

Nederlandse en Engelse samenvatting proefschrift

**Heeft u uw medicijnen al ingenomen?
De effectiviteit van elektronische herinneringen**

**Have you taken your medication yet?
The effectiveness of electronic reminders**

Proefschrift

ter verkrijging van de graad van doctor aan Tilburg University,
op gezag van de rector magnificus, prof. dr. Ph. Eijlander,
in het openbaar te verdedigen ten overstaan van
een door het college voor promoties aangewezen commissie
in de aula van de Universiteit op woensdag 22 mei 2013 om 14.15 uur

door

Marcia Vervloet
geboren op 3 september 1979
te Dordrecht

Promotores : prof. dr. D.H. de Bakker, prof. dr. M.L. Bouvy
Copromotor : dr. ir. L. van Dijk

Samenvatting (summary in Dutch)

Introductie

Veel patiënten ervaren problemen in het gebruik van hun geneesmiddelen. Wanneer patiënten het afgesproken medicatie regime niet volgen, profiteren zij niet optimaal van hun behandeling. Dit heeft niet alleen gevolgen voor hun gezondheid, maar leidt ook tot hogere kosten in de gezondheidszorg. Therapieontrouw wordt dan ook wereldwijd erkend als een groot probleem. In de afgelopen decennia zijn veel interventies ontwikkeld om de therapietrouw te verbeteren, maar ook de meest effectieve interventies hadden vaak slechts een bescheiden effect. Dit kan het gevolg zijn van het feit dat interventies vaak niet 'op maat' zijn, dat wil zeggen dat zij onvoldoende aangepast zijn aan de behoeften van de patiënt. Patiënten kunnen verschillende redenen hebben voor het niet (goed) gebruiken van hun geneesmiddelen. Vaak worden twee typen therapieontrouw onderscheiden: 1) niet-intentionele therapieontrouw, ofwel ongepland gedrag zoals het vergeten van de medicatie; en 2) intentionele therapieontrouw, waarbij de patiënt bewust de medicatie overslaat. Ook zijn er verschillende fasen in het geneesmiddelgebruik waarin patiënten problemen kunnen ondervinden. Zo kunnen zij moeilijkheden hebben bij het starten met de medicatie, waardoor zij de start uitstellen of zelfs nooit beginnen. Ook kunnen zij problemen ervaren bij het uitvoeren van het regime, bijvoorbeeld in de timing van de inname. Tot slot kunnen patiënten ook beslissen om helemaal te stoppen met de medicatie zonder dit met hun zorgverlener te bespreken. De verschillende typen en fasen maken duidelijk dat het belangrijk is om interventies op maat aan te bieden. In het introductie hoofdstuk van dit proefschrift (**Hoofdstuk 1**) worden deze kwesties in meer detail besproken.

Innovatieve technologieën ter verbetering van de therapietrouw

In de zoektocht naar mogelijkheden om de therapietrouw te verbeteren kunnen innovatieve technologieën een rol spelen. Een voorbeeld hiervan is de inzet van elektronische herinneringen. Dit zijn automatisch gestuurde berichten (bijvoorbeeld via SMS) of geluid/lichtsignalen om patiënten te herinneren aan hun medicatie zonder persoonlijk contact tussen de patiënt en de zorgverlener. Dergelijke herinneringen worden steeds vaker ingezet in interventies die zich richten op therapietrouwverbetering. Een innovatieve oplossing die gebruik maakt van elektronische herinneringen is Real Time Medication Monitoring (RTMM). RTMM gebruikt een elektronisch

medicijndoosje waarmee de medicatie-inname (datum en tijdstip van opening van het doosje) wordt geregistreerd in real time op een centrale server. Vanwege deze real time registratie kan een gemiste dosering direct worden geïdentificeerd. Dit unieke kenmerk van RTMM biedt de mogelijkheid om alleen te interveniëren wanneer dat daadwerkelijk nodig is: een SMS-herinnering wordt alleen verstuurd als de patiënt de medicijndoos niet op tijd opent. RTMM kan ondersteuning bieden aan patiënten met een chronische ziekte die langdurig medicatie moeten gebruiken. Zo is voor type 2 diabetespatiënten een regelmatige medicatie-inname belangrijk om de bloedglucosewaarde binnen de juiste marges te houden. Desondanks is de therapietrouw aan orale antidiabetica niet optimaal. Het hoofddoel van dit proefschrift was het evalueren van de effecten van Real Time Medication Monitoring met SMS-herinneringen op de therapietrouw aan orale medicatie van diabetes type 2 patiënten met een suboptimale therapietrouw.

