoeld voor langdurige behandeling wordt reeds na 60 dagen afgebroken en ongeveer 50% van de patiënten heeft het gebruik binnen 120 dagen gestaakt. Vergelijkbare percentages zijn ook in het buitenland gevonden <sup>31</sup>. De medische consequenties van het niet continueren van langdurige behandeling zijn, inachtnemend wat de standaarden van 'evidence based' farmacotherapie daarover melden, aanzienlijk. De kosten van geneesmiddelen voor patiënten die vroegtijdig de behandeling afbreken worden gedeclareerd en belopen volgens deze voorlopige schattingen enkele honderden miljoenen Euro's per jaar.

Tussen de verschillende geneesmiddelengroepen zijn aanzienlijke verschillen gevonden. Het meest persistent is het gebruik van cholesterolverlagers. Ongeveer 70-80% blijkt gedurende een heel jaar te gebruiken, hetgeen overeenkomt met bevindingen in het buitenland waar persistentiepercentages zijn gevonden variërend van 60 tot 90% per jaar <sup>8,17,20</sup>. De antihypertensiva is de meest onderzochte groep, en ondanks het verschil in toegepaste methoden en aannames blijken de bevindingen van verschillende buitenlandse onderzoeken in dezelfde range van 40-60% te liggen zoals gevonden in deze studie <sup>6,9-12,18,19,31</sup>. Ook voor oestrogeensuppletie therapie wordt een persistentie van gebruik gevonden, die vergelijkbaar is met bevindingen in het buitenland <sup>13,16,22</sup>. Ofschoon veel onderzoek gedaan is naar de gevolgen van staken van antidepressiva, zijn voor zover bekend geen gegevens over de persistentie van het gebruik in de dagelijkse praktijk. Ook van de overige geneesmiddelengroepen zijn ons tot op heden geen vergelijkbare praktijkstudies bekend. Opvallend is de zeer lage persistentie van inhalatiecorticosteroiden die in de onderzoeksperiode voornamelijk ingezet werden bij de behandeling van astma. Onderzoek heeft aangetoond dat continue behandeling met deze geneesmiddelen het aantal ziekenhuisopnames binnen een jaar met 80% kan terugdringen en dat ernstige complicaties van astma kunnen worden voorkomen <sup>37,38</sup>. Onduidelijkheid bestaat of het gebruik van inhalatiecorticosteroiden tijdelijk mag worden onderbroken. Resultaten van experimenteel onderzoek suggereren dat onderbrekingen na twee jaar continue therapie wellicht mogelijk zijn <sup>40</sup>. In deze studie bleek slechts 13% het gebruik van inhalatiecorticosteroiden gedurende één jaar voort te zetten.

Opvallend is ook de lage persistentie van het gebruik van antidepressiva. Ongeveer 30-40% breekt de behandeling met antidepressiva af binnen 60 dagen, en minder dan 50% haalt 6-9 maanden, de aanbevolen behandelingsduur van een eerste behandelingsperiode van depressie <sup>35</sup>. Het afbreken van de behandeling met antidepressiva kan gepaard gaan met onttrekkingsverschijnselen <sup>25</sup> en een verhoogde kans op recidieven <sup>35</sup>.

Deze studie heeft alleen tot doel om inzicht te krijgen in de omvang van het voorkomen van vroegtijdige onderbreking van langdurige behandelingen en de daarmee gepaard gaande farmaceutische/economische consequenties. Daarmee wordt bedoeld de kosten voor geneesmiddelen die, door het vroegtijdig afbreken van een langdurige behandeling, waarschijnlijk niet volledig werkzaam kunnen zijn. Om deze kosten te kunnen vergelijken tussen verschillende geneesmiddelengroepen, is een groot aantal aannames gemaakt. Bovendien zijn sommige aspecten niet belicht. De medische en economische consequenties als gevolg van het niet voorkomen van morbiditeit, waaronder lange- en korte termijn complicaties en het onnodig optreden van bijwerkingen of verlies van kwaliteit van leven, zijn niet aan de orde gekomen. De daarmee gepaard gaande directe en indirect medische, en niet-medische kosten zijn mogelijk veel omvangrijker dan de in deze studie berekende farmaceutische kosten. De totale kosten kunnen daardoor tussen geneesmiddelengroepen aanzienlijk verschillen. Het vroegtijdig afbreken van een behandeling met antipsychotica leidt, door een verschuiving naar intensieve intramurale zorg, in de regel tot veel hogere medische kosten dan het afbreken van een behandeling met inhalatiecorticosteroiden. Daarbij komt dat zelfs voor de individueel bestudeerde groepen, er verschillen zijn tussen bepaalde geneesmiddelengroepen die in de loop van de tijd in omvang van gebruik zijn veranderd. Bij de behandeling van hypertensie, is de discontinueringsrate voor ACE-remmers beduidend lager dan voor diuretica <sup>9,11,18</sup>. Tevens zijn tussen de bestudeerde geneesmiddelengroepen grote verschillen te verwachten op basis van leeftijd, indicatie van voorschrijven, eerste of volgende behandelings-episode, de aanname dat vroegtijdig onderbreken onjuist is en de redenen van vroegtijdig onderbreken etc. <sup>8,9,11-13,16,17,19,21,23,24,27,31,34,37,41-49</sup>. Een uitgebreide studie van deze aspecten en de verschillen tussen de bestudeerde geneesmiddelengroepen, valt vanwege hun complexiteit buiten het kader van deze haalbaarheidsstudie. Deze verschillen rechtvaardigen voor de diverse geneesmiddelengroepen afzonderlijke studies.

