

# Therapietrouw van bisfosfonaten in combinatiepreparaten

*J.R.B.J. Brouwers, klinisch farmacoloog, Expertisecentrum voor Pharmacotherapie bij Ouderen, UMC Utrecht*

## INLEIDING

Therapietrouw van bisfosfonaten wordt in de literatuur als onvoldoende aangemerkt. In dit artikel worden verschillende methoden besproken om de terapietrouw te bevorderen. Eén van de methoden die relatief eenvoudig is uit te voeren, is de keuze van een combinatiepreparaat; een combinatiepreparaat geeft de patiënt een beter zicht op de ingenomen medicatie. Indien men een optimaal behandelresultaat wil krijgen, dienen alle effectieve methoden om de terapietrouw van bisfosfonaten te bevorderen in de praktijk te worden toegepast.

## THERAPIETROUW EN BISFOSFONATEN

De terapietrouw van bisfosfonaten in de dagelijkse praktijk is in vele systematische reviews beschreven en beoordeeld. In studies over het meten van terapietrouw worden vaak aflevergegevens van apotheken gebruikt of data uit declaratiegegevens van zorgverzekeraars. Ook de gebruikte terminologie is van belang. Therapietrouw wordt in de internationale literatuur weergegeven door de term 'adherence'. Dit wordt vertaald als terapietrouw in algemene zin en wordt gevat onder de verzamelterm 'compliance and persistence'. Persistent staat dan voor hoe lang de patiënt terapietrouw is, uitgedrukt in maanden of jaren. Uit de studies komt naar voren dat de terapietrouw van bisfosfonaten na één jaar soms maar 25-50% bedraagt.<sup>1-4</sup> Het zal duidelijk zijn dat het behandelresultaat – het verminderen van de incidentie op fracturen – dan niet wordt gehaald.

Een meta-analyse over de relatie terapietrouw en fractuurrisico laat duidelijk invloed van de terapietrouw op het behandelresultaat zien. Op basis van een absolute reductie in fractuurrisico na analyse van gegevens uit 27 studies bleek dat er een toename is van het fractuurpercentage van 30-40% bij onvoldoende terapietrouw.<sup>5</sup> De observatieperiode in deze studies bedroeg 104-159 weken. Bij langere follow-upperiodes voor controle op terapietrouw (tot 14 jaar) blijkt de kans op het optreden van een osteoporotische fractuur nog verder toe te nemen.<sup>6</sup> Er is dus alle reden om de terapietrouw te bevorderen.

## HOE IS THERAPIETROUW TE BEVORDEREN?

Goede en duidelijke informatie en het betrekken

van de patiënt in het keuzeproces zijn essentieel. Aspecten die voor een patiënt relevant zijn, worden door de zorgverleners soms onderschat. Het in eenvoudige taal toelichten van de patiënt-bijsluiter is noodzakelijk, mits dat bij de bisfosfonaten leidt tot een goede uitleg. Zo kunnen de (zeldzame) ernstige bijwerkingen (zoals 'het optreden van ernstige bijwerkingen op slokdarm' of 'necrose van de kaak') beter worden omschreven als dat het belangrijk is dat toediening nageleefd wordt om in algemene zin ernstige bijwerkingen te voorkomen. Dit geeft minder angst bij de patiënt. Een patiënt die na toelichting op de bijsluiter zijn angst uit, zal minder terapietrouw blijven en wellicht de pillen vanaf de start van de therapie al niet innemen. Een goede start is dus essentieel.

Initiatieven om de terapietrouw te ondersteunen blijken wisselend effectief. Een Nederlands observatieonderzoek om de patiënt na ziekenhuisopname voor een fractuur en een indicatie voor antiosteoporosemedicatie te vervolgen bleek effectief. In dit onderzoek werd na telefonisch contact over de medicatie elke 3 maanden tot een periode van 1 jaar duidelijk dat aandacht voor de geneesmiddelenname en het welzijn van de patiënt effectief zijn.<sup>7</sup> Echter, om terapietrouw bij ouderen (60+) te verbeteren, bleek in algemene zin dat technologische toepassingen weinig effectief waren. Apps, elektronische pillendoosjes, slimme telefoon's en sms'jes hebben slechts een beperkt effect.<sup>8</sup> In apothekerskringen zijn in Nederland een aantal initiatieven ontwikkeld die bij chronische therapie, waaronder bisfosfonaten, effectief lijken. De 'Medication Monitoring and Optimization' (MeMO)-methode berust op patiënttevredenheid, kosteneffectiviteit en effectiviteit. Het ongewenst stoppen van bisfosfonaten met toepassing van de MeMO-methode daalde na 1 jaar gebruik van 31,7 naar 16,1%.<sup>9</sup> Inmiddels is in Nederlandse apotheken een gerandomiseerd, gecontroleerd onderzoek in uitvoer waarin gekeken wordt naar de terapietrouw bij starters van bisfosfonaten bij toepassing van een telefonische counseling interventie door de apothekers (TelCIP-methode).<sup>10</sup> De input is ook gericht op sociodemografische factoren en het geloof van de patiënt in zijn/haar