Effectiviteit van elektronische herinneringen

Hoofdstuk 2 beschrijft een systematische literatuurstudie naar het effect van elektronische herinneringen op de therapietrouw aan chronische medicatie. Een uitgebreide zoekactie is uitgevoerd in PubMed, Embase, PsycINFO, CINAHL en de Cochrane Central Register of Controlled Trials. Daarnaast zijn literatuurlijsten van relevante artikelen doorgenomen voor relevante referenties die niet uit de zoekactie volgden. Dertien gerandomiseerde, gecontroleerde studies (RCTs) voldeden aan de inclusiecriteria. Vier studies onderzochten het effect van SMS-herinneringen op de therapietrouw, zeven keken naar audiovisuele herinneringen (een geluid- of lichtsignaal) en twee evalueerden herinneringen via piepers. Uit de resultaten kwam naar voren dat elektronische herinneringen op de korte termijn effectief lijken te zijn. Acht van de tien studies, die patiënten gedurende zes maanden of korter volgden, rapporteerden significante verbeteringen in de therapietrouw. Vier van deze acht studies hadden een hoge methodologische kwaliteit. Vooral SMS-herinneringen lijken effectief op korte termijn. Er waren slechts drie studies die patiënten zes maanden of langer volgden; één hiervan vond een significant effect. Dit was een studie die gebruik maakte van SMS-herinneringen. Echter, geen van de studies volgden patiënten nadat de herinneringen gestopt waren. Daardoor zijn de lange termijn effecten van elektronische herinneringen op de therapietrouw nog onbekend.

Alle studies uit de review onderzochten elektronische herinneringen die werden gestuurd ongeacht of de patiënt de medicatie had ingenomen of niet. Dit kan leiden tot gewenning wat op termijn een verminderde effectiviteit tot gevolg kan hebben. Met RTMM worden patiënten alleen herinnerd als ze een dosering missen; er wordt geen SMS verstuurd als de medicatie op tijd wordt ingenomen. Dit kan gunstig zijn voor de effectiviteit van de herinneringen op de therapietrouw op lange termijn, omdat gewenning minder snel optreedt.

Opzet van een RCT om de effecten van RTMM te evalueren

Hoofdstuk 3 beschrijft het studieprotocol van het gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoek (RCT) dat is uitgevoerd om de effecten van RTMM met SMS-herinneringen op de therapietrouw te onderzoeken. De RCT had een voor- en nameting met twee interventiegroepen en een controlegroep. Patiënten werden op basis van toeval toegewezen aan één van de drie groepen. In beide interventiegroepen gebruikten patiënten het RTMM-systeem en werd hun medicatie-inname geregistreerd gedurende zes maanden. Patiënten in de eerste groep (de SMS-groep) kregen daarnaast SMS-herinneringen als zij hun medicatie niet op tijd innamen. Patiënten in de tweede groep (de niet-SMS-groep) werden alleen gemonitord. De controlegroep kreeg reguliere zorg. De selectie van patiënten was gebaseerd op aflevergegevens van de apotheek. Patiënten werden geïncludeerd als zij voldeden aan de volgende criteria: 1) minstens één jaar gebruik van orale diabetesmedicatie; 2) als naast de orale medicatie ook insuline werd gebruikt: minstens 6 maanden gebruik van insuline; 3) minder dan 80% van hun recepten voor orale diabetesmedicatie opgehaald bij de apotheek in het jaar voorafgaand aan de interventie; 4) 18 tot 65 jaar; 5) het laatste recept opgehaald in de twee maanden voorafgaand aan de interventie; 6) kennis van de Nederlandse taal; en 7) gebruik van een mobiele telefoon. De apotheek nodigde de patiënt uit om deel te nemen aan de studie. Tijdens het intakegesprek in de apotheek werd het RTMM-systeem aan de patiënt uitgelegd. Ook koos de patiënt samen met de apotheker één, twee of drie tijdsperiodes (gelijk aan het aantal doseringen per dag) waarbinnen de patiënt de medicatie zou innemen.