In het algemeen kan worden geconcludeerd dat het percentage patiënten dat vroegtijdig een chronisch bedoelde behandeling met geneesmiddelen onderbreekt, verontrustend hoog is. Het probleem van het vroegtijdig afbreken van deze behandelingen ontstaat reeds vroeg na initiatie van de behandelingen, namelijk in de eerste 60 tot 120 dagen of na de tweede of derde uitgifte van een geneesmiddel in de apotheek. Mogelijk is een deel van de onderbrekingen rationeel omdat langdurige behandeling niet de inzet van de behandeling was, of omdat voortzetting niet meer nodig was. Desalniettemin is de omvang van het vroegtijdig onderbreken van chronische behandelingen dermate groot, dat daarvan substantiële medische en economische consequenties mogen worden verwacht. Buitenlandse onderzoeken bevestigen deze conclusies en noodzaken - vanwege een complexe verwevenheid van determinanten en medisch/economische consequenties - tot het uitvoeren van gedetailleerde studies van afzonderlijke geneesmiddelengroepen. Daarmee kunnen per geneesmiddelengroep inzichten worden verkregen die kunnen worden gebruikt om het vroegtijdig afbreken van chronische behandelingen te voorkomen om daarmee de patiëntenzorg te verbeteren.

## 5. Aanbevelingen voor vervolgonderzoek

Op basis van de bevindingen van deze studie, is er reden te veronderstellen dat de omvang, de medische alsmede de economische consequenties van vroegtijdig afbreken van chronische medicamenteuze behandeling, zeer omvangrijk zijn. Het gaat daarbij naar schatting om meer dan één miljoen personen die in Nederland vroegtijdig langdurig bedoelde medicatie afbreken. Veelal gaat het daarbij om personen die tegelijkertijd geneesmiddelen uit verschillende geneesmiddelengroepen chronisch moeten gebruiken. Door vroegtijdig afbreken zal de behandeling geen doel kunnen treffen. De economische consequenties, gedefinieerd als een investeringsverlies van farmaceutische hulp, belopen enkele honderden miljoenen Euro's per jaar, exclusief de behandelingskosten van in principe vermijdbare morbiditeit. De grote omvang van het hier geschetste probleem en de vele aannames die moeten worden gemaakt, rechtvaardigen een diepgaand en groot opgezet vervolgonderzoek om de determinanten, medische en economische consequenties op korte en lange termijn nader te onderzoeken. Vanwege de complexiteit van een dergelijk onderzoek wordt aanbevolen het onderzoek te beperken tot die groepen geneesmiddelen die gekenmerkt worden door een lage persistentie en hoog investeringsverlies. Het betreft daarbij de volgende geneesmiddelengroepen:

- geneesmiddelen ter behandeling van hypertensie
- inhalatiecorticosteroiden bij de behandeling van astma, eventueel COPD
- antidepressiva
- cholesterolverlagers

De determinanten die het vroegtijdig afbreken van deze chronische behandelingen kunnen verklaren zijn complex verweven met de dagelijkse praktijk en huidige therapeutische inzichten. Bij deze studies moet per geneesmiddelengroep aandacht besteed worden aan de volgende punten:

- a. Indicatiestelling van chronisch bedoelde farmacotherapie
- b. Determinanten van vroegtijdig afbreken van behandelingen
- c. Inzicht in bedoeld stoppen van farmacotherapie
- d. Verwachte gezondheidswinst en -verlies op korte, middellange en lange termijn
- c. Directe en indirecte kostenconsequenties op korte, middellange en lange termijn

Inzicht in bovengenoemde punten zal een belangrijke bijdrage kunnen leveren om onbedoeld vroegtijdig afbreken van chronisch bedoelde medicatie te kunnen herkennen en voorkomen teneinde de patiëntenzorg te verbeteren.