medicatie. Men hoopt op die manier subgroepen te definiëren waarvan aannemelijk is dat ze wellicht nooit therapietrouw worden en dus dat een veel actievere inbreng van de zorgverlener onnodig is voor die groep.

Een nog weinig toegepaste methode is het bepalen van botturnovermarkers als hulpmiddel voor het meten van therapietrouw. Sommige patiënten zijn gevoelig als er een controle op hun therapietrouw wordt uitgevoerd. Het bepalen van serumCTX (botaafbraak) of PINP (botaanmaak) kan een objectief hulpmiddel zijn om de persistentie van inname van een bisfosfonaat te meten.<sup>11</sup> Deze methode zou meer toegepast kunnen worden bij patiënten die het prettig vinden een stok achter de deur te hebben om hun inname van het bisfosfonaat te bevorderen.

#### KAN THERAPIETROUW WORDEN BEVORDERD DOOR DE KEUZE VAN HET SOORT BISFOSFONAAT?

Onderzoek naar therapietrouwverschillen tussen het dagelijks, wekelijks of maandelijks geven van een bisfosfonaat laat zien dat de week- en maanddosering de voorkeur verdienen. Met behulp van gegevens uit een database met prescriptiegegevens van wekelijks of maandelijks voorgeschreven bisfosfonaten bleek in beide groepen na 1 jaar in de jaardosering voor ibandronaat 47,5% nog gebruiker en 30,4% van de bisfosfonaten die wekelijks werden toegediend. Na correctie voor storende factoren (confounders) bleek het verschil echter veel kleiner.<sup>12</sup> Een review waarin over een periode van 1970 tot 2009 verschillen in doseerfrequentie en therapietrouw werden geanalyseerd, liet duidelijke verschillen zien in therapietrouw tussen de eenmaal daagse en de weektoediening van een bisfosfonaat (stoppers na 6-12 maanden respectievelijk 18-22% versus 7%).<sup>13</sup> Data over maandtoediening (inbandronaat) waren tegenstrijdig. Data over zoledronaat geven wel een betere acceptatie door de patiënt aan, maar data over betere therapietrouw ontbreken. Dat de acceptatie bij de patiënt beter is, is te verklaren door het feit dat veel van de zoledronaatgebruikers, vanwege intolerantie voor orale preparaten, zijn omgezet op deze intraveneuze toedieningsvorm.

#### COMBINATIEPREPARATEN EN THERAPIE

Inmiddels zijn er vele combinatiepreparaten van bisfosfonaat met vitamine D, calcium + vitamine D en combinatieverpakkingen beschikbaar (bisfosfonaat + vit D + calcium). Het Geneesmiddelenbulletin heeft in 2007 een hoofdartikel gewijd aan de toepassing van combinatiepreparaten in de dagelijkse praktijk. De toetsing of een combinatiepreparaat noodzakelijk, zinvol of ongewenst is, wordt onder andere bepaald door therapietrouw

en gebruiksgemak, voorschrijfgemak en kosten/vergoedingen.<sup>14</sup> Combinaties van calcium en vitamine D worden op basis van de criteria in dit artikel als zinvol beschouwd. De in Nederland meest gebruikelijke combinaties bevatten 800-880 IE vitamine D met 500 of 1000 mg vrij calcium. Dit wordt volgens de huidige richtlijnen als een voldoende hoeveelheid en keuzemogelijkheid voor calcium en vitamine D beschouwd. Recent is in Nederland ook een combinatieverpakking van calcium 500 mg en 880 IE vitamine D beschikbaar met daarin een weekdosering van een omhulde tablet van 35 mg risedronaat (RiseCaD). Gelet op de REAL-studie zou deze combiverpakking mogelijk de voorkeur verdienen boven een therapiecombinatie met alendronaat.<sup>15</sup> In het bruisgranulaat van calcium/vitamine D zit verder citroenzuur. Na oplossen zal de calcium daarmee vrijkomen in de vorm van calciumcitraat. Calciumcitraat zou voordelen hebben omdat de absorptie van calcium dan minder afhankelijk is van zuur in de maag.<sup>16</sup>

#### CONCLUSIE

Therapietrouw bevorderen bij gebruik van bisfosfonaten vergt een systematische aanpak. Het hierboven beschreven MeMO-model (apothekers) en het eveneens in Nederland ontwikkelde follow-upmodel na ziekenhuisopname lijken effectief. Daarnaast zijn het geven van voorlichting aan de patiënt en het betrekken van de patiënt in het keuzeproces essentieel. De beschikbare combinatiepreparaten/verpakking voor orale bisfosfonaattherapie zijn een verbetering om de therapietrouw eenvoudig te bevorderen.