In totaal namen 161 patiënten met diabetes type 2 uit 40 apotheken verspreid over Nederland deel aan het onderzoek: 56 patiënten in de SMS-groep, 48 in de niet-SMS-groep en 57 in de controlegroep.

Korte en lange termijn effecten van RTMM

In hoofdstuk 4 en 5 zijn de effecten van RTMM op de therapietrouw beschreven. In **Hoofdstuk 4** is de therapietrouw, berekend op basis van afleverdata van de apotheek, van de twee interventiegroepen vergeleken met de controlegroep. De resultaten laten zien dat de inzet van RTMM met SMS-herinneringen de therapietrouw zowel op korte termijn (12 maanden) als lange termijn (24 maanden) verbetert. In de voormeting was de therapietrouw in de drie groepen vergelijkbaar. Echter, na 12 maanden (waarvan zes maanden met SMS-herinneringen) was de therapietrouw van patiënten die herinnerd waren significant hoger dan die van patiënten die reguliere zorg kregen (79.5% versus 64.5%). Bovendien was de therapietrouw in de SMS-groep na 12 maanden significant hoger dan in de voormeting (+16.3%). Patiënten die alleen gemonitord waren bereikten een therapietrouw van 73.1% na 12 maanden, maar dit percentage verschilde niet significant van dat van patiënten in de controlegroep. Na 24 maanden (18 maanden nadat de interventie was beëindigd) bleef de therapietrouw van patiënten die herinnerd waren op hetzelfde niveau en significant hoger dan dat van patiënten die reguliere zorg ontvingen (80.4% versus 68.4%). Dit in tegenstelling tot patiënten die alleen gemonitord waren: hun therapietrouw zakte na 24 maanden weer terug naar het niveau van de voormeting.

Effecten van SMS-herinneringen op de regelmaat van innemen

De regelmaat waarmee patiënten hun medicatie innamen (de timing van de inname) is onderzocht in **Hoofdstuk 5**. In zowel de SMS als de niet-SMS-groep werd de medicatie-inname van patiënten gedurende zes maanden geregistreerd met het RTMM-systeem. Door deze twee groepen met elkaar te vergelijken was het mogelijk het effect te bestuderen van de SMS-herinneringen op de regelmaat waarmee patiënten hun medicatie innemen. Patiënten die herinnerd werden namen significant meer doseringen binnen de afgesproken tijdsperiode(s) dan patiënten die niet werden herinnerd. Meer dan een derde van de doseringen waarvoor patiënten een SMS kregen, werd binnen een half uur nadat de SMS verstuurd was ingenomen. Hoewel patiënten in de SMS-groep minder doseringen misten dan patiënten in de niet-SMS-groep, was dit verschil niet significant. Geconcludeerd kan worden dat SMS-herinneringen de regelmaat waarmee patiënten hun medicatie innemen verbeterd.

Ervaringen van patiënten met RTMM

Hoofdstuk 5 beschrijft tevens de ervaringen die patiënten met RTMM hadden. Deze zijn geïnterviewd met behulp van een vragenlijst die aan het einde van de interventie aan de patiënten werd voorgelegd. Zeventig patiënten (34 in de SMS en 36 in de niet-SMS-groep) vulden de vragenlijst in. Patiënten die herinneringen kregen rapporteerden vaker zich beter bewust zijn van hun geneesmiddelgebruik en hun medicatie beter in te nemen door het RTMM-systeem dan patiënten die geen SMS kregen. Aan patiënten in de SMS-groep is ook gevraagd wat hun ervaringen waren met de SMS-herinneringen. Ongeveer driekwart gaf aan dat de SMS'jes hen helpen aan de medicatie te denken en een nog groter deel van de patiënten (83%) vindt het prettig te weten dat zij herinnerd worden indien ze hun medicatie vergeten in te nemen. Deze resultaten laten zien dat RTMM over het algemeen goed geaccepteerd werd en dat de SMS-herinneringen op prijs werden gesteld.