## 6. Literatuur

1. Cohen JS. Adverse Drug Effects, Compliance, and Initial Doses of Antihypertensive Drugs Recommended by the Joint National Committee vs the Physicians' Desk Reference. *Arch Intern Med* 2001;161(6):880-885.
2. Malozowski S, Koller E. Compliance with bronchodilator treatment. *Chest* 2001;119(3):988-9.
3. Mundt JC, Clarke GN, Burroughs D, Brennehan DO, Griest JH. Effectiveness of antidepressant pharmacotherapy: the impact of medication compliance and patient education. *Depress Anxiety* 2001;13(1):1-10.
4. Nigro G, Angelini G, Grosso SB, Caula G, Sategna-Guidetti C. Psychiatric predictors of noncompliance in inflammatory bowel disease: psychiatry and compliance. *J Clin Gastroenterol* 2001;32(1):66-8.
5. Leenen FH, Fourney A, Notman G, Tanner J. Persistence of anti-hypertensive effect after 'missed doses' of calcium antagonist with long (amlodipine) vs short (diltiazem) elimination half-life. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41(2):83-8.
6. Caro JJ. Stepped care for hypertension: are the assumptions valid? *J Hypertens Suppl* 1997;15(7):S35-9.
7. Rasmussen SA, Eisen JL. Treatment strategies for chronic and refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 13):9-13.
8. Avorn J, Monette J, Lacour A, Bohn RL, Monane M, Mogun H, et al. Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA* 1998;279(18):1458-62.
9. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 1998;20(4):671-81.
10. Caro JJ, Speckman JL. Existing treatment strategies: does noncompliance make a difference? *J. Hypertens Suppl* 1998;16(7):S31-4.
11. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy: the importance of actual practice data. *CMAJ* 1999;160(1):41-6.

12. Caro JJ, Salas M, Speckman JL, Raggio G, Jackson JD. Persistence with treatment for hypertension in actual practice. *CMAJ* 1999;160(1):31-7.
13. Kotzan JA, Martin BC, Wade WE. Persistence with estrogen therapy in a postmenopausal Medicaid population. *Pharmacotherapy* 1999;19(3):363-9.
14. Sheehy O, LeLorier J. Patterns of amlodipine and felodipine use in an elderly Quebec population. *Can J Cardiol* 2000;16(9):1109-17.
15. Dezii CM. Persistence with drug therapy: a practical approach using administrative claims data. *Manag Care* 2001;10(2):42-5.
16. Pilon D, Castilloux AM, LeLorier J. Estrogen replacement therapy: determinants of persistence with treatment. *Obstet Gynecol* 2001;97(1):97-100.
17. Andrade SE, Walker AM, Gottlieb LK, Hollenberg NK, Testa MA, Saperia GM, et al. Discontinuation of antihyperlipidemic drugs—do rates reported in clinical trials reflect rates in primary care settings? *NEJM* 1995;332(17):1125-31.
18. Monane M, Bohn RL, Gurwitz JH, Glynn RJ, Levin R, Avorn J. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly. *Am J Hypertens* 1997;10(7 Pt1):697-704.
19. Jones JK, Gorkin L, Lian JF, Staffa JA, Fletcher AP. Discontinuation of and changes in treatment after start of new courses of antihypertensive drugs: a study of a United Kingdom population. *BMJ* 1995;311(7000):293-5.
20. Hiatt JG, Shamsie SG, Schectman G. Discontinuation rates of cholesterol-lowering medications: implications for primary care. *Am J Manag Care* 1999;5(4):437-44.
21. den Tonkelaar I, Oddens BJ. Determinants of long-term hormone replacement therapy and reasons for early discontinuation. *Obstet Gynecol* 2000;95(4):507-12.
22. Ettinger B. Long-term compliance with estrogen replacement therapy in surgical postmenopausal women: benefits to bone and analysis of factors associated with discontinuation. *Menopause* 2000;7(6):417-8.
23. Berard A, Solomon DH, Avorn J. Patterns of drug use in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol* 2000;27(7):1648-55.
24. Kim PS, Zlatanich J, Korelitz BI, Gleim GW. Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *Am J. Gastroenterol* 1999;94(11):3254-7.