#### REFERENTIES

1. Gold DT, Safi W, Trinh H. Patient preference and adherence comparative US studies between two bisphosphonates, weekly risedronate and monthly ibandronate. *Curr ed es pin* 2006;22:2383-91.
2. Imaz I, Zegarra P, González-Enríquez J, et al. Poor bisphosphonate adherence for treatment of osteoporosis increases fracture risk: systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2010;21(11):1943-51.
3. Silverman SL, Schousboe JT, Gold DT. Oral bisphosphonate compliance and persistence: a matter of choice? *Osteoporos Int* 2011 Jan;22(1):21-6. doi: 10.1007/s00198-010-1274-6. Epub 2010 May 11.
4. Casula M, Catapano AL, Piccinelli R, et al. Assessment and potential determinants of compliance and persistence to antiosteoporosis therapy in Italy. *Am J Manag Care* 2014;20(5):e138-45.

5. Ross S, Samuels E, Gairy K, et al. A meta-analysis of osteoporotic fracture risk with medication non-adherence. *Value Health* 2011;14(4):571-81. doi: 10.1016/j.jval.2010.11.010. Epub 2011 Apr 30.
6. Sampalis JS, Adachi JD, Rampakakis E, et al. Long-term impact of adherence to oral bisphosphonates on osteoporotic fracture incidence. *J Bone Miner Res* 2012;27(1):202-10. doi: 10.1002/jbmr.
7. Eekman DA, Helden SH van, Huisman AM, et al. Optimizing fracture prevention: the fracture liaison service, an observational study *Osteoporos Int* 2014;25(2):701-9. doi: 10.1007/s00198-013-2481-8. Epub 2013 Sep 13.
8. Baltesen F. Apothekers FIP congres wensen goed onderzoek naar therapietrouw. *Pharm Weekbl* 2014;149(38):14-6.
9. Boven JF van, Stuurman-Bieze AG, Hiddink EG, et al. Medication monitoring and optimization: a targeted pharmacist program for effective and cost-effective improvement of chronic therapy adherence. *J Manag Care Pharm* 2014;20(8):786-92.
10. Kooy MJ, Geffen EC van, Heerdink ER, et al. Effects of a TELEphone Counselling Intervention by Pharmacist (TelCIP) on medication adherence, patient beliefs and satisfaction with information for patients starting treatment: study protocol for a cluster randomized controlled trial. *BMC Health Serv Res* 2014;14:219. doi: 10.1186/1472-6963-14-219.
11. Veer E van der. Botturnovermarkers als hulpmiddel voor meten therapietrouw bij bisfosfonaten. *MFM Praktijkgericht nascholing over Farmacotherapie* 2014 3; sept. 34-37.
12. Cotté FE, Fardellone P, Mercier F, et al. Adherence to monthly and weekly oral bisphosphonate in women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 2010;21(1):145-55. doi: 10.1007/s00198-009-0930-1. Epub 2009 May 21.
13. Lee S, Glendenning P, Inderjeeth CA. Efficacy, side effects and route of administration are more important than frequency of dosing of anti-osteoporosis treatments in determining patient adherence: a critical review of published articles from 1970 to 2009. *Osteoporos Int* 2011;22(3):741-53. doi: 10.1007/s00198-010-1335-x. Epub 2010 Jun 30.
14. Bijl D, Loenen AC van. Combinatiepreparaten in de dagelijkse praktijk. *Geneesmiddelenbulletin* 2007;12:125-131.
15. Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int* 2007;18:25-34.
16. Velde RY van der, Brouwers JRBj, Geusens P, Lems WF, Berg PW van den. Calcium and vitamine D supplementation: state of art for daily practice. *Food & Nutrition Res* 2014; epub 7 August 2014.

#### CORRESPONDENTIE

Prof. dr. J.R.B.J. Brouwers, klinisch farmacoloog  
 Expertisecentrum voor Pharmacotherapie bij  
 Ouderen, UMC Utrecht  
 www.ephor.nl  
 E-mail: jrjbrouwers@stbebo.nl