Onderbrekingen in dagelijkse routine hebben invloed op therapietrouw

De RTMM-data geven gedetailleerde informatie over elke medicatie-inname. Kenmerken van het inname-moment kunnen van invloed zijn op de variatie in therapietrouw. In **Hoofdstuk 6** is onderzocht welke kenmerken van het inname-moment en van de patiënt bijdragen aan de variatie in therapietrouw. Om te corrigeren voor de geneste structuur van de data (de inname-momenten binnen één patiënt zijn gecorreleerd) zijn multilevel analyses (MLA) uitgevoerd. Daarnaast kunnen de kenmerken van zowel het inname-moment als van de patiënt met MLA in één analyse worden meegenomen en kan de variatie tussen patiënten en binnen patiënten tegelijkertijd onderzocht worden. MLA is uitgevoerd voor alle 104 patiënten die het RTMM-systeem gebruikten. De resultaten laten zien dat tijd-gerelateerde aspecten, zoals de dag van de week, het moment van inname op de dag en of het (school)vakantie is of niet, een significante impact op de therapietrouw hebben. Patiënten nemen hun medicatie minder vaak op tijd in als het een inname betreft in de avond, het weekend of gedurende vakanties. Ook werden die innames vaker compleet gemist. Sociaal-demografische en klinische kenmerken van de patiënt lijken een minder belangrijke rol te spelen. Het medicatie regime (of patiënten een eenmaal, tweemaal of driemaal daags regime volgden) hangt wel significant samen met therapietrouw. Deze resultaten suggereren dat onderbrekingen in de dagelijkse routine van

patiënten een negatieve invloed hebben op de therapietrouw, zowel op de timing van de inname als op het helemaal niet innemen van de medicatie.

Ideeën van patiënten over hun geneesmiddelen en therapietrouw gemeten met drie verschillende methoden

In **Hoofdstuk 7** is onderzocht of de ideeën die patiënten hebben over hun geneesmiddelen samenhangen met drie verschillende therapietrouwmaten: 1) zelfgerapporteerde therapietrouw, 2) therapietrouw berekend op basis van aflevergegevens van de apotheek, 3) therapietrouw berekend op basis van elektronisch monitoring data (via RTMM). Ook is de correlatie tussen deze drie methoden onderzocht. De ideeën die patiënten hebben over hun geneesmiddelen zijn in kaart gebracht met de 'Beliefs about Medication Questionnaire' (BMQ). Zelfgerapporteerde therapietrouw is geïnventariseerd met de 'Medication Adherence Rating Scale' (MARS). Drieëntachtig patiënten die het RTMM-systeem gebruikten, vulden de BMQ en MARS in. Uit de resultaten bleek dat patiënten sterk de noodzaak van hun diabetesmedicatie inzien en dat zij zich noch veel noch weinig zorgen maakten over hun geneesmiddelen. Er is geen verband gevonden tussen de ideeën die patiënten hebben over hun geneesmiddelen en de drie therapietrouwmetingen. Ook bleek dat de verschillende therapietrouwmetingen slechts zwak of helemaal niet met elkaar correleerden. Dit gebrek aan (sterke) correlaties tussen de verschillende meetmethoden geeft het belang aan van het gebruik van meerdere methoden voor een nauwkeurige meting van therapietrouw.

Algemene discussie

In **Hoofdstuk 8** worden de belangrijkste bevindingen in dit proefschrift bediscussieerd. Ook worden methodologische overwegingen beschreven, aanbevelingen gedaan voor verder onderzoek en implicaties gegeven voor de klinische praktijk.

Therapietrouw is een niet alleen de verantwoordelijkheid van de patiënt, maar van het gehele gezondheidszorgsysteem. Het RTMM-systeem biedt zorgverleners een effectief hulpmiddel waarmee patiënten ondersteund kunnen worden in hun zelfmanagement, waarvan geneesmiddelengebruik een belangrijk aspect is. De implementatie van het RTMM-systeem in de dagelijkse praktijk bleek echter lastig, ondanks de relatief lage last die de interventie met zich meebrengt voor de zorgverlener. De inclusie van

patiënten in de studie bleek een obstakel. Hierbij leken zowel apotheekkenmerken (zoals tijd en moeite voor de apotheker) als patiëntkenmerken (zoals een taal barrière of de bereikbaarheid van patiënten) een rol te spelen. Mogelijk kan de implementatie van het RTMM-systeem bevorderd worden door het de verantwoordelijkheid te maken van het multidisciplinaire team van zorgverleners (zoals de (huis)arts, apotheker en diabetesverpleegkundige), die betrokken zijn bij de zorg voor diabetespatiënten.