25. Lejoyeux M, Ades J. Antidepressant discontinuation: a review of the literature. *J. Clin Psychiatry* 1997;58(Suppl 7):11-5; Discussion 16.
26. Tattan TM, Creed FH. Negative symptoms of schizophrenia and compliance with medication. *Schizophr Bull* 2001;27(1):149-55.
27. Boulet L-P. Perception of the role and potential side effects of inhaled corticosteroids. *Chest* 1998;113:587-92.
28. Lane R, Baldwin D. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced serotonin syndrome: review. *J. Clin Psychopharmacol* 1997;17(3):208-21.
29. van Grunsven P, van Schayck C, van Kollenburg H, van Bosheide K, van den Hoogen H, Molema J, et al. The role of "fear of corticosteroids" in nonparticipation in early intervention with inhaled corticosteroids in asthma and COPD in general practice. *Eur Respir J* 1998;11:1178-81.
30. Martin RM, Hilton SR, Kerry SM, Richards NM. General practitioners' perceptions of the tolerability of antidepressant drugs: a comparison of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants [see comments]. *BMJ* 1997;314:646-51.
31. McCombs JS, Nichol MB, Newman CM, Sclar DA. The costs of interrupting antihypertensive drug therapy in a Medicaid population. *Med Care* 1994;32(3):214-26.
32. Herings RM, Bakker A, Stricker BH, Nap G. Pharmaco-morbidity linkage: a feasibility study comparing morbidity in two pharmacy based exposure cohorts. *J Epidemiol Community Health* 1992;46(2):136-40.
33. Herings RMC. PHARMO: A record linkage system for postmarketing surveillance of prescription drugs in the Netherlands.[Thesis] Utrecht: Utrecht University; 1993.
34. Flint A, Rifat S. Recurrence of first-episode geriatric depression after discontinuation of maintenance antidepressants. *Am J Psychiatry* 1999;156(6):943-5.
35. van der Kuy A. *Farmacotherapeutische Kompas*. 2000/2001 ed. Amstelveen: CFH, College voor Zorgverzekeringen; 2001.
36. Vandebroucke J, Hofman A, van Stiphout W. *Grondslagen der epidemiologie*. 6de druk ed. Maarsen: Elsevier/Bunge; 1999.
37. Blais L, Suissa S, Boivin J-F, Ernst P. First treatment with inhaled corticosteroids and the prevention of admissions to hospital for asthma. *Thorax* 1998;53:1025-9.

38. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *NEJM* 2000;343(5):332-6.
39. van Grunsven P, van Schayk C, Derenne J, Kerstjens H, Renkema T, Postma D, et al. Long term effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Thorax* 1999;54:7-14.
40. van Schayk C, van den Broek P, den Otter J, van Herwaarden C, Molema J, van Weel C. Peirodic treatment regimens with inhaled steroids in asthma or chronic obstructive pulmonary disease: is it possible? *JAMA* 1995;274:161-4.
41. Ettinger B, Pressman A, Silver P. Effect of age on reasons for initiation and discontinuation of hormone replacement therapy. *Menopause* 1999;6(4):282-9.
42. Grinstead WC, Francis MJ, Marks GF, Tawa CB, Zoghbi WA, Young JB. Discontinuation of chronic diuretic therapy in stable congestive heart failure secondary to coronary artery disease or to idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1994;73(12):881-6.
43. Haddad P. Newer antidepressants and the discontinuation syndrome. *J Clin Psychiatry* 1997;7:17-21.
44. Hindmarch I, Kimber S, Cockle SM. Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. *Int Clin Psychopharmacol* 2000;15(6):305-18.
45. Kochar MS, Landry KM, Ristow SM. Effects of reduction in dose and discontinuation of hydrochlorothiazide in patients with controlled essential hypertension. *Arch Intern Med* 1990;150(5):1009-11.
46. Landman JO, Hamdy NA, Pauwels EK, Papapoulos SE. Skeletal metabolism in patients with osteoporosis after discontinuation of long-term treatment with oral pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(12):3465-8.
47. Lejoyeux M, Ades J, Schatzberg A, Zajecka J. Antidepressant discontinuation: A review of the literature. *J Clin Psychiatry* 1997;58(Supplement 7):11-16.
48. Orr-Walker B, Wattie DJ, Evans MC, Reid IR. Effects of prolonged bisphosphonate therapy and its discontinuation on bone mineral density in post-menopausal osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1997;46(1):87-92.
49. van Grunsven PM, Dompeling E, van Schayck CP, Molema J, Folgering H, van Weel C. Treatment of mild asthma with inhaled corticosteroids: is discontinuation of therapy possible? *Family Med* 1996;28(1):46-51.



PHARMO Instituut  
Postbus 85222  
3508 AE Utrecht  
[pharmo@pharmo.nl](mailto:pharmo@pharmo.nl)  
tel. (030) 234 56 20