Methodologische overwegingen

Een sterk punt van het onderzoek was dat de geëvalueerde interventie gericht was op die patiënten die het meest zouden kunnen profiteren van RTMM. Alleen therapieontrouwe patiënten (patiënten die minder dan 80% van hun diabetesmedicatie ophaalden bij de apotheek) werden geïncludeerd in het onderzoek. Daarnaast gebruikten deze patiënten minstens een jaar de diabetesmedicatie, dus zij ondervonden problemen bij het implementeren van het medicatie regime, bijvoorbeeld omdat zij de medicatie vergaten. Voor deze vorm en fase van therapieontrouw is RTMM het meest geschikt. Een ander sterk punt van het onderzoek was dat voor het evalueren van de effecten van RTMM op de therapietrouw gebruik gemaakt is van verschillende methoden om therapietrouw te meten. Geen van de therapietrouwmethoden kan beschouwd worden als de gouden standaard, dus een combinatie van verschillende methoden geeft een nauwkeurigere meting. Een beperking van onze studie is het kleine patiëntaantal. Hierdoor was het niet mogelijk om subgroepen van patiënten met elkaar te vergelijken om na te gaan welke patiënten het meest en welke het minst profiteren van RTMM. Een andere beperking is de afwezigheid van een groep patiënten die SMS-herinneringen ontvingen ongeacht of zij de medicatie al hadden ingenomen of niet. Dit had een directe vergelijking mogelijk gemaakt van de effecten van de 'op maat' gestuurde herinneringen met die van herinneringen die altijd verstuurd worden. De precieze toegevoegde waarde van het sturen van herinneringen alleen indien nodig kon hierdoor niet worden onderzocht.

Implicaties voor de klinische praktijk

Zorgverleners hebben met het RTMM-systeem een effectief hulpmiddel tot hun beschikking om patiënten, die problemen ondervinden in het gebruik van

hun geneesmiddelen als gevolg van vergeetachtigheid of onnauwkeurigheid in de timing van hun inname, te ondersteunen. Echter, de implementatie van het RTMM-systeem in de dagelijkse praktijk bleek lastig. Bij de zorg voor mensen met een chronische ziekte, zoals diabetes, zijn meerdere zorgverleners betrokken. Een goede samenwerking tussen deze zorgverleners en een goede afstemming over de rol die eenieder op zich neemt kan leiden tot een efficiëntere implementatie van het RTMM-systeem en van de zorg voor de diabetespatiënt in het algemeen.

Aanbevelingen voor verder onderzoek

Op basis van de resultaten van de studies beschreven in dit proefschrift kunnen een aantal aanbevelingen worden gegeven. Er is verder onderzoek nodig om de klinische impact van RTMM met SMS-herinneringen te onderzoeken evenals de kosteneffectiviteit van het systeem. Daarnaast zal het met een groter patiëntaantal mogelijk zijn om te onderzoeken welke patiënten het meest profiteren van RTMM, zodat de interventie verder toegespitst kan worden op de individuele patiënt. Tevens wordt aanbevolen om de vele andere mogelijkheden die RTMM biedt ter verbetering van de therapietrouw te onderzoeken. Voorbeelden hiervan zijn: het gebruik van de gedetailleerde medicatie-innameoverzichten die RTMM genereert in de communicatie tussen patiënt en zorgverlener, het linken van RTMM-data aan elektronische patiëntendossiers, en het gebruik van RTMM-data om te bepalen wanneer geïntervenieerd moet worden (ter preventie).

Conclusie

De inzet van elektronische herinneringen lijkt effectief voor het verbeteren van de therapietrouw aan chronische medicatie. Real Time Medication Monitoring, een systeem dat real-time registratie van de medicatie-inname van patiënten combineert met het sturen van SMS-herinneringen alleen als de patiënt de medicatie vergeet, verbetert de therapietrouw aan orale medicatie van diabetes type 2 patiënten, zowel op de korte als lange termijn. RTMM biedt zorgverleners een effectief hulpmiddel om patiënten te ondersteunen in hun geneesmiddelgebruik en zo hun zelfmanagement te versterken. Desalniettemin is verder onderzoek nodig om na te gaan hoe RTMM het beste geïmplementeerd kan worden en in hoeverre de overige mogelijkheden van RTMM de therapietrouw verder kunnen verbeteren.

Introduction

Many patients experience difficulties in adhering to their prescribed treatment. Poor rates of adherence are recognised worldwide as a major healthcare problem as they have been associated with poorer health outcomes as well as higher healthcare costs. Numerous interventions aimed at improving adherence have been developed, but even the most effective ones had only modest effects. This might result from interventions not being tailored to patients' needs. Patients can have different reasons for not adhering to their treatment. These reasons can be grouped into two types of non-adherence: unintentional non-adherence, referring to non-planned behaviour such as forgetting to take the medication, and intentional non-adherence, referring to an active decision of the patient not to take the medication. Furthermore, there are three different phases in which non-adherence can occur. First is the initiation of the treatment: patients might delay the start or not start at all. Second is the implementation of the regimen: patients might experience difficulties in both timing and taking the medication. The third is discontinuation of the treatment: patients might decide to stop taking their medication without consulting their healthcare professional. It has become clear that tailoring interventions to these patients' needs is most promising. The introductory chapter of this thesis (**Chapter 1**) further elaborates on these issues. It also describes the opportunities for technological developments in improving adherence.

Innovative technologies for improving medication adherence

One technological development is electronic reminders, i.e. medication reminders automatically sent to patients without any personal contact between patient and healthcare provider. Such reminders are increasingly being used in interventions aimed at improving adherence. An innovative approach that uses electronic reminding is Real Time Medication Monitoring (RTMM). RTMM uses an electronic medication dispenser with which patients' medication intake (the date and time of the dispenser opening) is registered in real time at a central server. Because of this real time registration a missed dose can be identified as it happens. This unique feature of RTMM provides the opportunity to send an SMS reminder only if patients miss a dose.

For type 2 diabetes patients, regular medication intake is important in keeping the blood glucose level in a range close to normal, thereby attaining glycaemic

control. Nevertheless, patients' adherence to oral antidiabetics is low.

The main aim of this thesis was to evaluate the effectiveness of Real Time Medication Monitoring combined with SMS reminding on adherence to oral medication in type 2 diabetes patients who have suboptimal adherence levels.

Effectiveness of electronic reminders

Chapter 2 presents a systematic literature review in which the findings of studies evaluating electronic reminders were summarised and evidence for the effectiveness of this type of reminding on patients' adherence to long-term therapy was synthesised. A comprehensive search was conducted in PubMed, Embase, PsycINFO, CINAHL and Cochrane Central Register of Controlled Trials and supplemented by manual searching of reference lists of relevant articles. A total of 13 randomised controlled trials met the inclusion criteria. Four studies evaluated the effect of SMS reminders on adherence, seven evaluated audiovisual reminders (a sound and/or light signal emitted) by electronic reminder devices and two evaluated reminder messages delivered to pagers. Best evidence synthesis revealed evidence for the short-term effectiveness of electronic reminders as significant improvements in adherence were found in eight (four with a high methodological quality, four with low quality) out of ten studies following patients for a period shorter than six months. Particularly SMS reminders appeared to be effective in improving adherence. Only three studies had followed patients for a period longer than six months. Of these three, one study using SMS reminders found significant effects on adherence. However, none of these studies had a follow-up after the reminding had stopped, thereby leaving long-term effects of electronic reminders unknown.

All studies included in the review evaluated reminders that were sent regardless of whether the patient had already taken the medication or not. This might lead to 'reminder fatigue' which can eventually lead to loss of effectiveness. With RTMM, patients are only reminded when they actually miss a dose. No reminder is sent when the medication is taken in time. This might be beneficial for the long-term effectiveness of RTMM on adherence.

Design of a randomised controlled trial to evaluate RTMM

Chapter 3 presents a detailed description of the design of the randomised

controlled trial (RCT) that was conducted to evaluate the effectiveness of RTMM in improving adherence. The RCT with pre- and post-test involved two intervention groups and one control group. Patients were randomly assigned to one of the three groups. In both intervention groups, patients used RTMM and had their medication use registered for six months. Patients in the first group (the SMS group) additionally received SMS reminders when they forgot their medication, while patients in the second group (the non-SMS group) were only monitored. The control group received usual care. Selection of patients was based on pharmacy data. Patients were included if they met all of the following inclusion criteria: 1) using oral antidiabetic medication for at least one year; 2) if insulin is used in combination with oral medication: using insulin for at least six months; 3) having a refill adherence of less than 80% (percentage of prescriptions filled at the pharmacy); 4) age between 18 and 65; 5) collected the last prescription for oral antidiabetics within two months prior to the intervention; 6) having knowledge of the Dutch language; 7) using a mobile phone. The patient's pharmacy invited the patient to participate in the study. During the intake at the pharmacy, patients were instructed on how to use the system and together with the pharmacist they agreed upon one, two or three time periods (according to their prescribed medication regimen) within which they would take the medication.

A total of 161 type 2 diabetes patients with suboptimal adherence levels from 40 pharmacies throughout the Netherlands participated in the trial: 56 patients in the SMS group, 48 in the non-SMS group, 57 in the control group.

Short-term and long-term effectiveness of RTMM

Chapters 4 and 5 investigated the effectiveness of the RTMM system in improving adherence. Comparison based on prescription refill rates (**Chapter 4**) showed that the RTMM system improved adherence both in the short term (12 months) and the long run (24 months). Mean refill adherence was comparable between the three groups at baseline. After 12 months (including six months of reminding), adherence of patients who had received reminders was significantly higher than that of patients who received usual care (79.5% versus 64.5%). In addition, their adherence was significantly higher than at baseline (+16.3%). Patients who had only been monitored with RTMM for six months reached a refill adherence of 73.1% after 12 months, but this

percentage did not significantly differ from that of patients receiving usual care. After 24 months (18 months after the reminding had stopped), the improved adherence of patients who had received reminders persisted and remained significantly higher than that of patients who received usual care (80.4% versus 68.4%). On the contrary, adherence of patients who had only been monitored was approaching baseline adherence level again.

Effect of SMS reminders on the regularity of intake

The timing of the intake, i.e. the precision with which patients adhere to their prescribed regimen, was investigated in **Chapter 5**. By comparing the medication intake registered with RTMM of patients in the SMS group with patients in the non-SMS group, the effect of the SMS reminders on the timing of the intake could be investigated. Patients who were reminded took significantly more doses within the agreed time window than patients who were not reminded. Over one third of the doses for which patients received a reminder was taken within a half hour after the SMS was sent, indicating the impact of the reminder. The percentage of missed doses did not significantly differ between the two groups, albeit patients who received reminders tended to miss fewer doses than patients who were only monitored. It could be concluded that the SMS reminders improved the regularity with which patients took their medication.

Patients' experiences with RTMM

Chapter 5 also describes patients' experiences with the system which were assessed with a written questionnaire at the end of the intervention period. A total of 70 patients (34 in the SMS group and 36 in the non-SMS group) completed the questionnaire. Patients who were reminded reported higher awareness of their medication use and more accurate intake of their medication since they started using RTMM than patients who were only monitored. Patients in the SMS group were also asked about their experiences with the SMS reminders. The majority of patients perceived the reminders as useful and as a support in their medication use. These results suggest that RTMM was well accepted by the majority of patients and that the SMS reminders were appreciated.

Interruptions in daily routine impact adherence

Chapter 6 describes the results of multilevel analyses (MLA) of the electronic monitoring data of 104 patients using RTMM (either with or without reminders) aiming to identify which characteristics are associated with variation in adherence. MLA allows for including characteristics of the individual intake moment and the patient in one analysis, thereby accurately estimating their association with adherence. In addition, both between and within patient variation can be examined simultaneously. The findings indicate that time-related aspects, i.e. day of the week, moment of intake during the day and school holidays, have a significant impact on patients' adherence. Intakes in the evening, during the weekend and holidays were less likely to occur within the agreed time period or even to occur at all. Patients' socio-demographic and clinical characteristics seem to play a minor role. Regimen characteristics, i.e. whether patients followed a once, twice or three times daily dose regimen, was significantly associated with adherence. It could be concluded that interruptions in patients' daily routine negatively impacts adherence, both the timing of the intake as well as whether the medication was taken at all.

Beliefs about medication and adherence measured with three methods

Chapter 7 investigated whether medication beliefs are associated with different measures of adherence: self-report, pharmacy refill records and electronic monitoring. In addition, the associations between these different adherence measurements were investigated. A total of 83 patients using the RTMM system (either with or without reminders) completed the Beliefs about Medication questionnaire (BMQ) and the Medication Adherence Rating Scale (MARS). The findings indicated that patients held strong beliefs in the necessity of their oral antidiabetic medication and had neither low nor high concerns about potential negative effects of the medication. No association was found between the beliefs and any of the three adherence measurements. In addition, the lack of (strong) correlations between the different adherence measures indicates the importance of using multiple adherence methods to maximise accuracy of the measurement.

General discussion

Finally, **Chapter 8** provides a discussion of the main findings in this thesis, as well as methodological considerations, recommendations for further research and clinical implications.

Nowadays, adherence is recognised as a responsibility of the whole healthcare system, not only of the patient. It was discussed how the RTMM system can provide healthcare professionals with an effective tool to support patients' medication management, thereby strengthening their self-management. The implementation of the RTMM system in daily busy practice, however, appeared to be challenging, despite the intervention placing a low burden on the healthcare professional. Inclusion of patients was an obstacle in which both pharmacy-related (e.g. the time and effort) as well as patient-related factors (e.g. unknown contact information and language barriers) played a role. The implementation of the RTMM system might be enhanced by the effort of a healthcare team comprised of different disciplines (e.g. physician, pharmacist, diabetes specialist nurse).

Methodological considerations

One strength of the RCT was the tailored approach. With our selection criteria, the intervention was aimed at patients who were non-adherent (having a refill adherence of less than 80%) and who used the medication for at least one year (having difficulties in the implementation phase). The intervention was thus tailored to those patients who could benefit most from an intervention such as RTMM. Since no method is the golden standard, the use of different methods to measure adherence and evaluate effects of the RTMM system, thereby maximising accuracy of the adherence assessment, is an important strength of our research as well. An important limitation of our study is the limited sample size, which prevented subgroup analyses to further unravel for which patients the RTMM system was most or least beneficial. Another limitation was the absence of a group of patients who used RTMM and received automated SMS reminders regardless of whether they had taken the medication or not. This would have allowed a direct comparison of the effect of our tailored reminders to that of automated reminders, to precisely examine the added value of sending reminders only when needed.

Clinical implications

With the RTMM system, healthcare professionals have an effective tool to support patients who experience problems with adhering to their prescribed treatment due to forgetfulness or inaccuracy with their timing. Nevertheless, implementation of the RTMM system in daily practice was challenging. For patients with a chronic illness, such as diabetes, multiple healthcare professionals are involved in the disease management, of which medication management is one aspect. Close collaboration of these professionals and agreement upon the role each of them will take on might contribute to an efficient implementation of the RTMM system and of disease management in general.

Recommendations for further research

Several recommendations can be given based on the findings of the studies described in this thesis. Further research is needed to investigate the clinical impact of RTMM as well as its cost-effectiveness. Furthermore, with a larger patient sample it will be possible to study for which patients RTMM is most beneficial, thereby further tailoring the intervention to the right patients. In addition, RTMM offers numerous other possibilities to further enhance adherence, which should be investigated. Examples are using the overview of medication use in the patient-provider communication, linking RTMM data to electronic health records, and using RTMM data to decide when to intervene (for prevention).

Conclusion

Electronic reminding appears to be an effective approach in improving patients' adherence to long-term therapy. Real Time Medication Monitoring, a system that combines real-time registration of patients' medication use with sending SMS reminders only if patients miss a dose, was proven to be effective in improving type 2 diabetes patients' adherence to oral antidiabetics in both the short term and the long run. This reminder system provides healthcare professionals with an effective tool to support patients with their medication management and as such, it can strengthen patients' self-management. Nonetheless, further research is needed to investigate how this intervention can best be implemented and to examine to what extent the other opportunities that RTMM provides can further enhance patients' adherence.